

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Apexelsin 5 mg/ml κόνις για παρασκευή διασποράς προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διασποράς περιέχει 5 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για παρασκευή διασποράς προς έγχυση

Η ανασυσταθείσα διασπορά έχει pH 6,0-7,5 και οσμωγραμμομοριακότητα 300-360 mOsm/kg.

Το προϊόν είναι λευκή έως κίτρινη λυοφιλοποιημένη πάστα ή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η μονοθεραπεία με Apexelsin ενδείκνυται για τη θεραπεία μεταστατικού καρκίνου του μαστού σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν στη θεραπεία πρώτης γραμμής για τη μεταστατική νόσο και για τους οποίους δεν ενδείκνυται η συνήθης, περιέχουσα ανθρακυκλίνη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Apexelsin σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος.

Το Apexelsin σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για δυναμικά θεραπευτική χειρουργική επέμβαση και/ή ακτινοθεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Apexelsin πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού ογκολόγου σε μονάδες που ειδικεύονται στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων. Δεν θα πρέπει να υποκαθίσταται από ή με άλλα σκευάσματα πακλιταξέλης.

Δοσολογία

Καρκίνος του μαστού

Η συνιστώμενη δόση του Apexelsin είναι 260 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες.

Προσαρμογές δοσολογίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου του μαστού

Σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή ουδετεροπενία (επίπεδο ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/mm³ για μία εβδομάδα ή περισσότερο) ή σοβαρή αισθητική νευροπάθεια κατά τη θεραπεία με Apexelsin, η δόση πρέπει να μειώνεται στα 220 mg/m² στους επόμενους κύκλους θεραπείας. Μετά από υποτροπή σοβαρής ουδετεροπενίας ή σοβαρής αισθητικής νευροπάθειας, η δόση πρέπει να μειώνεται περαιτέρω

στα 180 mg/m². Το Apexelsin δεν πρέπει να χορηγείται έως ότου το επίπεδο των ουδετερόφιλων επανέλθει στην τιμή > 1.500 κύτταρα/mm³. Για την αισθητική νευροπάθεια 3ου Βαθμού, αναστείλανε τη θεραπεία έως ότου βελτιωθεί σε 1ου ή 2ου Βαθμού και κατόπιν μειώστε τη δόση για όλους τους επόμενους κύκλους θεραπείας.

Αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος

Η συνιστώμενη δόση του Apexelsin σε συνδυασμό με γεμισταβίνη είναι 125 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών. Η ταυτόχρονη συνιστώμενη δόση της γεμισταβίνης είναι 1.000 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης του Apexelsin τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών.

Προσαρμογές δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος

Πίνακας 1: Μειώσεις του επιπέδου δόσης για ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος

Επίπεδο δόσης	Δόση του Apexelsin (mg/m ²)	Δόση της γεμισταβίνης (mg/m ²)
Πλήρης δόση	125	1.000
1 ^η μείωση του επιπέδου δόσης	100	800
2 ^η μείωση του επιπέδου δόσης	75	600
Εάν απαιτείται επιπρόσθετη μείωση δόσης	Διακοπή θεραπείας	Διακοπή θεραπείας

Πίνακας 2: Τροποποιήσεις δόσης για ουδετεροπενία και/ή θρομβοπενία κατά την έναρξη ενός κύκλου ή κατά τη διάρκεια ενός κύκλου για ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος

Ημέρα κύκλου	Αριθμός ANC (κύτταρα/mm ³)		Αριθμός αιμοπεταλίων (κύτταρα/mm ³)	Δόση του Apexelsin	Δόση της γεμισιταβίνης
Ημέρα 1	< 1.500	Ή	< 100.000	Καθυστερήστε τις δόσεις μέχρι την ανάρρωση	
Ημέρα 8	≥ 500 αλλά < 1.000	Ή	≥ 50.000 αλλά < 75.000	Μειώστε τις δόσεις 1 επίπεδο δόσης	
	< 500	Ή	< 50.000	Αναστείλετε τις δόσεις	
Ημέρα 15: Εάν οι δόσεις της Ημέρας 8 χορηγήθηκαν χωρίς τροποποίηση:					
Ημέρα 15	≥ 500 αλλά < 1.000	Ή	≥ 50.000 αλλά < 75.000	Χορηγήστε το επίπεδο δόσης της Ημέρας 8 και συνεχίστε με αυξητικούς παράγοντες WBC Ή Μειώστε τις δόσεις 1 επίπεδο δόσης από τις δόσεις της Ημέρας 8	
	< 500	Ή	< 50.000	Αναστείλετε τις δόσεις	
Ημέρα 15: Εάν οι δόσεις της Ημέρας 8 μειώθηκαν:					
Ημέρα 15	≥ 1.000	ΚΑΙ	≥ 75.000	Επιστρέψτε στα επίπεδα δόσης της Ημέρας 1 και συνεχίστε με αυξητικούς παράγοντες WBC Ή Χορηγήστε τις ίδιες δόσεις με της Ημέρας 8	
	≥ 500 αλλά < 1.000	Ή	≥ 50.000 αλλά < 75.000	Χορηγήστε τα επίπεδα δόσης της Ημέρας 8 και συνεχίστε με αυξητικούς παράγοντες WBC	
				Ή Μειώστε τις δόσεις 1 επίπεδο δόσης από τις δόσεις της Ημέρας 8	
	< 500	Ή	< 50.000	Αναστείλετε τις δόσεις	

Ημέρα κύκλου	Αριθμός ANC (κύτταρα/mm ³)		Αριθμός αιμοπεταλίων (κύτταρα/mm ³)	Δόση του Apexelsin	Δόση της γεμισιταβίνης
Ημέρα 15: Εάν οι δόσεις της Ημέρας 8 ανεστάλησαν:					
Ημέρα 15	≥ 1.000	KAI	≥ 75.000	Επιστρέψτε στα επίπεδα δόσης της Ημέρας 1 και συνεχίστε με αυξητικούς παράγοντες WBC Ή Μειώστε τις δόσεις 1 επίπεδο δόσης από τις δόσεις της Ημέρας 1	
	≥ 500 αλλά < 1.000	Ή	≥ 50.000 αλλά < 75.000	Μειώστε 1 επίπεδο δόσης και συνεχίστε με αυξητικούς παράγοντες WBC Ή Μειώστε τις δόσεις 2 επίπεδα δόσης από τις δόσεις της Ημέρας 1	
	< 500	Ή	< 50.000	Αναστείλτε τις δόσεις	

Συντμήσεις: ANC = Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων, WBC = λευκά αιμοσφαίρια

Πίνακας 3: Τροποποιήσεις δόσης για άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος

Ανεπιθύμητη Αντίδραση Φαρμάκου (ADR)	Δόση του Apexelsin	Δόση της γεμισιταβίνης
Εμπύρετη Ουδετεροπενία: 3ου ή 4ου Βαθμού	Αναστείλτε τις δόσεις μέχρι να υποχωρήσει ο πυρετός και ο αριθμός των ANC να γίνει ≥ 1.500 , ξαναρχίστε στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης ^a	
Περιφερική Νευροπάθεια: 3ου ή 4ου Βαθμού	Αναστείλτε τη δόση μέχρι να βελτιωθεί σε ≤ 1 ου Βαθμού, ξαναρχίστε στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης ^a	Χορηγήστε την ίδια δόση
Δερματική Τοξικότητα: 2ου ή 3ου Βαθμού	Μειώστε στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης ^a , διακόψτε τη θεραπεία εάν η ADR δεν υποχωρεί	
Γαστρεντερική Τοξικότητα: Βλεννογονίτιδα 3ου Βαθμού ή διάρροια	Αναστείλτε τις δόσεις μέχρι να βελτιωθεί σε ≤ 1 ου Βαθμού, ξαναρχίστε στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης ^a	

^aΒλ. Πίνακα 1 για μειώσεις του επιπέδου δόσης

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα:

Η συνιστώμενη δόση του Apexelsin είναι 100 mg/m² χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 21 ημερών. Η συνιστώμενη δόση της καρβοπλατίνης είναι AUC = 6 mg•min/ml μόνο την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών, ξεκινώντας αμέσως μετά το τέλος της χορήγησης του Apexelsin.

Προσαρμογές δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα:

Το Apexelsin δεν θα πρέπει να χορηγείται την Ημέρα 1 του κύκλου έως ότου ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι ≥ 1.500 κύτταρα/mm³ και ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι ≥ 100.000 κύτταρα/mm³. Για κάθε επόμενη εβδομαδιαία δόση του Apexelsin, οι ασθενείς πρέπει να έχουν ANC ≥ 500 κύτταρα/mm³ και αιμοπετάλια > 50.000 κύτταρα/mm³ ή η δόση να αναστέλλεται έως ότου ανακάμψουν οι τιμές. Όταν οι τιμές ανακάμψουν, ξαναρχίστε τη δοσολογία την επόμενη εβδομάδα, σύμφωνα με τα κριτήρια στον Πίνακα 4. Μειώστε την επόμενη δόση μόνο αν τα κριτήρια στον Πίνακα 4 πληρούνται.

Πίνακας 4: Μειώσεις δόσης για αιματολογικές τοξικότητες σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Αιματολογική Τοξικότητα	Εμφάνιση	Δόση του Apexelsin (mg/m ²) ¹	Δόση της καρβοπλατίνης (AUC)
Ναδύρ ANC < 500/mm ³ με ουδετεροπενικό πυρετό > 38 °C Ή Καθυστέρηση του επόμενου κύκλου λόγω επιμένουσας ουδετεροπενίας ² (Ναδύρ ANC < 1.500/mm ³) Ή Ναδύρ ANC < 500/mm ³ για > 1	Πρώτη	75	4,5
	Δεύτερη	50	3,0
	Τρίτη	Διακόψτε τη θεραπεία	
Ναδύρ αιμοπεταλίων < 50.000/mm ³	Πρώτη	75	4,5
	Δεύτερη	Διακόψτε τη θεραπεία	

¹Την Ημέρα 1 του κύκλου 21 ημερών μειώστε τη δόση του Apexelsin και της καρβοπλατίνης ταυτόχρονα. Τις Ημέρες 8 ή 15 του κύκλου 21 ημερών μειώστε τη δόση του Apexelsin. Μειώστε τη δόση της καρβοπλατίνης στον επόμενο κύκλο.

²Μέγιστος αριθμός 7 ημερών μετά την προγραμματισμένη δόση της Ημέρας 1 του επόμενου κύκλου.

Για τη δερματική τοξικότητα 2ου ή 3ου Βαθμού, τη διάρροια 3ου Βαθμού ή τη βλεννογονίτιδα 3ου Βαθμού, διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η τοξικότητα βελτιωθεί σε ≤ 1ου Βαθμού, και κατόπιν ξαναρχίστε τη θεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές στον Πίνακα 5. Για την περιφερική νευροπάθεια ≥ Βαθμού 3, αναστείλατε τη θεραπεία έως ότου υποχωρήσει σε ≤ 1ου Βαθμού. Η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίσει στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης στους επόμενους κύκλους, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές στον Πίνακα 5. Για κάθε άλλη μη αιματολογική τοξικότητα 3ου ή 4ου Βαθμού, διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η τοξικότητα βελτιωθεί σε ≤ 2ου Βαθμού, και κατόπιν ξαναρχίστε τη θεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Μειώσεις δόσης για μη αιματολογικές τοξικότητες σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Μη αιματολογική Τοξικότητα	Εμφάνιση	Δόση του Apexelsin (mg/m ²) ¹	Δόση της καρβοπλατίνης (AUC mg•min/ml) ¹
Δερματική τοξικότητα 2ου ή 3ου Βαθμού Διάρροια 3ου Βαθμού Βλεννογονίτιδα 3ου Βαθμού Περιφερική νευροπάθεια ≥ 3ου Βαθμού Κάθε άλλη μη αιματολογική τοξικότητα 3ου ή 4ου Βαθμού	Πρώτη	75	4,5
	Δεύτερη	50	3,0
	Τρίτη	Διακόψτε τη θεραπεία	
Δερματική τοξικότητα 4ου Βαθμού, διάρροια ή βλεννογονίτιδα	Πρώτη	Διακόψτε τη θεραπεία	

¹Την Ημέρα 1 του κύκλου 21 ημερών μειώστε τη δόση του Apexelsin και της καρβοπλατίνης ταυτόχρονα. Τις Ημέρες 8 ή 15 του κύκλου 21 ημερών μειώστε τη δόση του Apexelsin. Μειώστε τη δόση της καρβοπλατίνης στον επόμενο κύκλο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτούνται προσαρμογές δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (συνολική χολερυθρίνη > 1 έως ≤ 1,5 x ULN και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST] ≤ 10 x ULN), ανεξάρτητα από την ένδειξη. Χορηγήστε δόσεις ίδιες με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (συνολική χολερυθρίνη $> 1,5$ έως $\leq 5 \times \text{ULN}$ και $\text{AST} \leq 10 \times \text{ULN}$), συνιστάται μείωση της δόσης κατά 20%. Η μειωμένη δόση μπορεί να αυξηθεί κλιμακωτά έως τη δόση των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, εάν ο ασθενής ανέχεται τη θεραπεία για τουλάχιστον δύο κύκλους (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Για ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος που έχουν μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή ώστε να επιτρέπουν συστάσεις δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Για ασθενείς με συνολική χολερυθρίνη $> 5 \times \text{ULN}$ ή $\text{AST} > 10 \times \text{ULN}$, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή ώστε να επιτρέπουν συστάσεις δοσολογίας, ανεξάρτητα από την ένδειξη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης του Aprexelsin για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως $< 90 \text{ ml/min}$). Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να συσταθούν τροποποιήσεις δόσεων του Aprexelsin σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης $< 30 \text{ ml/min}$) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστώνται περαιτέρω μειώσεις της δοσολογίας, εκτός από εκείνες που ισχύουν για όλους γενικά τους ασθενείς, για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Από τους 229 ασθενείς στην τυχαιοποιημένη μελέτη που έλαβαν μονοθεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης για τον καρκίνο του μαστού, το 13% ήταν ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών και $< 2\%$ ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Δεν παρουσιάστηκαν τοξικότητες με μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ ασθενών ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών που έλαβαν νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης. Ωστόσο, μια μεταγενέστερη ανάλυση σε 981 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης για μεταστατικό καρκίνο του μαστού, εκ των οποίων το 15% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και το 2% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών, έδειξε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης επίσταξης, διάρροιας, αφυδάτωσης, κόπωσης και περιφερικού οιδήματος σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών.

