

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apexelsin 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.

Dispersia reconstituită are un pH de 6,0-7,5 și o osmolalitate de 300-360 mOsm/kg.

Produsul este de culoare albă până la galbenă aglomerat liofilizat sau pulbere.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Monoterapia cu Apexelsin este indicată pentru tratamentul cancerului de sân metastazat la pacienți adulți la care tratamentul de primă linie pentru boala metastazată nu a fost eficient și pentru care tratamentul standard conținând antraciclină nu este indicat (vezi pct. 4.4).

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

Apexelsin 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**

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

#### Doze

##### Cancer de sân

Doza de Apexelsin 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 Apexelsin, doza trebuie redusă la 220 mg/m<sup>2</sup> pentru administrările ulterioare. În urma reapariției neutropeniei severe sau a neuropatiei senzoriale severe trebuie efectuată o nouă reducere a dozei, la 180 mg/m<sup>2</sup>. Apexelsin nu trebuie administrat până când numărul de neutrofile nu revine la > 1 500 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 Apexelsin 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 1 000 mg/m<sup>2</sup> administrată intravenos în decurs de 30 minute, imediat după terminarea administrării Apexelsin 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 Apexelsin (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	Numărătoare NAN (celule/mm <sup>3</sup> )		Număr de trombocite (celule/mm <sup>3</sup> )	Doza de Apexelsin	Doza de gemcitabină
Ziua 1	< 1 500	SAU	< 100 000	Întârzierea administrării dozelor până la refacerea numărului	
Ziua 8	≥ 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	
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 s-au administrat fără modificări:					
Ziua 15	≥ 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	

Ziua intervalului	Numărătoare NAN (celule/mm <sup>3</sup> )		Număr de trombocite (celule/mm <sup>3</sup> )	Doza de Apexelsin	Doza de gemcitabină
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost reduse:					
Ziua 15	≥ 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 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	
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost întrerupte:					
Ziua 15	≥ 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 nivele 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 Apexelsin	Doza de gemcitabină
<b>Neutropenie febrilă:</b> de gradul 3 sau 4	Se oprește administrarea dozelor până la dispariția febrei și NAN ≥ 1 500; se reia la următorul nivel inferior de dozare <sup>a</sup>	
<b>Neuropatie periferică:</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	

Reacții adverse la medicament (RAM)	Doza de Apexelsin	Doza de gemcitabină
<b>Toxicitate gastrointestinală:</b> Mucozită de gradul 3 sau diaree	Se oprește administrarea dozei până când apare o ameliorare până la $\leq$ 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 Apexelsin 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 Apexelsin.

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

Apexelsin nu trebuie să se administreze în Ziua 1 a unui ciclu până când numărul absolut de neutrofile (NAN) nu este  $\geq 1\,500$  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 Apexelsin, 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 Apexelsin (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Doza de carboplatină (ASC mg•min/ml) <sup>1</sup>
Nivel minim NAN $< 500/\text{mm}^3$ cu febră neutropenică $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ SAU Întârzierea următorului ciclu din cauza neutropeniei persistente <sup>2</sup> (Nivel minim NAN $< 1\,500/\text{mm}^3$ ) SAU Nivel minim NAN $< 500/\text{mm}^3$ timp de $> 1$ săptămână	Prima	75	4,5
	A doua	50	3,0
	A treia	Se întrerupe tratamentul	
Nivel minim trombocite $< 50\,000/\text{mm}^3$	Prima	75	4,5
	A doua	Se întrerupe tratamentul	

<sup>1</sup>În Ziua 1 a ciclului de 21 zile, se reduce doza de Apexelsin și carboplatină simultan. În Zilele 8 și 15 ale ciclului de 21 zile, se reduce doza de Apexelsin; 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 Apexelsin (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 Neuropatie periferică ≥ Gradul 3	A treia	Se întrerupe tratamentul	
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 Apexelsin și carboplatină simultan. În Zilele 8 și 15 ale ciclului de 21 zile, se reduce doza de Apexelsin; 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 metastazat 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 metastazat 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 Apexelsin 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 Apexelsin 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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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-au administrat nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană. Cu toate acestea, o analiză ulterioară realizată la 981 de pacienți cărora li s-a administrat monoterapie cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană pentru cancerul de sân metastazat, 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-au administrat nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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-au administrat nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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-au administrat nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 artralgie 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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/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 nanoparticulelor de paclitaxel-albumină serică umană 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. Nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de cancer de sân metastazat sau adenocarcinom pancreatic ori cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

#### Mod de administrare

Apexelsin este destinat administrării intravenoase. Dispersia reconstituită de Apexelsin 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.

Alăptare (vezi pct. 4.6).

Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile  $< 1\,500$  celule/ $\text{mm}^3$ .

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

Apexelsin 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). Apexelsin 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

Nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană determină frecvent supresia măduvei osoase (în principal neutropenie). Neutropenia este dependentă de doză și reprezintă toxicitatea care limitează doza. În timpul tratamentului cu Apexelsin trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de Apexelsin până când neutrofilele nu revin la  $> 1\,500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele nu revin la  $> 100\,000$  celule/mm<sup>3</sup> (vezi pct. 4.2).

### Neuropatie

Nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană 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 Apexelsin 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 Apexelsin (vezi pct. 4.2). Pentru administrarea asociată a Apexelsin și a gemcitabinei, dacă apare neuropatie periferică de Gradul 3 sau peste, se întrerupe administrarea Apexelsin; se continuă tratamentul cu gemcitabină în aceeași doză. Administrarea Apexelsin se reia în doză scăzută când neuropatia periferică se ameliorează până la Gradul 0 sau 1 (vezi pct. 4.2). Pentru utilizarea de Apexelsin 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 Apexelsin 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 Apexelsin 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 Apexelsin și a gemcitabinei până când febra dispare și  $\text{NAN} \geq 1\,500$  celule/mm<sup>3</sup>, apoi se reia tratamentul la niveluri de dozare reduse (vezi pct. 4.2).

### Pneumonită

Pneumonita apare la 1% dintre pacienți, atunci când nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană sunt administrate în monoterapie și la 4% dintre pacienți, atunci când Apexelsin se administrează în asociere cu gemcitabină. 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 Apexelsin 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 Apexelsin 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.

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

### Cardiotoxicitate

În rândul persoanelor aflate în tratament cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 Apexelsin trebuie monitorizați cu atenție de către medici în eventualitatea apariției de evenimente cardiace.



### Metastaze la nivelul sistemului nervos central

Eficacitatea și siguranța nanoparticulelor de paclitaxel-albumină serică umană 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 Apexelsin, pot fi tratați cu medicamente antiemetice și antidiareice utilizate în mod obișnuit.

