

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bugvi 5 mg/ml pulbere pentru dispersie perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține paclitaxel 100 mg legat de albumină sub formă de nanoparticule.

După reconstituire, fiecare ml de dispersie conține paclitaxel 5 mg legat de albumină sub formă de nanoparticule.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru dispersie perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la galbenă.

Dispersia reconstituită are un pH de 6-7,5 și o osmolaritate de 300-360 mOsm/kg.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Monoterapia cu Bugvi este indicată pentru tratamentul cancerului de sân metastatic la pacienți adulți la care tratamentul de primă linie pentru boala metastatică nu a fost eficace și pentru care tratamentul standard conținând antraciclina nu este indicat (vezi pct. 4.4).

Bugvi în asociere cu gemcitabina este indicat în tratamentul de primă linie la pacienți adulți cu adenocarcinom pancreatic metastatic.

Bugvi în asociere cu carboplatina este indicat în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici la pacienții adulți care nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală și/sau radioterapia cu potențial curativ.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Bugvi trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specialist oncolog, în unități specializate în administrarea medicamentelor citotoxice. Bugvi nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului.

#### Doze

##### Cancer de sân

Doza de Bugvi recomandată este de 260 mg/m<sup>2</sup>, administrată intravenos în decurs de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni.

*Ajustarea dozei în timpul tratamentului cancerului de sân*

La pacienții care prezintă neutropenie severă (număr de neutrofile < 500 celule/mm<sup>3</sup> timp de o săptămână sau mai mult) sau neuropatie senzorială severă în timpul tratamentului cu Bugvi, doza trebuie redusă la 220 mg/m<sup>2</sup> pentru administrările ulterioare. În urma reparației neutropeniei severe sau a neuropatiei senzoriale severe trebuie efectuată o nouă reducere a dozei, la 180 mg/m<sup>2</sup>. Bugvi nu trebuie administrat până când numărul de neutrofile nu revine la >1500 celule/mm<sup>3</sup>. Pentru neuropatia senzorială de Gradul 3, se întrerupe tratamentul până la revenirea la Gradul 1 sau 2, urmată de o reducere a dozei pentru toate administrările ulterioare.

#### Adenocarcinom pancreatic

Doza recomandată de Bugvi în asociere cu gemcitabină este de 125 mg/m<sup>2</sup>, administrată intravenos în decurs de 30 minute, în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile. Doza recomandată de gemcitabină, administrată în asociere, este de 1000 mg/m<sup>2</sup> administrată intravenos în decurs de 30 de minute, imediat după terminarea administrării Bugvi în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile.

#### *Ajustări ale dozei în timpul tratamentului pentru adenocarcinom pancreatic*

**Tabelul 1: Reducerea nivelului de dozare la pacienți cu adenocarcinom pancreatic**

Nivel de dozare	Doza de Bugvi (mg/m <sup>2</sup> )	Doza de gemcitabină (mg/m <sup>2</sup> )
Doza completă	125	1 000
Prima reducere a nivelului de dozare	100	800
A doua reducere a nivelului de dozare	75	600
Dacă este necesară reducerea suplimentară a nivelului de dozare	Se întrerupe tratamentul	Se întrerupe tratamentul

**Tabelul 2: Modificări ale dozei pentru neutropenie și/sau trombocitopenie la începutul unui interval sau în timpul unui interval la pacienți cu adenocarcinom pancreatic**

Ziua intervalului	Numărătoarea NAN (celule/mm <sup>3</sup> )		Număr de trombocite (celule/mm <sup>3</sup> )	Doza de Bugvi	Doza de gemcitabină
<b>Ziua 1</b>	< 1 500	SAU	< 100 000	Întârzierea administrării dozelor până la refacerea numărului	
<b>Ziua 8</b>	≥ 500 dar < 1 000	SAU	≥ 50 000 dar < 75 000	Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare	
	< 500	SAU	< 50 000	Oprirea administrării dozelor	
<b>Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 s-au administrat fără modificări:</b>					
<b>Ziua 15</b>	≥ 500 dar < 1 000	SAU	≥ 50 000 dar < 75 000	Se administrează tratament cu nivelul de dozare din ziua 8 și se continuă cu factori de creștere leucocitari (LEU) SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 8	
	< 500	SAU	< 50 000	Oprirea administrării dozelor	
<b>Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost reduse:</b>					
<b>Ziua 15</b>	≥ 1 000	ȘI	≥ 75 000	Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se administrează tratament cu aceleași	

Ziua intervalului	Numărătoarea NAN (celule/mm <sup>3</sup> )		Număr de trombocite (celule/mm <sup>3</sup> )	Doza de Bugvi	Doza de gemcitabină
				doze ca în ziua 8	
	≥ 500 dar < 1 000	SAU	≥ 50 000 dar < 75 000	Se administrează tratament cu aceleași niveluri de dozare ca în ziua 8 și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 8	
	< 500	SAU	< 50 000	Oprirea administrării dozelor	
<b>Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost întrerupte:</b>					
<b>Ziua 15</b>	≥ 1 000	ȘI	≥ 75 000	Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 1	
	≥ 500 dar < 1 000	SAU	≥ 50 000 dar < 75 000	Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 2 niveluri de dozare de la dozele din ziua 1	
	< 500	SAU	< 50 000	Oprirea administrării dozelor	

Abrevieri: NAN=număr absolut de neutrofile; LEU=leucocite

**Tabelul 3: Modificări ale dozelor pentru alte reacții adverse la medicament la pacienții cu adenocarcinom pancreatic**

Reacții adverse la medicament (RAM)	Doza de Bugvi	Doza de gemcitabină
<b>Neutropenie febrilă:</b> de gradul 3 sau 4	Se oprește administrarea dozelor până la dispariția febrei și NAN ≥ 1500; se reia la următorul nivel inferior de dozare <sup>a</sup>	
<b>Neuropatie perierică:</b> de gradul 3 sau 4	Se oprește administrarea dozei până când apare o ameliorare până la ≤ Gradul 1; se reia la următorul nivel inferior de dozare <sup>a</sup>	Se tratează cu aceeași doză
<b>Toxicitate cutanată:</b> de gradul 2 sau 3	Se reduce până la următorul nivel inferior de dozare <sup>a</sup> ; se întrerupe tratamentul dacă RAM persistă	
<b>Toxicitate gastrointestinală:</b> Mucozită de gradul 3 sau diaree	Se oprește administrarea dozei până când apare o ameliorare până la ≤ Gradul 1; se reia la următorul nivel inferior de dozare <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Vezi tabelul 1 pentru reducerile nivelurilor de dozare

***Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici:***

Doza recomandată de Bugvi este de 100 mg/m<sup>2</sup>, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe parcursul a 30 de minute în Zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 21 de zile. Doza recomandată de carboplatină este de ASC = 6 mg•min/ml numai în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile, administrarea

începând imediat după terminarea administrării de Bugvi.

*Ajustarea dozei în timpul tratamentului cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici:*

Bugvi nu trebuie să se administreze în Ziua 1 a unui ciclu până când numărul absolut de neutrofile (NAN) nu este  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup> și numărul de trombocite nu este  $\geq 100.000$  celule/mm<sup>3</sup>. Pentru fiecare doză săptămânală ulterioară de Bugvi, pacienții trebuie să aibă NAN  $\geq 500$  celule/mm<sup>3</sup> și trombocitele  $> 50.000$  celule/mm<sup>3</sup>; în caz contrar, administrarea dozei va fi oprită până la recuperarea valorilor. La recuperarea valorilor, administrarea dozei se va relua în săptămâna următoare, conform criteriilor din Tabelul 4. Doza ulterioară se va reduce numai în cazul în care criteriile din Tabelul 4 sunt întrunite.

**Tabelul 4: Reduceri ale dozelor pentru toxicități hematologice la pacienții cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici**

Toxicitate hematologică	Apariție	Doza de Bugvi (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Doza de carboplatină (ASC mg•min/ml) <sup>1</sup>
Nivel minim NAN <500/mm <sup>3</sup> cu febră neutropenică > 38 °C	Prima	75	4.5
SAU	A doua	50	3.0
Întârzierea următorului ciclu din cauza neutropeniei persistente <sup>2</sup> (Nivel minim NAN <1500/mm <sup>3</sup> )	A treia	Se întrerupe tratamentul	
SAU			
Nivel minim NAN <500/mm <sup>3</sup> timp de > 1 săptămână			
Nivel minim trombocite < 50 000/mm <sup>3</sup>	Prima	75	4.5
	A doua	Se întrerupe tratamentul	

<sup>1</sup> În Ziua 1 a ciclului de 21 zile, se reduce doza de Bugvi și carboplatină simultan. În Zilele 8 și 15 ale ciclului de 21 zile, se reduce doza de Bugvi; doza de carboplatină se reduce în ciclul următor.

<sup>2</sup> Maxim 7 zile după doza programată pentru Ziua 1 a ciclului următor.

Pentru toxicitatea cutanată de Gradul 2 sau 3, diareea de Gradul 3 sau mucozita de Gradul 3, se întrerupe tratamentul până la ameliorarea toxicității  $\leq$  Gradul 1, apoi se reîncepe tratamentul conform îndrumărilor din Tabelul 5. Pentru neuropatia periferică  $\geq$  Gradul 3, se oprește tratamentul până la rezolvarea la  $\leq$  Gradul 1. Tratamentul poate fi reluat la următorul nivel de doză inferior în ciclurile ulterioare, conform îndrumărilor din Tabelul 5. Pentru orice altă toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4, se întrerupe tratamentul până la ameliorarea toxicității  $\leq$  Gradul 2, apoi se reîncepe tratamentul conform îndrumărilor din Tabelul 5.

**Tabelul 5: Reduceri ale dozelor pentru toxicități non-hematologice la pacienții cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici**

Toxicitate non-hematologică	Apariție	Doza de Bugvi (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Doza de carboplatină (ASC mg•min/ml) <sup>1</sup>
Toxicitate cutanată de Gradul 2 sau 3	Prima	75	4.5
Diaree de Gradul 3	A doua	50	3.0
Mucozită de Gradul 3	A treia	Se întrerupe tratamentul	
Neuropatie periferică $\geq$ Gradul 3			
Orice altă toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4			
Toxicitate cutanată, diaree sau mucozită de Gradul 4	Prima	Se întrerupe tratamentul	

<sup>1</sup> În Ziua 1 a ciclului de 21 zile, se reduce doza de Bugvi și carboplatină simultan. În Zilele 8 și 15 ale ciclului de 21 zile, se reduce doza de Bugvi; doza de carboplatină se reduce în ciclul următor.

## Grupe speciale de pacienți

### *Insuficiență hepatică*

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valori ale bilirubinei totale  $> 1$  și  $\leq 1,5$  x LSN și ale aspartat aminotransferazei [AST]  $\leq 10$  x LSN), nu sunt necesare ajustări ale dozei, indiferent de indicația terapeutică. Tratamentul este similar cu cel al pacienților cu funcție hepatică normală.