Από τους 421 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος στην τυχαιοποιημένη μελέτη που έλαβαν νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, το 41% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το 10% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω που έλαβαν νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης και γεμισιταβίνη, υπήρξε μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων και ανεπιθύμητων αντιδράσεων που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος ηλικίας 75 ετών και άνω θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Από τους 514 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα στην τυχαιοποιημένη μελέτη που έλαβαν νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη, το 31% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το 3,5% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Συμβάματα μυελοκαταστολής, συμβάματα περιφερικής νευροπάθειας και αρθραλγία ήταν πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/καρβοπλατίνης σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά μοντέλα τα οποία χρησιμοποιούν δεδομένα από 125 ασθενείς με προχωρημένου σταδίου συμπαγείς όγκους, υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη ουδετεροπενίας εντός του πρώτου κύκλου θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Δεν υπάρχει σχετική χρήση των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του μεταστατικού καρκίνου του μαστού ή του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος ή του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

Τρόπος χορήγησης

Το Apexelsin προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Η ανασυσταθείσα διασπορά του Apexelsin θα πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλεβίως με ένα σετ έγχυσης στο οποίο ενσωματώνεται φίλτρο των 15 μm . Μετά τη χορήγηση, συνιστάται η έκπλυση της ενδοφλέβιας γραμμής με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να εξασφαλιστεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

Ασθενείς με επίπεδο ουδετερόφιλων κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας < 1.500 κύτταρα/ mm^3 .

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Apexelsin είναι πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων που ενδεχομένως να έχει σημαντικά διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες σε σύγκριση με άλλες μορφές της πακλιταξέλης (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Δεν θα πρέπει να υποκαθίσταται από ή με άλλα σκεύασματα πακλιταξέλης.

Υπερευαισθησία

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων συμβαμάτων αναφυλακτικών αντιδράσεων με θανατηφόρα έκβαση. Σε περίπτωση εμφάνισης αντίδρασης υπερευαισθησίας, πρέπει να διακοπεί αμέσως η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, να αρχίσει συμπτωματική θεραπεία ενώ δεν πρέπει να χορηγηθεί εκ νέου πακλιταξέλη στον ασθενή.

Αιματολογία

Τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης προκαλούν συχνά καταστολή του μυελού των οστών (ιδιαίτερα ουδετεροπενία). Η ουδετεροπενία είναι δόσοεξαρτώμενη και δόσοπεριοριστικής τοξικότητας. Η συγκέντρωση των αιμοσφαιρίων πρέπει να παρακολουθείται συχνά κατά τη θεραπεία με Apexelsin. Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν επαναληπτικούς κύκλους θεραπείας με Apexelsin έως ότου το επίπεδο των ουδετερόφιλων επανέλθει στην τιμή > 1.500 κύτταρα/ mm^3 και τα αιμοπετάλια στην τιμή > 100.000 κύτταρα/ mm^3 (βλ. παράγραφο 4.2).

Νευροπάθεια

Η αισθητική νευροπάθεια εμφανίζεται συχνά με τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης, αν και η ανάπτυξη σοβαρών συμπτωμάτων είναι λιγότερο συχνή. Η εμφάνιση αισθητικής νευροπάθειας 1ου ή 2ου Βαθμού δεν απαιτεί γενικά ελάττωση της δόσης. Όταν το Apexelsin χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, σε περίπτωση ανάπτυξης αισθητικής νευροπάθειας 3ου Βαθμού, συνιστάται η αναστολή της θεραπείας έως τη μείωση της σοβαρότητας σε 1ου ή 2ου Βαθμού, και κατόπιν η ελάττωση της δόσης για όλους τους επόμενους κύκλους θεραπείας με Apexelsin (βλ. παράγραφο 4.2). Για τη χρήση του Apexelsin σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, σε

περίπτωση ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας 3ου Βαθμού ή άνω, αναστείλετε την χορήγηση του Aprexelsin και συνεχίστε τη θεραπεία με γεμισιταβίνη στην ίδια δόση. Ξαναρχίστε το Aprexelsin σε μειωμένη δόση όταν η περιφερική νευροπάθεια βελτιωθεί σε 0ου ή 1ου Βαθμού (βλ. παράγραφο 4.2). Για τη χρήση του Aprexelsin σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη, σε περίπτωση εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας 3ου Βαθμού ή άνω, η θεραπεία θα πρέπει να αναστέλλεται έως τη βελτίωση σε μηδενικού ή 1ου Βαθμού, και κατόπιν να ελαττώνεται η δόση για όλους τους επόμενους κύκλους θεραπείας με Aprexelsin και καρβοπλατίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

Σηψαιμία

Σηψαιμία αναφέρθηκε σε ποσοστό 5% σε ασθενείς με ή χωρίς ουδετεροπενία που έλαβαν Aprexelsin σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη. Επιπλοκές λόγω του υποκείμενου καρκίνου του παγκρέατος, ειδικά απόφραξη των χοληφόρων ή παρουσία ενδοπροθέσεων (stent) των χοληφόρων, προσδιορίστηκαν ως σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει πυρετό (ανεξάρτητα από τον αριθμό των ουδετερόφιλων), ξεκινήστε θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. Για εμπύρετη ουδετεροπενία, αναστείλετε το Aprexelsin και τη γεμισιταβίνη μέχρι να υποχωρήσει ο πυρετός και ο αριθμός των ANC να γίνει ≥ 1.500 κύτταρα/ mm^3 , κατόπιν ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένα επίπεδα δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα εμφανίστηκε στο 1% των ασθενών όταν τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης χρησιμοποιήθηκαν ως μονοθεραπεία και στο 4% των ασθενών όταν το Aprexelsin χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με τη γεμισιταβίνη. Παρακολουθήστε στενά όλους τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Αφού αποκλείσετε τη λοιμώδη αιτιολογία και μετά τη διάγνωση της πνευμονίτιδας, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με Aprexelsin και γεμισιταβίνη και ξεκινήστε αμέσως κατάλληλη θεραπεία και υποστηρικτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Επειδή η τοξικότητα της πακλιταξέλης μπορεί να αυξηθεί στην περίπτωση ηπατικής δυσλειτουργίας, η χορήγηση του Aprexelsin σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να διενεργείται με προσοχή. Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας, ειδικά από μυελοκαταστολή. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν ανάπτυξη σοβαρής μυελοκαταστολής.

Το Aprexelsin δεν συνιστάται σε ασθενείς που έχουν συνολική χολερυθρίνη $> 5 \times \text{ULN}$ ή $\text{AST} > 10 \times \text{ULN}$. Επιπλέον, το Aprexelsin δεν συνιστάται σε ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος που έχουν μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (συνολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times \text{ULN}$ και $\text{AST} \leq 10 \times \text{ULN}$) (βλ. παράγραφο 5.2).

Καρδιοτοξικότητα

Σπάνιες αναφορές συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ατόμων που λαμβάνουν νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης. Τα περισσότερα από τα άτομα αυτά είχαν εκτεθεί στο παρελθόν σε καρδιοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως ανθρακυκλίνες ή είχαν ιστορικό υποκείμενης καρδιακής νόσου. Έτσι, οι ασθενείς που λαμβάνουν Aprexelsin πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά από ιατρούς για τυχόν εκδήλωση καρδιακών συμβαμάτων.

Μεταστάσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε ασθενείς με μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) δεν έχει τεκμηριωθεί. Οι μεταστάσεις στο ΚΝΣ γενικά δεν ελέγχονται καλά μέσω συστηματικής χημειοθεραπείας.

Γαστρεντερικά συμπτώματα

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν ναυτία, έμετο και διάρροια μετά τη χορήγηση του Aprexelsin, μπορούν να λάβουν θεραπεία με τους κοινά χρησιμοποιούμενους αντιεμετικούς και αντιδιαρροϊκούς παράγοντες.

Διαταραχές του οφθαλμού

Κυστοειδές οίδημα ωχράς κηλίδας (CMO) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Apexelsin. Ασθενείς με επηρεασμένη όραση θα πρέπει να υποβληθούν σε άμεση και πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Σε περίπτωση που διαγνωστεί CMO, η θεραπεία με Apexelsin θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω

Για ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, δεν έχει αποδειχθεί όφελος για τη θεραπεία συνδυασμού του Apexelsin και της γεμισιταβίνης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με γεμισιταβίνη. Στους πολύ ηλικιωμένους (≥ 75 ετών) που έλαβαν Apexelsin και γεμισιταβίνη, υπήρξε μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων και ανεπιθύμητων αντιδράσεων που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών τοξικοτήτων, της περιφερικής νευροπάθειας, της μειωμένης όρεξης και της αφυδάτωσης. Ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος ηλικίας 75 ετών και άνω θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά σχετικά με την ικανότητά τους να ανεχθούν το Apexelsin σε συνδυασμό με τη γεμισιταβίνη δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στην φυσική κατάσταση, τις συννοσηρότητες και τον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Άλλες

Μολονότι τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα, δεν έχει καταδειχθεί σαφές όφελος αναφορικά με την παρατεταμένη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος με φυσιολογικά επίπεδα του CA 19-9 πριν από την έναρξη της θεραπείας με Apexelsin και γεμισιταβίνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ερλοτινίμη δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με το Apexelsin σε συνδυασμό με τη γεμισιταβίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο μεταβολισμός της πακλιταξέλης καταλύεται μερικώς από τα ισοένζυμα CYP2C8 και CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 (βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς, απουσία φαρμακοκινητικής μελέτης αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση της πακλιταξέλης ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν είτε το CYP2C8 είτε το CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά ιμιδαζόλης, ερυθρομυκίνη, φλουοξετίνη, γεμφιβροζίλη, κλοπιδογρέλη, σιμετιδίνη, ριτοναβίρη, σακινάβιρη, ινδιναβίρη και νελφινάβιρη) επειδή η τοξικότητα της πακλιταξέλης μπορεί να αυξηθεί λόγω υψηλότερης έκθεσης στην πακλιταξέλη. Η χορήγηση της πακλιταξέλης ταυτόχρονα με φάρμακα, τα οποία είναι γνωστό ότι επάγουν είτε το CYP2C8 είτε το CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη) δεν συνιστάται, επειδή η αποτελεσματικότητα μπορεί να έχει μειωθεί λόγω χαμηλότερης έκθεσης στην πακλιταξέλη.

Η πακλιταξέλη και η γεμισιταβίνη δεν έχουν κοινή μεταβολική οδό. Η κάθαρση της πακλιταξέλης καθορίζεται κυρίως από το μεταβολισμό μέσω CYP2C8 και CYP3A4 που ακολουθείται από απέκκριση μέσω της χολής, ενώ η γεμισιταβίνη αδρανοποιείται από την απαμινάση της κυτιδίνης που ακολουθείται από απέκκριση στα ούρα. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Apexelsin και της γεμισιταβίνης δεν έχουν αξιολογηθεί στον άνθρωπο.

Διεξήχθη μια φαρμακοκινητική μελέτη με τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης και την καρβοπλατίνη σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης και της καρβοπλατίνης.

Το Apexelsin ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού, σε συνδυασμό με γεμισταβίνη για το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος ή σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.1). Το Apexelsin δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον έξι μήνες μετά την τελευταία δόση του Apexelsin. Στους άνδρες ασθενείς με συντρόφους γυναίκες αναπαραγωγικής ικανότητας συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και να αποφύγουν να τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Apexelsin και για τουλάχιστον τρεις μήνες μετά την τελευταία δόση του Apexelsin.

Κύηση

Είναι πολύ περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της πακλιταξέλης στην ανθρώπινη κύηση. Υπάρχουν υπόνοιες ότι η πακλιταξέλη προκαλεί σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να πραγματοποιείται δοκιμασία κύησης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Apexelsin. Το Apexelsin δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της μητέρας απαιτεί θεραπεία με πακλιταξέλη.