### Tulburări oculare

La pacienții tratați cu Apexelsin, 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 Apexelsin 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 Apexelsin și gemcitabină în comparație cu monoterapia cu gemcitabină. La pacienții foarte vârstnici ( $\geq 75$  ani), cărora li s-a administrat Apexelsin 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 Apexelsin 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 Apexelsin și gemcitabină (vezi pct. 5.1).

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

### Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, 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) 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 Apexelsin și gemcitabină nu au fost evaluate la om.

S-a efectuat un studiu farmacocinetic privind nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană 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 nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană și carboplatină.

Apexelsin 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). Apexelsin 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 Apexelsin și până la 1 lună după tratament. Pacienților de sex masculin tratați cu Apexelsin 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 provenite din utilizarea paclitaxelului în timpul sarcinii la om sunt foarte limitate. Se suspectează că paclitaxelul determină malformații congenitale grave în cazul administrării 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 Apexelsin. Apexelsin 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 femeii impune tratament cu paclitaxel.

#### Alăptarea

Paclitaxelul și/sau metabolizii acestuia 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, Apexelsin este contraindicat în timpul alăptării. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

#### Fertilitatea

Nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană au determinat infertilitate la șobolanii masculi (vezi pct. 5.3). Pe baza constatărilor rezultate din studii la animale, fertilitatea masculină și feminină poate fi compromisă. 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 Apexelsin.

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

Apexelsin are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Apexelsin 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 obosiți sau amețiți.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente, semnificative din punct de vedere clinic, asociate cu administrarea de nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană, 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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană în monoterapie, în orice doză, pentru orice indicație, în studii clinice (N = 789), nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană în asociere cu gemcitabină pentru adenocarcinomul pancreatic dintr-un studiu clinic de fază III (N = 421), nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană**

	<b>Monoterapie (N = 789)</b>	<b>Tratament în asociere cu gemcitabină (N = 421)</b>	<b>Tratament în asociere cu carboplatină (N = 514)</b>
<b>Infecții și infestări</b>			
<i>Frecvente:</i>	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
<i>Mai puțin frecvente:</i>	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>			
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Necroză tumorală, dureri induse de metastaze		
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
<i>Foarte frecvente:</i>	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>
<i>Frecvente:</i>	Neutropenie febrilă	Pancitopenie	Neutropenie febrilă, limfopenie
<i>Mai puțin frecvente:</i>		Purpură trombocitopenică trombotică	Pancitopenie
<i>Rare:</i>	Pancitopenie		
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipersensibilitate		Hipersensibilitate la medicament, hipersensibilitate
<i>Rare:</i>	Hipersensibilitate severă <sup>1</sup>		

	<b>Monoterapie (N = 789)</b>	<b>Tratament în asociere cu gemcitabină (N = 421)</b>	<b>Tratament în asociere cu carboplatină (N = 514)</b>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
<i>Foarte frecvente:</i>	Anorexie	Deshidratare, scădere a apetitului alimentar, hipopotasemie	Scădere a apetitului alimentar
<i>Frecvente:</i>	Deshidratare, scădere a apetitului alimentar, hipopotasemie		Deshidratare
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipofosfatemie, retenție hidrică, hipoalbuminemie, polidipsie, hiperglicemie, hipocalcemie, hipoglicemie, hiponatremie		
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Sindrom de liză tumorală <sup>1</sup>		
<b>Tulburări psihice</b>			
<i>Foarte frecvente:</i>		Depresie, insomnie	
<i>Frecvente:</i>	Depresie, insomnie, anxietate	Anxietate	Insomnie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Stare de neliniște		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
<i>Foarte frecvente:</i>	Neuropatie periferică, neuropatie, hipoestezie, parestezie	Neuropatie periferică, amețeală, cefalee, disgeuzie	Neuropatie periferică
<i>Frecvente:</i>	Neuropatie periferică senzorială, amețeală, neuropatie periferică motorie, ataxie, cefalee, tulburări senzoriale, somnolență, disgeuzie		Amețeală, cefalee, disgeuzie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Polineuropatie, areflexie, sincopă, amețeală posturală, dischinezie, hiporeflexie, nevralgie, durere neuropată, tremor, deficit senzorial	Paralizie a nervului VII	
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Paralizie multiplă a nervilor cranieni <sup>1</sup>		
<b>Tulburări oculare</b>			
<i>Frecvente:</i>	Vedere încețoșată, lacrimație crescută, xeroftalmie, keratoconjunctivită sicca, madaroză	Lacrimație crescută	Vedere încețoșată
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Reducere a acuității vizuale, vedere anormală, iritație oculară, dureri oculare, conjunctivită, tulburări ale vederii, prurit ocular, cheratită	Edem macular cistoid	
<i>Rare:</i>	Edem macular cistoid <sup>1</sup>		
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			
<i>Frecvente:</i>	Vertij		
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Tinnitus, otalgie		

	<b>Monoterapie (N = 789)</b>	<b>Tratament în asociere cu gemcitabină (N = 421)</b>	<b>Tratament în asociere cu carboplatină (N = 514)</b>
<b>Tulburări cardiace</b>			
<i>Frecvente:</i>	Aritmie, tahicardie, tahicardie supraventriculară	Insuficiență cardiacă congestivă, tahicardie	
<i>Rare:</i>	Stop cardiac, insuficiență cardiacă congestivă, disfuncție ventriculară stângă, bloc atrioventricular <sup>1</sup> , bradicardie		
<b>Tulburări vasculare</b>			
<i>Frecvente:</i>	Hipertensiune arterială, edem limfatic, hiperemie facială, bufeuri	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, extremități reci	Hiperemie facială	Hiperemie facială
<i>Rare:</i>	Tromboză		
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
<i>Foarte frecvente:</i>		Dispnee, epistaxis, tuse	Dispnee
<i>Frecvente:</i>	Pneumonie interstițială <sup>2</sup> , dispnee, epistaxis, dureri faringo-laringiene, tuse, rinită, rinoree	Pneumonită, congestie nazală	Hemoptizie, epistaxis, tuse
<i>Mai puțin frecvente:</i>	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 la nivelul gâtului, uscăciune nazală	Pneumonită
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Pareză a corzilor vocale <sup>1</sup>		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
<i>Foarte frecvente:</i>	Diaree, vărsături, greață, constipație, stomatită	Diaree, vărsături, greață, constipație, dureri abdominale, durere în etajul abdominal superior	Diaree, vărsături, greață, constipație
<i>Frecvente:</i>	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

