

 13. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bugvi, pulver til infusionsvæske, dispersion**

**0. D.SP.NR.**

32698

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bugvi

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 100 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til infusionsvæske, dispersion

Den rekonstituerede dispersion har en pH-værdi på 6-7,5 og en osmolalitet på 300-360 mOsm/kg.

Pulveret er hvidt til gult.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

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

**4.2 Dosering og administration**

Bugvi bør kun anvendes under supervision af en erfaren onkolog på afdelinger specialiseret i

anvendelse af cytotoksiske lægemidler. Det bør ikke erstatte eller erstattes af andre

paclitaxelformuleringer.

Dosering

*Brystkræft*

Den anbefalede dosis Bugvi er 260 mg/m2 administreret intravenøst over 30 minutter hver 3. uge.

*Doseringsjustering under behandlingen af brystkræft*

Patienter, der udvikler svær neutropeni (neutrofiltælling på < 500 celler/mm3 i en uge eller længere) eller svær sensorisk neuropati under behandling med Bugvi, bør have doseringen reduceret til 220 mg/m2 i efterfølgende behandlingsserier. Hvis svær neutropeni eller svær sensorisk neuropati alligevel forekommer, bør der foretages yderligere dosisreduktion til 180 mg/m2. Bugvi bør ikke administreres, før neutrofiltallet atter er > 1.500 celler/mm3. Ved grad 3 sensorisk neuropati holdes pause i behandlingen, indtil neuropatien er faldet til grad 1 eller 2, hvorefter dosis reduceres i alle efterfølgende behandlinger.

*Adenokarcinom i pancreas*

Den anbefalede dosis af Bugvi i kombination med gemcitabin er 125 mg/m2 administreret intravenøst i løbet af 30 minutter på Dag 1, 8 og 15 i hver 28-dages cyklus. Den anbefalede samtidige dosis af gemcitabin er 1.000 mg/m2 administreret intravenøst i løbet af 30 minutter, umiddelbart efter administrationen af Bugvi er gennemført på Dag 1, 8 og 15 i hver 28-dages cyklus.

*Dosisjustering i løbet af behandlingen af adenokarcinom i pancreas*

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

| **Dosisniveau** | **Bugvi-dosis (mg/m2)** | **Gemcitabin-dosis (mg/m2)** |
| --- | --- | --- |
| Fuld dosis | **125** | **1 000** |
| 1. reduktion af dosisniveau | **100** | **800** |
| 2. reduktion af dosisniveau | **75** | **600** |
| Hvis yderligere dosisreduktioner er nødvendige | Seponer behandlingen | Seponer behandlingen |

**Tabel 2: Dosismodifikationer for neutropeni og/eller trombocytopeni ved cyklusstart eller i løbet**

**af en cyklus for patienter med adenokarcinom i pancreas**

| **Cyklusdag** | **ANC-tal (celler/mm3)** |  | **Trombocyttal (celler/mm3)** | **Bugvi-dosis** | **Gemcitabin-dosis** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dag 1** | **< 1.500** | **ELLER** | **< 100.000** | **Udsæt dosis indtil bedring** |
| **Dag 8** | **≥ 500 men < 1.000** | **ELLER** | **≥ 50.000 men < 75.000** | **Reducer dosis med 1 dosisniveau** |
|  | **< 500** | **ELLER** | **< 50.000** | **Afbryd dosis** |
| **Dag 15: Hvis Dag 8 doser blev givet uden modifikation:** |
| **Dag 15** | **≥ 500 men < 1.000** | **ELLER** | **≥ 50.000 men < 75.000** | **Behandl med Dag 8 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC****ELLER****Reducer dosis 1 dosisniveau fra Dag 8 dosis** |
|  | **< 500** | **ELLER** | **< 50.000** | **Afbryd dosis** |
| **Dag 15: Hvis Dag 8 doser blev reduceret:** |
| **Dag 15** | **≥ 1.000** | **OG** | **≥ 75.000** | **Vend tilbage til Dag 1 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC****ELLER****Behandl med den samme dosis som for Dag 8** |
|  | **≥ 500 men < 1.000** | **ELLER** | **≥ 50.000 men < 75.000** | **Behandl med Dag 8 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC****ELLER****Reducer dosis 1 dosisniveau fra Dag 8 dosis** |
|  | **< 500** | **ELLER** | **< 50.000** | **Afbryd doser** |
| **Dag 15: Hvis Dag 8 doser blev afbrudt:** |
| **Dag 15** | **≥ 1.000** | **OG** | **≥ 75.000** | **Vend tilbage til Dag 1 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC****ELLER****Reducer dosis 1 dosisniveau fra Dag 1 dosis** |
|  | **≥ 500 men < 1.000** | **ELLER** | **≥ 50.000 men < 75 000** | **Reducer 1 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC****ELLER****Reducer dosis med 2 dosisniveauer fra Dag 1 dosis** |
|  | **< 500** | **ELLER** | **< 50.000** | **Afbryd dosis** |

Forkortelser: ANC=Absolut neutrofiltal; WBC=hvide blodlegemer

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

| **Bivirkning (ADR)** | **Bugvi-dosis** | **Gemcitabin-dosis** |
| --- | --- | --- |
|  **Febril neutropeni: Grad 3 eller 4** | **Afbryd dosis, indtil feberen går væk, og ANC ≥ 1.500, genoptag med****det næste lavere dosisniveaua** |
|  **Perifer neuropati:  Grad 3 eller 4** | **Afbryd dosis indtil bedring til ≤ grad 1,****genoptag med det næste lavere dosisniveaua** | **Behandl med samme dosis** |
|  **Kutan toksicitet:** **Grad 2 eller 3** | **Reducer til det næste lavere dosisniveaua;****seponer behandlingen, hvis bivirkningen varer ved** |
|  **Gastrointestinal toksicitet:** **Grad 3 mukosit eller diarré** | **Afbryd dosis indtil bedring til ≤ grad 1, genoptag med det næste lavere dosisniveaua** |

a Se Tabel 1 for reduktioner af dosisniveauer

*Ikke-småcellet lungecancer*

Den anbefalede dosis af Bugvi er 100 mg/m2 administreret som intravenøs infusion i løbet af 30 minutter på Dag 1, 8 og 15 i hver 21-dages cyklus. Den anbefalede dosis af carboplatin er AUC = 6 mg•min/ml kun på Dag 1 i hver 21-dages cyklus umiddelbart efter, administrationen af Bugvi er gennemført.

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

Bugvi bør ikke administreres på Dag 1 i en cyklus, før det absolutte neutrofiltal (ANC) er ≥ 1.500 celler/mm3, og trombocyttallet er ≥ 100.000 celler/mm3. Ved hver efterfølgende ugentlige dosis af Bugvi skal patienterne have ANC ≥ 500 celler/mm3 og trombocytter > 50.000 celler/mm3, eller dosis skal afbrydes, indtil tallene forbedres. Når tallene er forbedret, skal doseringen genoptages den følgende uge i henhold til kriterierne i Tabel 4. Reducer kun den efterfølgende dosis, hvis kriterierne i Tabel 4 er opfyldt.