Θηλασμός

Η πακλιταξέλη ή/και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η πακλιταξέλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω των ενδεχόμενων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα βρέφη, το Apexelsin αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης προκάλεσαν στειρότητα σε αρσενικούς ποντικούς (βλ. παράγραφο 5.3). Με βάση τα ευρήματα σε ζώα, η ανδρική και γυναικεία γονιμότητα ενδέχεται να μειωθεί. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να συμβουλευτούν ειδικό για τη διατήρηση σπέρματος πριν από τη θεραπεία, λόγω του ενδεχόμενου μη αναστρέψιμης στειρότητας οφειλόμενης στη θεραπεία με Apexelsin.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Apexelsin έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το Apexelsin μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση (πολύ συχνή) και ζάλη (συχνή) που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να χρησιμοποιούν μηχανήματα εάν νιώθουν κουρασμένοι ή ζαλισμένοι.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χρήση των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης υπήρξαν η ουδετεροπενία, η περιφερική νευροπάθεια, η αρθραλγία/μυαλγία και οι γαστρεντερικές διαταραχές.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 6 αναφέρει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη μονοθεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε οποιαδήποτε δόση και για οποιαδήποτε ένδειξη κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών (N = 789), τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη για το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα από την κλινική δοκιμή φάσης III (N = 421), τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα από την κλινική δοκιμή φάσης III (N = 514) και από τη χρήση μετά από την κυκλοφορία. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης

	Μονοθεραπεία (N = 789)	Θεραπεία συνδυασμού με γεμισιταβίνη (N = 421)	Θεραπεία συνδυασμού με καρβοπλατίνη (N = 514)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
<i>Συχνές:</i>	Λοίμωξη, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, μόλυνση των θυλακίων, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, καντιντίαση, παραρρινοκολπίτιδα	Σηψαιμία, πνευμονία, καντιντίαση του στόματος	Πνευμονία, βρογχίτιδα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
<i>Όχι συχνές:</i>	Σηψαιμία ¹ , ουδετεροπενική σηψαιμία ¹ , πνευμονία, καντιντίαση του στόματος, ρινοφαρυγγίτιδα, κυτταρίτιδα, απλός έρπητας, ιογενής λοίμωξη, έρπης ζωστήρας, μυκητίαση, λοίμωξη σχετική με καθετήρα, λοίμωξη στη θέση ένεσης		Σηψαιμία, καντιντίαση του στόματος
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων)			
<i>Όχι συχνές:</i>	Νέκρωση του όγκου, μεταστατικό άλγος		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος			
<i>Πολύ συχνές:</i>	Καταστολή του μυελού των οστών, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, <u>λευκοπενία, λευκοπενία</u>	Ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία	Ουδετεροπενία ³ , θρομβοπενία ³ , αναιμία ³ , λευκοπενία ³
<i>Συχνές:</i>	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Πανκυτταροπενία	Εμπύρετη ουδετεροπενία, λεμφοπενία
<i>Όχι συχνές:</i>		Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα	Πανκυτταροπενία
<i>Σπάνιες:</i>	Πανκυτταροπενία		

	Μονοθεραπεία (N = 789)	Θεραπεία συνδυασμού με γεμισιταβίνη (N = 421)	Θεραπεία συνδυασμού με καρβοπλατίνη (N = 514)
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος			
<i>Όχι συχνές:</i>	Υπερευαισθησία		Υπερευαισθησία σε φάρμακο, υπερευαισθησία
<i>Σπάνιες:</i>	Σοβαρή υπερευαισθησία ¹		
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			
<i>Πολύ συχνές:</i>	Ανορεξία	Αφυδάτωση, μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία	Μειωμένη όρεξη
<i>Συχνές:</i>	Αφυδάτωση, μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία		Αφυδάτωση
<i>Όχι συχνές:</i>	Υποφωσφοραιμία, κατακράτηση υγρών, υπολευκωματιναιμία, πολυδιψία, υπεργλυκαιμία, υπασβεσταιμία, υπογλυκαιμία, υπονατριαιμία		
<i>Μη γνωστής</i>	Σύνδρομο λύσης όγκου ¹		
Ψυχιατρικές διαταραχές			
<i>Πολύ συχνές:</i>		Κατάθλιψη, αϋπνία	
<i>Συχνές:</i>	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος	Άγχος	Αϋπνία
<i>Όχι συχνές:</i>	Ανησυχία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
<i>Πολύ συχνές:</i>	Περιφερική νευροπάθεια, νευροπάθεια, υπαισθησία, παραίσθησία	Περιφερική νευροπάθεια, ζάλη, κεφαλαλγία, δυσγευσία	Περιφερική νευροπάθεια
<i>Συχνές:</i>	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, ζάλη, περιφερική κινητική νευροπάθεια, αταξία, κεφαλαλγία, διαταραχή αισθητικότητας, υπνηλία, δυσγευσία		Ζάλη, κεφαλαλγία, δυσγευσία
<i>Όχι συχνές:</i>	Πολυνευροπάθεια, έλλειψη αντανεκλαστικών, συγκοπή, ορθοστατική ζάλη, δυσκινησία, υποαντανεκλαστικότητα, νευραλγία, νευροπαθητικός πόνος, τρόμος, αισθητηριακή απόλαση	Παράλυση της 7 ^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας	
<i>Μη γνωστής συχνότητας:</i>	Παραλύσεις κρανιακού νεύρου πολλαπλές ¹		

	Μονοθεραπεία (N = 789)	Θεραπεία συνδυασμού με γεμισιταβίνη (N = 421)	Θεραπεία συνδυασμού με καρβοπλατίνη (N = 514)
Διαταραχές του οφθαλμού			
<i>Συχνές:</i>	Όραση θαμπή, δακρύρροια αυξημένη, ξηρός οφθαλμός, ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα, μαδάρωση	Δακρύρροια αυξημένη	Όραση θαμπή
<i>Όχι συχνές:</i>	Μειωμένη οπτική οξύτητα, μη φυσιολογική όραση, ερεθισμός οφθαλμού, άλγος του οφθαλμού, επιπεφυκίτιδα, οπτική διαταραχή, κνησμός οφθαλμού, κερατίτιδα	Κυστοειδές οίδημα ωχράς κηλίδας	
<i>Σπάνιες:</i>	Κυστοειδές οίδημα ωχράς κηλίδας ¹		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			
<i>Συχνές:</i>	Τιγγος		
<i>Όχι συχνές:</i>	Εμβοές, ωταλγία		
Καρδιακές διαταραχές			
<i>Συχνές:</i>	Αρρυθμία, ταχυκαρδία, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ταχυκαρδία	
<i>Σπάνιες:</i>	Καρδιακή ανακοπή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, κολποκοιλιακός αποκλεισμός ¹ , βραδυκαρδία		
Αγγειακές διαταραχές			
<i>Συχνές:</i>	Υπέρταση, λεμφοίδημα, Ερυθρίαση, εξάνθειες	Υπόταση, υπέρταση	Υπόταση, υπέρταση
<i>Όχι συχνές:</i>	Υπόταση, ορθοστατική υπόταση, περιφερική αίσθηση ψυχρού	Ερυθρίαση	Ερυθρίαση
<i>Σπάνιες:</i>	Θρόμβωση		
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			
<i>Πολύ συχνές:</i>		Δύσπνοια, επίσταξη, βήχας	Δύσπνοια
<i>Συχνές:</i>	Διάμεση πνευμονίτιδα ² , δύσπνοια, επίσταξη, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, βήχας, ρινίτιδα, ρινόρροια	Πνευμονίτιδα, ρινική συμφόρηση	Αιμόπτυση, επίσταξη, βήχας
<i>Όχι συχνές:</i>	Πνευμονική εμβολή, πνευμονική θρομβοεμβολή, πλευριτική συλλογή, δύσπνοια στην κόπωση, συμφόρηση παραρρινίου κόλπου, μειωμένοι αναπνευστικοί ήχοι, παραγωγικός βήχας, αλλεργική ρινίτιδα, βράγχος, ρινική συμφόρηση, ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου, συρίττουσα πνευμονία	Ξηρότητα του φάρυγγα, ρινική ξηρότητα	Πνευμονίτιδα
<i>Μη γνωστής συχνότητας:</i>	Πάρεση φωνητικών χορδών ¹		

	Μονοθεραπεία (N = 789)	Θεραπεία συνδυασμού με γεμισιταβίνη (N = 421)	Θεραπεία συνδυασμού με καρβοπλατίνη (N = 514)
Γαστρεντερικές διαταραχές			
<i>Πολύ συχνές:</i>	Διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα	Διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα
<i>Συχνές:</i>	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, διάταση κοιλίας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, υπαισθησία στόματος	Εντερική απόφραξη, κολίτιδα, στοματίτιδα, ξηρό στόμα	Στοματίτιδα, δυσπεψία, δυσφαγία, κοιλιακό άλγος
<i>Όχι συχνές:</i>	Αιμορραγία ορθού, δυσφαγία, μετεωρισμός, γλωσσοδυνία, ξηρό στόμα, άλγος των ούλων, χαλαρά κόπρανα, οισοφαγίτιδα, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, στοματική εξέλκωση, στοματικό άλγος		
Ηπατοχολικές διαταραχές			
<i>Συχνές:</i>		Χολαγγειίτιδα	Υπερχολερυθριναιμία
<i>Όχι συχνές:</i>	Ηπατομεγαλία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
<i>Πολύ</i>	Αλωπεκία, εξάνθημα	Αλωπεκία, εξάνθημα	Αλωπεκία, εξάνθημα
<i>Συχνές:</i>	Κνησμός, ξηρό δέρμα, διαταραχή ονύχων, ερύθημα, χρώση/αποχρωματισμός όνυχα, υπέρχρωση του δέρματος, ονυχόλυση, μεταβολές ονύχων	Κνησμός, ξηρό δέρμα, διαταραχή ονύχων	Κνησμός, διαταραχή ονύχων
<i>Όχι συχνές:</i>	Αντίδραση φωτοευαισθησίας, κνίδωση, πόνος στο δέρμα, γενικευμένος κνησμός, κνησμώνδες εξάνθημα, διαταραχή δέρματος, διαταραχές μελάγχρωσης, υπεριδρωσία, τελεία απόπτωση των ονύχων, ερυθηματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, δερματίτιδα, νυκτερινοί ιδρώτες, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, λεύκη, υποτρίχωση, ευαισθησία κοίτης όνυχα, ενόχλημα σε όνυχα, κηλιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, δερματική βλάβη, οίδημα προσώπου		Αποφολίδωση δέρματος, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση
<i>Πολύ σπάνιες:</i>	Σύνδρομο Stevens-Johnson ¹ , τοξική επιδερμική νεκρόλυση ¹		

	Μονοθεραπεία (N = 789)	Θεραπεία συνδυασμού με γεμισιταβίνη (N = 421)	Θεραπεία συνδυασμού με καρβοπλατίνη (N = 514)
<i>Μη γνωστής συχνότητας:</i>	Σύνδρομο παλαμποπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας ^{1,4} , σκληρόδερμα ¹		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
<i>Πολύ συχνές:</i>	Αρθραλγία, μυαλγία	Αρθραλγία, μυαλγία, άλγος σε άκρο	Αρθραλγία, μυαλγία
<i>Συχνές:</i>	Πόνος σε ράχη, άλγος σε άκρο, οστικό άλγος, μυϊκές κράμπες, άλγος μέλους	Μυϊκή αδυναμία, οστικό άλγος	Πόνος σε ράχη, άλγος σε άκρο, μυοσκελετικό άλγος
<i>Όχι συχνές:</i>	Άλγος θωρακικού τοιχώματος, μυϊκή αδυναμία, αυχεναλγία, άλγος βουβώνων, μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετικό άλγος, άλγος στα πλευρά, δυσφορία άκρου, αδυναμία στους μυς		
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος			
<i>Συχνές:</i>		Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	
<i>Όχι συχνές:</i>	Αιματουρία, δυσουρία, συχνουρία, νυκτουρία, πολυουρία, ουρική ακράτεια	Αιμολυτικό- ουραιμικό σύνδρομο	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
<i>Όχι συχνές:</i>	Μαστοδυνία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			
<i>Πολύ συχνές:</i>	Κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία	Κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία, περιφερικό οίδημα, ρίγη	Κόπωση, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα
<i>Συχνές:</i>	Αίσθημα κακουχίας, λήθαργος, αδυναμία, περιφερικό οίδημα, φλεγμονή βλεννογόνου, άλγος, ρίγη, οίδημα, ελαττωμένη φυσική κατάσταση, θωρακικό άλγος, γριππώδης συνδρομή, υπερπυρεξία	Αντίδραση στη θέση έγχυσης	Πυρεξία, θωρακικό άλγος
<i>Όχι συχνές:</i>	Δυσφορία στο θώρακα, μη φυσιολογικό βάδισμα, διόγκωση, αντίδραση στη θέση ένεσης		Φλεγμονή βλεννογόνου, εξαγγείωση στη θέση έγχυσης, φλεγμονή στη θέση έγχυσης, εξάνθημα στη θέση έγχυσης
<i>Σπάνιες:</i>	Εξαγγείωση		
Διερευνήσεις			
<i>Πολύ συχνές:</i>		Μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	

	Μονοθεραπεία (N = 789)	Θεραπεία συνδυασμού με γεμισιταβίνη (N = 421)	Θεραπεία συνδυασμού με καρβοπλατίνη (N = 514)
<i>Συχνές:</i>	Μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, μειωμένος αιματοκρίτης, μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, αυξημένη γ- γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος
<i>Όχι συχνές:</i>	Αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένο σωματικό βάρος, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένος φώσφορος αίματος, μειωμένο κάλιο αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη		
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση			
<i>Όχι συχνές:</i>	Θλάση		
<i>Σπάνιες:</i>	Φαινόμενο από αναμνηστική ακτινοβολία, πνευμονία από ακτινοβολία		

¹ Όπως αναφέρθηκε κατά την παρακολούθηση των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης μετά την κυκλοφορία.

² Η συχνότητα της πνευμονίτιδας υπολογίζεται με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα σε 1.310 ασθενείς σε κλινικές δοκιμές που έλαβαν μονοθεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης για καρκίνο του μαστού και για άλλες ενδείξεις.

³ Βάσει εργαστηριακών αξιολογήσεων: μέγιστος βαθμός μυελοκαταστολής (πληθυσμός υπό θεραπεία).

⁴ Σε ορισμένους ασθενείς που είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε καπεσιταβίνη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η ενότητα αυτή περιλαμβάνει τις πιο συχνές και κλινικά σχετιζόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αξιολογήθηκαν σε 229 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 260 mg/m² νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες στη βασική φάσης III κλινική μελέτη (μονοθεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αξιολογήθηκαν σε 421 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη (125 mg/m² νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη σε δόση 1.000 mg/m² που χορηγήθηκε τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών) και 402 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με γεμισιταβίνη και έλαβαν συστηματική θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνη).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αξιολογήθηκαν σε 514 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-

πακλιταξέλης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη (100 mg/m² νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης που χορηγήθηκαν τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 21 ημερών σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη που χορηγήθηκε την Ημέρα 1 κάθε κύκλου) στην τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης III (νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/καρβοπλατίνη). Η τοξικότητα των ταξάνων που αναφέρθηκε από ασθενείς αξιολογήθηκε με τις 4 υποκλίμακες του ερωτηματολογίου για τη Λειτουργική Αξιολόγηση της Θεραπείας του Καρκίνου (FACT)-Ταξάνη. Με τη χρήση ανάλυσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, 3 από τις 4 υποκλίμακες (περιφερική νευροπάθεια, πόνος χέρια/πόδια και ακοή) ευνόησαν τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης και την καρβοπλατίνη ($p \leq 0,002$). Για την άλλη υποκλίμακα (οίδημα), δεν υπήρχε διαφορά στα σκέλη της θεραπείας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνη

Σηψαιμία αναφέρθηκε σε ποσοστό 5% των ασθενών με ή χωρίς ουδετεροπενία που έλαβαν νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη κατά τη διεξαγωγή μιας δοκιμής σε αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος. Από τις 22 περιπτώσεις σηψαιμίας που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, οι 5 είχαν θανατηφόρο έκβαση. Επιπλοκές λόγω του υποκείμενου καρκίνου του παγκρέατος, ειδικά απόφραξη των χοληφόρων ή παρουσία ενδοπροθέσεων (stent) των χοληφόρων, προσδιορίστηκαν ως σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει πυρετό (ανεξάρτητα από τον αριθμό των ουδετερόφιλων), ξεκινήστε θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. Για εμπύρετη ουδετεροπενία, αναστείλετε τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης και τη γεμισιταβίνη μέχρι να υποχωρήσει ο πυρετός και ο αριθμός των ANC να γίνει ≥ 1.500 κύτταρα/mm³, κατόπιν ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένα επίπεδα δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Μονοθεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης – μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Στους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η ουδετεροπενία ήταν η πλέον αξιοσημείωτη σημαντική αιματολογική τοξικότητα (αναφέρθηκε στο 79% των ασθενών) και ήταν ταχέως αναστρέψιμη και δόσοεξαρτώμενη. Λευκοπενία αναφέρθηκε στο 71% των ασθενών. Ουδετεροπενία 4ου Βαθμού (< 500 κύτταρα/mm³) εμφανίστηκε στο 9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης. Εμπύρετη ουδετεροπενία εμφανίστηκε σε τέσσερις ασθενείς υπό θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης. Αναιμία (Hb < 10 g/dl) παρατηρήθηκε στο 46% των ασθενών που έλαβαν νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης και σε τρεις περιπτώσεις ήταν σοβαρής μορφής (Hb < 8 g/dl). Λεμφοπενία παρατηρήθηκε στο 45% των ασθενών.

Νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνη

Ο Πίνακας 7 παρέχει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των εργαστηριακώς ανιχνευμένων αιματολογικών ανωμαλιών για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη ή με γεμισιταβίνη.

Πίνακας 7: Εργαστηριακώς ανιχνευμένες αιματολογικές ανωμαλίες σε δοκιμή για το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος

	Νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης (125 mg/m ²)/γεμισιταβίνη		Γεμισιταβίνη	
	1ου-4ου Βαθμού (%)	3ου-4ου Βαθμού (%)	1ου-4ου Βαθμού (%)	3ου-4ου Βαθμού (%)
Αναιμία ^{α,β}	97	13	96	12
Ουδετεροπενία ^{α,β}	73	38	58	27
Θρομβοπενία ^{β,γ}	74	13	70	9

^α 405 ασθενείς που αξιολογήθηκαν στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνη
^β 388 ασθενείς που αξιολογήθηκαν στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με γεμισιταβίνη
^γ 404 ασθενείς που αξιολογήθηκαν στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνη

Νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/καρβοπλατίνη

Αναιμία και θρομβοπενία αναφέρθηκαν πιο συχνά στο σκέλος των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης και της καρβοπλατίνης από ό,τι στο σκέλος του Taxol και της καρβοπλατίνης (54% έναντι 28% και 45% έναντι 27%, αντίστοιχα).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Μονοθεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης – μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Γενικά, η συχνότητα και σοβαρότητα της νευροτοξικότητας ήταν δόσοεξαρτώμενη σε ασθενείς που ελάμβαναν νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης. Περιφερική νευροπάθεια (ιδιαίτερα αισθητική νευροπάθεια 1ου ή 2ου Βαθμού) παρατηρήθηκε στο 68% των ασθενών που ελάμβαναν νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης με το 10% εξ αυτών να είναι 3ου Βαθμού και καμία περίπτωση 4ου Βαθμού.

Νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνη

Για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, ο διάμεσος χρόνος για την πρώτη εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας 3ου Βαθμού ήταν 140 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος για τη βελτίωση κατά τουλάχιστον 1 βαθμό ήταν 21 ημέρες και ο διάμεσος χρόνος για τη βελτίωση από περιφερική νευροπάθεια 3ου Βαθμού σε 0ου ή 1ου Βαθμού ήταν 29 ημέρες. Από τους ασθενείς με διακοπή της θεραπείας λόγω περιφερικής νευροπάθειας, 44% (31/70 ασθενείς) μπόρεσαν να ξαναρχίσουν τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε μειωμένη δόση. Κανείς από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη δεν είχε περιφερική νευροπάθεια 4ου Βαθμού.

Νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/καρβοπλατίνη

Για ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης και καρβοπλατίνη, ο διάμεσος χρόνος για την πρώτη εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας σχετιζόμενης με τη θεραπεία 3ου Βαθμού ήταν 121 ημέρες, και ο διάμεσος χρόνος για τη βελτίωση της περιφερικής νευροπάθειας σχετιζόμενης με τη θεραπεία από 3ου Βαθμού σε 1ου Βαθμού ήταν 38 ημέρες. Κανείς από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης και καρβοπλατίνη δεν εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια 4ου Βαθμού.

Διαταραχές του οφθαλμού

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές, κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής παρακολούθησης, μειωμένης οπτικής οξύτητας λόγω κυστοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου

Νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνη

Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα σε ποσοστό 4% με τη χρήση των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη. Από τις 17 περιπτώσεις πνευμονίτιδας που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, 2 είχαν μοιραία κατάληξη. Παρακολουθήστε στενά όλους τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Αφού αποκλείσετε τη λοιμώδη αιτιολογία και μετά τη διάγνωση της πνευμονίτιδας, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης και γεμισιταβίνη και ξεκινήστε αμέσως κατάλληλη θεραπεία και υποστηρικτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές διαταραχές

Μονοθεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης – μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Ναυτία εμφανίστηκε στο 29% των ασθενών και διάρροια στο 25% των ασθενών.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μονοθεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης – μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Αλωπεκία παρατηρήθηκε στο > 80% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης. Η πλειοψηφία των περιστατικών αλωπεκίας εμφανίστηκε σε λιγότερο από ένα μήνα μετά την έναρξη των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης. Αναμένεται έντονη απώλεια μαλλιών $\geq 50\%$ για την πλειοψηφία των ασθενών που παρουσιάζει αλωπεκία.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Μονοθεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης – μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Αρθραλγία εμφανίστηκε στο 32% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης, και στο 6% των περιπτώσεων ήταν σοβαρής μορφής. Μυαλγία εμφανίστηκε στο 24% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης, και στο 7% των περιπτώσεων ήταν σοβαρής μορφής. Τα συμπτώματα ήταν συνήθως παροδικά, εμφανίζονταν συνήθως τρεις ημέρες μετά τη χορήγηση των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης και υποχωρούσαν εντός μίας εβδομάδας.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης

Μονοθεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης – μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Αναφέρθηκαν εξασθένιση/κόπωση στο 40% των ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στη μελέτη συμμετείχαν 106 ασθενείς, 104 εκ των οποίων ήταν παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 5.1). Κάθε ασθενής εκδήλωσε τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ουδετεροπενία, αναιμία, λευκοπενία και πυρεξία. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε πάνω από 2 ασθενείς ήταν πυρεξία, πόνος σε ράχη, περιφερικό οίδημα και έμετος. Δεν εντοπίστηκαν νέες ενδείξεις ασφάλειας στον περιορισμένο αριθμό παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης και το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με πακλιταξέλη. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η θεραπεία πρέπει να κατευθυνθεί στις σημαντικότερες αναμενόμενες τοξικότητες, που είναι η καταστολή μυελού οστών, η βλεννογονίτιδα και η περιφερική νευροπάθεια.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, φυτικά αλκαλοειδή και άλλα φυσικά προϊόντα, ταξάνες, κωδικός ATC: L01CD01

Μηχανισμός δράσης

Η πακλιταξέλη είναι ένας παράγοντας αντι-μικροσωληνίσκων που προάγει τη συνάθροιση μικροσωληνίσκων από διμερή τουμπουλίνης και σταθεροποιεί τους μικροσωληνίσκους μέσω αποτροπής του αποπολυμερισμού. Αυτή η σταθεροποίηση έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της φυσιολογικής δυναμικής αναδιοργάνωσης του δικτύου μικροσωληνίσκων που είναι απαραίτητη για τη ζωτικής σημασίας ενδιάμεση φάση και τις μιτωτικές κυτταρικές λειτουργίες. Επιπλέον, η πακλιταξέλη οδηγεί στη δημιουργία μη φυσιολογικών διατάξεων ή «δεσμών» μικροσωληνίσκων καθ' όλη τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, καθώς και πολλαπλών αστέρων μικροσωληνίσκων κατά τη διάρκεια της μίτωσης.

Το Aprexelsin περιέχει νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης μεγέθους περίπου 130 nm, όπου η πακλιταξέλη είναι παρούσα σε μια μη-κρυσταλλική άμορφη κατάσταση. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα νανοσωματίδια διαχωρίζονται ταχέως σε διαλυτά σύμπλοκα πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη μεγέθους περίπου 10 nm. Η λευκωματίνη είναι γνωστή ως μεσολαβητής ενδοθηλιακής διακυττάρωσης διαμέσου καβεοσωμάτων των συστατικών του πλάσματος και μελέτες *in vitro* επέδειξαν ότι η παρουσία λευκωματίνης στο Aprexelsin ενισχύει τη μεταφορά της πακλιταξέλης μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Διατυπώνεται η υπόθεση ότι για αυτή την ενισχυμένη διαινοδοθηλιακή μεταφορά διαμέσου καβεοσωμάτων μεσολαβεί ο υποδοχέας gp-60 της λευκωματίνης και ότι υπάρχει ενισχυμένη συσσώρευση πακλιταξέλης στην περιοχή του όγκου λόγω της Εκκρινόμενης Πρωτεΐνης Πλούσιας Οξεϊκά σε Κυστεΐνη που δεσμεύεται με τη λευκωματίνη (πρωτεΐνη SPARC).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καρκίνος του μαστού

Διατίθενται δεδομένα από 106 ασθενείς που προέκυψαν από δύο ανοικτής επισήμανσης μελέτες μονού σκέλους και από 454 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία τυχαιοποιημένης συγκριτικής μελέτης Φάσης III, για να υποστηρίξουν τη χρήση των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Αυτές οι πληροφορίες παρουσιάζονται παρακάτω.

Ανοικτής επισήμανσης μελέτες μονού σκέλους

Σε μία μελέτη, τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης χορηγήθηκαν ως έγχυση διάρκειας 30 λεπτών σε δόση 175 mg/m² σε 43 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η δεύτερη δοκιμή χρησιμοποίησε μια δόση των 300 mg/m² σε έγχυση 30 λεπτών σε 63 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία χωρίς προ-θεραπεία με στεροειδή ή προγραμματισμένη υποστήριξη με G-CSF. Οι κύκλοι θεραπείας χορηγήθηκαν σε διαστήματα 3 εβδομάδων. Τα ποσοστά ανταπόκρισης σε όλους τους ασθενείς ήταν 39,5% (95% CI: 24,9% -54,2%) και 47,6% (95% CI: 35,3% - 60,0%), αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος εξέλιξης της νόσου ήταν 5,3 μήνες (175 mg/m², 95% CI: 4,6 – 6,2 μήνες) και 6,1 μήνες (300 mg/m², 95% CI: 4,2 – 9,8 μήνες).

Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη

Αυτή η πολυκεντρική δοκιμή έλαβε χώρα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία κάθε 3 εβδομάδες με πακλιταξέλη ως μονοθεραπεία, είτε ως πακλιταξέλη σε διαλύτη 175 mg/m² μέσω χορήγησης έγχυσης 3 ωρών με προληπτική φαρμακευτική αγωγή για την αποφυγή υπερευαισθησίας (N = 225), είτε ως νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης 260 mg/m² μέσω χορήγησης έγχυσης 30 λεπτών χωρίς προληπτική αγωγή (N = 229).

Εξήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών παρουσίασε επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης (ECOG 1 ή 2) κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Το 79% παρουσίασε σπλαχνικές μεταστάσεις και το 76% παρουσίασε > 3 θέσεις μεταστάσεων. Δεκατέσσερα τοις εκατό των ασθενών δεν είχε λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία. Το 27% είχε λάβει χημειοθεραπεία μόνο ως επικουρική θεραπεία, το 40% μόνο για τη μεταστατική φάση και το 19% σε αμφοτέρωτερες τη μεταστατική και την επικουρική φάση. Πενήντα εννέα τοις εκατό έλαβαν φάρμακο μελέτης ως δεύτερης ή μεγαλύτερης από τη δεύτερης γραμμής θεραπεία. Εβδομήντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχε εκτεθεί στο παρελθόν σε ανθρακυκλίνες.

Τα αποτελέσματα για το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης και τον χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου, και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία > 1^{ης} γραμμής, παρουσιάζονται παρακάτω.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα για το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, το μέσο χρόνο για την εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου όπως αποτιμήθηκαν από τον ερευνητή

Μεταβλητή αποτελεσματικότητας	Νανοςωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης (260 mg/m ²)	Πακλιταξέλη σε διαλυτή (175 mg/m ²)	τιμή p
<i>Ποσοστό ανταπόκρισης [95% CI] (%)</i>			
Θεραπεία > 1 ^{ης} γραμμής	26,5 [18,98, 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54, 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>* Μέσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου [95% CI] (εβδομάδες)</i>			
Θεραπεία > 1 ^{ης} γραμμής	20,9 [15,7, 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0, 19,3] (n = 135)	0,011 ^β
<i>* Μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου [95% CI] (εβδομάδες)</i>			
Θεραπεία > 1 ^{ης} γραμμής	20,6 [15,6, 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0, 18,3] (n = 135)	0,010 ^β
<i>* Επιβίωση [95% CI] (εβδομάδες)</i>			
Θεραπεία > 1 ^{ης} γραμμής	56,4 [45,1, 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0, 55,3] (n = 136)	0,020 ^β

*Αυτά τα δεδομένα βασίζονται στην Αναφορά Κλινικής Μελέτης: Προσθήκη CA012-0, Τελικό, με ημερομηνία 23 Μαρτίου 2005

^a Τεστ Chi-squared

^β Τεστ Log-rank

Διακόσιοι είκοσι εννέα ασθενείς που έλαβαν νανοςωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή αξιολογήθηκαν για την ασφάλεια. Η νευροτοξικότητα στην πακλιταξέλη αξιολογήθηκε μέσω βελτίωσης ενός βαθμού για ασθενείς που εμφάνιζαν περιφερική νευροπάθεια 3ου Βαθμού σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η φυσική πορεία της περιφερικής νευροπάθειας έως την υποχώρηση στη γραμμή αναφοράς λόγω της συσσωρευτικής τοξικότητας των νανοςωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης μετά από > 6 κύκλους θεραπείας δεν αξιολογήθηκε και παραμένει άγνωστη.

Αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος

Μια πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης μελέτη διεξήχθη σε 861 ασθενείς για τη σύγκριση των νανοςωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνης έναντι της μονοθεραπείας με γεμισιταβίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος. Τα νανοςωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης χορηγήθηκαν σε ασθενείς (N = 431) ως ενδοφλέβια έγχυση σε χρονικό διάστημα 30-40 λεπτών σε δόση 125 mg/m² ακολουθούμενη από γεμισιταβίνη ως ενδοφλέβια έγχυση σε χρονικό διάστημα 30-40 λεπτών σε δόση 1.000 mg/m² χορηγούμενη τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών. Στο συγκριτικό σκέλος της θεραπείας, η μονοθεραπεία με

γεμισιταβίνη χορηγήθηκε σε ασθενείς (N = 430) σύμφωνα με τη συνιστώμενη δόση και σχήμα. Η θεραπεία χορηγήθηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την ανάπτυξη μιας μη αποδεκτής τοξικότητας. Από τους 431 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, η πλειοψηφία των ασθενών (93%) ήταν λευκοί, 4% ήταν μαύροι και 2% ήταν Ασιάτες. Το 16% των ασθενών είχε φυσική κατάσταση κατά τη κλίμακα Karnofsky (KPS) της τάξης του 100, το 42% των ασθενών είχε KPS της τάξης του 90, το 35% των ασθενών είχε KPS της τάξης του 80, το 7% των ασθενών είχε KPS της τάξης του 70 και < 1% των ασθενών είχε KPS κάτω του 70. Ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, με ιστορικό περιφερικής αρτηριακής νόσου και/ή διαταραχών του συνδετικού ιστού και/ή διάμεση πνευμονοπάθεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Οι ασθενείς έλαβαν μια διάμεση διάρκεια θεραπείας 3,9 μηνών στο σκέλος των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνης και 2,8 μηνών στο σκέλος της γεμισιταβίνης. Το 32% των ασθενών στο σκέλος των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνης σε σύγκριση με το 15% των ασθενών στο σκέλος της γεμισιταβίνης έλαβε θεραπεία 6 ή περισσότερων μηνών. Για τον πληθυσμό που υποβλήθηκε σε θεραπεία, η διάμεση σχετική ένταση της δόσης για τη γεμισιταβίνη ήταν 75% στο σκέλος των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνης και 85% στο σκέλος της γεμισιταβίνης. Η διάμεση σχετική ένταση της δόσης των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης ήταν 81%. Μια υψηλότερη διάμεση αθροιστική δόση γεμισιταβίνης χορηγήθηκε στο σκέλος των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνης (11.400 mg/m²) όταν συγκρίθηκε με το σκέλος της γεμισιταβίνης (9.000 mg/m²).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), και τα δύο αξιολογημένα από ανεξάρτητη, κεντρική, τυφλή ακτινολογική εξέταση χρησιμοποιώντας τις κατευθυντήριες γραμμές RECIST (Έκδοση 1.0).

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

	Νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης (125 mg/m ²)/γεμισιταβίνη (N = 431)	Γεμισιταβίνη (N = 430)
Συνολική Επιβίωση		
Αριθμός θανάτων (%)	333 (77)	359 (83)
Διάμεση συνολική επιβίωση, μήνες (95% CI)	8,5 (7,89, 9,53)	6,7 (6,01, 7,23)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0,72 (0,617, 0,835)	
P-τιμή ^b	< 0,0001	
Ποσοστό επιβίωσης % (95% CI) στο		
Έτος 1	35% (29,7, 39,5)	22% (18,1, 26,7)
Έτος 2	9% (6,2, 13,1)	4% (2,3, 7,2)
75 ^ο εκατοστημόριο Συνολική επιβίωση (μήνες)	14,8	11,4
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Θάνατος ή εξέλιξη, n (%)	277 (64)	265 (62)
Διάμεση Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, μήνες (95% CI)	5,5 (4,47, 5,95)	3,7 (3,61, 4,04)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0,69 (0,581, 0,821)	
P-τιμή ^b	< 0,0001	

	Νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης (125 mg/m ²)/γεμισιταβίνη (N = 431)	Γεμισιταβίνη (N = 430)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης		
Επιβεβαιωμένη πλήρης ή μερική συνολική ανταπόκριση, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% CI	19,1, 27,2	5,0, 10,1
p _{A+G} /p _G (95% CI)	3,19 (2,178, 4,662)	
P-τιμή (τεστ Chi-squared)	< 0,0001	

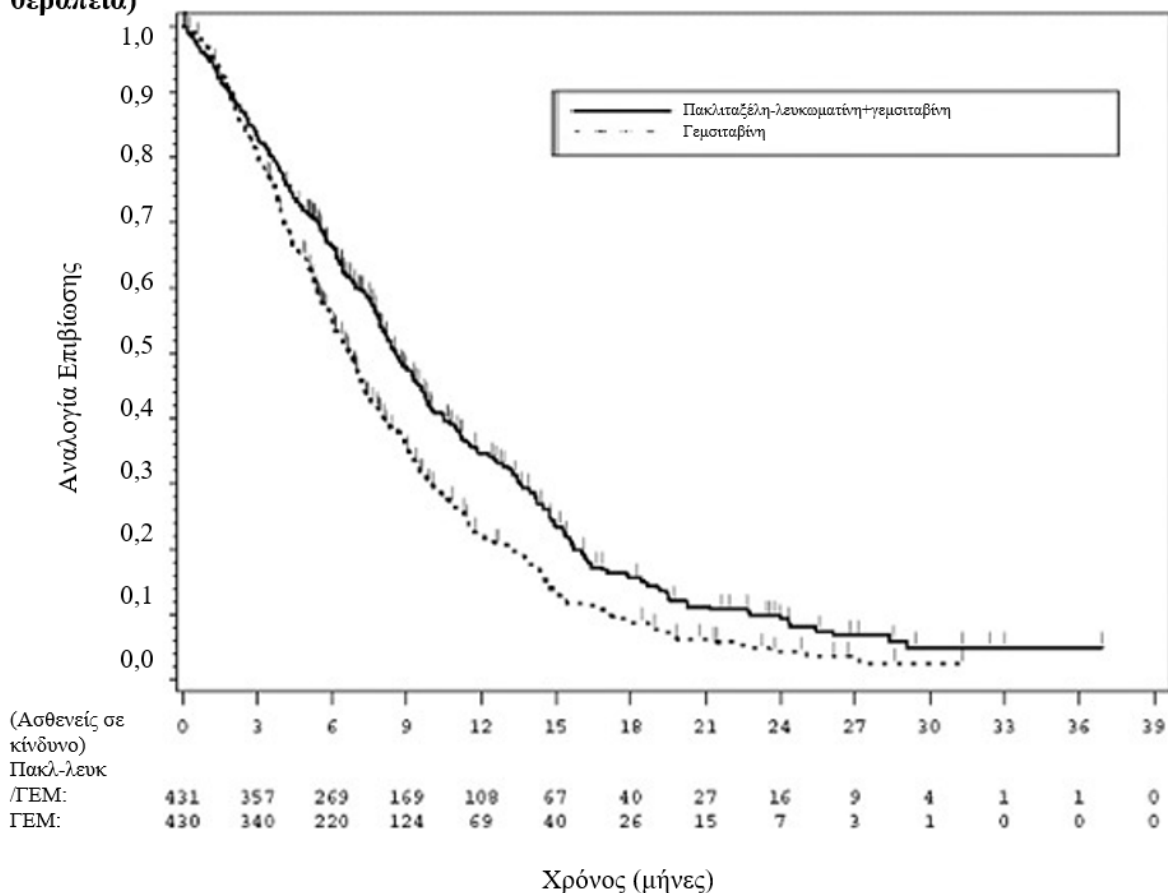
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HRA+G/G = αναλογία κινδύνου των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης+γεμισιταβίνης/γεμισιταβίνης, pA + G/pG = αναλογία ποσοστού ανταπόκρισης των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης+γεμισιταβίνης/γεμισιταβίνης

^α στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox

^β στρωματοποιημένο τεστ Log-rank, στρωματοποιημένο ανά γεωγραφική περιοχή (Βόρειος Αμερική έναντι άλλων), KPS (70 έως 80 έναντι 90 έως 100) και εμφάνιση ηπατικών μεταστάσεων (ναι έναντι όχι).

Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στη OS για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνη έναντι γεμισιταβίνης μόνη της, με αύξηση 1,8 μηνών στη διάμεση OS, συνολική μείωση 28% του κινδύνου θανάτου, βελτίωση 59% στην επιβίωση στο έτος 1 και βελτίωση 125% στα ποσοστά επιβίωσης στο έτος 2.

Σχήμα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Οι επιδράσεις της θεραπείας στη OS ευνόησαν το σκέλος των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνης στην πλειοψηφία των προκαθορισμένων υποομάδων (συμπεριλαμβανομένου του φύλου, της KPS, της γεωγραφικής περιοχής, της πρωταρχικής θέσης του καρκίνου του παγκρέατος, του σταδίου κατά τη διάγνωση, της εμφάνισης ηπατικών μεταστάσεων, της

εμφάνισης περιτοναϊκής καρκινώματος, της προηγούμενης διαδικασίας Whipple, της παρουσίας ενδοπροθέσεων (stent) των χοληφόρων κατά την έναρξη, της παρουσίας πνευμονικών μεταστάσεων και του αριθμού των θέσεων των μεταστάσεων). Για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών στα σκέλη των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνης και της γεμισιταβίνης η αναλογία κινδύνου επιβίωσης (HR) ήταν 1,08 (95% CI 0,653, 1,797). Για ασθενείς με φυσιολογικά αρχικά επίπεδα CA 19-9 η αναλογία HR επιβίωσης ήταν 1,07 (95% CI 0,692, 1,661).

Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/γεμισιταβίνη έναντι γεμισιταβίνης μόνη της, με αύξηση 1,8 μηνών στη διάμεση PFS.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη διεξήχθη σε 1.052 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα Σταδίου IIIb/IV που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία. Η μελέτη συνέκρινε τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη έναντι της πακλιταξέλης σε διαλύτη σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Πάνω από το 99% των ασθενών είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 ή 1. Αποκλείστηκαν ασθενείς με προϋπάρχουσα νευροπάθεια ≥ 2 ου Βαθμού ή με σοβαρούς ιατρικούς παράγοντες κινδύνου που αφορούσαν οποιοδήποτε από τα κύρια συστήματα οργάνων. Τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης χορηγήθηκαν στους ασθενείς (N = 521) ως ενδοφλέβια έγχυση σε χρονικό διάστημα 30 λεπτών σε δόση 100 mg/m² τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 21 ημερών, χωρίς καμία προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με στεροειδή και χωρίς προφυλακτική θεραπεία με τον παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Ξεκινώντας αμέσως μετά το τέλος της χορήγησης των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης, η καρβοπλατίνη σε δόση AUC = 6 mg•min/ml χορηγήθηκε ενδοφλεβίως μόνο την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών. Η πακλιταξέλη σε διαλύτη χορηγήθηκε στους ασθενείς (N = 531) σε δόση 200 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση σε χρονικό διάστημα 3 ωρών με συνήθη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, ακολουθούμενη αμέσως από την καρβοπλατίνη που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση AUC = 6 mg•min/ml. Κάθε φαρμακευτικό προϊόν χορηγήθηκε την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών. Σε αμφοτέρωτα τα σκέλη της μελέτης η θεραπεία χορηγήθηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την ανάπτυξη μιας μη αποδεκτής τοξικότητας. Οι ασθενείς έλαβαν κατά μέσο όρο 6 κύκλους θεραπείας σε αμφοτέρωτα τα σκέλη της μελέτης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επετεύχθη αντικειμενική επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση με βάση μια ανεξάρτητη, κεντρική, τυφλή ακτινολογική εξέταση χρησιμοποιώντας τις κατευθυντήριες γραμμές RECIST (Έκδοση 1.0). Οι ασθενείς στο σκέλος νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/καρβοπλατίνης είχαν σημαντικά υψηλότερο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος ελέγχου: 33% έναντι 25%, $p = 0,005$ (Πίνακας 10). Υπήρξε μια σημαντική διαφορά στο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στο σκέλος νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/καρβοπλατίνης σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα εκ πλακώδους επιθηλίου ιστολογικού τύπου (N = 450, 41% έναντι 24%, $p < 0,001$), ωστόσο αυτή η διαφορά δεν ερμηνεύτηκε ως διαφορά στην PFS ή την OS. Δεν υπήρξε καμία διαφορά στο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) μεταξύ των σκελών της θεραπείας σε ασθενείς με μη πλακώδη ιστολογικό τύπο (N = 602, 26% έναντι 25%, $p = 0,808$).

Πίνακας 10: Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης σε τυχαιοποιημένη δοκιμή μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης (100 mg/m ² /εβδομάδα) + καρβοπλατίνη (N = 521)	Πακλιταξέλη σε διαλύτη (200 mg/m ² κάθε 3 εβδομάδες) + καρβοπλατίνη (N = 531)
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης (ανεξάρτητη επισκόπηση)		
Επιβεβαιωμένη πλήρης ή μερική συνολική ανταπόκριση, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% CI (%)	28,6, 36,7	21,2, 28,5
p _A /p _T (95,1% CI)	1,313 (1,082, 1,593)	
P-τιμή ^a	0,005	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HRA/T = αναλογία κινδύνου νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/καρβοπλατίνης προς πακλιταξέλη σε διαλύτη/καρβοπλατίνη, PA/PT = αναλογία ποσοστού ανταπόκρισης νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/καρβοπλατίνης προς πακλιταξέλη σε διαλύτη/καρβοπλατίνη.

^a Η P-τιμή βασίζεται σε ένα τεστ chi-square.