	<b>Monoterapie (N = 789)</b>	<b>Tratament în asociere cu gemcitabină (N = 421)</b>	<b>Tratament în asociere cu carboplatină (N = 514)</b>
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hemoragie rectală, disfagie, flatulență, glosodinie, xerostomie, dureri gingivale, scaune moi, esofagită, dureri în etajul abdominal inferior, ulceratii bucale, dureri bucale		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
<i>Frecvente:</i>		Colangită	Hiperbilirubinemie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hepatomegalie		
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
<i>Foarte frecvente:</i>	Alopecie, erupții cutanate	Alopecie, erupții cutanate	Alopecie, erupții cutanate
<i>Frecvente:</i>	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
<i>Mai puțin frecvente:</i>	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, tumefiere facială		Exfoliere a pielii, dermatită alergică, urticarie
<i>Foarte rare:</i>	Sindrom Stevens-Johnson <sup>1</sup> , necroliză epidermică toxică <sup>1</sup>		
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară <sup>1, 4</sup> , sclerodermie <sup>1</sup>		
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
<i>Foarte frecvente:</i>	Artralgie, mialgie	Artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților	Artralgie, mialgie
<i>Frecvente:</i>	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

	<b>Monoterapie (N = 789)</b>	<b>Tratament în asociere cu gemcitabină (N = 421)</b>	<b>Tratament în asociere cu carboplatină (N = 514)</b>
<i>Mai puțin frecvente:</i>	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>			
<i>Frecvente:</i>		Insuficiență renală acută	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hematurie, disurie, polakiurie, nicturie, poliurie, incontinență urinară	Sindrom hemolitic uremic	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>			
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Mastodinie		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
<i>Foarte frecvente:</i>	Epuizare, astenie, pirexie	Epuizare, astenie, pirexie, edem periferic, frisoane	Epuizare, astenie, edem periferic
<i>Frecvente:</i>	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
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Disconfort toracic, mers anormal, inflamație, reacție la locul injectării		Inflamație a mucoaselor, extravazare la locul perfuziei, inflamație la locul perfuziei, erupție cutanată la locul perfuziei
<i>Rare:</i>	Extravazare		
<b>Investigații diagnostice</b>			
<i>Foarte frecvente:</i>		Scădere în greutate, creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei	

	<b>Monoterapie (N = 789)</b>	<b>Tratament în asociere cu gemcitabină (N = 421)</b>	<b>Tratament în asociere cu carboplatină (N = 514)</b>
<i>Frecvente:</i>	Scădere în greutate, creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, scădere a hematocritului, scădere a numărului de hematii, creștere a temperaturii corporale, creștere a valorilor sanguine ale gama-glutamyltransferazei, creștere a valorilor sanguine ale fosfatazei alcaline	Creștere a valorilor serice ale aspartat 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
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Creștere a valorilor tensiunii arteriale, 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>			
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Contuzii		
<i>Rare:</i>	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 nanoparticulelor de paclitaxel-albumină serică umană.

<sup>2</sup> Frecvența de apariție a pneumonitei se calculează pe baza datelor grupate provenite de la 1 310 pacienți în studiile clinice, cărora li s-au administrat nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 expunși 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 nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană.

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

Reacțiile adverse au fost evaluate la 421 pacienți cu cancer pancreatic metastazat cărora li s-a administrat tratament cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană în asociere cu gemcitabină (nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 125 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu gemcitabină în doză de 1 000 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 metastazat (nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/gemcitabină).

Reacțiile adverse au fost evaluate la 514 pacienți cu cancer pulmonar non-microcelular cărora li s-a administrat tratament cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană în asociere cu carboplatină



(nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 100 mg/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 (nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană și carboplatină ( $p \leq 0,002$ ). În cazul celeilalte subscale (edem), nu a existat nicio diferență între grupurile de tratament.

### Infecții și infestări

#### *Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/gemcitabină*

Sepsisul a fost raportat cu o frecvență de 5% la pacienții cu sau fără neutropenie, cărora li s-au administrat nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană în asociere cu gemcitabină în cadrul unui studiu privind adenocarcinomul pancreatic. Dintre cele 22 de cazuri de sepsis raportate la pacienți tratați cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 nanoparticulelor de paclitaxel-albumină serică umană și a gemcitabinei până când febra dispăre 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

#### *Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană în monoterapie – cancer de sân metastazat*

La pacienții cu cancer de sân metastazat, 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/mm<sup>3</sup>) a apărut la 9% dintre pacienții tratați cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană. Neutropenia febrilă a apărut la patru pacienți tratați cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană. Anemia (Hb  $< 10$  g/dl) a fost constatată la 46% dintre pacienții tratați cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană și a fost severă (Hb  $< 8$  g/dl) în trei cazuri. Limfopenia a fost constatată la 45% dintre pacienți.

#### *Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/gemcitabină*

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

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

	Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană (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>b,c</sup>	74	13	70	9

<sup>a</sup> 405 pacienți evaluați în grupul tratat cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/gemcitabină

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

<sup>c</sup> 404 pacienți evaluați în grupul tratat cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/gemcitabină

#### *Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/carboplatină*

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

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

##### *Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană în monoterapie – cancer de sân metastazat*

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

##### *Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/gemcitabină*

Pentru pacienții tratați cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 de nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană în doză redusă. Niciunul dintre pacienții tratați cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană în asociere cu gemcitabină nu a prezentat neuropatie periferică de Gradul 4.

#### *Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/carboplatină*

La pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular tratați cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană (vezi pct. 4.4).

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

##### *Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/gemcitabină*

Pneumonita a fost raportată la 4% dintre pacienți atunci când nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană se administrează în asociere cu gemcitabină. Dintre cele 17 cazuri de pneumonită raportate la pacienți tratați cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană și gemcitabină și se începe imediat administrarea tratamentului adecvat și a măsurilor de susținere (vezi pct. 4.2).

#### *Tulburări gastro-intestinale*

##### *Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană în monoterapie – cancer de sân metastazat*

Greața a apărut la 29% dintre pacienți, iar diareea la 25% dintre pacienți.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

##### *Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană în monoterapie – cancer de sân metastazat*

Alopecia a fost observată la > 80% dintre pacienții tratați cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană. Majoritatea cazurilor de alopecie au apărut la mai puțin de o lună după inițierea tratamentului cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană. La majoritatea pacienților care prezintă alopecie, este de așteptat o cădere pronunțată a părului ( $\geq 50\%$ ).

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

##### *Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană în monoterapie – cancer de sân metastazat*

Artralgia a apărut la 32% dintre pacienții tratați cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană și a fost severă în 6% din cazuri. Mialgia a apărut la 24% dintre pacienții tratați cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană și a fost severă în 7% din cazuri. Simptomele au fost, de obicei, trecătoare, au apărut de obicei la trei zile după administrarea de nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană și au dispărut în interval de o săptămână.