Pentru pacienții cu cancer de sân metastatic și cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici și insuficiență hepatică moderată până la severă (valori ale bilirubinei totale  $> 1,5$  și  $\leq 5$  x LSN și AST  $\leq 10$  x LSN) se recomandă o scădere cu 20 % a dozei. Doza redusă poate fi apoi crescută până la doza pentru pacienții cu funcție hepatică normală, dacă pacientul tolerează tratamentul timp de cel puțin două cicluri (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pentru pacienții cu adenocarcinom pancreatic metastatic și insuficiență hepatică moderată până la severă, nu sunt disponibile date suficiente pentru a permite recomandări privind doza (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pentru pacienții cu valori ale bilirubinei totale  $> 5$  x LSN sau AST  $> 10$  x LSN, nu sunt disponibile date suficiente pentru a permite recomandări privind doza, indiferent de indicația terapeutică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### *Insuficiență renală*

Ajustarea dozei inițiale de Bugvi nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei estimat  $\geq 30$  și  $< 90$  ml/min). Nu sunt disponibile date suficiente pentru a recomanda modificări ale dozei de Bugvi la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal (clearance-ul creatininei estimat  $< 30$  ml/min). (vezi pct. 5.2).

### *Vârstnici*

La pacienții cu vârsta de 65 ani și peste nu se recomandă reduceri suplimentare ale dozelor, altele decât cele specifice tuturor pacienților.

Dintre cei 229 pacienți cărora li s-a administrat monoterapie cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule pentru cancerul de sân, în cadrul unui studiu randomizat, 13% aveau vârsta de cel puțin 65 ani și  $< 2\%$  aveau vârsta de 75 ani și peste. Nicio reacție toxică nu a apărut considerabil mai frecvent la pacienții cu vârsta de cel puțin 65 ani la care s-a administrat paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule. Cu toate acestea, o analiză ulterioară realizată la 981 de pacienți cărora li s-a administrat monoterapie cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule pentru cancerul de sân metastatic, dintre care 15% aveau vârsta  $\geq 65$  ani și 2% aveau vârsta  $\geq 75$  ani, a arătat o incidență mai ridicată a epistaxisului, diareei, deshidratării, epuizării și edemului periferic la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani.

Dintre cei 421 pacienți cu adenocarcinom pancreatic cărora li s-a administrat paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în asociere cu gemcitabină în cadrul unui studiu randomizat, 41% aveau vârsta de 65 ani și peste și 10% aveau vârsta de 75 ani și peste. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, cărora li s-a administrat paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și gemcitabină a existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse grave și a reacțiilor adverse care au determinat întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). Pacienții cu adenocarcinom pancreatic cu vârsta de 75 ani și peste trebuie evaluați cu atenție înainte ca tratamentul să fie luat în considerare (vezi pct. 4.4).

Dintre cei 514 pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici cărora li s-a administrat paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în asociere cu carboplatină în cadrul studiului randomizat, 31% aveau vârsta de 65 ani și peste și 3,5% aveau vârsta de 75 ani și peste. Evenimentele de mielosupresie, evenimentele de neuropatie periferică și artralgia au fost mai frecvente la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste, comparativ cu pacienții cu vârsta mai mică de 65 ani. Există o experiență limitată privind utilizarea de paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /carboplatină la pacienți cu vârsta de 75 ani și peste.

Modelul farmacocinetic/farmacodinamic utilizând date provenite de la 125 de pacienți cu tumori solide avansate indică faptul că pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani pot fi mai susceptibili să dezvolte neutropenie în cadrul primului ciclu de tratament.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Bugvi nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația de cancer de sân metastatic sau adenocarcinom pancreatic ori cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

#### Mod de administrare

Dispersia reconstituită de Bugvi se administrează pe cale intravenoasă utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru de 15  $\mu\text{m}$ . După administrare, se recomandă ca linia intravenoasă să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a asigura administrarea dozei complete.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Alăptarea (vezi pct. 4.6).
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile  $< 1500$  celule/ $\text{mm}^3$ .

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Bugvi este o formulare a paclitaxelului legat de albumină sub formă de nanoparticule care ar putea avea proprietăți farmacologice substanțial diferite față de alte forme farmaceutice ale paclitaxelului (vezi pct. 5.1 și 5.2). Bugvi nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului.

#### Hipersensibilitate

Au fost raportate rareori cazuri de reacții severe de hipersensibilitate, inclusiv evenimente foarte rare de reacții anafilactice cu consecințe letale. Dacă apare vreo reacție de hipersensibilitate, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat, trebuie inițiat tratamentul simptomatic, iar pacientului nu trebuie să i se reinițieze tratamentul cu paclitaxel.

#### Hematologie

Paclitaxelul legat de albumină sub formă de nanoparticule determină frecvent supresia măduvei osoase (în principal neutropenie). Neutropenia este dependentă de doză și reprezintă toxicitatea care limitează doza. În timpul tratamentului cu Bugvi trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de Bugvi până când neutrofilele nu revin la  $>1500$  celule/ $\text{mm}^3$ , iar trombocitele nu revin la  $>100000$  celule/ $\text{mm}^3$  (vezi pct. 4.2).

#### Neuropatie

Paclitaxelul legat de albumină sub formă de nanoparticule determină frecvent neuropatie senzitivă, deși apariția de simptome severe este mai puțin frecventă. În general, apariția neuropatiei senzitive de Gradul 1 sau 2 nu necesită reducerea dozei. Atunci când Bugvi este administrat în monoterapie, dacă apare neuropatie senzitivă de Gradul 3, tratamentul trebuie întrerupt până la revenirea la Gradul 1 sau 2, după care se recomandă reducerea dozei pentru toate administrările ulterioare de Bugvi (vezi pct. 4.2). Pentru administrarea asociată a Bugvi și a gemcitabinei, dacă apare neuropatie periferică de Gradul 3 sau peste, se întrerupe administrarea Bugvi; se continuă tratamentul cu gemcitabină în aceeași doză. Administrarea Bugvi se reia în doză scăzută când neuropatia periferică se ameliorează până la Gradul 0 sau 1 (vezi pct. 4.2). Pentru utilizarea de Bugvi în asociere cu carboplatină, dacă pacientul manifestă neuropatie periferică de Gradul 3 sau mai mare, tratamentul trebuie oprit până la ameliorarea acesteia la Gradul 0 sau 1, continuându-se cu o reducere a dozelor pentru toate cursurile ulterioare de tratament cu Bugvi și carboplatină (vezi pct. 4.2).

### Sepsis

Sepsisul a fost raportat cu o frecvență de 5% la pacienții cu sau fără neutropenie cărora li s-a administrat paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în asociere cu gemcitabină. Complicațiile cauzate de cancerul pancreatic subiacent, în special obstrucție biliară sau prezența unui stent biliar, au fost identificate drept factori care contribuie semnificativ la apariția sepsisului. Dacă pacientul devine febril (indiferent de numărul de neutrofile) se începe tratamentul cu antibiotice cu spectru larg. În cazul neutropeniei febrile, se oprește administrarea Bugvi și a gemcitabinei până când febra dispare și  $\text{NAN} \geq 1\ 500$  celule/ $\text{mm}^3$ , apoi se reia tratamentul la niveluri de dozare reduse (vezi pct. 4.2).

### Pneumonită

Pneumonita apare la 1% dintre pacienți, atunci când paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule este administrat în monoterapie și la 4% dintre pacienți, atunci când paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule se administrează în asociere cu gemcitabină. Se impune monitorizarea atentă a tuturor pacienților în vedere depistării semnelor și simptomelor de pneumonită. După excluderea etiologiei infecțioase și după efectuarea diagnosticului de pneumonită, se oprește permanent tratamentul cu Bugvi și gemcitabină și se începe imediat administrarea tratamentului adecvat și a măsurilor de susținere (vezi pct. 4.2).

### Insuficiență hepatică

Deoarece toxicitatea paclitaxelului poate fi crescută în prezența insuficienței hepatice, administrarea Bugvi la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie efectuată cu precauție. La pacienții cu insuficiență hepatică poate exista un risc mai mare de toxicitate, mai ales de tipul mielosupresiei, și la astfel de pacienți trebuie monitorizată atent dezvoltarea mielosupresiei profunde.

Bugvi nu este recomandat la pacienții cu valori ale bilirubinei totale  $>5$  x LSN sau AST  $>10$  x LSN). În plus, Bugvi nu este recomandat la pacienții cu adenocarcinom pancreatic metastatic care prezintă insuficiență hepatică moderată până la severă (valori ale bilirubinei totale  $> 1,5$  x LSN și AST  $\leq 10$  x LSN) (vezi pct. 5.2.).

### Cardiotoxicitate

În rândul persoanelor aflate în tratament cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule au fost raportate rare cazuri de insuficiență cardiacă congestivă și disfuncție ventriculară stângă. Majoritatea acestor persoane au fost anterior expuse la medicamente cardiotoxice cum sunt antraciclinele sau aveau antecedente patologice cardiace. Ca urmare, pacienții cărora li se administrează Bugvi trebuie monitorizați cu atenție de către medici în eventualitatea apariției de evenimente cardiace.

### Metastaze la nivelul SNC

Eficacitatea și siguranța paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule la pacienții cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC) nu a fost stabilită. În general, metastazele la nivelul SNC nu sunt bine controlate de chimioterapia sistemică.

### Simptome gastro-intestinale

Dacă pacienții manifestă greață, vărsături și diaree după administrarea Bugvi, pot fi tratați cu medicamente antiemetice și antidiareice utilizate în mod obișnuit.

### Tulburări oculare

La pacienții tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule, s-a raportat edem macular cistoid (EM cistoid). Pacienții care prezintă afectarea acuității vizuale trebuie să efectueze prompt un examen oftalmologic complet. În cazul în care se diagnostichează EM cistoid, trebuie întrerupt tratamentul cu Bugvi și trebuie inițiat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.8).

### Pacienți cu vârsta de 75 ani și peste

La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, nu a fost demonstrat niciun beneficiu al tratamentului asociat cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și gemcitabină în comparație cu monoterapia cu gemcitabină. La pacienții foarte vârstnici ( $\geq 75$  ani), cărora li s-a administrat paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și gemcitabină, a existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse

grave și a reacțiilor adverse care au dus la întreruperea tratamentului, inclusiv reacții toxice hematologice, neuropatie periferică, scăderea apetitului alimentar și deshidratare. Pacienții cu adenocarcinom pancreatic cu vârsta de 75 ani și peste trebuie evaluați cu atenție în ceea ce privește capacitatea acestora de a tolera administrarea Bugvi în asociere cu gemcitabină, acordându-se o atenție specială statusului de performanță, comorbidităților și riscului crescut de infecții (vezi pct. 4.2 și 4.8).

#### Altele

Cu toate că sunt disponibile date limitate, nu a fost demonstrat niciun beneficiu clar în ceea ce privește supraviețuirea globală prelungită la pacienții cu adenocarcinom pancreatic, care au concentrații normale ale CA 19-9 înainte de începerea tratamentului cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și gemcitabină (vezi pct. 5.1).