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (με τυφλή αξιολόγηση ακτινολόγου) και τη συνολική επιβίωση μεταξύ των δύο σκελών της θεραπείας. Διεξήχθη μια ανάλυση μη κατωτερότητας για τις PFS και OS, με προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας της τάξης του 15%. Το κριτήριο μη κατωτερότητας πληρούνταν για αμφότερες τις PFS και OS, με το άνω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% για τις σχετιζόμενες αναλογίες κινδύνου να είναι λιγότερο από 1,176 (Πίνακας 11).

Πίνακας 11: Αναλύσεις μη κατωτερότητας για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και τη συνολική επιβίωση σε τυχαιοποιημένη δοκιμή μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης (100 mg/m ² /εβδομάδα) + καρβοπλατίνη (N = 521)	Πακλιταξέλη σε διαλύτη (200 mg/m ² κάθε 3 εβδομάδες) + καρβοπλατίνη (N = 531)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ^a (ανεξάρτητη επισκόπηση)		
Θάνατος ή εξέλιξη, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Διάμεση PFS (95% CI) (μήνες)	6,8 (5,7, 7,7)	6,5 (5,7, 6,9)
HR _{A/T} (95% CI)	0,949 (0,830, 1,086)	
Συνολική Επιβίωση		
Αριθμός θανάτων, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Διάμεση OS (95% CI) (μήνες)	12,1 (10,8, 12,9)	11,2 (10,3, 12,6)
HR _{A/T} (95,1% CI)	0,922 (0,797, 1,066)	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR_{A/T} = αναλογία κινδύνου νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/καρβοπλατίνης προς πακλιταξέλη σε διαλύτη/καρβοπλατίνη, p_A/p_T = αναλογία ποσοστού ανταπόκρισης νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης/καρβοπλατίνης προς πακλιταξέλη σε διαλύτη/καρβοπλατίνη.

^a Σύμφωνα με τις μεθοδολογικές εκτιμήσεις του EMA για το καταληκτικό σημείο της PFS, δεν χρησιμοποιήθηκαν οι παρατηρήσεις που έλειπαν ή η έναρξη επόμενης νέας θεραπείας για λογοκρισία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Στην πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσης, προσδιορισμού της δόσης μελέτη ABI-007-PST-001 Φάσης 1/2, για την αξιολόγηση της ασφάλειας, ανεκτικότητας και προκαταρκτικής αποτελεσματικότητας της εβδομαδιαίας χορήγησης νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 106 ασθενείς ηλικίας ≥ 6 μηνών έως ≤ 24 ετών.

Στη Φάση 1 της μελέτης, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 64 ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω των 18 ετών και καθορίστηκε η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) στα 240 mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών, τις Ημέρες 1, 8 και 15 του κάθε κύκλου 28 ημερών.

Στη Φάση 2 της μελέτης, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 42 ασθενείς βάσει σχεδιασμού δύο σταδίων minimax κατά Simon, ηλικίας από 6 μηνών έως 24 ετών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό σάρκωμα Ewing, νευροβλάστωμα ή ραβδομυοσάρκωμα, για την αξιολόγηση της αντινεοπλασματικής δράσης, η οποία αξιολογήθηκε βάσει του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR). Από τους 42 ασθενείς, 1 ήταν ηλικίας < 2 , 27 ήταν ηλικίας ≥ 2 έως < 12 , 12 ήταν ηλικίας ≥ 12 έως < 18 και 2 ενήλικες ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 18 έως 24 ετών.

Στους ασθενείς χορηγήθηκε η MTD για 2 κύκλους κατά μέσο όρο. Από τους 41 ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας στο στάδιο 1, 1 ασθενής της ομάδας με ραβδομυοσάρκωμα (N = 14) παρουσίασε επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση με αποτέλεσμα ORR της τάξης του 7,1% (95% CI: 0,2, 33,9). Δεν παρατηρήθηκε επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση σε κανέναν ασθενή της ομάδας με σάρκωμα Ewing (N = 13) ή νευροβλάστωμα (N = 14). Κανένα από τα σκέλη της μελέτης δεν συνέχισε στο στάδιο 2, γιατί δεν πληρούνταν η καθορισμένη από το πρωτόκολλο προδιαγραφή των ≥ 2 ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση.

Τα αποτελέσματα αναφορικά με τη διάμεση συνολική επιβίωση, συμπεριλαμβανομένης της περιόδου παρακολούθησης 1 έτους, ήταν 32,1 εβδομάδες (95% CI: 21,4, 72,9), 32 εβδομάδες (95% CI: 12, μη τεκμηριωμένο) και 19,6 weeks (95% CI: 4, 25,7) για τις ομάδες με σάρκωμα Ewing, νευροβλάστωμα και ραβδομυοσάρκωμα, αντίστοιχα.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν συναφές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, αποφασίστηκε ότι τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης ως μονοθεραπεία δεν έχουν σημαντική κλινική δραστηριότητα, ούτε όφελος επιβίωσης που να δικαιολογεί την περαιτέρω ανάπτυξη στον παιδιατρικό πληθυσμό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της συνολικής πακλιταξέλης μετά από εγχύσεις 30 και 180 λεπτών νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε επίπεδα δόσης από 80 έως 375 mg/m² καθορίστηκαν στις κλινικές μελέτες. Η έκθεση στην πακλιταξέλη (AUC) αυξήθηκε γραμμικά από 2.653 έως 16.736 ng.hr/ml μετά από δόση από 80 έως 300 mg/m².

Σε μια μελέτη με ασθενείς με προχωρημένου σταδίου συμπαγείς όγκους, τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της πακλιταξέλης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε δόση 260 mg/m² διάρκειας 30 λεπτών συγκρίθηκαν με αυτές μετά από δόση 175 mg/m² της ένεσης πακλιταξέλης σε διαλύτη και με διάρκεια έγχυσης πάνω από 3 ώρες. Με βάση μια μη-διαμερισματική ΦΚ ανάλυση, η κάθαρση της πακλιταξέλης στο πλάσμα με τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης ήταν μεγαλύτερη (43%) απ' ό,τι μετά από έγχυση πακλιταξέλης σε διαλύτη και ο όγκος κατανομής ήταν επίσης μεγαλύτερος (53%). Δεν υπήρχαν διαφορές στους τελικούς χρόνους ημιζωής. Σε μια μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης με 12 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ενδοφλέβια χορήγηση νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης στα 260 mg/m², οι διακυμάνσεις μεταξύ των ασθενών στο AUC ήταν 19% (εύρος = 3,21%- 37,70%). Δεν υπήρχε ένδειξη συσσώρευσης της πακλιταξέλης με πολλαπλά σχήματα θεραπείας.

Κατανομή

Μετά από χορήγηση νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, η πακλιταξέλη κατανέμεται ομοιόμορφα μέσα στα κύτταρα του αίματος και το πλάσμα και δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (94%).

Η πρωτεϊνική δέσμευση της πακλιταξέλης μετά από τη χορήγηση νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης αξιολογήθηκε με υπερδιήθηση σε μια ενδοατομική συγκριτική μελέτη. Το κλάσμα ελεύθερης πακλιταξέλης ήταν σημαντικά ψηλότερο με τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης (6,2%) σε σύγκριση με την πακλιταξέλη με διαλύτη (2,3%). Αυτό οδήγησε σε σημαντικά ψηλότερη έκθεση σε μη-δεσμευμένη πακλιταξέλη με τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε σύγκριση με πακλιταξέλη σε διαλύτη, παρότι η συνολική έκθεση είναι συγκρίσιμη. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι η πακλιταξέλη δεν παγιδεύεται σε μικύλλια Cremophor EL πράγμα που συμβαίνει με την πακλιταξέλη σε διαλύτη.

Με βάση τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, μελέτες *in vitro* για τη δέσμευση των ανθρώπινων πρωτεϊνών ορού, (με χρήση πακλιταξέλης σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 0,1 έως 50 µg/ml), υποδηλώνουν ότι η παρουσία σιμετιδίνης, ρανιτιδίνης, δεξαμεθαζόνης, ή διφενυδραμίνης δεν επηρέασε τη δέσμευση της πακλιταξέλης με πρωτεΐνη.

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, ο ολικός όγκος κατανομής είναι περίπου 1.741 L. Ο μεγάλος όγκος κατανομής υποδηλώνει εκτεταμένη εξωαγγειακή κατανομή και/ή πρόσδεση της πακλιταξέλης στους ιστούς.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Με βάση τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, μελέτες *in vitro* με μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος και τομές ιστών έδειξαν ότι η πακλιταξέλη μεταβολίζεται κυρίως σε 6α-υδροξυπακλιταξέλη και σε δύο ήσσονες μεταβολίτες, 3'-*p*-υδροξυπακλιταξέλη και 6α-3'-*p*-διυδροξυπακλιταξέλη. Ο σχηματισμός αυτών των υδροξυλωμένων μεταβολιτών καταλύεται από τα CYP2C8, CYP3A4, και αμφότερα τα ισοένζυμα CYP2C8 και CYP3A4, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, μετά από έγχυση 260 mg/m² νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης για 30 λεπτά, η μέση τιμή της συνολικής απέκκρισης αναλλοίωτης δραστικής ουσίας στα ούρα ήταν ίση με το 4% της συνολικής δόσης που χορηγήθηκε με λιγότερο από το 1% ως μεταβολίτες 6α-υδροξυπακλιταξέλης και 3'-*p*-υδροξυπακλιταξέλης, υποδεικνύοντας εκτεταμένη μη νεφρική κάθαρση. Η πακλιταξέλη απομακρύνεται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού και χολικής απέκκρισης.

Στο εύρος της κλινικής δόσης των 80 έως 300 mg/m², η μέση κάθαρση της πακλιταξέλης στο πλάσμα κυμαίνεται από 13 έως 30 L/h/m² και η μέση τελική ημιζωή κυμαίνεται από 13 έως 27 ώρες.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική πληθυσμού των νανοσωματιδίων ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης μελετήθηκε σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου συμπαγείς όγκους. Αυτή η ανάλυση περιελάμβανε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n = 130) και προϋπάρχουσα ήπια (n = 8), μέτρια (n = 7) ή σοβαρή (n = 5) ηπατική δυσλειτουργία (σύμφωνα με τα κριτήρια του NCI Organ Dysfunction Working Group). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ήπια ηπατική δυσλειτουργία (συνολική χολερυθρίνη > 1 έως ≤ 1,5 x ULN) δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της πακλιταξέλης. Ασθενείς με μέτρια (συνολική χολερυθρίνη > 1,5 έως ≤ 3 x ULN) ή σοβαρή (συνολική χολερυθρίνη > 3 έως ≤ 5 x ULN) ηπατική δυσλειτουργία παρουσιάζουν μείωση 22% έως 26% στο μέγιστο ρυθμό αποβολής της πακλιταξέλης και αύξηση περίπου 20% στη μέση AUC της πακλιταξέλης, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει καμία επίδραση στη μέση C_{max} της πακλιταξέλης. Επιπλέον, η αποβολή της πακλιταξέλης δείχνει αντίστροφη συσχέτιση με τη συνολική χολερυθρίνη και θετική συσχέτιση με τη λευκωματίνη του ορού.

Τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά μοντέλα υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ηπατικής λειτουργίας (όπως υποδεικνύεται από την αρχική λευκωματίνη ή το επίπεδο της συνολικής

χολερυθρίνης) και της ουδετεροπενίας, μετά την προσαρμογή για την έκθεση σε νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης.

Δεν διατίθενται φαρμακοκινητικά δεδομένα για ασθενείς με συνολική χολερυθρίνη $> 5 \times \text{ULN}$ ή για ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού περιελάμβανε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($n = 65$) και προϋπάρχουσα ήπια ($n = 61$), μέτρια ($n = 23$) ή σοβαρή ($n = 1$) νεφρική δυσλειτουργία (σύμφωνα με τα κριτήρια του προσχεδίου οδηγιών του FDA του 2010). Η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως $< 90 \text{ ml/min}$) δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στο μέγιστο ρυθμό αποβολής και τη συστηματική έκθεση (AUC και C_{max}) της πακλιταξέλης.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι ανεπαρκή για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και δεν διατίθενται για ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού για τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης περιελάμβανε ασθενείς, των οποίων η ηλικία κυμάνθηκε από 24 έως 85 έτη, και δείχνει ότι η ηλικία δεν επηρεάζει σημαντικά το μέγιστο ρυθμό αποβολής και τη συστηματική έκθεση (AUC και C_{max}) της πακλιταξέλης.

Φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά μοντέλα τα οποία χρησιμοποιούν δεδομένα από 125 ασθενείς με προχωρημένου σταδίου συμπαγείς όγκους, υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη ουδετεροπενίας εντός του πρώτου κύκλου θεραπείας, μολονότι η έκθεση της πακλιταξέλης στο πλάσμα δεν επηρεάζεται από την ηλικία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της πακλιταξέλης μετά από 30 λεπτά ενδοφλέβιας χορήγησης σε επίπεδα δόσης 120 mg/m^2 έως 270 mg/m^2 προσδιορίστηκε σε 64 ασθενείς (2 έως ≤ 18 ετών) κατά τη Φάση 1 της μελέτης Φάσης 1/2, σε υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς παιδιατρικούς συμπαγείς όγκους. Μετά την αύξηση της δοσολογίας από 120 σε 270 mg/m^2 , η μέση $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$ και η C_{max} της πακλιταξέλης κυμαίνονταν από 8867 έως $14361 \text{ ng}\cdot\text{hr/ml}$ και από 3488 έως 8078 ng/ml , αντίστοιχα.

Οι μέγιστες κανονικοποιημένες ως προς τη δόση τιμές έκθεσης στο φάρμακο ήταν συγκρίσιμες σε όλο το φάσμα δόσεων που μελετήθηκαν. Εντούτοις, οι συνολικές κανονικοποιημένες ως προς τη δόση τιμές έκθεσης στο φάρμακο ήταν συγκρίσιμες μόνο σε δόσεις μεταξύ 120 mg/m^2 και 240 mg/m^2 , με χαμηλότερη κανονικοποιημένη ως προς τη δόση AUC_{∞} σε επίπεδο δόσης των 270 mg/m^2 . Στη μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) των 240 mg/m^2 , η μέση κάθαρση ήταν $19,1 \text{ L/h}$ και ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής ήταν $13,5$ ώρες.