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

##### *Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană în monoterapie – cancer de sân metastazat*

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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **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.

Apexelsin 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 transcitoza caveolară endotelială a constituenților plasmatici, iar studiile *in vitro* au demonstrat că prezența albuminei în Apexelsin 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 nanoparticulelor de paclitaxel-albumină serică umană în cancerul de sân metastazat. Aceste informații sunt prezentate mai jos.

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

Într-un studiu, nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană au fost administrate ca perfuzie cu durata de 30 de minute în doză de 175 mg/m<sup>2</sup> la 43 de pacienți cu cancer de sân metastazat. Al doilea studiu clinic a utilizat o doză de 300 mg/m<sup>2</sup> ca perfuzie cu durata de 30 de minute la 63 pacienți cu cancer mamar metastazat. 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>; ÎI 95%: 4,6 – 6,2 luni) și 6,1 luni (300 mg/m<sup>2</sup>; ÎI 95%: 4,2 – 9,8 luni).

#### *Studiu comparativ randomizat*

Acest studiu clinic multicentric a inclus pacienți cu cancer de sân metastazat, 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 durata de 3 ore, cu medicație prealabilă pentru a împiedica hipersensibilitatea (N = 225), fie ca nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 260 mg/m<sup>2</sup> administrate ca perfuzie cu durata 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 metastazat, iar 19% atât în contextul metastazat, 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 antracicline.

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.

**Tabelul 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	Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană (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>

Parametru de eficacitate	Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană (260 mg/m <sup>2</sup> )	Paclitaxel, pe bază de solvent (175 mg/m <sup>2</sup> )	valoare p
<i>* Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii [ÎÎ 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 [ÎÎ 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 logaritm

Două sute douăzeci și nouă de pacienți tratați cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 de nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/gemcitabină față de monoterapia cu gemcitabină ca primă linie de tratament la pacienți cu adenocarcinom pancreatic metastazat. Pacienților (N = 431) li s-au administrat nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 1 000 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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/gemcitabină și 2,8 luni în grupul cu gemcitabină. 32% dintre pacienții din grupul cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/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 de nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/gemcitabină și de 85% în grupul cu administrare de gemcitabină. Intensitatea relativă mediană a dozei de nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană a fost de 81%. O doză cumulativă mediană mai mare de gemcitabină a fost administrată în grupul cu administrare în asociere de nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/gemcitabină (11 400 mg/m<sup>2</sup>) comparativ cu grupul cu administrare de gemcitabină (9 000 mg/m<sup>2</sup>).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală (SG). Criteriile finale secundare cheie 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

radiologilor, utilizând ghidurile RECIST (Versiunea 1.0).

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

	Nanoparticule de paclitaxel- albumină serică umană (125 mg/m <sup>2</sup> )/gemcitabină (N = 431)	Gemcitabină (N = 430)
Supraviețuire globală		
Număr de decese (%)	333 (77)	359 (83)
Supraviețuire mediană globală, luni (Î 95%)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (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
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Deces sau progresie, n (%)	277 (64)	265 (62)
Supraviețuirea mediană fără progresie (Î 95%)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR <sub>A+G/G</sub> (Î 95%) <sup>a</sup>	0,69 (0,581; 0,821)	
valoare p <sup>b</sup>	< 0,0001	
Rata de răspuns global		
Răspunsul global confirmat complet sau parțial, n (%)	99 (23)	31 (7)
Î 95%	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p <sub>A+G/p<sub>G</sub></sub> (Î 95%)	3,19 (2,178; 4,662)	
valoare p (testul chi- pătrat)	< 0,0001	

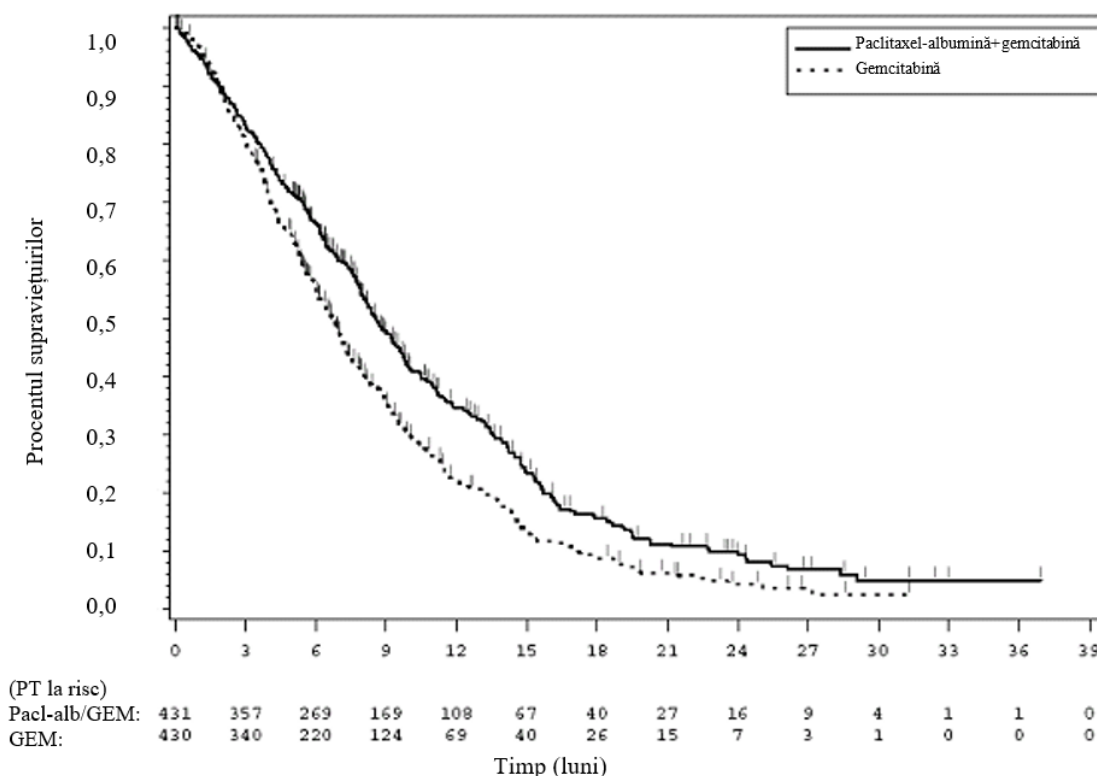
Î = interval de încredere, IR<sub>A+G/G</sub> = indice de risc pentru nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană+gemcitabină/gemcitabină, p<sub>A+G/pG</sub> = rată de răspuns raportul nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană+gemcitabină/gemcitabină

<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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/gemcitabină în majoritatea subgrupurilor pre-specificate (incluzând sexul, SPK, regiunea geografică, localizarea principală a cancerului pancreatic, stadiul în momentul diagnosti, 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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/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 1 052 de pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici în Stadiul IIIb/IV, la care nu s-a administrat chimioterapie. Studiul a comparat nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană 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. Nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană au fost administrate 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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană, 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 mg•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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/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%,  $p = 0,808$ ).