Erlotinib nu trebuie administrat concomitent cu paclitaxel în asociere cu gemcitabină (vezi pct. 4.5).

#### Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml de soluție reconstituită, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Metabolizarea paclitaxelului este catalizată parțial de izoenzimele citocromului P450, CYP2C8 și CYP3A4 (vezi pct. 5.2). Prin urmare, în absența unui studiu farmacocinetic privind interacțiunea medicament-medicament, administrarea paclitaxelului concomitent cu medicamente despre care se știe că inhibă CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu ketoconazol și alte antimicotice imidazolice, eritromicină, fluoxetină, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidină, ritonavir, saquinavir, indinavir și nelfinavir) se va face cu prudență deoarece toxicitatea paclitaxelului poate fi crescută din cauza unei expuneri mai mari la paclitaxel. Nu este recomandată administrarea paclitaxelului concomitent cu medicamente despre care se știe că stimulează CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină, efavirenz, nevirapină) deoarece eficacitatea poate fi compromisă din cauza unei expuneri mai mici la paclitaxel.

Paclitaxelul și gemcitabina nu au o cale metabolică comună. Eliminarea paclitaxelului este determinată în principal prin metabolizare mediată de CYP2C8 și CYP3A4 urmată de excreție biliară, în timp ce gemcitabina este inactivată prin citidin deaminază urmată de excreție urinară. Interacțiunile farmacocinetice între paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și gemcitabină nu au fost evaluate la om.

S-a efectuat un studiu farmacocinetic privind paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și carboplatina în indicația de cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici. Nu au existat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic între paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și carboplatină.

Bugvi este indicat în monoterapie pentru tratamentul cancerului de sân, în asociere cu gemcitabină pentru tratamentul adenocarcinomului pancreatic sau în asociere cu carboplatina pentru tratamentul cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici (vezi pct. 4.1). Bugvi nu trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente anticanceroase.

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu paclitaxel și până la 1 lună după tratament. Pacienților de sex masculin tratați cu paclitaxel li se recomandă să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și să evite să conceapă un copil în timpul



tratamentului și până la 6 luni după tratament.

#### Sarcina

Datele privind utilizarea paclitaxelului în timpul sarcinii la femei sunt foarte limitate. Se suspectează că paclitaxelul determină defecte congenitale grave când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu paclitaxel. Paclitaxel nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente, cu excepția cazului în care starea clinică a mamei impune tratament cu paclitaxel.

#### Alăptarea

Paclitaxelul și/sau metaboliții săi au fost excretați în laptele șobolanilor în perioada de lactație (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă paclitaxelul se excretă în laptele uman. Din cauza posibilității apariției de reacții adverse grave la sugarii alăptați la sân, paclitaxel este contraindicat în timpul alăptării. Alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului.

#### Fertilitate

Paclitaxelul legat de albumină sub formă de nanoparticule a determinat infertilitate la șobolanii masculi (vezi pct. 5.3). Pe baza constatărilor rezultate din studii la animale, fertilitatea masculină și feminină pot fi compromise. Pacienții de sex masculin trebuie să ceară sfatul în privința conservării spermei, anterior tratamentului, datorită posibilității de apariție a infertilității ireversibile determinate de tratamentul cu paclitaxel.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Paclitaxel are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Paclitaxel poate determina reacții adverse, cum ar fi oboseala (foarte frecvent) și amețeli (frecvent), care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă și să nu folosească utilaje dacă se simt oboseți sau amețiți.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente, semnificative din punct de vedere clinic, asociate cu administrarea paclitaxelului legat de albumină sub formă de nanoparticule, au fost neutropenie, neuropatie periferică, artralgie/mialgie și tulburări gastro-intestinale.

#### Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Tabelul 6 prezintă reacțiile adverse asociate cu administrarea de paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în monoterapie, în orice doză, pentru orice indicație, în studii clinice (N = 789), paclitaxel în asociere cu gemcitabină pentru adenocarcinomul pancreatic dintr-un studiu clinic de fază III (N = 421), paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în asociere cu carboplatină pentru cancerul pulmonar non-microcelular dintr-un studiu clinic de fază III (N = 514) și din utilizarea după punerea pe piață.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

### **Tabelul 6: Reacții adverse raportate în asociere cu paclitaxel**

	Monoterapie (N=789)	Tratament în asociere cu gemcitabină (N =421)	Tratament în asociere cu carboplatină (N = 514)
<b>Infecții și infestări</b>			
Frecvente	Infecții, infecții ale tractului urinar, foliculită, infecții ale căilor respiratorii superioare, candidoză, sinuzită	Sepsis, pneumonie, candidoză orală.	Pneumonie, bronșită, infecții ale căilor respiratorii superioare, infecții ale tractului urinar.
Mai puțin frecvente	Sepsis <sup>1</sup> , sepsis neutropenic <sup>1</sup> , pneumonie, candidoză orală, rinofaringită, celulită, herpes simplex, infecții virale, herpes zoster, infecții micotice, infecții legate de cateter, infecție la locul injectării		Sepsis, candidoză orală.
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>			
Mai puțin frecvente	Necroză tumorală, dureri metastatice.		
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>			
Foarte frecvente	Supresie a măduvei osoase, neutropenie, trombocitopenie, anemie, leucopenie, limfopenie.	Neutropenie, trombocitopenie, anemie.	Neutropenie <sup>3</sup> , trombocitopenie <sup>3</sup> , anemie <sup>3</sup> , leucopenie <sup>3</sup> .
Frecvente	Neutropenie febrilă	Pancitopenie	Neutropenie febrilă, limfopenie.
Mai puțin frecvente		Purpură trombotică trombocitopenică	Pancitopenie.
Rare	Panctopenie.		
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate.		Hipersensibilitate la medicament, hipersensibilitate
Rare	Hipersensibilitate severă <sup>1</sup> .		
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
Foarte frecvente	Anorexie.	Deshidratare, scădere a apetitului alimentar, hipopotasemie.	Scădere a apetitului alimentar
Frecvente	Deshidratare, scădere a apetitului alimentar, hipopotasemie.		Deshidratare.
Mai puțin frecvente	Hipofosfatemie, retenție hidrică, hipoalbuminemie, polidipsie, hiperglicemie, hipocalcemie, hipoglicemie, hiponatremie		
Cu frecvență necunoscută	Sindrom de liză tumorală <sup>1</sup> .		
<b>Tulburări psihice</b>			
Foarte frecvente		Depresie, insomnie.	

	<b>Monoterapie (N=789)</b>	<b>Tratament în asociere cu gemcitabină (N =421)</b>	<b>Tratament în asociere cu carboplatină (N = 514)</b>
Frecvente	Depresie, insomnie, anxietate.	Anxietate.	Insomnie.
Mai puțin frecvente	Stare de neliniște.		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Foarte frecvente	Neuropatie periferică, neuropatie, hipoestezie, parestezie.	Neuropatie periferică, amețeală, cefalee, disgeuzie	Neuropatie periferică.
Frecvente	Neuropatie senzorială periferică, amețeală, neuropatie motorie periferică, ataxie, cefalee, tulburări senzoriale, somnolență, disgeuzie.		Amețeală, cefalee, disgeuzie.
Mai puțin frecvente	Polineuropatie, areflexie, sincopă, amețeală posturală, dischinezie, hiporeflexie, nevralgie, durere neuropatică, tremor, deficit senzorial	Paralizia nervului VII.	
Cu frecvență necunoscută	Paralizie multiplă a nervilor cranieni <sup>1</sup> .		
<b>Tulburări oculare</b>			
Frecvente	Vedere încețoșată, lacrimație crescută, xeroftalmie, keratoconjunctivită sicca, madaroză.	Lacrimație crescută	Vedere încețoșată.
Mai puțin frecvente	Reducere a acuității vizuale, vedere anormală, iritație oculară, dureri oculare, conjunctivită, tulburări ale vederii, prurit ocular, cheratită.	Edem macular cistoid.	
Rare	Edem macular cistoid.		
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			
Frecvente	Vertij		
Mai puțin frecvente	Tinitus, otalgie		
<b>Tulburări cardiace</b>			
Frecvente	Aritmie, tahicardie, tahicardie supraventriculară	Insuficiență cardiacă congestivă, tahicardie.	
Rare	Stop cardiac, insuficiență cardiacă congestivă, disfuncție ventriculară stângă, bloc atrioventricular <sup>1</sup> , bradicardie.		
<b>Tulburări vasculare</b>			
Frecvente	Hipertensiune arterială, edem limfatic, hiperemie facială,	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială.	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială.

	<b>Monoterapie (N=789)</b>	<b>Tratament în asociere cu gemcitabină (N =421)</b>	<b>Tratament în asociere cu carboplatină (N = 514)</b>
	bufeuri.		
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, extremități reci.	Hiperemie facială.	Hiperemie facială.
Rare	Tromboză.		
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Foarte frecvente		Dispnee, epistaxis, tuse	Dispnee.
Frecvente	Pneumonie interstițială <sup>2</sup> , dispnee, epistaxis, dureri faringolaringeale, tuse, rinită, rinoree	Pneumonită, congestie nazală.	Hemoptizie, epistaxis, tuse.
Mai puțin frecvente	Embolie pulmonară, tromboembolie pulmonară, efuziune pleurală, dispnee la efort, congestie a sinusurilor, diminuare a zgomotelor respiratorii, tuse productivă, rinită alergică, răgușeală, congestie nazală, uscăciune nazală, wheezing.	Uscăciune a gâtului, uscăciune nazală.	Pneumonită.
Cu frecvență necunoscută	Pareză a corzilor vocale <sup>1</sup> .		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
Foarte frecvente	Diaree, vărsături, greață, constipație, stomatită.	Diaree, vărsături, greață, constipație, dureri abdominale, durere în etajul abdominal superior.	Diaree, vărsături, greață, constipație.
Frecvente	Boală de reflux gastro-esofagian, dispepsie, dureri abdominale, distensie abdominală, durere în etajul abdominal superior, hipoestezie orală.	Obstrucție intestinală, colită, stomatită, xerostomie.	Stomatită, dispepsie, disfagie, dureri abdominale.
Mai puțin frecvente	Hemoragie rectală, disfagie, flatulență, glosodinie, xerostomie, dureri gingivale, scaune moi, esofagită, dureri în etajul abdominal inferior, ulcerații bucale, dureri bucale.		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
Frecvente		Colangită	Hiperbilirubinemie.
Mai puțin frecvente	Hepatomegalie		
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Foarte frecvente	Alopecie, erupții cutanate	Alopecie, erupții cutanate.	Alopecie, erupții cutanate.