Σε παιδιά και εφήβους ασθενείς, η έκθεση στην πακλιταξέλη αυξήθηκε με την υψηλότερη δοσολογία και η εβδομαδιαία έκθεση στο φάρμακο ήταν υψηλότερη απ' ό,τι σε ενήλικες ασθενείς.

Άλλοι ενδογενείς παράγοντες

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού για τα νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης υποδεικνύουν ότι το φύλο, η φυλή (Ασιάτες έναντι Λευκών) και ο τύπος των συμπαγών όγκων δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση (AUC και C_{max}) της πακλιταξέλης. Ασθενείς βάρους 50 kg είχαν περίπου 25% χαμηλότερη AUC πακλιταξέλης από εκείνους με βάρος 75 kg . Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι ασαφής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση της πακλιταξέλης δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, με βάση την ήδη υπάρχουσα δημοσιευμένη βιβλιογραφία, η πακλιταξέλη είναι ενδεχομένως καρκινογόνος και γενοτοξικός παράγοντας σε κλινικές δόσεις, με βάση το φαρμακοδυναμικό μηχανισμό δράσης της. Η πακλιταξέλη έχει επιδείξει ότι είναι κλαστογόνα *in vitro* (χρωμοσωμικές εκτροπές σε ανθρώπινα

λεμφοκύτταρα) και *in vivo* (τεστ μικροπυρήνων σε ποντίκια). Η πακλιταξέλη έχει επιδείξει ότι είναι γενοτοξική *in vivo* (τεστ μικροπυρήνων σε ποντίκια), αλλά δεν προκάλεσε μεταλλαξιογένεση στο τεστ Ames ή στη δοκιμή μετάλλαξης γονιδίων ωοθηκών κινέζικου κρικητού/υποξανθινο-γουανίνο-φωσφοριβοζυλίου- τρανσφεράσης (CHO/HGRPT).

Η πακλιταξέλη σε δόσεις κάτω από την ανθρώπινη θεραπευτική δόση, όταν χορηγήθηκε πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, σχετίστηκε με χαμηλή γονιμότητα και με εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους. Μελέτες με νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης σε ζώα έδειξαν μη αναστρέψιμες, τοξικές επιδράσεις στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα σε κλινικώς σχετικά επίπεδα έκθεσης.

Η πακλιταξέλη ή/και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοσημασμένης πακλιταξέλης σε αρουραίους τις ημέρες 9 έως 10 μετά τον τοκετό, οι συγκεντρώσεις της ραδιενέργειας στο γάλα ήταν υψηλότερες από ό,τι στο πλάσμα και σημείωσαν παράλληλη μείωση με τις συγκεντρώσεις πλάσματος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης (περιέχει καπρυλικό νάτριο και N-ακετυλο-L-τρυπτοφάνη).

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα φιαλίδια
3 χρόνια

Σταθερότητα της ανασυσταθείσας διασποράς στο φιαλίδιο

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει επιδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C-8 °C στην αρχική συσκευασία, σε προστασία από φωτισμό.

Σταθερότητα της ανασυσταθείσας διασποράς στο σάκο έγχυσης

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει επιδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C-8 °C, ακολουθούμενη από 4 ώρες σε θερμοκρασία 25 °C, σε προστασία από φωτισμό.

Ωστόσο, από μικροβιολογικής άποψης, εκτός και αν η μέθοδος ανασύστασης και πλήρωσης των σάκων έγχυσης αποκλείει τους κινδύνους μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση και την πλήρωση των σάκων έγχυσης.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη προς χρήση και οι συνθήκες φύλαξης αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Ο συνολικός συνδυασμένος χρόνος φύλαξης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος στο φιαλίδιο και στο σάκο έγχυσης, όταν βρίσκεται στο ψυγείο και σε προστασία από φωτισμό είναι 24 ώρες. Μετά από αυτό μπορεί να ακολουθήσει φύλαξη στο σάκο έγχυσης για 4 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένα φιαλίδια

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Η κατάψυξη ή η ψύξη δεν επηρεάζουν αρνητικά τη σταθερότητα του προϊόντος. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Ανασυσταθείσα διασπορά

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο 50 ml (γυαλί τύπου 1) με πώμα εισχώρησης 20 mm (ελαστικό βρωμοβουτυλίου) και πώμα 20 mm (αλουμινίου) με αποσπώμενη σφράγιση, που περιέχει 100 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

Μέγεθος συσκευασίας του ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προφυλάξεις προετοιμασίας και χορήγησης

Η πακλιταξέλη είναι ένα κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν και όπως ισχύει και για άλλες δυννητικά τοξικές ενώσεις, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις κατά το χειρισμό του Arxelsin. Συνιστάται η χρήση γαντιών, προστατευτικών γυαλιών και προστατευτικού ρουχισμού. Εάν η διασπορά έρθει σε επαφή με το δέρμα, ξεπλύνετε αμέσως και επιμελώς το δέρμα με σαπούνι και νερό. Εάν έρθει σε επαφή με βλεννογόνους υμένες, οι υμένες πρέπει να ξεπλένονται καλά με νερό. Το Arxelsin πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται μόνο από προσωπικό κατάλληλα εκπαιδευμένο στο χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων. Τυχόν μέλος του προσωπικού σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν πρέπει να χειρίζεται το Arxelsin.

Δεδομένης της πιθανότητας εξαγγείωσης, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της θέσης έγχυσης για πιθανή διήθηση κατά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Ο περιορισμός της έγχυσης Arxelsin σε 30 λεπτά, σύμφωνα με τις οδηγίες, μειώνει την πιθανότητα αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση.

Ανασύσταση και χορήγηση του προϊόντος

Το Arxelsin διατίθεται ως αποστειρωμένη λυοφιλοποιημένη κόνις για ανασύσταση πριν τη χρήση. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διασποράς περιέχει 5 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

Με τη χρήση αποστειρωμένης σύριγγας, θα πρέπει να εγχυθούν αργά 20 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση σε ένα φιαλίδιο Arxelsin σε περίοδο τουλάχιστον 1 λεπτού.

Το διάλυμα πρέπει να κατευθύνεται στο εσωτερικό τοίχωμα του φιαλιδίου. Το διάλυμα δεν πρέπει να εγχέεται απ' ευθείας στην κόνι μια κι αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή αφρού.

Μόλις ολοκληρωθεί η προσθήκη, πρέπει να αφήσετε το περιεχόμενο του φιαλιδίου να «καθίσει» για τουλάχιστον 5 λεπτά ώστε να εξασφαλιστεί κατάλληλη εφύγρανση της στερεάς ουσίας. Στη συνέχεια, το φιαλίδιο θα πρέπει να στροβιλιστεί και/ή να αναστραφεί απαλά και αργά για τουλάχιστον 2 λεπτά έως ότου υπάρξει πλήρης επαναδιασπορά όλης της κόνεως. Η δημιουργία αφρού πρέπει να αποφεύγεται. Εάν παρουσιαστεί αφρός ή συσσώρευση στερεάς μάζας, η διασπορά θα πρέπει να παραμείνει για τουλάχιστον 15 λεπτά έως ότου εξαλειφθεί ο αφρός.

Η ανασυσταθείσα διασπορά θα πρέπει να είναι γαλακτώδης και ομογενής, χωρίς ορατά καθιζήματα. Μπορεί να παρουσιαστεί κάποια επικάθιση της ανασυσταθείσας διασποράς. Εάν διαπιστώσετε

καθιζήματα ή επικαθίσεις, τότε πρέπει να αναστρέψετε και πάλι προσεκτικά το φιαλίδιο για να εξασφαλίσετε πλήρη επαναδιασπορά πριν τη χρήση.

Εξετάστε τη διασπορά στο φιαλίδιο για σωματιδιακό υλικό. Μη χορηγήσετε την ανασυσταθείσα διασπορά εάν διαπιστώσετε σωματιδιακό υλικό στο φιαλίδιο.

Θα πρέπει να υπολογιστεί ο ακριβής ολικός όγκος δόσολογίας των 5 mg/ml διασποράς που απαιτείται για τον ασθενή και η κατάλληλη ποσότητα του ανασυσταθέντος Apexelsin θα πρέπει να εγχυθεί σε άδειο, αποστειρωμένο σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης από PVC ή από άλλο υλικό μη-PVC.

Η χρήση ιατροτεχνολογικών συσκευών που περιέχουν έλαιο σιλικόνης ως λιπαντικό (δηλ. σύριγγες και σάκοι IV) για την ανασύσταση και τη χορήγηση του Apexelsin, μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό πρωτεϊνούχων ινιδίων. Χορηγήστε το Apexelsin χρησιμοποιώντας ένα σετ έγχυσης στο οποίο ενσωματώνεται φίλτρο των 15 µm για να αποφευχθεί η χορήγηση αυτών των ινιδίων. Η χρήση ενός φίλτρου των 15 µm αφαιρεί τα ινίδια και δεν μεταβάλλει τις φυσικές ή χημικές ιδιότητες του ανασυσταθέντος προϊόντος.

Η χρήση φίλτρων με μέγεθος πόρων μικρότερο από 15 µm μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη του φίλτρου.

Η χρήση ειδικευμένων περιεκτών διαλυμάτων ή σετ χορήγησης χωρίς φθαλικό δι-(2-αιθυλοεξυλο) εστέρα (DEHP), δεν είναι αναγκαία για την προετοιμασία ή τη χορήγηση των εγχύσεων του Apexelsin.

Μετά τη χορήγηση, συνιστάται η έκπλυση της ενδοφλέβιας γραμμής με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να εξασφαλιστεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1835/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Ιουλίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Βαρσοβία
Πολωνία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Apexelsin 5 mg/ml κόνις για παρασκευή διασποράς προς έγχυση
πακλιταξέλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή
νανοσωματιδίων.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διασποράς περιέχει 5 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη
υπό μορφή νανοσωματιδίων.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης (περιέχει καπρυλικό νάτριο και Ν-ακετυλο-
L- τρυπτοφάνη).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για παρασκευή διασποράς προς έγχυση

1 φιαλίδιο

100 mg/20 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Το Apexelsin μπορεί να υποκαθίσταται μόνο από ή με άλλα σκευάσματα πακλιταξέλης συνδεδεμένης
με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1835/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

<Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.>

17. ΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Φιαλίδιο****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Apexelsin 5 mg/ml κόνις για παρασκευή διασποράς προς έγχυση
πακλιταξέλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή
νανοσωματιδίων.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διασποράς περιέχει 5 mg πακλιταξέλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης (περιέχει καπρυλικό νάτριο και
N-ακετυλο-L-τροπτοφάνη).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για παρασκευή διασποράς προς έγχυση

1 φιαλίδιο

100 mg/20 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

IV

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Το Apexelsin δεν θα πρέπει να υποκαθίσταται από ή με άλλα σκευάσματα πακλιταξέλης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1835/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Apexelsin 5 mg/ml κόνις για παρασκευή διασποράς προς έγχυση πακλιταξέλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Apexelsin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Apexelsin
3. Πώς χορηγείται το Apexelsin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Apexelsin
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Apexelsin και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Apexelsin

Το Apexelsin περιέχει, ως δραστική ουσία, την πακλιταξέλη προσκολλημένη στην ανθρώπινη πρωτεΐνη λευκωματίνη, υπό μορφή μικροσκοπικών σωματιδίων που είναι γνωστά ως νανοσωματίδια. Η πακλιταξέλη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «ταξάνες» που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο.

- Η πακλιταξέλη είναι το μέρος του φαρμάκου που επηρεάζει τον καρκίνο, η οποία δρα εμποδίζοντας τη διαίρεση των καρκινικών κυττάρων – που σημαίνει ότι αυτά πεθαίνουν.
- Η λευκωματίνη είναι το μέρος του φαρμάκου που βοηθά την πακλιταξέλη να διαλυθεί στο αίμα και να διαπεράσει τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων εντός του όγκου. Αυτό σημαίνει ότι δεν απαιτούνται άλλες χημικές ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορούν να είναι απειλητικές για τη ζωή. Τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται πολύ λιγότερο με το Apexelsin.

Ποια είναι η χρήση του Apexelsin

Το Apexelsin χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των παρακάτω τύπων καρκίνου:

- **Καρκίνος του μαστού**
 - Καρκίνος του μαστού που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος (αυτός ονομάζεται «μεταστατικός» καρκίνος του μαστού).
 - Το Apexelsin χρησιμοποιείται στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού όταν έχει δοκιμαστεί τουλάχιστον μία άλλη θεραπεία αλλά δεν έχει λειτουργήσει και δεν είστε κατάλληλοι για θεραπείες που περιέχουν μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «ανθρακυκλίνες».
 - Τα άτομα με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έλαβαν πακλιταξέλη προσκολλημένη στην ανθρώπινη πρωτεΐνη λευκωματίνη, όπου μια άλλη θεραπεία είχε αποτύχει, ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν μείωση στο μέγεθος του όγκου, και έζησαν περισσότερο από ότι τα άτομα που έλαβαν μια εναλλακτική θεραπεία.
- **Καρκίνος του παγκρέατος**
 - Το Apexelsin χρησιμοποιείται μαζί με ένα φάρμακο που ονομάζεται γεμισιταβίνη σε περίπτωση που έχετε μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος. Τα άτομα με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος (καρκίνος του παγκρέατος που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος) που έλαβαν πακλιταξέλη προσκολλημένη στην ανθρώπινη πρωτεΐνη λευκωματίνη

με γεμισταβίνη σε μια κλινική δοκιμή έζησαν περισσότερο από ότι τα άτομα που είχαν λάβει μόνο γεμισταβίνη.