**Tabelul 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	Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană (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>Rata de răspuns global (evaluare independentă)</b>		
Răspuns global complet sau parțial confirmat, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
ÎI 95% (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
$p_A/p_T$ (ÎI 95,1%)	1,313 (1,082; 1,593)	
Valoare $p^a$	0,005	

ÎI = interval de încredere;  $IR_{A/T}$  = indice de risc pentru nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/carboplatină față de paclitaxel pe bază de solvent/carboplatină;  $p_A/p_T$  = rată de răspuns raportul nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/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	Nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană (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)
Supraviețuirea fără progresia bolii <sup>a</sup> (evaluare independentă)		
Deces sau progresie, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
SFP mediană (ÎÎ 95%) (luni)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
IR <sub>A/T</sub> (ÎÎ 95%)	0,949 (0,830; 1,086)	
Supraviețuirea globală		
Număr de decese, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
SG mediană (ÎÎ 95%) (luni)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
IR <sub>A/T</sub> (ÎÎ 95,1%)	0.922 (0.797; 1.066)	

ÎI = interval de încredere; IR<sub>A/T</sub> = indice de risc pentru nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/carboplatină față de paclitaxel pe bază de solvent/carboplatină; p<sub>A</sub>/p<sub>T</sub> = rată de răspuns raportul nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană/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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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% (ÎI 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 (ÎI 95%: 21,4; 72,9), 32,0 săptămâni (ÎI 95%: 12; nedeterminată) și 19,6 săptămâni (ÎI 95%: 4; 25,7) pentru grupurile cu sarcom Ewing, neuroblastom și respectiv rabdomiosarcom.

Profilul general de siguranță al nanoparticulelor de paclitaxel-albumină serică umană la pacienții copii

și adolescenți a fost în concordanță cu profilul cunoscut de siguranță al nanoparticulelor de paclitaxel-albumină serică umană la adulți (vezi pct. 4.8). Pe baza acestor rezultate, s-a concluzionat că nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană în monoterapie nu au 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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană cu durată 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 2 653 la 16 736 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 nanoparticulelor de paclitaxel-albumină serică umană 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 nanoparticulelor de paclitaxel-albumină serică umană 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-au administrat nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 de nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 plasmatice.

Legarea paclitaxelului de proteinele plasmatice în urma administrării de nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană a fost evaluată prin ultrafiltrare în cadrul unui studiu comparativ intra-pacient. Frațiunea liberă a paclitaxelului a fost semnificativ mai mare în cazul nanoparticulelor de paclitaxel-albumină serică umană (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 de nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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 micellele 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 1 741 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 metastazat, după o perfuzie de 30 de minute cu nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană în doză de 260 mg/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 metabolizilor 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 nanoparticulelor de paclitaxel-albumină serică umană 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-existent (conform criteriilor grupului de lucru cu privire la disfuncții organice NCI). Rezultatele demonstrează faptul că insuficiența hepatică ușoară (valori ale bilirubinei totale > 1 și ≤ 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 ≤ 3 x LSN) sau severă (valori ale bilirubinei totale > 3 și ≤ 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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană.

Datele farmacocinetice nu sunt disponibile pentru pacienți cu valori ale bilirubinei totale > 5 x LSN sau pentru pacienți cu adenocarcinom pancreatic metastazat (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-existent (conform criteriilor proiectului de ghid FDA 2010). Insuficiența renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei ≥ 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.

#### Vârstnici

Analiza farmacocinetică populațională pentru nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană 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 ≥ 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 ≤ 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 8 867 și 14 361 ng\*hr/ml și respectiv de la 3 488 la 8 078 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 nanoparticulele de paclitaxel-albumină serică umană 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 C<sub>max</sub>) 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 nanoparticule de paclitaxel-albumină serică umană 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**

Soluție de 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 regim de utilizare pentru un interval de 24 ore, la 2 °C-8 °C, în ambalajul original, protejată de lumină.

#### Stabilitatea dispersiei reconstituite în punga de perfuzie

S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică în regim de utilizare pentru un interval de 24 ore, la 2 °C-8 °C, ulterior încă 4 ore la 25 °C, protejată de lumină.

Totuși, din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire și umplere a pungilor de perfuzie exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire și după umplerea pungilor de perfuzie.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare 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 ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină. Nici congelarea, nici păstrarea la frigider nu afectează negativ stabilitatea medicamentului. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de 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 (sticlă tip 1) cu un dop (cauciuc bromobutilic) de 20 mm și capac fără filet de 20 mm (aluminiu), cu sigiliu detașabil, conținând paclitaxel 100 mg legat de albumină sub formă de nanoparticule.

Mărimea de ambalaj este de un 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; la fel ca în cazul altor compuși cu potențial toxic, manevrarea Apexelsin 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. Apexelsin trebuie preparat și administrat doar de personal cu instruire adecvată în manevrarea medicamentelor citotoxice. Angajatele gravide nu trebuie să manevreze Apexelsin.

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

#### Reconstituirea și administrarea medicamentului

Apexelsin 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.

Folosind o seringă sterilă, trebuie să injectați încet 20 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-un flacon de Apexelsin pe o perioadă de cel puțin 1 minut.