	<b>Monoterapie (N=789)</b>	<b>Tratament în asociere cu gemcitabină (N =421)</b>	<b>Tratament în asociere cu carboplatină (N = 514)</b>
Frecvente	Prurit, xerodermie, afecțiuni ale unghiilor, eritem, pigmentare/modificări de culoare a unghiilor, hiperpigmentare a pielii, onicoliză, modificări la nivelul unghiilor	Prurit, xerodermie, afecțiuni ale unghiilor.	Prurit, afecțiuni ale unghiilor.
Mai puțin frecvente	Reacție de fotosensibilitate, urticarie, durere cutanată, prurit generalizat, erupție cutanată pruriginoasă, afecțiuni cutanate, tulburări de pigmentație, hiperhidroză, onicomadeză, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, dermatită, transpirație nocturnă, erupție cutanată maculo-papulară, vitiligo, hipotricoză, sensibilitate la baza unghiilor, jenă la nivelul unghiilor, erupție cutanată maculară, erupție cutanată papulară, leziuni cutanate, umflarea feței.		Exfoliere a pielii, dermatită alergică, urticarie.
Foarte rare	Sindrom Stevens-Johnson <sup>1</sup> , necroliză epidermică toxică <sup>1</sup> .		
Cu frecvență necunoscută	Sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară <sup>1,4</sup> , sclerodermie <sup>1</sup> .		
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Foarte frecvente	Artralgie, mialgie.	Artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților.	Artralgie, mialgie.
Frecvente	Dureri de spate, durere la nivelul extremităților, dureri ale oaselor, crampe musculare, dureri la nivelul membrelor.	Slăbiciune musculară, dureri ale oaselor.	Dureri de spate, durere la nivelul extremităților, dureri musculo-scheletice.
Mai puțin frecvente	Durere la nivelul peretelui toracic, slăbiciune musculară, durere cervicală, dureri inghinale, spasme musculare, dureri musculo-scheletice, durere în flanc, disconfort la nivelul membrelor, slăbiciune musculară.		
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
Frecvente		Insuficiență renală acută.	
Mai puțin frecvente	Hematurie, disurie, polakiurie, nicturie, poliurie, incontinență	Sindrom hemolitic uremic.	

	<b>Monoterapie (N=789)</b>	<b>Tratament în asociere cu gemcitabină (N =421)</b>	<b>Tratament în asociere cu carboplatină (N = 514)</b>
	urinară.		
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>			
Mai puțin frecvente	Mastodinie.		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Foarte frecvente	Epuizare, astenie, pirexie.	Epuizare, astenie, pirexie, edem periferic, frisoane.	Epuizare, astenie, edem periferic.
Frecvente	Stare generală de rău, letargie, slăbiciune, edem periferic, inflamare a mucoaselor, durere, frisoane, edem, status de performanță deteriorat, dureri toracice, afecțiuni asemănătoare gripei, hiperpirexie.	Reacție la locul perfuziei.	Pirexie, dureri toracice.
Mai puțin frecvente	Disconfort toracic, mers normal, inflamație, reacție la locul injectării.		Inflamație a mucoaselor, extravazare la locul perfuziei, inflamație la locul perfuziei, erupție cutanată la locul perfuziei.
Rare	Extravazare.		
<b>Investigații diagnostice</b>			
Foarte frecvente		Scădere în greutate, creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei.	
Frecvente	Scădere în greutate, creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, scădere a hematocritului, scăderea numărului de hematii, creștere a temperaturii corporale, creștere a valorilor sanguine ale gama-glutamilttransferazei, creștere a valorilor sanguine ale fosfatazei alcaline.	Creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a bilirubinei sanguine, creștere a creatininemiei.	Scădere în greutate, creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, creștere a valorilor sanguine ale fosfatazei alcaline.
Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială, creștere în greutate, creștere a valorilor sanguine ale lactat dehidrogenazei, creștere a creatininemiei, creștere a glicemiei, creștere a valorilor sanguine ale fosforului, scădere a potasemiei, creștere a bilirubinemiei.		
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			

	<b>Monoterapie (N=789)</b>	<b>Tratament în asociere cu gemcitabină (N =421)</b>	<b>Tratament în asociere cu carboplatină (N = 514)</b>
Mai puțin frecvente	Contuzii.		
Rare	Fenomenul de inflamație acută la timp îndelungat după radioterapie, pneumonită de iradiere.		

<sup>1</sup> După cum s-a raportat în cadrul urmăririi ulterioare punerii pe piață a paclitaxelului legat de albumină sub formă de nanoparticule.

<sup>2</sup> Frecvența de apariție a pneumonitei se calculează pe baza datelor grupate provenite de la 1310 pacienți în studiile clinice, cărora li s-a administrat paclitaxelul legat de albumină sub formă de nanoparticule în monoterapie pentru cancer de sân și pentru alte indicații.

<sup>3</sup> Pe baza evaluărilor de laborator: grad maxim de mielosupresie (grupul tratat).

<sup>4</sup> La unii pacienți expuși anterior la capecitabină.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Acest punct cuprinde reacțiile adverse cele mai frecvente și mai relevante din punct de vedere clinic, raportate la paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule.

Reacțiile adverse au fost evaluate la 229 pacienți cu cancer de sân metastatic cărora li s-a administrat tratament cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule 260 mg/m<sup>2</sup> o dată la trei săptămâni, în cadrul unui studiu clinic pivot de fază III (paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în monoterapie).

Reacțiile adverse au fost evaluate la 421 pacienți cu cancer pancreatic metastatic cărora li s-a administrat tratament cu paclitaxel în asociere cu gemcitabină (Paclitaxel 125 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu gemcitabină în doză de 1000 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile) și la 402 pacienți tratați cu gemcitabină în monoterapie, cărora li s-a administrat tratament sistemic de primă linie pentru adenocarcinomul pancreatic metastatic (paclitaxel/gemcitabină).

Reacțiile adverse au fost evaluate la 514 pacienți cu cancer pulmonar non-microcelular cărora li s-a administrat tratament cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în asociere cu carboplatină (paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule 100mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 21 de zile în asociere cu carboplatină în ziua 1 a fiecărui ciclu) în cadrul studiului clinic de fază III, randomizat, controlat (paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /carboplatină). Toxicitatea la taxan raportată de către pacient a fost evaluată utilizând 4 subscale ale Evaluării funcționale a terapiei pentru cancer (FACT) – chestionarul referitor la taxan. Utilizând analiza cu măsurători repetate, rezultatele a 3 din 4 subscale (neuropatie periferică, durere la nivelul mâinilor/picioarelor și auz) au fost în favoarea tratamentului cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și carboplatină ( $p \leq 0,002$ ). În cazul celeilalte subscale (edem), nu a existat nicio diferență între grupurile de tratament.

#### Infecții și infestări

##### *Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /gemcitabină*

Sepsisul a fost raportat cu o frecvență de 5% la pacienții cu sau fără neutropenie, cărora li s-a administrat paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în asociere cu gemcitabină în cadrul unui studiu privind adenocarcinomul pancreatic. Dintre cele 22 de cazuri de sepsis raportate la pacienți tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în asociere cu gemcitabină, 5 au avut evoluție letală. Complicațiile cauzate de cancerul pancreatic subiacent, în special obstrucția biliară sau prezența unui stent biliar, au fost identificate drept factori semnificativi care contribuie la apariția sepsisului. Dacă pacientul devine febril (indiferent de numărul de neutrofile) se inițiază tratamentul cu antibiotice cu spectru larg. În cazul neutropeniei febrile, se oprește administrarea Bugvi și a gemcitabinei până când febra dispare și NAN  $\geq 1500$  celule /mm<sup>3</sup>, apoi se reia tratamentul la niveluri de doză reduse (vezi pct.

4.2).

#### Tulburări hematologice și limfatice

##### *Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în monoterapie – cancer de sân metastatic*

La pacienții cu cancer de sân metastatic, neutropenia a fost cea mai însemnată reacție toxică hematologică (raportată la 79% dintre pacienți) și a fost rapid reversibilă și dependentă de doză; leucopenia a fost raportată la 71% dintre pacienți. Neutropenia de gradul 4 ( $< 500$  celule / $\text{mm}^3$ ) a apărut la 9% dintre pacienții tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule. Neutropenia febrilă a apărut la patru pacienți tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule. Anemia (Hb  $< 10$  g/dl) a fost constatată la 46% dintre pacienții tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și a fost severă (Hb  $< 8$  g/dl) în trei cazuri. Limfopenia a fost constatată la 45% dintre pacienți.

##### *Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /gemcitabină*

Tabelul 7 prezintă frecvența și severitatea modificărilor hematologice detectate de laborator, la pacienții tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în asociere cu gemcitabină sau cu gemcitabină.

**Tabelul 7: Modificări hematologice detectate de laborator în studiul privind adenocarcinomul pancreatic**

	Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule (125 mg/m <sup>2</sup> )/gemcitabină		Gemcitabină	
	Gradele 1-4 (%)	Gradele 3-4 (%)	Gradele 1-4 (%)	Gradele 3-4 (%)
Anemie <sup>a,b</sup>	97	13	96	12
Neutropenie <sup>a,b</sup>	73	38	58	27
Trombocitopenie <sup>a,b</sup>	74	13	70	9

<sup>a</sup> 405 pacienți evaluați în grupul tratat cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule

<sup>b</sup> 388 pacienți evaluați în grupul tratat cu gemcitabină

<sup>c</sup> 404 pacienți evaluați în grupul tratat cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule / gemcitabină

##### *Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /carboplatină*

Anemia și trombocitopenia au fost raportate mai frecvent în grupul de tratament cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și carboplatină decât în grupul de tratament paclitaxel și carboplatină (54% comparativ cu 28% și, respectiv, 45% comparativ cu 27%).

#### Tulburări ale sistemului nervos

##### *Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în monoterapie – cancer de sân metastatic*

În general, frecvența și severitatea neurotoxicității au fost dependente de doză la pacienții cărora li s-a administrat paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule. Neuropatia periferică (în principal neuropatie senzorială de gradul 1 sau 2) a fost constatată la 68% dintre pacienții tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule, 10% fiind cazuri de gradul 3 și niciun caz de gradul 4.

##### *Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /gemcitabină*

Pentru pacienții tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în asociere cu gemcitabină, timpul median până la prima apariție a neuropatiei periferice de Gradul 3 a fost de 140 zile. Timpul median până la o ameliorare cu cel puțin 1 grad a fost de 21 zile, iar timpul median până la ameliorare de la neuropatia periferică de Gradul 3 până la gradul 0 sau 1 a fost de 29 zile. Dintre pacienții la care s-a întrerupt tratamentul din cauza neuropatiei periferice, 44% (31/70 pacienți) au putut relua administrarea paclitaxel în doză redusă. Niciunul dintre pacienții tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în asociere cu gemcitabină nu a prezentat neuropatie periferică de Gradul 4.

##### *Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /carboplatină*

La pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de



nanoparticule și carboplatină, timpul median până la prima apariție a neuropatiei periferice de Gradul 3 legate de tratament a fost de 121 de zile, iar timpul median până la ameliorarea de la neuropatia periferică de Gradul 3 legată de tratament la Gradul 1 a fost de 38 de zile. Niciun pacient tratat cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și carboplatină nu a manifestat neuropatie periferică de Gradul 4.