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

**lungecancer**

| **Hæmatologisk toksicitet** | **Forekomst** | **Bugvi-dosis (mg/m2) 1** | **Carboplatin-dosis****(AUC mg•min/ml)1** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nadir-ANC < 500/mm3 med neutropenisk feber > 38 °C****ELLER****Udsættelse af næste cyklus på grund af vedvarende neutropeni2 (nadir-ANC < 1.500/mm3)****ELLER****Nadir-ANC < 500/mm3 i > 1 uge** | **Første** | **75** | **4,5** |
| **Anden** | **50** | **3,0** |
| **Tredje** | Seponer behandlingen |
| **Nadir-trombocytter < 50.000/mm3** | **Første** | **75** | **4,5** |
| **Anden** | Seponer behandlingen |

1 På Dag 1 i 21-dages cyklussen reduceres dosis af Bugvi og carboplatin på samme tid. På Dag 8

eller 15 i 21-dages cyklussen reduceres dosis af Bugvi. Reducer dosis af carboplatin i den efterfølgende cyklus.

2 Maksimalt 7 dage efter planlagte Dag 1-dosis i næste cyklus.

Ved grad 2 eller 3 kutan toksicitet, grad 3 diarré eller grad 3 mukosit skal behandlingen afbrydes,

indtil toksiciteten forbedres til ≤ grad 1, dernæst genstartes behandlingen i henhold til retningslinjerne i Tabel 5. Ved ≥ grad 3 perifer neuropati afbrydes behandlingen indtil bedring til ≤ grad 1.

Behandlingen kan genoptages med det næste lavere dosisniveau i efterfølgende cyklusser i henhold til retningslinjerne i Tabel 5. Ved alle grad 3 eller 4 ikke-hæmatologiske toksiciteter afbrydes

behandlingen, indtil toksiciteten forbedres til ≤ grad 2, dernæst genstartes behandlingen i henhold til retningslinjerne i Tabel 5.

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

| **Ikke-hæmatologisk toksicitet** | **Forekomst** | **Bugvi-dosis(mg/m2) 1** | **Carboplatin-dosis****(AUC mg•min/ml)1** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Grad 2 eller 3 kutan toksicitet****Grad 3 diarré****Grad 3 mukosit****≥ Grad 3 perifer neuropati****Alle andre grad 3 eller 4 ikke-hæmatologiske toksiciteter** | **Første** | **75** | **4,5** |
| **Anden** | **50** | **3,0** |
| **Tredje** | **Seponer behandlingen** |
| **Grad 4 kutan toksicitet, diarré eller mukosit** | **Første** | **Seponer behandlingen** |

1 På Dag 1 i 21-dages cyklussen reduceres dosis af Bugvi og carboplatin på samme tid. På Dag 8

eller 15 i 21-dages cyklussen reduceres dosis af Bugvi. Reducer dosis af carboplatin i den

efterfølgende cyklus.

Specielle populationer

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (totalbilirubin > 1 til

≤ 1,5 x øvre normalværdi og aspartataminotransferase [ASAT] ≤ 10 x øvre normalværdi) uanset

indikation. De behandles med samme doser som patienter med normal leverfunktion.

For patienter med metastatisk brystkræft og for patienter med ikke-småcellet lungecancer med

moderat til svært nedsat leverfunktion (totalbilirubin > 1,5 til ≤ 5 x øvre normalværdi og ASAT ≤ 10 x øvre normalværdi) anbefales 20 % dosisreduktion. Den reducerede dosis kan øges trinvist til den anvendte dosis hos patienter med normal leverfunktion, hvis patienten tolererer behandlingen i mindst to cyklusser (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

Uanset indikation er data utilstrækkelige til at give doseringsanbefalinger hos patienter med

totalbilirubin > 5 x øvre normalværdi eller ASAT > 10 x øvre normalværdi (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Ældre*

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

I et randomiseret studie, hvor 229 patienter fik Bugvi-monoterapi for brystkræft, var 13 % mindst

65 år, og < 2 % var 75 år og ældre. Der var ingen bivirkninger, der forekom med markant højere

frekvens hos patienter på 65 år eller derover. En efterfølgende analyse hos 981 patienter, der fik

monoterapi med Bugvi for metastatisk brystkræft, hvoraf 15 % var ≥ 65 år, og 2 % var ≥ 75 år,

viste en højere forekomst af epistaxis, diarré, dehydrering, træthed og perifert ødem hos patienter

≥ 65 år.

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

Ud af de 514 patienter med ikke-småcellet lungecancer i det randomiserede studie, som fik paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler i kombination med carboplatin, var 31 % 65 år eller ældre, og 3,5 % var 75 år eller ældre. Hændelser med myelosuppression, perifer neuropati og artralgi var hyppigere hos patienter i alderen 65 år eller ældre sammenlignet med patienter under 65 år. Der er begrænset erfaring med anvendelse af paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler /carboplatin hos patienter 75 år og derover.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering af data fra 125 patienter med fremskredne solide

tumorer indikerer, at patienter ≥ 65 år kan være mere følsomme for udvikling af neutropeni i løbet af den første behandlingscyklus.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler hos børn og unge i alderen 0 til under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Det er ikke relevant at anvende Bugvi hos den pædiatriske population til indikationerne metastaserende brystkræft, adenokarcinom i pancreas eller ikke-småcellet lungecancer.

Administration

Administrer den rekonstituerede Bugvi-dispersion intravenøst via et infusionssæt med et indsat 15

µm filter. Efter administration anbefales det, at den intravenøse slange skylles med natriumchlorid

9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at sikre administration af hele dosis.

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

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Amning (se pkt. 4.6).
* Patienter med baseline-neutrofiltal under 1.500 celler/mm3.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Bugvi er en albuminbundet nanopartikelformulering af paclitaxel, som kan have væsentligt

forskellige farmakologiske egenskaber sammenlignet med andre formuleringer af paclitaxel (se pkt. 5.1 og 5.2). Det bør ikke erstatte eller erstattes med andre paclitaxelformuleringer.

Overfølsomhed

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner, herunder meget sjældne forekomster af anafylaktiske reaktioner med letalt udfald. Hvis der forekommer en

overfølsomhedsreaktion, bør behandlingen straks afbrydes, symptomatisk behandling bør påbegyndes, og patienten bør ikke udsættes for paclitaxel igen.

Hæmatologi

Knoglemarvssuppression (primært neutropeni) forekommer hyppigt ved behandling med paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler. Neutropenien er dosisafhængig, og den er en dosisbegrænsende toksicitet. Hyppig blodtælling er nødvendig under behandling med Bugvi.

Patienter bør ikke genoptage behandlingen med efterfølgende serier Bugvi, før neutrofiltallet atter er >1.500 celler/mm3 og trombocyttallet atter er >100.000 celler/mm3 (se pkt. 4.2).