Soluția trebuie direcționată 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, timp de cel puțin 2 minute, până când are loc reconstituirea completă a întregii cantități de pulbere. Trebuie evitată producerea spumei. Dacă apare spumă sau 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 Apexelsin 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 Apexelsin poate determina formarea de filamente proteinacee. Administrați Apexelsin 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 Apexelsin nu este necesară utilizarea de recipiente 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**

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

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

EU/1/24/1835/001

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

Data primei autorizări: 24 iulie 2024

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

SciencePharma Sp. z o.o.  
Chełmska 30/34  
00-725 Varșovia  
Polonia

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apexelsin 5 mg/ml pulbere pentru dispersie perfuzabilă  
paclitaxel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Soluție de albumină umană (conținând caprilat de sodiu și N-acetil-L-triptofan).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru dispersie perfuzabilă

1 flacon

100 mg/20 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Apexelsin poate fi substituit pentru sau substituit numai cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului concepute sub formă de nanoparticule legate de albumină.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**Flacoane nedeschise:** A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituire, vezi prospectul.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/24/1835/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

<Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.>

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****Flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apexelsin 5 mg/ml pulbere pentru dispersie perfuzabilă  
paclitaxel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

După reconstituire, fiecare ml de dispersie conține paclitaxel 5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Soluție de albumină umană (conținând caprilat de sodiu și N-acetil-L-triptofan).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru dispersie perfuzabilă

1 flacon

100 mg/20 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

i.v.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Apexelsin poate fi substituit pentru sau substituit numai cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

<b>9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE</b>
---

Flacoane nedeschise: A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

<b>10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL</b>
---

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

<b>11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b>
---

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

<b>12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b>
---

EU/1/24/1835/001

<b>13. SERIA DE FABRICAȚIE</b>
--------------------------------

Lot

<b>14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE</b>
--

<b>15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE</b>
--------------------------------------

<b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b>
----------------------------------

<b>17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b>
---

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---



## **B.PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Apexelsin 5 mg/ml pulbere pentru dispersie perfuzabilă paclitaxel**

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Apexelsin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Apexelsin
3. Cum se administrează Apexelsin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Apexelsin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Apexelsin și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Apexelsin**

Apexelsin conține, ca substanță activă, paclitaxel, legat de proteina umană albumină sub formă de particule foarte mici, cunoscute sub numele de nanoparticule. Paclitaxelul aparține unui grup de medicamente numite taxani, utilizate pentru a trata cancerul.

- Paclitaxel este partea medicamentului care afectează cancerul, acționând prin oprirea diviziunii celulelor canceroase – ceea ce înseamnă că acestea mor.
- Albumina este partea din medicament care ajută paclitaxelul să se dizolve în sânge și să traverseze pereții vaselor de sânge pentru a pătrunde înăuntrul tumorii. Aceasta înseamnă că nu sunt necesare alte substanțe chimice care pot provoca reacții adverse care pot pune viața în pericol. Astfel de reacții adverse se produc mult mai puțin cu Apexelsin.

##### **Pentru ce se utilizează Apexelsin**

Apexelsin este utilizat pentru tratamentul următoarelor tipuri de cancer:

- **Cancer de sân**
  - Cancer de sân care s-a răspândit în alte părți ale corpului (acesta se numește cancer de sân „metastazat”).
  - Apexelsin este utilizat în cancerul de sân metastazat când s-a administrat cel puțin un alt tratament dar acesta a eșuat iar tratamentele care conțin un grup de medicamente numite „antraciline” nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.
  - Persoanele cu cancer de sân metastazat cărora li s-a administrat paclitaxel atașat de proteina umană albumină după eșecul tratamentului cu alte medicamente au prezentat o probabilitate mai mare de scădere a dimensiunilor tumorii și au trăit mai mult decât persoanele cărora li s-a administrat tratament alternativ.
- **Cancer pancreatic**
  - Apexelsin este administrat împreună cu un medicament numit gemcitabină dacă aveți cancer pancreatic metastazat. Persoanele cu cancer pancreatic metastazat (cancer pancreatic care s-a răspândit la alte părți ale corpului) cărora li s-a administrat paclitaxel atașat la proteina umană albumină împreună cu gemcitabină în cadrul unui studiu clinic au trăit un timp mai îndelungat comparativ cu persoanele cărora li s-a administrat doar gemcitabină.

- **Cancer pulmonar**

- Apexelsin este utilizat, de asemenea, împreună cu un medicament numit carboplatină, dacă aveți cel mai frecvent tip de cancer pulmonar, numit „cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici”.
- Apexelsin este utilizat în cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici atunci când intervenția chirurgicală sau radioterapia nu sunt adecvate pentru tratamentul bolii.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Apexelsin**

### **Apexelsin nu trebuie administrat**

- dacă sunteți alergic la paclitaxel sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă alăptați;
- dacă aveți un număr scăzut de globule albe (numărul inițial de neutrofile  $<1\,500$  celule/mm<sup>3</sup> – medicul dumneavoastră vă va sfătui în această privință).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să vi se administreze Apexelsin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale

- dacă aveți o funcție renală deficitară;
- dacă aveți probleme severe ale ficatului;
- dacă aveți probleme cu inima.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați oricare dintre aceste afecțiuni în timpul tratamentului cu Apexelsin; medicul dumneavoastră ar putea dori să vă oprească tratamentul sau să vă reducă doza:

- dacă prezentați vânătăi sau sângerări anormale, sau semne de infecție cum sunt durere în gât sau febră;
- dacă prezentați amorțeli, furnicături, senzații de înțepături, sensibilitate la atingere sau slăbiciune musculară;
- dacă aveți probleme cu respirația, cum sunt scurtare a respirației sau tuse uscată.

### **Copii și adolescenți**

Apexelsin este exclusiv pentru adulți și nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Apexelsin împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală, inclusiv medicamente pe bază de plante. Acest lucru este necesar din cauza faptului că Apexelsin poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care acționează Apexelsin.

Aveți grijă și discutați cu medicul dumneavoastră când vi se administrează Apexelsin în același timp cu următoarele:

- medicamente pentru tratamentul infecțiilor (precum antibiotice cum sunt eritromicina, rifampicina etc.; adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului în cazul în care nu sunteți sigur dacă medicamentul pe care îl luați este un antibiotic), inclusiv medicamentele pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol)
- medicamente utilizate pentru a vă ajuta să vă stabiliți dispoziția, uneori denumite antidepresive (de exemplu fluoxetină)
- medicamente utilizate pentru tratamentul convulsiilor (epilepsie) (de exemplu carbamazepină, fenitoină)
- medicamente utilizate pentru scăderea concentrației lipidelor în sânge (de exemplu gemfibrozil)
- medicamente utilizate pentru senzația de arsură în capul pieptului sau pentru ulcere gastrice (de exemplu cimetidină)

- medicamente utilizate pentru tratamentul HIV și SIDA (de exemplu ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapină)
- un medicament denumit clopidogrel, utilizat pentru a preveni apariția cheagurilor de sânge.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Paclitaxel poate determina malformații congenitale grave și, de aceea, nu trebuie utilizat dacă sunteți gravidă. Medicul dumneavoastră va lua măsuri pentru a vă efectua un test de sarcină înainte să începeți tratamentul cu acest medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Apexelsin și până la 1 lună după tratament.

Nu alăptați pe durata tratamentului cu acest medicament, deoarece nu se cunoaște dacă substanța activă, paclitaxel, trece în laptele matern.