#### Tulburări oculare

În timpul supravegherii după punerea pe piață au existat, rareori, raportări cu privire la reducerea acuității vizuale din cauza edemului macular cistoid în timpul tratamentului cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule (vezi pct. 4.4).

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

##### *Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /gemcitabină*

Pneumonita a fost raportată la 4% dintre pacienți atunci când paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule se administrează în asociere cu gemcitabină. Dintre cele 17 cazuri de pneumonită raportate la pacienți tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în asociere cu gemcitabină, 2 au avut evoluție letală. Se impune monitorizarea atentă a tuturor pacienților în vederea depistării semnelor și simptomelor de pneumonită. După excluderea etiologiei infecțioase și după efectuarea diagnosticului de pneumonită, se oprește permanent tratamentul cu Bugvi și gemcitabină și se începe imediat administrarea tratamentului adecvat și a măsurilor de susținere (vezi pct. 4.2).

#### Tulburări gastro-intestinale

*Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în monoterapie - cancer de sân metastatic*  
Greața a apărut la 29% dintre pacienți, iar diareea, la 25% dintre pacienți.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în monoterapie - cancer de sân metastatic*  
Alopecia a fost observată la > 80% dintre pacienții tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule. Majoritatea cazurilor de alopecie au apărut la mai puțin de o lună după inițierea tratamentului cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule. La majoritatea pacienților care prezintă alopecie, este de așteptat o cădere pronunțată a părului ( $\geq 50\%$ ).

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

*Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în monoterapie - cancer de sân metastatic*  
Artralgia a apărut la 32% dintre pacienții tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și a fost severă în 6% din cazuri. Mialgia a apărut la 24% dintre pacienții tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și a fost severă în 7% din cazuri. Simptomele au fost, de obicei, trecătoare, au apărut de obicei la trei zile după administrarea de paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și au dispărut în interval de o săptămână.

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

*Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în monoterapie - cancer de sân metastatic*  
Astenia/oboseala a fost raportată la 40% dintre pacienți.

#### Copii și adolescenți

Studiul a cuprins 106 pacienți, dintre care 104 au fost pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și sub 18 ani (vezi pct. 5.1). Fiecare pacient a prezentat cel puțin 1 reacție adversă. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost neutropenia, anemia, leucopenia și febra cu valori ridicate. Reacțiile adverse grave raportate la mai mult de 2 pacienți au fost febră cu valori ridicate, dorsalgie, edem periferic și vărsături. Nu au fost identificate semnale de siguranță noi la numărul limitat de pacienți copii și adolescenți tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule și profilul de siguranță a fost similar cu cel înregistrat la adulți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu paclitaxel. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție. Tratamentul trebuie îndreptat către principalele reacții toxice anticipate, care sunt supresia măduvei osoase, mucozita și neuropatia periferică.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alcaloizi din plante și alte produse naturale, taxani, codul ATC: L01CD01

#### Mecanism de acțiune

Paclitaxel este un medicament antimicrotubulic care stimulează gruparea microtubulilor din dimerii de tubulină și stabilizează microtubulii, împiedicând depolimerizarea. Această stabilitate determină inhibarea reorganizării dinamice normale a rețelei de microtubuli, esențială pentru funcțiile celulare vitale din interfază și mitoză. În plus, paclitaxelul induce formarea de mănunchiuri sau „grămezi” anormale de microtubuli pe tot parcursul ciclului celular și multiple ochiuri de rețea de microtubuli în timpul mitozei.

Bugvi conține nanoparticule de paclitaxel - albumină serică umană cu dimensiuni de aproximativ 130 nm, în care paclitaxel este prezent în stare amorfă, necristalină. După administrarea intravenoasă, nanoparticulele se disociază rapid în complexe solubile de paclitaxel legat de albumină, cu dimensiuni de aproximativ 10 nm. Se știe că albumina mediază transitoza caveolară endotelială a constituenților plasmatici, iar studiile in vitro au demonstrat că prezența albuminei în paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule îmbunătățește transportul paclitaxelului prin celulele endoteliale. S-a avansat ipoteza că acest transport caveolar trans-endotelial îmbunătățit este mediat de receptorul de albumină gp-60 și că în zona tumorii există o acumulare crescută de paclitaxel datorat proteinei acide secretate, bogată în cisteină (secreted protein acidic rich in cysteine (SPARC)), cu rol de legare a albuminei.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Cancer mamar

Sunt disponibile date de la 106 pacienți acumulate din două studii deschise, cu un singur braț de tratament și de la 454 pacienți tratați într-un studiu comparativ randomizat de fază III care susțin utilizarea paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în cancerul de sân metastatic. Aceste informații sunt prezentate mai jos.

##### *Studii deschise, cu un singur braț de tratament*

Într-un studiu, paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule a fost administrat ca perfuzie cu durată de 30 de minute în doză de 175 mg /m<sup>2</sup> la 43 de pacienți cu cancer de sân metastatic. Al doilea studiu clinic a utilizat o doză de 300 mg /m<sup>2</sup> ca perfuzie cu durată de 30 de minute la 63 pacienți cu cancer mamar metastatic. Pacienții au fost tratați fără medicație anterioară cu steroizi sau susținere planificată cu G-CSF. Ciclurile au fost administrate la intervale de 3 săptămâni. Ratele de răspuns la totalul pacienților au fost de 39,5% (ÎI 95%: 24,9% – 54,2%) și respectiv 47,6% (ÎI 95%: 35,3% – 60,0%). Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost de 5,3 luni (175 mg/m<sup>2</sup>; 95 % ÎI: 4.6-6.2 luni) și 6.1 luni (300 mg/m<sup>2</sup>; 95 % ÎI: 4.2-9.8 luni).

### Studiu comparativ randomizat

Acest studiu clinic multicentric a inclus pacienți cu cancer de sân metastatic, care au fost tratați o dată la 3 săptămâni cu paclitaxel în monoterapie, fie ca paclitaxel pe bază de solvent, 175 mg/m<sup>2</sup> administrat ca perfuzie cu durată de 3 ore, cu medicație prealabilă pentru a împiedica hipersensibilitatea (N = 225), fie ca paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule 260 mg/m<sup>2</sup> administrat ca perfuzie cu durată de 30 de minute, fără medicație prealabilă (N = 229).

Șaizeci și patru la sută dintre pacienți aveau statusul de performanță deteriorat (ECOG 1 sau 2) la intrarea în studiu; 79% aveau metastaze viscerale, iar 76% aveau >3 zone cu metastaze. Paisprezece la sută dintre pacienți nu beneficiaseră de chimioterapie anterioară; 27% beneficiaseră de chimioterapie doar ca adjuvant, 40% doar în contextul metastatic, iar 19% atât în contextul metastatic, cât și ca adjuvant. Cincizeci și nouă la sută au beneficiat de medicamentul de studiu ca tratament de a doua intenție sau mai mult. Șaptezeci și șapte la sută dintre pacienți fuseseră expuși anterior la antraciline.

Rezultatele pentru rata de răspuns global și intervalul de timp până la progresia bolii precum și durata de supraviețuire fără progresie a bolii și supraviețuirea pentru pacienții la care se administrează tratament > decât cel de primă intenție, sunt indicate mai jos.

**Tabel 8: Rezultate pentru rata de răspuns global, valoarea mediană a intervalului de timp până la progresia bolii și a supraviețuirii fără progresie a bolii, după cum au fost evaluate de investigator**

Parametru de eficacitate	Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule (260 mg/m <sup>2</sup> )	Paclitaxel pe bază de solvent (175 mg/m <sup>2</sup> )	Valoare p
<i>Rată de răspuns [ÎI 95%] (%)</i>			
> Tratament de primă intenție	26.5 [18.98, 34.05] (n = 132)	13.2 [7.54, 18.93] (n = 136)	0.006 <sup>a</sup>
<i>* Valoarea mediană a intervalului de timp până la progresia bolii [ÎI 95%] (săptămâni)</i>			
> Tratament de primă intenție	20.9 [15.7, 25.9] (n = 131)	16.1 [15.0, 19.3] (n = 135)	0.011 <sup>b</sup>
<i>* Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie bolii [ÎI 95%] (săptămâni)</i>			
> Tratament de primă intenție	20.6 [15.6, 25.9] (n = 131)	16.1 [15.0, 18.3] (n = 135)	0.010 <sup>b</sup>
<i>* Supraviețuire [ÎI 95%] (săptămâni)</i>			
> Tratament de primă intenție	56.4 [45.1, 76.9] (n = 131)	46.7 [39.0, 55.3] (n = 136)	0.020 <sup>b</sup>

\* Aceste date se bazează pe Raportul de studiu clinic: CA012-0 Adendă datată finală (23 martie 2005)

<sup>a</sup> Test chi-pătrat

<sup>b</sup> Test logaritmic

Două sute douăzeci și nouă de pacienți tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în studiul clinic controlat randomizat au fost evaluați în privința siguranței. Neurotoxicitatea la paclitaxel a fost evaluată prin ameliorarea cu un grad pentru pacienți care suferă de neuropatie periferică de Gradul 3 oricând în timpul tratamentului. Evoluția naturală a neuropatiei periferice datorată toxicității cumulative a paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule după >6 cursuri de tratament, de a se remite la valorile inițiale, nu a fost evaluată și rămâne necunoscută.

### Adenocarcinom pancreatic

S-a efectuat un studiu multicentric, multinațional, randomizat, deschis, la care au participat 861 pacienți, cu scopul de a compara administrarea în asociere paclitaxel legat de albumină sub formă de

nanoparticule /gemcitabină față de monoterapia cu gemcitabină ca primă linie de tratament la pacienți cu adenocarcinom pancreatic metastatic. Pacienților (N = 431) li s-a administrat paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 30-40 minute, în doză de 125 mg/m<sup>2</sup> urmat de gemcitabină sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 30-40 minute în doză de 1000 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile. În grupul de tratament comparator, s-a administrat pacienților (N = 430) monoterapie cu gemcitabină, în conformitate cu doza și schema de tratament recomandate. Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii sau apariția unor efecte toxice inacceptabile. Dintre cei 431 pacienți cu adenocarcinom pancreatic care au fost repartizați randomizat pentru a li se administra paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în asociere cu gemcitabină, majoritatea (93%) erau de rasă albă, 4% de rasă neagră și 2% erau asiatici. 16% au avut un status de performanță Karnofsky (SPK) de 100; 42% au avut un SPK de 90, 35% au avut un SPK de 80, 7% au avut un SPK de 70 și < 1% dintre pacienți au avut SPK sub 70. Pacienții cu risc cardiovascular mare, cu antecedente de arteriopatie periferică și/sau cu tulburări ale țesutului conjunctiv și/sau cu boală pulmonară interstițială au fost excluși din studiu.