Neuropati

Sensorisk neuropati forekommer hyppigt ved behandling med paclitaxel formuleret som

albuminbundne nanopartikler, selvom udvikling af svære symptomer er mindre almindeligt.

Forekomsten af grad 1 eller 2 sensorisk neuropati kræver i almindelighed ikke dosisreduktion. Når Bugvi anvendes som monoterapi, og hvis der udvikles grad 3 sensorisk neuropati, anbefales det at stoppe behandlingen indtil stigning til grad 1 eller 2, hvorefter dosis reduceres i alle efterfølgende Bugvi-behandlingsserier (se pkt. 4.2). Ved kombination af Bugvi og gemcitabin skal Bugvi afbrydes, hvis der udvikles perifer neuropati af grad 3 eller derover. Fortsæt behandlingen med gemcitabin i samme dosis. Genoptag Bugvi med reduceret dosis, når perifer neuropati forbedres til grad 0 eller 1 (se pkt. 4.2). Hvis der udvikles perifer neuropati af grad 3 eller højere ved kombinationsbehandling med Bugvi og carboplatin, bør behandlingen afbrydes indtil bedring til grad 0 eller 1, og dosis

reduceres ved alle efterfølgende behandlingsforløb med Bugvi og carboplatin (se pkt. 4.2).

Sepsis

Sepsis blev rapporteret med en hyppighed på 5 % hos patienter med eller uden neutropeni, som fik paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler i kombination med gemcitabin.

Komplikationer, der skyldes den underliggende pancreascancer, især galdevejsobstruktion eller tilstedeværelse af galdevejsstent, blev identificeret som signifikante bidragende faktorer. Hvis en patient bliver febril (uanset neutrofiltal), skal behandling med bredspektrede antibiotika påbegyndes.

Ved febril neutropeni skal Bugvi og gemcitabin afbrydes, indtil feberen går væk, og ANC ≥ 1.500 celler/mm3, hvorefter behandlingengenoptages med reducerede dosisniveauer (se pkt. 4.2).

Pneumonitis

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

Nedsat leverfunktion

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

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

Kardiotoksicitet

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

Metastaser i centralnervesystemet

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

Gastrointestinale symptomer

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

Øjenlidelser

Cystoidt makulaødem (CMO) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler. Patienter med nedsat syn bør omgående gennemgå en fuldstændig oftalmologisk undersøgelse. I tilfælde af CMO-diagnose bør behandling med Bugvi seponeres og passende behandling initieres (se pkt. 4.8).

Patienter 75 år og ældre

Hos patienter på 75 år og ældre blev der ikke demonstreret en fordel af kombinationsbehandling med paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler og gemcitabin sammenlignet med monoterapi med gemcitabin. Hos meget ældre patienter (≥ 75 år), som fik paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler and gemcitabin, var der en højere forekomst af alvorlige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, herunder hæmatologiske toksiciteter, perifer neuropati, nedsat appetit og dehydrering. Patienter i alderen 75 år og ældre med adenokarcinom i pancreas bør nøje

vurderes for deres evne til at tolerere Bugvi i kombination med gemcitabin med særlig opmærksomhed på præstationsstatus, komorbiditeter og øget infektionsrisiko (se pkt. 4.2 og 4.8).

Andet

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

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

Hjælpestoffer

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

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

Metabolismen af paclitaxel katalyseres delvist af cytokrom-P450 (CYP) isoenzymerne CYP2C8 og CYP3A4 (se pkt. 5.2). Da der ikke foreligger et farmakokinetisk lægemiddelinteraktionsstudie, bør der udvises forsigtighed, når paclitaxel indgives samtidigt med lægemidler, der vides at hæmme enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. ketoconazol og andre imidazol-antimykotika, erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidin, ritonavir, saquinavir, indinavir og nelfinavir), da paclitaxels

toksicitet kan øges på grund af højere eksponering for paclitaxel. Det anbefales ikke at indgive paclitaxel samtidigt med lægemidler, der vides at inducere enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin, efavirenz, nevirapin), da virkningen kan blive kompromitteret på grund af lavere eksponering for paclitaxel.

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

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

Bugvi er indiceret som monoterapi ved brystkræft, i kombination med gemcitabin ved

adenokarcinom i pancreas og i kombination med carboplatin ved ikke-småcellet lungecancer (se pkt. 4.1). Bugvi bør ikke anvendes sammen med andre kræftlægemidler.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kontraception til mænd og kvinder

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

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

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

Ikke mærkning.

Paclitaxel påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Paclitaxel kan muligvis forårsage bivirkninger såsom træthed (meget almindeligt) og svimmelhed (almindeligt), der kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør frarådes at føre eller betjene maskiner, hvis de føler sig trætte eller svimle.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

Tabel over bivirkninger

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

Hyppigheder er defineret som: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1,000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1,000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighed.