Pacienților de sex masculin li se recomandă să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și să evite să conceapă un copil în timpul tratamentului și timp de până la șase luni după aceea și trebuie să ceară sfatul în privința conservării spermei, anterior tratamentului, din cauza posibilității de apariție a infertilității ireversibile determinate de tratamentul cu acest medicament.

Adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Unele persoane pot prezenta oboseală sau amețeli după administrarea acestui medicament. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Dacă vi se administrează și alte medicamente în cadrul tratamentului, trebuie să cereți sfatul medicului dumneavoastră în privința conducerii vehiculelor și folosirii utilajelor.

### **Apexelsin conține sodiu**

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

## **3. Cum se administrează Apexelsin**

Acest medicament vă va fi administrat de un medic sau un asistent medical, în venă, printr-o perfuzie intravenoasă.

Doza care vi se administrează se bazează pe suprafața dumneavoastră corporală și pe rezultatele analizelor sângelui.

- Doza uzuală pentru cancerul de sân este de 260 mg/m<sup>2</sup> de suprafață corporală, administrată într-un interval de timp de 30 minute.
- Doza uzuală pentru cancerul pancreatic avansat este de 125 mg/m<sup>2</sup> de suprafață corporală, administrată într-un interval de timp de 30 minute.
- Doza uzuală pentru cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici este de 100 mg/m<sup>2</sup> de suprafață corporală, administrată într-un interval de timp de 30 minute.

### **Cât de des vi se va administra Apexelsin?**

- Pentru tratamentul cancerului de sân metastazat, Apexelsin se administrează de obicei o dată la trei săptămâni (în ziua 1 a unui interval de 21 zile).
- Pentru tratamentul cancerului pancreatic avansat, Apexelsin se administrează în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de tratament de 28 zile, împreună cu gemcitabină, care se administrează imediat după Apexelsin.
- Pentru tratamentul cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici, Apexelsin se administrează o dată pe săptămână (adică în zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de 21 de zile), împreună cu carboplatină, care se administrează o dată la 3 săptămâni (adică numai în ziua 1 a

fiecărui ciclu de 21 de zile), imediat după administrarea dozei de Apexelsin.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Cădere a părului (majoritatea cazurilor de cădere a părului au apărut la mai puțin de o lună după începerea tratamentului cu paclitaxel. Când apare, căderea părului este pronunțată (peste 50%) la majoritatea pacienților)
- Erupții trecătoare pe piele
- O scădere anormală a numărului unor tipuri de globule albe din sânge (neutrofile, limfocite sau leucocite)
- Deficit al numărului de hematii
- Reducere a numărului de trombocite din sânge
- Efecte asupra nervilor periferici (durere, amorțeli, senzație de furnicături sau lipsă de sensibilitate)
- Dureri la nivelul uneia sau mai multor articulații
- Dureri musculare
- Greață, diaree, constipație, dureri la nivelul gurii, pierdere a poftei de mâncare
- Vărsături
- Slăbiciune și oboseală, febră
- Deshidratare, tulburări ale gustului, scădere în greutate
- Concentrații scăzute ale potasiului în sânge
- Depresie, probleme de somn
- Durere de cap
- Frisoane
- Dificultăți la respirație
- Amețeli
- Inflamare a mucoaselor și țesuturilor moi
- Creștere a valorilor testelor funcției ficatului
- Durere la nivelul extremităților
- Tuse
- Durere abdominală
- Sângerări nazale

**Frecvente:** pot afecta cel mult 1 din 10 persoane

- Mâncărime, uscăciune a pielii, afecțiuni ale unghiilor
- Infecție, febră cu scăderea numărului unui tip de globule albe din sânge (neutrofile) , înroșire a feței, candidoză la nivelul cavității bucale, infecție severă în sânge care poate fi provocată de scăderea numărului de globule albe din sânge
- Scădere a numărului tuturor celulelor din sânge
- Dureri la nivelul pieptului sau gâtului
- Indigestie, disconfort la nivelul abdomenului
- Nas înfundat
- Dureri de spate, dureri ale oaselor
- Reducere a coordonării musculare sau dificultăți de citire, secreție lacrimală crescută sau scăzută, cădere a genelor
- Modificări ale frecvenței sau ritmului bătăilor inimii, insuficiență cardiacă
- Scădere sau creștere a tensiunii arteriale
- Înroșire sau inflamare a locului unde a fost introdus acul în corp

- Anxietate
- Infecții la nivelul plămânilor
- Infecții ale tractului urinar
- Obstrucție a intestinului, inflamație a intestinului gros, inflamație a canalului biliar
- Insuficiență renală acută
- Creștere a cantității de bilirubină din sânge
- Tuse cu expectorație cu sânge
- Uscăciune a gurii, dificultăți la înghițire
- Slăbiciune musculară
- Vedere încețoșată

**Mai puțin frecvente:** pot afecta cel mult 1 din 100 persoane

- Creștere a greutateii corporale, creștere a cantității de lactat dehidrogenază din sânge, insuficiență renală, creștere a glicemiei, creștere a cantității de fosfor din sânge
- Reflexe reduse sau lipsa reflexelor, mișcări involuntare, durere de-a lungul unui nerv, leșin, senzație de amețeală la ridicarea în poziție verticală, tremurat, paralizie a nervului facial
- Ochi iritați, durere la nivelul ochilor, ochi roșii, mâncărime la nivelul ochilor, vedere dublă, vedere diminuată sau perceperea de lumini fulgerătoare, vedere încețoșată din cauza umflării retinei (edem macular cistoid)
- Durere de urechi, zgomote în urechi
- Tuse cu flegmă, dificultăți la respirație la mersul pe jos sau urcatul scărilor, secreție nazală abundentă sau uscăciune a nasului, sunete care însoțesc respirația resuse, apă la plămâni, pierdere a vocii, cheaguri de sânge la nivelul plămânului, uscăciune la nivelul gâtului
- Gaze, crampe la stomac, durere sau inflamație a gingiilor, sângerare rectală
- Urinare dureroasă, urinare frecventă, sânge în urină, incapacitate de a reține urina
- Durere la nivelul unghiilor, jenă la nivelul unghiilor, cădere a unghiilor, urticarie, durere la nivelul pielii, piele înroșită din cauza soarelui, modificări ale culorii pielii, transpirație în exces, transpirație în timpul nopții, zone albe pe piele, răni, față umflată
- Scădere a cantității de fosfor din sânge, reținere de lichid, scădere a cantității de albumină din sânge, sete intensă, scădere a cantității de calciu din sânge, scădere a glicemiei, scădere a cantității de sodiu din sânge
- Durere și inflamare la nivelul nasului, infecții la nivelul pielii, infecție determinată de linia cateterului
- Apariție de vânătăi
- Durere la locul tumorii, distrugere a tumorii
- Scădere a tensiunii arteriale la ridicarea în poziție verticală, răcire a mâinilor și picioarelor
- Mers dificil, umflare
- Reacție alergică
- Reducere a funcției ficatului, creștere a dimensiunilor ficatului
- Durere la nivelul sânelui
- Neliniște
- Sângerări mici la nivelul pielii, din cauza cheagurilor de sânge
- O afecțiune care se manifestă prin distrugerea globulelor roșii în sânge și insuficiență renală acută