Pacienților li s-a administrat tratament pe o durată mediană de timp de 3,9 luni în grupul cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule/gemcitabină și 2,8 luni în grupul cu gemcitabină. 32% dintre pacienții din grupul cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /gemcitabină comparativ cu 15% dintre pacienții din grupul cu gemcitabină au primit tratament timp de 6 luni sau peste. Pentru populația tratată, intensitatea relativă mediană a dozei de gemcitabină a fost de 75% în grupul cu administrare în asociere paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /gemcitabină și de 85% în grupul cu administrare de gemcitabină. Intensitatea relativă mediană a dozei de paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule a fost de 81%. O doză cumulativă mediană mai mare de gemcitabină a fost administrată în grupul cu administrare în asociere paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule/gemcitabină (11400 mg/m<sup>2</sup>) comparativ cu grupul cu administrare de gemcitabină (9000 mg/m<sup>2</sup>).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală (SG). Criteriile cheie finale de evaluare au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) și rata de răspuns global (RRG), ambele evaluate printr-o analiză independentă, centrală, în regim orb din punct de vedere al radiologiilor, utilizând ghidurile RECIST (Versiunea 1.0).

**Tabel 9: Rezultate privind eficacitatea provenite din studiul randomizat la pacienți cu adenocarcinom pancreatic (Populație cu intenție de tratament)**

	<b>Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule (125 mg/m<sup>2</sup>)/gemcitabină (N=431)</b>	<b>Gemcitabină (N=430)</b>
<b>Supraviețuire globală</b>		
Număr de decese (%)	333 (77)	359 (83)
Supraviețuire mediană globală, luni (Î 95%)	<b>8.5</b> (7.89, 9.53)	<b>6.7</b> (6.01, 7.23)
IR <sub>A+G/G</sub> (Î 95%) <sup>a</sup>	0.72 (0.617, 0.835)	
valoare p <sup>b</sup>	< 0.0001	
Rata de supraviețuire % (Î 95%) la		
1 an	35 % (29.7, 39.5)	22 % (18.1, 26.7)
2 ani	9 % (6.2, 13.1)	4 % (2.3, 7.2)
Supraviețuirea globală 75-a percentilă (luni)	14.8	11.4
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>		
Deces sau progresie, n (%)	277 (64)	265 (62)

	<b>Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule (125 mg/m<sup>2</sup>)/gemcitabină (N=431)</b>	<b>Gemcitabină (N=430)</b>
Supraviețuirea mediană fără progresie (ÎÎ 95%)	<b>5.5</b> (4.47, 5.95)	<b>3.7</b> (3.61, 4.04)
IR <sub>A+G/G</sub> (95% ÎÎ) <sup>a</sup>	0.69 (0.581, 0.821)	
valoare p <sup>b</sup>	< 0.0001	
<b>Rata de răspuns global</b>		
Răspunsul global confirmat complet sau parțial, n (%)	<b>99</b> (23)	<b>31</b> (7)
95 % ÎÎ	19.1, 27.2	5.0, 10.1
p <sub>A+G/pG</sub> (95 % ÎÎ)	3.19 (2.178, 4.662)	
valoare p (testul chi-pătrat)	< 0.0001	

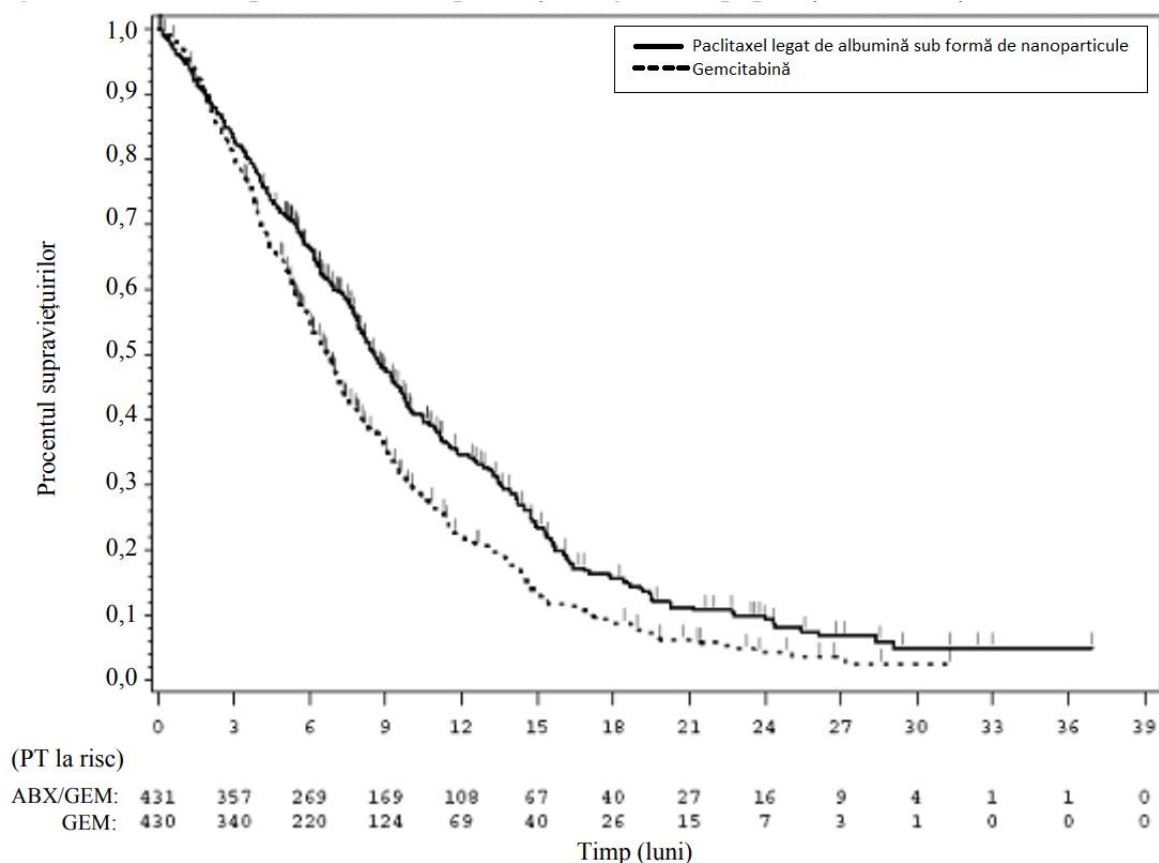
ÎÎ = interval de încredere, IR<sub>A+G/G</sub> = indice de risc pentru paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule + gemcitabină/gemcitabină, p<sub>A+G/pG</sub> = rată de răspuns raportul paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule + gemcitabină/gemcitabină

<sup>a</sup> modelul de risc proporțional Cox

<sup>b</sup> testul log-rank stratificat, stratificat în funcție de regiune geografică (America de Nord față de celelalte regiuni), SPK (70 - 80 față de 90 -100) și prezența metastazelor hepatice (da față de nu).

A existat o ameliorare a SG, semnificativă din punct de vedere statistic, pentru pacienții cărora li s-a administrat tratament cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /gemcitabină față de monoterapia cu gemcitabină, cu o creștere mediană a SG de 1,8 luni, o reducere globală a riscului de deces cu 28%, ameliorarea supraviețuirii la 1 an cu 59% și ameliorarea ratelor de supraviețuire la 2 ani cu 125%.

**Figura 1: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (populația cu intenție de tratament)**



Efectele tratamentului asupra SG au favorizat grupul cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /gemcitabină în majoritatea subgrupurilor pre-specificate (incluzând sexul, SPK, regiunea geografică, localizarea principală a cancerului pancreatic, stadiul în momentul diagnostic, prezența metastazelor hepatice, prezența carcinomatozei peritoneale, procedură Whipple efectuată anterior, prezența unui stent biliar la momentul inițial, prezența metastazelor pulmonare și numărul locurilor cu metastaze). Pentru pacienții cu vârsta  $\geq 75$  ani din grupurile cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /gemcitabină și gemcitabină, indicele de risc (IR) privind supraviețuirea a fost de 1,08 (ÎI 95% 0,653; 1,797). Pentru pacienții cu concentrații normale ale CA 19-9 la momentul inițial, IR privind supraviețuirea a fost de 1,07 (ÎI 95% 0,692; 1,661).

A existat o ameliorare semnificativă statistic a SFPB la pacienții tratați cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /gemcitabină comparativ cu monoterapia cu gemcitabină, cu o creștere a SFPB mediane de 1,8 luni.

#### Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

S-a efectuat un studiu multicentric, randomizat, în regim deschis, la 1052 de pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici în Stadiul IIIb/IV. Studiul a comparat paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în asociere cu carboplatină cu paclitaxelul pe bază de solvent în asociere cu carboplatină, pentru tratamentul de primă linie la pacienții cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat. Peste 99% din pacienți aveau un status de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group [Grupul Estic de Cooperare în Oncologie]) de 0 sau 1. Pacienții cu neuropatie preexistentă de Gradul  $\geq 2$  sau factori de risc medical gravi, care implicau orice organ sau sistem major, au fost excluși. Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule a fost administrat pacienților (N = 521) sub forma unei perfuzii intravenoase pe parcursul a 30 de minute, la o doză de 100 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 21 de zile, fără nicio medicație pe bază de steroizi administrată în prealabil și fără profilaxie cu factori de stimulare a coloniilor granulocitare. Începând imediat după terminarea administrării de paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule, carboplatina a fost administrată intravenos, la o doză de ASC = 6 mg•min/ml, numai în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile. Paclitaxelul pe bază de solvent a fost administrat pacienților (N = 531) la o doză de 200 mg/m<sup>2</sup> sub forma unei perfuzii intravenoase pe parcursul a 3 ore, cu medicația standard administrată

în prealabil, fiind urmat imediat de carboplatină, administrată intravenos la  $ASC = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ . Fiecare medicament a fost administrat în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile. În ambele grupuri de studiu, tratamentul a fost administrat până la progresia bolii sau până la manifestarea unei toxicități inacceptabile. Pacienților li s-a administrat un număr median de 6 cicluri de tratament, în ambele grupuri de studiu.

Criteriul de evaluare primar privind eficacitatea a fost rata de răspuns global, definită drept procentajul de pacienți care au obținut un răspuns complet sau un răspuns parțial confirmat obiectiv, pe baza unei evaluări independente, în regim orb, efectuate la nivel central utilizând RECIST (Version 1.0). Pacienții din grupul cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /carboplatină au prezentat o rată de răspuns global semnificativ mai mare, comparativ cu pacienții din grupul de control: 33% comparativ cu 25%,  $p = 0,005$  (Tabelul 10). S-a înregistrat o diferență semnificativă privind rata de răspuns global în cadrul grupului cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule/carboplatină comparativ cu grupul de control, la pacienții cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici cu histologie scuamoasă ( $N=450$ , 41% comparativ cu 24%,  $p<0,001$ ); cu toate acestea, diferența menționată nu s-a tradus într-o diferență în ceea ce privește SFP sau SG. Nu a existat nicio diferență între grupurile de tratament în ceea ce privește RSG la pacienții cu histologie nescuamoasă ( $N=602$ , 26% comparativ cu 25%,  $p=0,808$ ).