**Tabel 6: Bivirkninger rapporteret med paclitaxel**

|  | **Monoterapi (N=789)** | **Kombinationsbehandling med****gemcitabin****(N =421)** | **Kombinationsbehandling med****carboplatin****(N = 514)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| **Almindelig** | **Infektion, urinvejsinfektion,****follikulit, infektion i øvre****luftveje, candidiasis, sinusit** | **Sepsis, pneumoni, oral****candidiasis** | **Pneumoni, bronkitis,****infektion i øvre luftveje,****urinvejsinfektion** |
| **Ikke almindelig** | **Sepsis1, neutropenisk sepsis1,****pneumoni, oral candidiasis,****nasofaryngit, cellulitis, herpes****simplex, virusinfektion,****herpes zoster,****svampeinfektion,****kateterrelateret infektion,****infektion på injektionsstedet** |  | **Sepsis, oral candidiasis** |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |
| **Ikke almindelig** | **Tumornekrose, metastatiske smerter** |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |
| **Meget almindelig** | **Knoglemarvssuppression,****neutropeni, trombocytopeni,****anæmi, leukopeni, lymfopeni** | **Neutropeni,****trombocytopeni, anæmi** | **Neutropeni3,****trombocytopeni3, anæmi3,****leukopeni3** |
| **Almindelig** | **Febril neutropeni** | **Pancytopeni** | **Febril neutropeni,****lymfopeni** |
| **Ikke almindelig** |  | **Trombotisk****trombocytopenisk****purpura** | **Pancytopeni** |
| **Sjælden** | **Pancytopeni** |  |  |
| **Immunsystemet** |
| **Ikke almindelig** | **Overfølsomhed** |  | **Overfølsomhed for lægemiddel,****overfølsomhed** |
| **Sjælden** | **Svær overfølsomhed1** |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |
| **Meget almindelig** | **Anoreksi** | **Dehydrering, nedsat****appetit, hypokaliæmi** | **Nedsat appetit** |
| **Almindelig** | **Dehydrering, nedsat appetit,****hypokaliæmi** |  | **Dehydrering** |
| **Ikke almindelig** | Hypofosfatæmi, væskeretention, hypoalbuminæmi, polydipsi, hyperglykæmi, hypokalcæmi, hypoglykæmi, hyponatriæmi |  |  |
| **Ikke kendt**  | **Tumorlysesyndrom1** |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| **Meget almindelig** |  | **Depression, søvnløshed** |  |
| **Almindelig** | **Depression, søvnløshed, angst** | **Angst** | **Søvnløshed** |
| **Ikke almindelig** | **Rastløshed** |  |  |
| **Nervesystemet** |
| **Meget almindelig** | **Perifer neuropati, neuropati,****hypoæstesi, paræstesi** | **Perifer neuropati,****svimmelhed, hovedpine,****dysgeusi** | **Perifer neuropati** |
| **Almindelig** | **Perifer sensorisk neuropati,****svimmelhed, perifer motorisk****neuropati, ataksi, hovedpine,****sensorisk forstyrrelse,****døsighed, dysgeusi** |  | Svimmelhed, hovedpine, dysgeusi |
| **Ikke almindelig** | **Polyneuropati, arefleksi,****synkope, postural****svimmelhed, dyskinesi,****hyporefleksi, neuralgi,****neuropatiske smerter, tremor,****hyposensibilitet** | Lammelse af 7. nerve |  |
| **Ikke kendt**  | **Kranienerveparese multiple1** |  |  |
| **Øjne**  |
| **Almindelig** | **Sløret syn, øget tåreflåd, tørre****øjne, keratoconjunctivitis****sicca, madarose** | **Øget tåreflåd** | **Sløret syn** |
| **Ikke almindelig** | **Nedsat synsskarphed,****unormalt syn, øjenirritation,****øjensmerter, konjuntivit,****synsforstyrrelser, kløe i øjet,****keratit** | **Cystoidt macula ødem** |  |
| **Rare** | Cystoidt macula ødem1 |  |  |
| **Øre og labyrint** |
| **Almindelig** | **Vertigo** |  |  |
| **Ikke almindelig** | **Tinnitus, øresmerter** |  |  |
| **Hjertesygdomme**  |
| **Almindelig** | **Arhytmi, takykardi,****supraventrikulær takykardi** | **Kongestiv****hjerteinsufficiens,****takyardi** |  |
| **Sjælden**  | Hjertestop, kongestiv hjerteinsufficiens, nedsat venstre ventrikelfunktion, atrioventrikulært blok1, bradykardi |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |
| **Almindelig** | **Hypertension, lymfødem,****rødmen, hedeture** | **Hypotension,****hypertension** | **Hypotension,****hypertension** |
| **Ikke almindelig** | **Hypotension, ortostatisk****hypotension, perifer****kuldefornemmelse** | **Rødmen** | **Rødmen** |
| **Sjælden** | **Trombose** |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| **Meget almindelig**  |  | **Dyspnø, epistakse, hoste** | **Dyspnø** |
| **Almindelig** | **Interstitiel pneumonitis2, dyspnø, epistakse, faryngolaryngeale smerter,****hoste, rinit, rinorré** | **Pneumonitis, nasal****tilstopning** | **Hæmoptyse, epistakse,****hoste** |
| **Ikke almindelig** | **Lungeemboli, pulmonal****tromboembolisme, pleural****effusion, dyspnø ved****anstrengelse, tilstopning af****bihuler, nedsat****respirationslyd, produktiv****hoste, allergisk rinit, hæshed,****nasal tilstopning, nasal tørhed,****hvæsende vejrtrækning** | **Tør hals, nasal tørhed** | **Pneumonitis** |
| **Ikke kendt**  | Parese af stemmebånd1 |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen**  |
| **Meget almindelig** | **Diarré, opkastning, kvalme,****forstoppelse, stomatit** | **Diarré, opkastning,****kvalme, forstoppelse,****mavesmerter, øvre****mavesmerter** | **Diarré, opkastning,****kvalme, forstoppelse** |
| **Almindelig** | **Gastroøsofageal****reflukssygdom, dyspepsi,****mavesmerter, oppustethed,****øvre mavesmerter, oral****hypoæstesi** | **Tarmobstruktion, kolit,****stomatit, mundtørhed** | **Stomatit, dyspepsi,****dysfagi, mavesmerter** |
| **Ikke almindelig** | **Rektalblødning, dysfagi,****flatulens, glossodyni,****mundtørhed, gingivalsmerter,****løs afføring, øsofagit, nedre****abdominalsmerter, mundsår,****orale smerter** |  |  |
| **Lever og galdeveje**  |
| **Almindelig** |  | **Kolangit** | **Hyperbilirubinæmi** |
| **Ikke almindelig** | **Hepatomegali** |  |  |
| **Hud og subkutane væv**  |
| **Meget almindelig** | **Alopeci, udslæt** | **Alopeci, udslæt** | **Alopeci, udslæt** |
| **Almindelig** | **Pruritus, tør hud,****neglelidelser, erytem,****misfarvning/pigmentering af****negle, hyperpigmentering af****hud, onykolyse,****negleændringer** | **Pruritus, tør hud,****neglelidelser** | **Pruritus, neglelidelser** |
| **Ikke almindelig** | **Fotosensitivitets reaktion,****urticaria, hudsmerter,****generaliseret kløe, kløende****udslæt, hudlidelse,****pigmenteringsforstyrrelser,****hyperhidrose, onykomadese,****erytematøst udslæt,****generaliseret udslæt, dermatit,****nattesved, makulopapuløst****udslæt, vitiligo, hypotrikose,****ømhed i neglelejet, ubehag****ved neglene, makuløst udslæt,****papuløst udslæt, hudlæsion,****opsvulmet ansigt** |  | **Hudafskalning, allergisk****dermatit, urticaria** |
| **Sjælden**  | **Stevens-Johnson syndrom1,****toksisk epidermal nekrolyse1** |  |  |
| **Ikke kendt**  | **Palmar-plantar****erytrodysæstesi syndrom1, 4, sklerodermi1** |  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  |
| **Meget almindelig** | **Artralgi, myalgi** | **Artralgia, myalgi,****ekstremitetssmerter** | **Artralgia, myalgi** |
| **Almindelig** | **Rygsmerter,****ekstremitetssmerter,****knoglesmerter,****muskelkramper, smerter i****lemmerne** | **Muskelsvaghed,****knoglesmerter** | **Rygsmerter,****ekstremitetssmerter,****smerter i bevægeapparat** |
| **Ikke almindelig** | **Smerter i brystvæggen,****muskelsvaghed, halssmerter,****lyskesmerter, muskelspasmer,****flankesmerter, ubehag i****lemmerne, muskelsvaghed** |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |
| **Almindelig** |  | **Akut nyresvigt** |  |
| **Ikke almindelig** | **Hæmaturi, dysuri, pollakisuri,****nokturi, polyuri,****urininkontinens** | **Hæmolytisk uræmisk****syndrom** |  |
| **Det reproduktive system og mammae**  |
| **Ikke almindelig** | **Brystsmerter** |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| **Meget almindelig** | **Træthed, asteni, pyreksi** | **Træthed, asteni, pyreksi,****perifert ødem,****kulderystelser** | **Træthed, asteni, perifert****ødem** |
| **Almindelig** | **Utilpashed, letargi, svaghed,****perifert ødem,****slimhindeinflammation,****smerter, stivhed, ødem, nedsat****performance-status,****brystsmerter,****influenzalignende sygdom,****hyperpyreksi** | **Reaktion på****infusionsstedet** | **Pyreksi, brystsmerter** |
| **Ikke almindelig** | **Ubehag i brystet, unormal****gang, hævelser, reaktion på****injektionsstedet** |  | **Slimhindeinflammation,****ekstravasation på****infusionsstedet,****inflammation på****infusionsstedet, udslæt på****infusionsstedet** |
| **Sjælden**  | **Ekstravasation** |  |  |
| **Undersøgelser** |
| **Meget almindelig** |  | **Nedsat vægt, forhøjet****alaninaminotransferase****(ALAT)** |  |
| **Almindelig** | **Nedsat vægt, forhøjet****alaninaminotransferase****(ALAT), forhøjet****aspartataminotransferase****(ASAT), nedsat hæmatokrit,****nedsat antal røde blodlegemer,****øget legemstemperatur,****forhøjet****gamma-glutamyltransferase,****forhøjet alkalisk fosfatase i****blodet** | **Forhøjet****aspartataminotransferase****(ASAT), forhøjet****bilirubin i blodet, forhøjet****kreatinin i blodet** | **Nedsat vægt, forhøjet****alaninaminotransferase****(ALAT), forhøjet****aspartataminotransferase****(ASAT), forhøjet alkalisk****fosfatase i blodet** |
| **Ikke almindelig** | **Forhøjet blodtryk, øget vægt,****forhøjet laktatdehydrogenase****(LD) i blodet, forhøjet****kreatinin i blodet, forhøjet****blodsukker, forhøjet fosfat i****blodet, nedsat kalium i blodet,****forhøjet bilirubin** |  |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| **Ikke almindelig** | **Kontusion** |  |  |
| **Sjælden**  | **Radiation recall-fænomen,****pneumonitis ved****strålebehandling** |  |  |