**Rare:** pot afecta cel mult 1 din 1 000 persoane

- Reacție pe piele la un alt medicament sau inflamație a plămânilor după iradiere
- Cheaguri de sânge
- Puls foarte lent, infarct miocardic
- Scurgere a medicamentului în afara venei
- O tulburare a sistemului de conducere electric al inimii (bloc atrioventricular)

**Foarte rare:** pot afecta cel mult 1 din 10 000 persoane

- Inflamație/erupție severă pe piele și mucoase (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică)

**Cu frecvență necunoscută:** frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- Întărire/îngroșare a pielii (sclerodermie)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Apexelsin**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoane nedeschise: A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

După prima reconstituire, dispersia trebuie folosită imediat. Dacă nu este folosită imediat, dispersia poate fi păstrată la frigider (2 °C-8 °C), timp de până la 24 ore, în flacon, dacă acesta este păstrat în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Dispersia reconstituită din punga de perfuzie poate fi păstrată la frigider (2 °C-8 °C), timp de până la 24 ore, protejată de lumină.

Timpul total cumulat de păstrare a medicamentului reconstituit în flacon și în 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.

Medicul dumneavoastră sau farmacistul este responsabil de eliminarea corectă a oricărei cantități neutilizate de Apexelsin.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Apexelsin**

- Substanța activă este paclitaxel.  
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.
- Cealaltă componentă este soluție de albumină umană (conținând caprilat de sodiu și N-acetil-L- triptofan), vezi pct. 2 „Apexelsin conține sodiu”.

### **Cum arată Apexelsin și conținutul ambalajului**

Apexelsin este un aglomerat liofilizat sau o pulbere pentru dispersie perfuzabilă, albă până la galbenă. Apexelsin este disponibil într-un flacon de sticlă care conține paclitaxel 100 mg legat de albumină sub formă de nanoparticule.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

SciencePharma Sp. z o.o.  
Chełmska 30/34  
00-725 Varșovia  
Polonia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 24417136

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267241111

**Magyarország**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 202255118

**Danmark**

FrostPharma AB  
Tlf: + 46 8243660

**Malta**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 202255118

**Deutschland**

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

**Nederland**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 320798100

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 5270308

**Norge**

FrostPharma AB  
Tlf: + 46 8243660

**Ελλάδα**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Τηλ: +31 202255118

**Österreich**

IHCS Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 171728861

**España**

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

**Polska**

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



**France**

Zentiva France  
Tél: +33 800089219

**Portugal**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +351 300505995

**Hrvatska**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +385 17757005

**România**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 202255118

**Ireland**

Caragen Limited  
Tel: +353 15688566

**Slovenija**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +385 17757005

**Ísland**

FrostPharma AB  
Sími: +46 82436 60

**Slovenská republika**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +42 123325144

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

FrostPharma AB  
Puh/Tel: + 46 8243660

**Κύπρος**

C.A.Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Sverige**

FrostPharma AB  
Tel: + 46 8243660

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en>

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor sau profesioniștilor din domeniul sănătății:

**Instrucțiuni de utilizare, manipulare și eliminare a reziduurilor****Precauții pentru preparare și administrare**

Paclitaxel este un medicament citotoxic împotriva cancerului; la fel ca în cazul altor compuși cu potențial toxic, manevrarea Apexelsin necesită precauție. Trebuie folosite mănuși, ochelari de protecție și haine de protecție. Dacă dispersia de Apexelsin intră în contact cu pielea, spălați imediat pielea bine cu apă și săpun. Dacă Apexelsin intră în contact cu mucoasele, mucoasele trebuie clătite bine cu apă din abundență. Apexelsin trebuie preparat și administrat doar de personal cu instruire adecvată în manipularea medicamentelor citotoxice. Angajatele gravide nu trebuie să manevreze

Apexelsin.

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

### **Reconstituirea și administrarea medicamentului**

Apexelsin trebuie administrat sub supravegherea unui specialist oncolog, în unități specializate în administrarea medicamentelor citotoxice.

Apexelsin 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. Dispersia reconstituită de Apexelsin se administrează pe cale intravenoasă utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru de 15  $\mu$ m.

Folosind o seringă sterilă, trebuie să injectați încet 20 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flaconul de 100 mg de Apexelsin, pe o durată de cel puțin 1 minut.

Soluția trebuie direcționată 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 în poziție verticală minimum 5 minute pentru a se asigura umezirea adecvată a substanței solide. Apoi, flaconul trebuie răsucit încet și ușor și/sau răsturnat, timp de cel puțin 2 minute, până când are loc reconstituirea completă a întregii cantități de pulbere.

Trebuie evitată producerea spumei. Dacă apare spumă sau precipitate, lăsați dispersia 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 suspensiei 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 Apexelsin 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 Apexelsin poate determina formarea de filamente proteinacee. Administrați Apexelsin utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru de 15  $\mu$ m pentru a evita administrarea acestor filamente. Utilizarea unui filtru de 15  $\mu$ m elimină filamentele și nu modifică proprietățile fizice sau chimice ale produsului reconstituit.

Utilizarea filtrelor cu o dimensiune a porilor mai mică de 15  $\mu$ m poate determina blocarea filtrului.

Pentru a prepara sau administra perfuziile cu Apexelsin nu este necesară utilizarea de recipiente pentru soluție fără 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.

**Stabilitate**

Flacoanele nedeschise de Apexelsin sunt stabile până la data indicată pe ambalaj, când acestea sunt păstrate în cutie pentru a fi protejate de lumină. Nici congelarea, nici păstrarea la frigider nu afectează negativ stabilitatea medicamentului. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

**Stabilitatea dispersiei reconstituite în flacon**

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

**Stabilitatea dispersiei reconstituite în punga de perfuzie**

S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică în regim de utilizare pentru un interval de 24 ore, la 2 °C-8 °C, iar ulterior încă 4 ore la 25 °C, protejată de lumină.

Totuși, din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire și umplere a pungilor de perfuzie exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire și după umplerea pungilor de perfuzie.

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

Timpul total cumulat de păstrare a medicamentului reconstituit în flacon și în 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.