**Tabel 10: Rata de răspuns global în cadrul studiului randomizat privind cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici (populația cu intenție de tratament)**

Parametru de eficacitate	Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule (100 $\text{mg/m}^2$ /săptămână) + carboplatină (N=521)	Paclitaxel pe bază de solvent (200 $\text{mg/m}^2$ o dată la 3 săptămâni) + carboplatină (N=531)
<b>Rata de răspuns global (evaluare independentă)</b>		
Răspuns global complet sau parțial confirmat, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
Î 95 % (%)	28.6, 36.7	21.2, 28.5
$p_A/p_T$ (Î 95.1 %)	1.313 (1.082, 1.593)	
Valoare p <sup>a</sup>	0.005	

Î = interval de încredere;  $IR_{AT}$  = indice de risc pentru paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /carboplatină față de paclitaxel pe bază de solvent/carboplatină;  $p_A/p_T$  = rată de răspuns raportul paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /carboplatină față de paclitaxel pe bază de solvent/carboplatină.

<sup>a</sup> Valoarea p se bazează pe un test chi-pătrat.

Între cele două grupuri de tratament, nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii (conform evaluării efectuate de radiologul în regim orb) și supraviețuirea globală. O analiză de non-inferioritate pentru SFP și SG, cu o marjă de non-inferioritate specificată în prealabil de 15%. Criteriul de non-inferioritate a fost întrunit atât pentru SFP, cât și pentru SG, limita superioară a intervalului de încredere de 95% pentru indicii de risc asociați fiind mai mică de 1,176 (Tabelul 11)

**Tabelul 11: Analizele de non-inferioritate cu privire la supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală care s-au efectuat în cadrul studiului randomizat privind cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici (populația cu intenție de tratament)**

Parametru de eficacitate	Paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule (100 mg/m <sup>2</sup> /săptămână) + carboplatină (N=521)	Paclitaxel pe bază de solvent (200 mg/m <sup>2</sup> o dată la 3 săptămâni) + carboplatină (N=531)
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii <sup>a</sup> (evaluare independentă)</b>		
Deces sau progresie, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
SFP mediană (Î 95%) (luni)	6.8 (5.7, 7.7)	6.5 (5.7, 6.9)
IR <sub>A/T</sub> (Î 95 %)	0.949 (0.830, 1.086)	
<b>Supraviețuirea globală</b>		
Număr de decese, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
SG mediană (Î 95%) (luni)	12.1 (10.8, 12.9)	11.2 (10.3, 12.6)
IR <sub>A/T</sub> (Î 95.1 %)	0.922 (0.797, 1.066)	

Î = interval de încredere; IR<sub>A/T</sub> = indice de risc pentru paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /carboplatină față de paclitaxel pe bază de solvent/carboplatină; p<sub>A</sub>/p<sub>T</sub> = rată de răspuns raportul paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule /carboplatină față de paclitaxel pe bază de solvent/carboplatină.

<sup>a</sup> Conform considerațiilor metodologice ale EMA privind criteriul de evaluare SFP, nu s-au utilizat observațiile lipsă sau inițierea unei noi terapii ulterioare pentru cenzurarea datelor.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la pacienții copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Studiul ABI-007-PST-001, un studiu de Fază 1/2, multicentric, în regim deschis, de stabilire a dozelor, pentru evaluarea siguranței, tolerabilității și eficacității preliminare a administrării săptămânale de paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule la pacienți copii și adolescenți cu tumori solide recurente sau refractare, a inclus un număr total de 106 pacienți cu vârsta cuprinsă între ≥ 6 luni și ≤ 24 de ani.

Porțiunea de Fază 1 a studiului a inclus un număr total de 64 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și sub 18 ani și a stabilit că doza maximă tolerată (DMT) este de 240 mg/m<sup>2</sup>, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe o durată de 30 de minute, în Zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

Porțiunea de Fază 2, care a utilizat un design minimax Simon cu două etape, a înrolat un număr total de 42 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 24 de ani cu forme recurente sau refractare de sarcom Ewing, neuroblastom sau rabdomiosarcom, pentru evaluarea activității antitumorale conform ratei de răspuns global (RRG). Dintre cei 42 de pacienți, 1 pacient a avut vârsta < 2 ani, 27 au avut vârsta cuprinsă între ≥ 2 și < 12 ani, 12 au avut vârsta cuprinsă între ≥ 12 și < 18 ani și 2 pacienți adulți au avut vârsta cuprinsă între ≥ 18 și 24 de ani.

Pacienții au fost tratați pentru un număr median de 2 cicluri, la DMT. Dintre cei 41 de pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității din etapa 1, 1 pacient din grupul cu rabdomiosarcom (N=14) a prezentat un răspuns parțial (RP) confirmat, rezultând într-o RRG de 7,1% (Î 95%: 0,2, 33,9). Nu s-a observat niciun răspuns complet (RC) sau RP confirmat la grupul cu sarcom Ewing (N=13) și nici la grupul cu neuroblastom (N=14). Niciunul dintre grupurile de studiu nu a continuat la etapa 2, întrucât condiția definită în protocol, ca ≥ 2 pacienți să prezinte răspuns confirmat, nu a fost respectată.

Valorile mediane ale rezultatelor privind supraviețuirea globală, incluzând perioada de urmărire cu durată de 1 an, au fost de 32,1 săptămâni (Î 95%: 21,4; 72,9), 32,0 săptămâni (Î 95%: 12; nedeterminată) și 19,6 săptămâni (Î 95%: 4; 25,7) pentru grupurile cu sarcom Ewing, neuroblastom și respectiv rabdomiosarcom.

Profilul general de siguranță al paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule la pacienții copii



și adolescenți a fost în concordanță cu profilul cunoscut de siguranță al paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule la adulți (vezi pct. 4.8). Pe baza acestor rezultate, s-a concluzionat că paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în monoterapie nu are o activitate clinică semnificativă sau un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea care să justifice dezvoltarea suplimentară la copii și adolescenți.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristicile farmacocinetice ale paclitaxelului total în urma perfuziilor cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule cu durata de 30 și 180 minute în doze cuprinse între 80 și 375 mg/m<sup>2</sup> au fost stabilite în studii clinice. Expunerea la paclitaxel (ASC) a crescut liniar de la 2653 la 16736 ng.oră/ml în urma administrării de doze cuprinse între 80 și 300 mg/m<sup>2</sup>.

Într-un studiu la pacienți cu tumori compacte în stadiu avansat, caracteristicile farmacocinetice ale paclitaxelului după administrarea intravenoasă a paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în doză de 260 mg/m<sup>2</sup> în decurs de 30 de minute au fost comparate cu cele evidențiate după administrarea injectabilă în decurs de 3 ore a paclitaxelului pe bază de solvent în doză de 175 mg/m<sup>2</sup>. Pe baza analizei farmacocinetice non-compartimentale, clearance-ul plasmatic al paclitaxelului în cazul paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule a fost mai mare (43%) decât cel după injectarea de paclitaxel pe bază de solvent, iar volumul său de distribuție a fost de asemenea mai mare (53%). Nu au existat diferențe în privința timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

Într-un studiu cu doze repetate la 12 pacienți cărora li s-a administrat paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule pe cale intravenoasă în doză de 260 mg/m<sup>2</sup>, variabilitatea între pacienți privind ASC a fost de 19% (cu limite între 3,21% - 37,70%). Nu au existat dovezi privind acumularea paclitaxelului în timpul ciclurilor multiple de tratament.

### Distribuție

În urma administrării paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule la pacienții cu tumori solide, paclitaxelul este distribuit în mod uniform în celule sangvine și în plasmă și se leagă în procent crescut (94%) de proteinele plasmatic.

Legarea paclitaxelului de proteinele plasmatic în urma administrării de paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule a fost evaluată prin ultrafiltrare în cadrul unui studiu comparativ intra-pacient. Frațiunea liberă a paclitaxelului a fost semnificativ mai mare în cazul paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule (6,2%) decât în cazul paclitaxelului pe bază de solvent (2,3%). Aceasta a determinat o expunere mai mare la paclitaxel liber în cazul administrării paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în comparație cu paclitaxelul pe bază de solvent, chiar dacă expunerea totală este comparabilă. Acest lucru este posibil datorită faptului că paclitaxelul nu este blocat în micelulele Cremophor EL, așa cum se întâmplă în cazul paclitaxelului pe bază de solvent.

Pe baza datelor din literatură publicate, studiile *in vitro* asupra legării de proteinele serice umane (folosind paclitaxel în concentrații care variau de la 0,1 la 50 μg/ml) au indicat faptul că prezența cimetidinei, ranitidinei, dexametazonei sau difenhidraminei nu a afectat legarea paclitaxelului de proteine.

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, volumul total de distribuție este de aproximativ 1741 l; volumul mare de distribuție indică distribuția extravasculară extinsă și/sau legarea tisulară a paclitaxelului.

### Metabolizare și eliminare

Pe baza datelor din literatură publicate, studiile *in vitro* folosind microzomi hepatici umani și secțiuni de țesut arată că din metabolizarea paclitaxelului rezultă în principal 6α -hidroxipaclitaxel, precum și doi metaboliți secundari, 3'-p-hidroxipaclitaxel și 6α-3'-p-dihidroxipaclitaxel. Formarea acestor metaboliți hidroxilați este catalizată de CYP2C8, CYP3A4 și, de asemenea, de izoenzimele CYP2C8 și respectiv CYP3A4.

La pacienții cu cancer de sân metastatic, după o perfuzie de 30 de minute cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule în doză de 260mg/m<sup>2</sup>, valoarea medie a excreției urinare cumulative a

substanței active nemodificate a reprezentat 4% din doza totală administrată, din care mai puțin de 1% sub forma metaboliților 6 $\alpha$ -hidroxipaclitaxel și 3'-p-hidroxipaclitaxel, ceea ce indică un clearance non-renal extensiv. Paclitaxel este eliminat în principal prin metabolizare hepatică și excreție biliară.

La intervalul de doze clinic cuprins între 80 mg/m<sup>2</sup> și 300 mg/m<sup>2</sup>, clearance-ul plasmatic mediu al paclitaxelului este cuprins între 13 și 30 l/oră și m<sup>2</sup>, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu este cuprins între 13 și 27 ore.

#### Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii populaționale a paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule a fost studiat la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat. Această analiză a inclus pacienți cu funcție hepatică normală (n=130) și insuficiență hepatică ușoară (n=8), moderată (n=7), sau severă (n=5) pre-existentă (conform criteriilor grupului de lucru cu privire la disfuncții organice NCI). Rezultatele demonstrează faptul că insuficiența hepatică ușoară (valori ale bilirubinei totale >1 și  $\leq 1,5$  x LSN) nu prezintă un efect important din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii paclitaxelului. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (valori ale bilirubinei totale >1,5 și  $\leq 3$  x LSN) sau severă (valori ale bilirubinei totale >3 și  $\leq 5$  x LSN) au prezentat o scădere cuprinsă între 22% și 26% a ratei de eliminare maximă a paclitaxelului și o creștere cu aproximativ 20% a ASC medii a paclitaxelului comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. Insuficiența hepatică nu prezintă efect asupra valorii medii a C<sub>max</sub> a paclitaxelului. În plus, eliminarea paclitaxelului prezintă o corelație inversă cu valorile bilirubinei totale și o corelație pozitivă cu valorile albuminei serice.