1 Indberettet i forbindelse med overvågning efter markedsføring af paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

2 Hyppigheden af pneumonitis er beregnet på grundlag af poolede data hos 1.310 patienter i kliniske studier, der fik paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler monoterapi for brystkræft og for andre indikationer.

3 Baseret på laboratorievurderinger: maksimal grad af myelosuppression (behandlet population).

4 Hos nogle patienter tidligere eksponeret for capecitabin

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dette afsnit indeholder de hyppigste og klinisk mest relevante bivirkninger relateret til paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Bivirkninger blev vurderet hos 229 patienter med metastatisk brystkræft, som blev behandlet med 260 mg/m2 paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler én gang hver 3. uge i det pivotale kliniske fase III-studie (paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler monoterapi).

Bivirkninger blev vurderet hos 421 patienter med metastatisk pancreascancer, som blev behandlet med paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler i kombination med gemcitabin (125 mg/m2 paclitaxel i kombination med gemcitabin ved en dosis på 1000 mg/m2 givet på Dag 1, 8 og 15 i hver cyklus på 28 dage) og hos 402 patienter, behandlet med gemcitabin-monoterapi, der fik systemisk førstelinje behandling mod metastatisk adenokarcinom i pancreas (paclitaxel/gemcitabin).

Bivirkninger blev vurderet hos 514 patienter med småcellet lungecancer, som blev behandlet med paclitaxel formuleret som albuminbundne i kombination med carboplatin (100 mg/m2 paclitaxel givet på dag 1, 8 og 15 i hver cyklus på 21 dage i kombination med carboplatin givet på Dag 1 i hver cyklus) i det randomiserede, kontrollerede kliniske fase 3-studie (paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/carboplatin). Patientrapporteret taxantoksicitet blev vurderet ved hjælp af de 4 delskalaer i taxanspørgeskemaet Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT). Ved anvendelse af gentagen måleanalyse var 3 ud af de 4 delskalaer (perifer neuropati, smerter i hænder/fødder samt hørelse) bedre for paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler og carboplatin (p ≤ 0,002). For den sidste delskala (ødem) var der ingen forskel mellem behandlingsarmene.

*Infektioner og parisitære sygdomme*

*Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/gemcitabin*

Sepsis rapporteret med en hyppighed på 5 % hos patienter med eller uden neutropeni, som fik paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler i kombination med gemcitabin i løbet af et studie hos patienter med adenokarcinom i pancreas. Af de 22 tilfælde af sepsis, der blev rapporteret hos patienter i behandling med paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler i kombination med gemcitabin, havde 5 dødelig udgang. Komplikationer, der skyldes den underliggende pancreascancer, især galdevejsobstruktion eller tilstedeværelsen af en galdevejsstent, blev identificeret som signifikante bidragende faktorer. Hvis en patient bliver febril (uanset neutrofiltal), skal behandling med bredspektrede antibiotika påbegyndes. Ved febril neutropeni skal Bugvi og gemcitabin afbrydes, indtil feberen går væk, og ANC ≥ 1.500 celler/mm3, hvorefter behandlingen genoptages med reducerede dosisniveauer (se pkt. 4.2).

*Blod og lymfesystem*

*Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler monoterapi-metastatisk brystkræft*

Hos patienter med metastatisk brystkræft var neutropeni den hyppigste vigtige hæmatologiske toksicitet (rapporteret hos 79 % af patienterne), den var hurtigt reversibel og dosisafhængig; leukopeni blev rapporteret hos 71 % af patienterne. Grad 4 neutropeni (< 500 celler/mm3) forekom hos 9 % af de patienter, der blev behandlet med paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler. Febril neutropeni forekom hos fire patienter, som fik paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler. Anæmi (Hb < 10 g/dl) blev observeret hos 46 % af patienterne, der fik paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler, og var udtalt (Hb < 8 g/dl) i tre tilfælde. Lymfopeni blev observeret hos 45 % af patienterne.

*Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler /gemcitabin*

Tabel 7angiver hyppigheder og sværhedsgrader af hæmatologiske, laboratoriedetekterede anomalier hos patienter behandlet med paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler i kombination med gemcitabin eller med gemcitabin.

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

|  | **Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler (125 mg/m2)/gemcitabin** | **Gemcitabin** |
| --- | --- | --- |
| **Grad 1-4****(%)** | **Grad 3-4****(%)** | **Grad 1-4****(%)** | **Grad 3-4****(%)** |
| **Anæmia,b** | **97** | **13** | **96** | **12** |
| **Neutropenia,b** | **73** | **38** | **58** | **27** |
| **Trombocytopenibb,c** | **74** | **13** | **70** | **9** |

a 405 patienter vurderet i gruppen behandlet med paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/gemcitabin

b 388 patienter vurderet i gruppen behandlet med gemcitabin

c 404 patienter vurderet i gruppen behandlet med paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/gemcitabin

*Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/carboplatin*

Anæmi og trombocytopeni blev hyppigere reporteret i paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler og carboplatin-armen end i paclitaxel og carboplatin-armen (hhv. 54 % versus 28 % og 45 % versus 27 %).

*Nervesystem*

*Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler monoterapi-metastatisk brystkræft*

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

*Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/gemcitabin*

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

*Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/carboplatin*

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

*Øjne*

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

*Luftveje, thorax og mediastinum*

*Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/gemcitabin*

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

*Mave-tarm-kanalen*

*Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler monoterapi-metastatisk brystkræft*

Kvalme forekom hos 29 % af patienterne og diarré hos 25 % af patienterne.

*Hud og subkutane væv*

*Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler monoterapi-metastatisk brystkræft*

Alopeci blev observeret hos flere end 80 % af patienterne, som blev behandlet med paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler. De fleste tilfælde af alopeci forekom inden for en måned efter behandlingsstart med paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler. Omfattende hårtab ≥ 50 % forventes hos de fleste patienter, der oplever alopeci.

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

*Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler monoterapi-metastatisk brystkræft*

Artralgi forekom hos 32 % af patienterne, der fik paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler, og var svær i 6 % af tilfældene. Myalgi forekom hos 24 % af patienterne, som fik paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler, og var svær i 7 % af tilfældene. Symptomerne var sædvanligvis forbigående, de opstod typisk tre dage efter administration af paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler og forsvandt inden for en uge.

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

*Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler monoterapi-metastatisk brystkræft*

Asteni/træthed blev rapporteret af 40 % af patienterne.

Pædiatrisk population

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

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

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Paclitaxel er et antimikrotubulusstof, der fremmer samlingen af mikrotubulus fra tubulindimerer og stabiliserer mikrotubulus ved at forhindre depolymerisering. Denne stabilitet resulterer i hæmningen af den normale dynamiske reorganisering af netværket af mikrotubuli, der er afgørende for nødvendige cellefunktioner under interfase og mitose. Derudover inducerer paclitaxel dannelse af abnorme rækker eller “bundter” af mikrotubuli igennem hele cellecyklus og multiple stråler af mikrotubuli ved centrosomet under mitosen.

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

Klinisk virkning og sikkerhed

*Brystkræft*

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

*Enkeltarmede, ublindede studier*

I ét studie blev paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler indgivet som en 30-minutters infusion i en dosis på 175 mg/m2 til 43 patienter med metastaserende brystkræft. Det andet studie anvendte en dosis på 300 mg/m2 som en 30 minutters infusion hos 63 patienter med metastaserende brystkræft. Patienterne blev behandlet uden præmedicinering med steroider eller planlagt G-CSF støtte. Behandlingsserierne blev givet med 3 ugers intervaller. Responsraterne hos alle patienter var henholdsvis 39,5 % (95 % CI: 24,9 % - 54,2 %) og 47,6 % (95 % Cl: 35,3 % - 60,0 %). Den mediane tid til sygdomsprogression var 5,3 måneder (175 mg/m2; 95 % CI: 4,6 – 6,2 måneder) og 6,1 måneder (300 mg/m2; 95 % CI: 4,2 – 9,8 måneder).

*Randomiseret, sammenligningsstudie*

Dette multicenterstudie blev gennemført hos patienter med metastaserende brystkræft, der blev behandlet hver 3. uge med paclitaxel som enkeltstof, enten som solvensbaseret paclitaxel 175 mg/m2 givet som en 3-timers infusion med præmedicinering for at forhindre overfølsomhedsreaktioner (N = 225), eller som paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler 260 mg/m2 givet som en 30 minutters infusion uden præmedicinering (N = 229).

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

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

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

| **Effektvariabler** | **paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler (260 mg/m2)** | **Solvensbaseret paclitaxel (175 mg/m2)** | **p-værdi** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Responsrate [95 % CI] (%)*** |
| **> Førstelinjebehandling** | **26,5 [18,98;34,05] (n = 132)** | **13,2 [7,54;18,93] (n = 136)** | **0,006a** |
| ***\* Mediantid til sygdomsprogression [95 % CI] (uger)*** |
| **> Førstelinjebehandling** | **20,9 [15,7;25,9] (n = 131)** | **16,1 [15,0;19,3] (n = 135)** | **0,011b** |
| ***\*Median progressionsfri overlevelse [95 % CI] (uger)*** |
| **> Førstelinjebehandling** | **20,6 [15,6;25,9] (n = 131)** | **16,1 [15,0;18,3] (n = 135)** | **0,010b** |
| ***\*Samlet overlevelse [95 % CI] (uger)*** |
| **> Førstelinjebehandling** | **56,4 [45,1;76,9] (n = 131)** | **46,7 [39,0;55,3] (n = 136)** | **0,020b** |

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

a Chi2-test

b Log-rank test

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

*Adenokarcinom i pancreas*

Der blev udført et multicenter, multinationalt, randomiseret, åbent studie hos 861 patienter for at sammenligne paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/gemcitabin med gemcitabin-monoterapi som førstelinjebehandling hos patienter med metastatisk adenokarcinom i pancreas. Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler blev administreret til patienter (N = 431) som intravenøs infusion i løbet af 30-40 minutter ved en dosis på 125 mg/m2, efterfulgt af gemcitabin som intravenøs infusion i løbet af 30-40 minutter ved en dosis på 1.000 mg/m2, givet på Dag 1, 8 og 15 i hver 28-dages cyklus. I den sammenlignende behandlingsarm blev gemcitabin monoterapi administreret til patienter (N = 430) i henhold til den anbefalede dosis og regime. Behandlingen blev administreret indtil sygdomsprogression eller udvikling af uacceptabel toksicitet. Ud af de 431 patienter med adenokarcinom i pancreas, der blev randomiseret til paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler i kombination med gemcitabin, var hovedparten (93 %) hvide, 4 % var sorte og 2 % var asiatiske. 16 % havde en Karnofsky Performance Status (KPS) på 100, 42 % havde en KPS på 90, 35 % havde en KPS på 80, 7 % havde en KPS på 70 og <1 % af patienterne havde en KPS på under 70. Patienter med en høj kardiovaskulær risiko eller en anamnese med perifer arteriesygdom og/eller bindevævssygdom og/eller interstitiel lungesygdom blev ekskluderet fra studiet.