Modelul farmacocinetic/farmacodinamic indică faptul că nu există corelație între funcția hepatică (așa cum este indicată de valorile inițiale ale albuminei sau bilirubinei totale) și neutropenie după ajustarea pentru expunerea la paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule.

Datele farmacocinetice nu sunt disponibile pentru pacienți cu valori ale bilirubinei totale >5 x LSN sau pentru pacienți cu adenocarcinom pancreatic metastatic (vezi pct. 4.2).

#### Insuficiență renală

Analiza farmacocinetică populațională a inclus pacienți cu funcție renală normală (n=65) și insuficiență renală ușoară (n=61), moderată (n=23), sau severă (n=1) pre-existentă (conform criteriilor proiectului de ghid FDA 2010). Insuficiența renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei  $\geq 30$  ml/min și <90 ml/min) nu prezintă un efect important din punct de vedere clinic asupra expunerii sistemice (ASC și C<sub>max</sub>) a paclitaxelului. Datele farmacocinetice sunt insuficiente pentru pacienții cu insuficiență renală severă și nu sunt disponibile pentru pacienții cu boală renală în stadiu terminal.

#### Vârșnici

Analiza farmacocinetică populațională pentru paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule a inclus pacienți cu vârsta cuprinsă între 24 și 85 ani și demonstrează faptul că vârsta nu influențează în mod semnificativ, rata de eliminare maximă și expunerea sistemică (ASC și C<sub>max</sub>) a paclitaxelului.

Modelul farmacocinetic/farmacodinamic utilizând date provenite de la 125 de pacienți cu tumori solide avansate indică faptul că pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani pot fi mai susceptibili să dezvolte neutropenie în cadrul primului ciclu de tratament, cu toate că expunerea plasmatică a paclitaxelului nu este afectată de vârstă.

#### Copii și adolescenți

Farmacocinetica paclitaxelului după 30 de minute de administrare intravenoasă la doze de 120 mg/m<sup>2</sup> până la 270 mg/m<sup>2</sup> au fost determinate la 64 de pacienți (2 până la  $\leq 18$  ani) în Faza 1 a unui studiu de Fază 1/2 în cazul tumorilor solide recurente sau refractare la copii și adolescenți. În urma creșterii dozei de la 120 la 270 mg/m<sup>2</sup>, valoarea medie a ASC<sub>(0-inf)</sub> și C<sub>max</sub> a paclitaxelului a variat între 8867 și 14361 ng\*hr/ml și respectiv de la 3488 la 8078 ng/ml. Valorile normalizate în funcție de doză maxime ale expunerii la medicamente au fost comparabile în intervalul de doză studiat; cu toate acestea, valorile totale normalizate în funcție de doză ale expunerii la medicamente au fost comparabile numai între 120 mg/m<sup>2</sup> și 240 mg/m<sup>2</sup>; cu ASC<sub>∞</sub> redusă normalizată în funcție de doză de 270 mg/m<sup>2</sup> la nivelul dozei. La DMT de 240 mg/m<sup>2</sup>, CL medie a fost de 19,1 L/h, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare

mediu a fost de 13,5 ore.

La pacienții copii și adolescenți, expunerea la paclitaxel a crescut cu o doză mai mare, iar expunerea săptămânală la medicamente a fost mai ridicată decât la pacienții adulți.

#### Alți factori intrinseci

Analizele farmacocinetice populaționale pentru paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule indică faptul că sexul, rasa (asiatică comparativ cu cea caucaziană) și tipul tumorii solide nu influențează în mod semnificativ din punct de vedere clinic expunerea sistemică (ASC și Cmax) a paclitaxelului. Pacienții cu greutatea de 50 kg au înregistrat o ASC a paclitaxelului cu aproximativ 25% mai mică decât cei cu greutatea de 75 kg. Relevanța clinică a acestei constatări este incertă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Potențialul carcinogen al paclitaxelului nu a fost studiat. Totuși, pe baza datelor din literatură publicate, paclitaxelul în doze clinice este un medicament cu potențial carcinogen și genotoxic, pe baza mecanismelor sale farmacodinamice de acțiune. S-a demonstrat că paclitaxelul este clastogen *in vitro* (aberații cromozomiale la nivelul limfocitelor umane) și *in vivo* (testul micronucleilor la șoareci). S-a demonstrat că paclitaxelul este genotoxic *in vivo* (testul micronucleilor la șoareci), dar nu a determinat mutații genetice în testul Ames sau în analiza pentru mutații genetice pe celule ovariene de hamster chinezesc/hipoxantin-guanină fosforibozil transferază (CHO/HGPRT [chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase]).

În doze mai mici decât doza terapeutică pentru om, paclitaxelul a fost asociat cu fertilitate scăzută și toxicitate fetală la șobolani, atunci când a fost administrat înaintea și în timpul împerecherii la șobolani masculi și femele. Studiile la animale cu paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule au demonstrat efecte toxice nereversibile asupra organelor de reproducere masculine la nivelurile de expunere relevante clinic.

Paclitaxelul și/sau metaboliții săi au fost excretați în laptele șobolanilor în perioada de lactație. După administrarea intravenoasă de paclitaxel marcat radioactiv la șobolani, în zilele 9 și 10 postpartum, concentrațiile de radioactivitate în lapte au fost mai mari decât în plasmă și au scăzut în paralel cu concentrațiile din plasmă.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Albumină umană (conținând caprilat de sodiu și N-acetil-L-triptofan).

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flacoane nedeschise

3 ani

#### Stabilitatea dispersiei reconstituite în flacon

S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică în uz pentru un interval de 24 ore, la 2°C-8°C, în ambalajul original, protejat de lumină.

#### Stabilitatea dispersiei reconstituite în punga de perfuzie

S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică în uz pentru un interval de 24 ore, la 2°C-8°C, urmat de 4 ore la 25°C, protejat de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția situației când reconstituirea și umplerea pungii perfuzabile exclude un risc de contaminare microbiană, produsul trebuie utilizat imediat după reconstituire și umplere.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de depozitare ale medicamentului pregătit pentru utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Timpul total combinat de păstrare a medicamentului reconstituit din flacon și din punga de perfuzie, atunci când este păstrat la frigider și protejat de lumină, este de 24 de ore. Această perioadă poate fi urmată de păstrarea în punga de perfuzie, timp de 4 ore, la temperaturi sub 25°C.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

##### Flacoane nedeschise

A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină. Nici înghețarea, nici refrigerarea nu afectează negativ stabilitatea medicamentului. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

##### Dispersia reconstituită

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon cu capacitate de 50 ml închis cu un dop din cauciuc bromobutolic și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu, conținând 100 mg paclitaxel legat de albumină sub formă de nanoparticule.

Mărimea ambalajului: Cutie cu 1 flacon.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

##### Precauții pentru preparare și administrare

Paclitaxel este un medicament citotoxic împotriva cancerului; similar altor compuși cu potențial toxic, manevrarea paclitaxel necesită precauție. Se recomandă utilizarea de mănuși, ochelari și îmbrăcăminte de protecție. Dacă dispersia intră în contact cu pielea, spălați imediat pielea bine cu apă și săpun. Dacă intră în contact cu mucoasele, mucoasele trebuie clătite bine cu apă din abundență. Paclitaxel trebuie preparat și administrat doar de personal cu instruire adecvată în manevrarea medicamentelor citotoxice. Angajatele gravide nu trebuie să manevreze paclitaxel.

Dată fiind posibilitatea de apariție a edemului postinjecțional, se recomandă să monitorizați atent locul de administrare a perfuziei pentru a detecta posibilele infiltrații în timpul administrării medicamentului. Limitarea la 30 de minute a duratei perfuziei cu paclitaxel, după cum este indicat, reduce probabilitatea apariției de reacții la locul de administrare a perfuziei.

##### Reconstituirea și administrarea medicamentului

Bugvi este furnizat ca pulbere sterilă liofilizată pentru reconstituire înainte de utilizare. După reconstituire, fiecare ml de dispersie conține paclitaxel 5 mg legat de albumină sub formă de nanoparticule

Flacon de 100 mg: Utilizând o seringă sterilă, trebuie injectați încet 20 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzie într-un flacon de Bugvi pe o perioadă de cel puțin 1 minut.

Soluția trebuie îndreptată către peretele interior al flaconului. Soluția nu trebuie injectată direct peste pulbere, întrucât aceasta va determina apariția spumei.

După ce se încheie adăugarea, flaconul trebuie lăsat să stea vertical minimum 5 minute pentru a se asigura umezirea adecvată a substanței solide. Apoi, flaconul trebuie răsucit încet și ușor și/sau răsturnat

pentru cel puțin 2 minute, până când are loc reconstituirea completă a întregii cantități de pulbere. Trebuie evitată producerea spumei. Dacă apare spumă sau apar precipitate, lăsați soluția să stea în poziție verticală timp de cel puțin 15 minute, până când spuma dispare.

Dispersia reconstituită trebuie să fie lăptoasă și omogenă, fără precipitate vizibile. Poate surveni o oarecare sedimentare a dispersiei reconstituite. Dacă sunt vizibile precipitate sau sedimente, flaconul trebuie răsturnat iarăși, încet, cu gura în jos, pentru a asigura reconstituirea completă a dispersiei înainte de utilizare.

Inspectați dispersia din flacon pentru a depista eventualele particule în dispersie. Nu administrați dispersia reconstituită dacă se observă particule în flacon.

Volumul exact de dispersie de 5 mg/ml necesar pentru administrarea la pacient trebuie calculat și cantitatea adecvată de Bugvi reconstituit trebuie injectată într-o pungă de tip perfuzie, goală, sterilă, din PVC sau alt material decât PVC-ul.

Utilizarea dispozitivelor medicale care conțin ulei de silicon drept lubrifiant (adică, seringi și pungi de perfuzie) pentru reconstituirea și administrarea Bugvi poate determina formarea de filamente proteinacee. Administrați Bugvi utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru de 15 μm pentru a evita administrarea acestor filamente. Utilizarea unui filtru de 15 μm elimină filamentele și nu modifică proprietățile fizice sau chimice ale medicamentului reconstituit.

Utilizarea filtrelor cu o dimensiune a porilor mai mică de 15 μm poate determina blocarea filtrului.

Pentru a prepara sau administra perfuziile cu Bugvi nu este necesară utilizarea de flacoane pentru soluție fără di(2-etilhexilftalat) (DEHP) sau seturi de administrare specializate.

După administrare, se recomandă ca linia intravenoasă să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a asigura administrarea dozei complete.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA M&D SRL  
Strada Sfântul Elefterie, nr. 18, Parte A, Etaj 1, Sector 5  
București  
România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15619/2024/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Septembrie 2024

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2024