Den mediane behandlingsvarighed for patienterne var 3,9 måneder i paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/gemcitabin-armen, og 2,8 måneder i gemcitabin-armen. 32% af patienterne i paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/gemcitabin-armen, sammenligne med 15% af patienterne i gemcitabin-armen fik behandling i 6 måneder eller mere. For den behandlede population var den mediane relative dosisintensitet for gemcitabin 75% i paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/gemcitabin-armen og 85% i gemcitabin-armen. Den mediane relative dosisintensitet for paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler var 81%. En højere median kumulativ dosis af gemcitabin blev givet i paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/gemcitabin-armen (11.400 mg/m2) sammenlignet med gemcitabin-armen (9.000 mg/m2).

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

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

|  | **Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler (125 mg/m2)/gemcitabin (N=431)** | **Gemcitabin (N=430)** |
| --- | --- | --- |
| **Samlet overlevelse** |
| **Antal dødsfald (%)** | **333 (77)** | **359 (83)** |
| **Median samlet overlevelse,****måneder (95 % CI)** | **8,5 (7,89;9,53)** | **6,7 (6,01;7,23)** |
| **HRA+G/G (95% CI)a** | **0,72 (0,617;0,835)** |
| **P-værdib** | **< 0,0001** |
| **Overlevelsesrate % (95 % CI) efter** |  |  |
|  **1 år** | **35 % (29,7;39,5)** | **22 % (18,1;26,7)** |
|  **2 år** | **9 % (6,2;13,1)** | **4 % (2,3;7,2)** |
| **75. percentil samlet****overlevelse (måneder)** | **14,8** | **11,4** |
| **Progressionsfri overlevelse** |
| **Død eller progression, n (%)** | **277 (64)** | **265 (62)** |
| **Median progressionsfri****overlevelse, måneder (95 %****CI)** | **5,5 (4,47;5,95)** | **3,7 (3,61;4,04)** |
| **HRA+G/G (95% CI)a** | **0,69 (0,581;0,821)** |
| **P-værdib** | **< 0,0001** |
| **Samlet responsrate** |
| **Bekræftet fuldstændigt eller****delvist samlet respons, n (%)** | **99 (23)** | **31 (7)** |
| **95 % CI** | **19,1;27,2** | **5,0;10,1** |
| **pA+G/pG (95 % CI)** | **3,19 (2,178;4,662)** |
| **P-værdi (chi2-test)** | **< 0,0001** |

CI = konfidensinterval, HRA+G/G = hazard ratio for paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler +gemcitabin/gemcitabin, pA+G/pG= responsrate forhold af paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler +gemcitabin/gemcitabin

a stratificeret Cox proportionel hazard-model

b stratificeret log-rank-test, stratificeret ved geografisk region (Nordamerika versus andre), KPS (70 til

80 versus 90 til 100) og tilstedeværelse af levermetastase (ja versus nej).

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

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

****

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

Der var en statistisk signifikant forbedring i PFS med 1,8 måneders forbedring i median PFS hos patienter, der blev behandlet med paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/gemcitabin versus gemcitabin alene.

*Ikke-småcellet lungecancer*

Et randomiseret, åbent multicenterstudie blev udført hos 1.052 kemoterapi-naïve patienter med Stadie IIIb/IV ikke-småcellet lungecancer. Studiet sammenlignede paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler i kombination med carboplatin med solvensbaseret paclitaxel i kombination med carboplatin som førstelinjebehandling hos patienter med fremskreden ikke-småcellet lungecancer. Over 99 % af patienterne havde en ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) præstationsstatus på 0 eller 1. Patienter med eksisterende neuropati af grad ≥ 2 eller alvorlige medicinske risikofaktorer, der involverede nogle af de vigtige organsystemer, blev ekskluderet. Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler blev administreret til patienter (N=521) som intravenøs infusion i løbet af 30 minutter med en dosis på 100 mg/m2 på Dag 1, 8 og 15 af i hver 21-dages cyklus uden præmedicinering med steroid og uden profylakse med granulocyt kolonistimulerende vækstfaktor (G-CSF). Umiddelbart efter afsluttet administration af paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler blev carboplatin administreret intravenøst med en dosis på AUC = 6 mg•min/ml på Dag 1 i hver 21-dages cyklus. Solvensbaseret paclitaxel blev administreret til patienter (N=531) med en dosis på 200 mg/m2 som intravenøs infusion i løbet af 3 timer med standard-præmedicinering, umiddelbart efterfulgt af intravenøst administreret carboplatin med en dosis på AUC = 6 mg•min/ml. Hvert lægemiddel blev administreret på Dag 1 i hver 21-dages cyklus. I begge studiearme blev behandlingen administreret indtil sygdomsprogression eller udvikling af uacceptabel toksicitet. Det mediane antal behandlingscyklusser var 6 i begge studiearme.

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

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

| **Virkningsparameter** | **Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler (100 mg/m2/uge) + carboplatin (N=521)** | **Solvensbaseret paclitaxel****(200 mg/m2 hver 3. uge) + carboplatin (N = 531)** |
| --- | --- | --- |
| **Samlet responsrate (uafhængig gennemgang)** |
| **Bekræftet fuldstændigt eller delvist samlet respons, n (%)** | **170 (33 %)** | **132 (25 %)** |
|  **95 % CI (%)** | **28,6;36,7** | **21,2;28,5** |
|  **pA/pT (95.1 % CI)** | **1,313 (1,082;1,593)** |
|  **P-værdia** | **0,005** |

CI = konfidensinterval, HRA/T = Hazard ratio af paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/carboplatin i forhold til solvensbaseret

paclitaxel/carboplatin, pA/pT = responsrate for paclitaxel formuleret som albuminbundne/carboplatin i forhold til solvensbaseret paclitaxel/carboplatin.

a P-værdien er baseret på en chi2-test.

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

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

| **Virkningsparameter** | **Paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler (100 mg/m2/uge) + carboplatin (N=521)** | **Solvensbaseret paclitaxel (200 mg/m2 hver 3. uge) + carboplatin****(N = 531)** |
| --- | --- | --- |
| **Progressionsfri overlevelsea (uafhængig gennemgang)** |
|  **Død eller progression, n (%)** | **429 (82 %)** | **442 (83 %)** |
|  **Median PFS (95 % CI) (måneder)** | **6,8 (5,7;7.7)** | **6,5 (5,7;6.9)** |
|  **HRA/T (95 % CI)** | **0,949 (0,830;1,086)** |
| **Samlet overlevelse** |
|  **Antal dødsfald, n (%)** | **360 (69**%**)** | **384 (72 %)** |
|  **Median OS (95 % CI) (måneder)** | **12,1 (10,8;12,9)** | **11,2 (10,3;12.6)** |
|  **HRA/T (95,1 % CI)** | **0,922 (0,797;1,066)** |

CI = konfidensinterval, HRA/T = Hazard ratio af paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/carboplatin til solvensbaseret paclitaxel/carboplatin, pA/pT = responsrate for paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler/carboplatin i forhold til solvensbaseret paclitaxel/carboplatin.

a I henhold til metodologiske overvejelser fra EMA for PFS-endepunkt blev manglende observationer

eller påbegyndelse af efterfølgende nye behandlinger ikke anvendt til censurering.

Pædiatrisk population

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

Studie ABI-007-PST-001, et åbent fase ½-multicenterstudie til at bestemme dosis, vurdere sikkerhed, tolerabilitet og foreløbig effekt af ugentlig paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler hos pædiatriske patienter med tilbagevendende eller refraktære solide tumorer, der inkluderede i alt 106 patienter i alderen ≥ 6 måneder til ≤ 24 år.

Fase 1 delen af studiet inkluderede i alt 64 patienter i alderen fra 6 måneder til under 18 år, og fastslog den maksimalt tolererede dosis (MTD) til 240 mg/m2 administreret som intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1, 8 og 15 i hver 28 dages cyklus.

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

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

De samlede mediane overlevelsesresultater, inklusive den 1-årige opfølgningsperiode, var 32,1 uger (95% CI: 21,4, 72,9), 32,0 uger (95% CI: 12, ikke etableret) og 19,6 uger (95% CI: 4, 25.7) for henholdsvis Ewings sarkom, neuroblastom og rhabdomyosarkom.

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetikken af total-paclitaxel efter 30- og 180-minutters infusioner af paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler ved doseringsniveauer på 80 til 375 mg/m2 blev bestemt i kliniske studier. Eksponeringen for paclitaxel (AUC) øgedes lineært fra 2.653 til 16.736 ng∙t/ml efter dosering fra 80 til 300 mg/m2.

I et studie af patienter med fremskredne, solide tumorer blev de farmakokinetiske karakteristika af paclitaxel efter intravenøs indgift af 260 mg/m2 paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler over 30 minutter sammenlignet med karakteristikaene efter 175 mg/m2 af den solvensbaserede paclitaxelindsprøjtning givet over tre timer. Baseret på en non-kompartmental farmakokinetisk analyse var plasmaclearance af paclitaxel med paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler større (43 %) end clearance efter en solvensbaseret paclitaxelindsprøjtning, og fordelingsvolumenen var også højere (53 %). Der var ingen forskelle i terminal halveringstid.

I et studie med 12 patienter, der fik gentagne doser paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler på 260 mg/m2 intravenøst, var den intra-patient variabilitet i AUC 19 % (interval 3,21-37,70 %). Der var ikke evidens for akkumulering af paclitaxel ved flere behandlingsforløb.

Fordeling

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

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

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse er det totale fordelingsvolumen ca. 1.741 l; det store fordelingsvolumen indikerer omfattende ekstravaskulær fordeling og/eller vævsbinding af paclitaxel.

Biotransformation og elimination

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

Efter 30-minutters infusion af paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler 260 mg/m2 til patienter med metastatisk brystkræft udgjorde den gennemsnitlige kumulative udskillelse af uomdannet aktivt stof i urinen 4 % af den totale administrerede dosis med under 1 % som metabolitterne 6α-hydroxypaclitaxel og 3’-p-hydroxypaclitaxel, hvilket indikerer omfattende ikke-renal clearance. Paclitaxel elimineres primært via levermetabolisering og galdeudskillelse.

Ved det kliniske dosisinterval på 80 til 300 mg/m2 var den gennemsnitlige plasmaclearance af paclitaxel i intervallet fra 13 til 30 l/t/m2, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var i intervallet fra 13 til 27 timer.

Nedsat leverfunktion

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

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

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

Nedsat nyrefunktion

En populationsfarmakokinetisk analyse omfattede patienter med normal nyrefunktion (n=65) og let (n=61), moderat (n=23) eller svært (n=l) nedsat nyrefunktion (i henhold til udkastet til kriterierne for FDA-retningslinjerne 2010). Let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 til <90 ml/min) har ingen klinisk vigtig virkning på paclitaxels maksimale eliminationshastighed og systemiske eksponering (AUC og Cmax). Farmakokinetiske data er utilstrækkelige for patienter med svært nedsat nyrefunktion, og de er ikke tilgængelige for patienter med nyresygdom i slutstadiet.

Ældre

En populationsfarmakokinetisk analyse af paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler inkluderede patienter i aldersintervallet fra 24 til 85 år og viser, at alder ikke har en signifikant indflydelse på paclitaxels maksimale eliminationshastighed og systemiske eksponering (AUC og Cmax).

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

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for paclitaxel efter 30 minutters intravenøs administration ved dosisniveauer på 120 mg/m2 til 270 mg/m2 blev fastlagt hos 64 patienter (2 til ≤ 18 år) i fase 1 af et fase ½-studie med tilbagevendende eller refraktære pædiatriske solide tumorer. Efter dosisøgning fra 120 til 270 mg/m2 spandt paclitaxels gennemsnitlige AUC(0-inf) og Cmax fra henholdsvis 8.867 til 14.361 ng\*t/ml og fra 3.488 til 8.078 ng/ml.

De dosis-normaliserede maksimale lægemiddeleksponeringsværdier var sammenlignelige på tværs af det undersøgte dosisinterval. De dosis-normaliserede samlede lægemiddeleksponeringsværdier var imidlertid kun sammenlignelige på tværs af 120 mg/m2 til 240 mg/m2; med lavere dosis-normaliseret AUC∞ ved 270 mg/m2 dosisniveauet. Ved MTD på 240 mg/m2 var gennemsnitlig CL 19,1 l/t, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var 13,5 timer.

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

Andre intrinsiske faktorer

Populationsfarmakokinetiske analyser af paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler indikerer, at køn, race (asiatisk vs. hvid) og typen af solide tumorer ikke har en klinisk vigtig virkning på paclitaxels systemiske eksponering (AUC og Cmax). Patienter, der vejer 50 kg. havde en paclitaxel-AUC, der var ca. 25 % lavere end for patienter, der vejede 75 kg. Den kliniske relevans af dette fund er ikke kendt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

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

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnede hætteglas

3 år.

Stabilitet for den rekonstituerede dispersion i hætteglasset

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved temperaturer på

2 °C - 8 °C i den originale emballage, beskyttet mod lys.

Stabilitet af den rekonstituerede dispersion i infusionsposen

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved temperaturer på

2 °C - 8 °C efterfulgt af 4 timer ved 25 °C, beskyttet mod lys.

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

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

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

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Uåbnede hætteglas

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

Hverken frost eller nedkøling påvirker præparatets stabilitet negativt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.

Rekonstitueret dispersion

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

50 ml hætteglas med prop (brombutylgummi) med en aluminium flip-off forsegling, indeholdende 100 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Pakningsstørrelser: Et hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Forholdsregler ved klargøring og administration

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

Da der er risiko for ekstravasation, tilrådes det at overvåge infusionsstedet nøje for mulige

infiltrationer under administrationen af lægemidlet. Hvis infusionstiden af paclitaxel følger

anvisningerne og begrænses til 30 minutter, reduceres risikoen for infusionsrelaterede reaktioner.

Rekonstitution og administration af lægemidlet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant:**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66840

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. juni 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-