- **Καρκίνος του πνεύμονα**

- Το Apexelsin χρησιμοποιείται επίσης μαζί με ένα φάρμακο που ονομάζεται καρβοπλατίνη σε περίπτωση που έχετε τον πιο συχνό τύπο καρκίνου του πνεύμονα, που ονομάζεται «μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα».
- Το Apexelsin χρησιμοποιείται στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα όπου η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοθεραπεία δεν θα ήταν κατάλληλες για τη θεραπεία της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Apexelsin

Το Apexelsin δεν πρέπει να σας χορηγηθεί

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πακλιταξέλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που θηλάζετε
- σε περίπτωση που έχετε χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (επίπεδο ουδετερόφιλων κατά την έναρξη της θεραπείας κάτω από 1.500 κύτταρα/mm³ – ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί σχετικά με αυτό το θέμα).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Apexelsin

- εάν πάσχετε από νεφρική δυσλειτουργία
- εάν πάσχετε από σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- εάν έχετε προβλήματα με την καρδιά σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν σας παρουσιαστεί οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ενώ υποβάλλεστε σε θεραπεία με Apexelsin, ο γιατρός σας μπορεί ενδεχομένως να σταματήσει τη θεραπεία ή να μειώσει τη δόση:

- εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε μη φυσιολογική μελανιά, αιμορραγία ή σημεία λοιμώξεων όπως πονόλαιμο ή πυρετό
- εάν παρουσιάσετε μούδιασμα, κνησμό, αίσθημα μυρμηκίασης, ευαισθησία στην αφή, ή μυϊκή αδυναμία
- εάν εμφανίσετε αναπνευστικά προβλήματα, όπως δύσπνοια ή ξηρό βήχα.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο προορίζεται μόνο για ενήλικες και δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Apexelsin

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Συμπεριλαμβάνονται και φάρμακα που έχουν ληφθεί χωρίς συνταγή ακόμα και φυτικά φάρμακα.

Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Apexelsin μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Apexelsin.

Προσέξτε και ενημερώστε τον γιατρό σας όταν παίρνετε το Apexelsin ταυτόχρονα με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- φάρμακα για τη θεραπεία λοιμώξεων (π.χ. αντιβιοτικά όπως ερυθρομυκίνη, ριφαμπικίνη, κλπ. Σε περίπτωση που έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας εάν το φάρμακο που παίρνετε είναι αντιβιοτικό) συμπεριλαμβανομένων και των φαρμάκων για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (όπως κετοконаζόλη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη σταθεροποίηση της διάθεσής σας που μερικές φορές αναφέρονται επίσης ως αντικαταθλιπτικά (όπως φλουοξετίνη)

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων (επιληψία) (όπως καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα (όπως γεμφιβροζίλη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το στομαχικό καύσο ή τα στομαχικά έλκη (όπως σιμετιδίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV και του AIDS (όπως ριτοναβίρη, σακίναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, εφαβιρένζη, νεβιραπίνη)
- ένα φάρμακο που ονομάζεται κλοπιδογρέλη και χρησιμοποιείται για την αποτροπή της δημιουργίας θρόμβων αίματος.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Η πακλιταξέλη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες και συνεπώς δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν είστε έγκυος. Ο γιατρός σας θα κανονίσει ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Apexelsin και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Μη θηλάζετε κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου καθώς δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία πακλιταξέλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οι άνδρες ασθενείς συμβουλεύονται να χρησιμοποιήσουν αποτελεσματική αντισύλληψη και να αποφύγουν να τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη θεραπεία και να αναζητήσουν συμβουλές σχετικά με διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας από τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μερικοί άνθρωποι μπορεί να αισθανθούν κόπωση ή ζάλη μετά τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου. Εάν σας συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Εάν σας χορηγούνται και άλλα φάρμακα ως μέρος της θεραπείας σας, θα πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας όσον αφορά την οδήγηση και χρήση μηχανημάτων.

Το Apexelsin περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς χορηγείται το Apexelsin

Αυτό το φάρμακο θα χορηγηθεί σε σας από τον γιατρό ή από νοσοκόμο εντός της φλέβας μέσω ενδοφλέβιας ενστάλαξης.

Η δόση που λαμβάνετε βασίζεται στο εμβαδόν της επιφάνειας του σώματός σας και στα αποτελέσματα των εξετάσεων του αίματός σας.

- Η συνήθης δόση για τον καρκίνο του μαστού είναι 260 mg/m² εμβαδού επιφανείας σώματος χορηγούμενη σε διάστημα 30 λεπτών.
- Η συνήθης δόση για τον προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος είναι 125 mg/m² εμβαδού επιφανείας σώματος χορηγούμενη σε διάστημα 30 λεπτών.
- Η συνήθης δόση για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα είναι 100 mg/m² εμβαδού επιφανείας σώματος χορηγούμενη σε διάστημα 30 λεπτών.

Πόσο συχνά θα λαμβάνετε το Aprexelsin;

- Για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, το Aprexelsin χορηγείται συνήθως μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες (την ημέρα 1 του κύκλου 21 ημερών).
- Για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του παγκρέατος, το Aprexelsin χορηγείται τις ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου θεραπείας 28 ημερών με τη γεμισταβίνη να χορηγείται αμέσως μετά το Aprexelsin.
- Για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, το Aprexelsin χορηγείται μία φορά κάθε εβδομάδα (π.χ. τις ημέρες 1, 8 και 15 ενός κύκλου 21 ημερών), με την καρβοπλατίνη να χορηγείται μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες (π.χ. μόνο την ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών), αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης του Aprexelsin.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Απώλεια μαλλιών (η πλειοψηφία των περιστατικών απώλειας μαλλιών συνέβη σε λιγότερο από ένα μήνα μετά την έναρξη της πακλιταξέλης. Όταν συμβεί, η απώλεια μαλλιών είναι έντονη (πάνω από 50%) στην πλειοψηφία των ασθενών)
- Εξάνθημα
- Μη φυσιολογική μείωση του αριθμού των τύπων λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλων, λεμφοκυττάρων ή λευκοκυττάρων) στο αίμα
- Ανεπάρκεια ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων
- Επίδραση στα περιφερικά νεύρα (πόνος, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή απώλεια αίσθησης)
- Πόνος σε άρθρωση ή αρθρώσεις
- Πόνος στους μύες
- Ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, στοματικός πόνος, απώλεια της ορέξεως
- Έμετος
- Εξασθένιση και αίσθημα κόπωσης, πυρετός
- Αφυδάτωση, διαταραχή της γεύσης, απώλεια βάρους
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- Κατάθλιψη, προβλήματα ύπνου
- Πονοκέφαλος
- Ρίγη
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Ζάλη
- Οίδημα βλεννογόνων και μαλακών ιστών
- Αυξημένα επίπεδα στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
- Πόνος στα άκρα
- Βήχας
- Κοιλιακό άλγος
- Ρινική αιμορραγία

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα

- Κνησμός, ξηροδερμία, παθήσεις των νυχιών
- Λοίμωξη, πυρετός με μείωση στον αριθμό ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλων) στο αίμα, έξαψη, άφθες, σοβαρή λοίμωξη στο αίμα σας που μπορεί να προκαλείται από μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος
- Μείωση του αριθμού όλων των κυττάρων του αίματος

- Πόνος στο στήθος ή το λαιμό
- Δυσπεψία, δυσφορία στην κοιλιακή χώρα
- Μπουκωμένη μύτη
- Πόνος στη μέση, πόνος στα οστά
- Μειωμένος μυϊκός συντονισμός ή δυσκολία ανάγνωσης, αυξημένη ή μειωμένη δακρύρροια, απώλεια των βλεφαρίδων
- Αλλαγές στον καρδιακό παλμό ή ρυθμό, καρδιακή ανεπάρκεια
- Μειωμένη ή αυξημένη αρτηριακή πίεση
- Ερυθρότητα ή οίδημα στην περιοχή όπου η βελόνα εισήλθε στο σώμα
- Άγχος
- Λοίμωξη των πνευμόνων
- Ουρολοίμωξη
- Εντερική απόφραξη, φλεγμονή του παχέος εντέρου, φλεγμονή του χοληδόχου πόρου
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- Αυξημένη χολερυθρίνη στο αίμα
- Αιμόπτυση
- Ξηροστομία, δυσκολία στην κατάποση
- Μυϊκή αδυναμία
- Θαμπή όραση

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα

- Αύξηση του βάρους, αύξηση γαλακτικής αφυδρογονάσης στο αίμα, μειωμένη νεφρική λειτουργία, αύξηση σακχάρου αίματος, αύξηση φωσφόρου στο αίμα
- Μείωση ή απώλεια των αντανακλαστικών, ακούσιες κινήσεις, πόνος σε ένα νεύρο, λιποθυμία, ζάλη κατά την όρθια θέση, τρέμουλο, παράλυση του προσωπικού νεύρου
- Ερεθισμένοι οφθαλμοί, επώδυνοι οφθαλμοί, ερυθροί οφθαλμοί, φαγούρα στους οφθαλμούς, διπλή όραση, μειωμένη όραση ή εμφάνιση φώτων που αναβοσβήνουν, θαμπή όραση λόγω οιδήματος του αμφιβληστροειδούς (κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας)
- Ωταλγία, κουδούνισμα στα αυτιά
- Βήχας με φλέγμα, δύσπνοια κατά το περπάτημα ή το ανέβασμα σκαλοπατιών, καταρροή μύτης ή ξηρή μύτη, μειωμένος ήχος αναπνοής, υγρό στους πνεύμονες, απώλεια φωνής, θρόμβος αίματος στον πνεύμονα, ξηρότητα του φάρυγγα
- Αέρια, στομαχικές κράμπες, πόνος ή ερεθισμός στα ούλα, ορθική αιμορραγία
- Επώδυνη ούρηση, συχνή ούρηση, αίμα στα ούρα, αδυναμία συγκράτησης των ούρων
- Πόνος στα νύχια των χεριών, δυσφορία στα νύχια των χεριών, απώλεια των νυχιών των χεριών, εξανθήματα, πόνος στο δέρμα, ερυθρότητα δέρματος λόγω ηλιακού φωτός, αποχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, νυκτερινοί ιδρώτες, λευκές περιοχές στο δέρμα, έλκη, οίδημα προσώπου
- Μειωμένος φωσφόρος στο αίμα, κατακράτηση υγρών, χαμηλή λευκωματίνη στο αίμα, αυξημένη δίψα, μειωμένο ασβέστιο στο αίμα, μειωμένο σάκχαρο στο αίμα, μειωμένο νάτριο στο αίμα
- Πόνος και οίδημα στη μύτη, δερματικές λοιμώξεις, λοίμωξη λόγω σύνδεσης σε καθετήρα
- Μώλωπες
- Πόνος στην περιοχή του όγκου, θάνατος του όγκου
- Μειωμένη αρτηριακή πίεση κατά την όρθια θέση, ψυχρότητα στα χέρια και τα πόδια
- Δυσκολία κατά το περπάτημα, οίδημα
- Αλλεργική αντίδραση
- Μειωμένη ηπατική λειτουργία, αύξηση μεγέθους του ήπατος
- Πόνος στο στήθος
- Ανησυχία
- Μικρές αιμορραγίες στο δέρμα σας λόγω θρόμβων στο αίμα
- Μια πάθηση που περιλαμβάνει καταστροφή των ερυθροκυττάρων και οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα

- Δερματική αντίδραση σε άλλον παράγοντα ή φλεγμονή των πνευμόνων μετά από ακτινοβολία
- Θρόμβος αίματος
- Πολύ αργός παλμός, καρδιακή προσβολή
- Διαρροή του φαρμάκου εκτός της φλέβας
- Μια διαταραχή του συστήματος ηλεκτρικής αγωγιμότητας της καρδιάς (κολποκοιλιακός αποκλεισμός)

Πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10.000 άτομα

- Σοβαρή(ό) φλεγμονή/εξάνθημα του δέρματος και των βλεννογόνων υμένων (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση)

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Σκλήρυνση/αύξηση του πάχους του δέρματος (σκληρόδερμα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Apexelsin

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο μετά τη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την πρώτη ανασύσταση η διασπορά θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η διασπορά μπορεί να αποθηκευτεί σε ψυγείο (2 °C-8 °C) για έως και 24 ώρες όταν το φιαλίδιο διατηρείται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Η ανασυσταθείσα διασπορά στην ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να αποθηκευτεί σε ψυγείο (2 °C-8 °C) για έως και 24 ώρες σε προστασία από φωτισμό.

Ο συνολικός συνδυασμένος χρόνος φύλαξης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος στο φιαλίδιο και στο σάκο έγχυσης, όταν βρίσκεται στο ψυγείο και σε προστασία από φωτισμό είναι 24 ώρες. Μετά από αυτό μπορεί να ακολουθήσει φύλαξη στο σάκο έγχυσης για 4 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας είναι υπεύθυνος για τη σωστή απόρριψη κάθε αχρησιμοποίητου Apexelsin.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Apexelsin

- Η δραστική ουσία είναι η πακλιταξέλη.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διασποράς περιέχει 5 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

- Το άλλο συστατικό είναι διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης (περιέχει καπρυλικό νάτριο και Ν-ακετυλο-L-τροπτοφάνη), βλ. παράγραφο 2 «Το Apexelsin περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του Apexelsin και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Apexelsin είναι λευκή έως κίτρινη λυοφιλοποιημένη πάστα ή κόνις για παρασκευή διασποράς προς έγχυση. Το Apexelsin διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο που περιέχει 100 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

Η κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Βαρσοβία
Πολωνία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

España

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

France

Zentiva France
Tél: +33 800089219

Hrvatska

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

Ireland

Caragen Limited
Tel: +353 15688566

Ísland

FrostPharma AB
Sími: +46 82436 60

Italia

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

Κύπρος

C.A.Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Österreich

IHCS Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 171728861

Polska

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

Portugal

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +351 300505995

România

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Slovenija

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

Slovenská republika

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +42 123325144

Suomi/Finland

FrostPharma AB
Puh/Tel: + 46 8243660

Sverige

FrostPharma AB
Tel: + 46 8243660

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/en>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης

Προφυλάξεις προετοιμασίας και διαχείρισης

Η πακλιταξέλη είναι ένα κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν και όπως ισχύει και για άλλες δυννητικά τοξικές ενώσεις, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις κατά το χειρισμό του Apexelsin. Πρέπει να χρησιμοποιούνται γάντια, προστατευτικά γυαλιά και προστατευτικός ρουχισμός. Εάν η διασπορά του Apexelsin έρθει σε επαφή με το δέρμα, ξεπλύνετε αμέσως και επιμελώς το δέρμα με σαπούνι και νερό. Εάν το Apexelsin έρθει σε επαφή με βλεννογόνους υμένες, οι υμένες πρέπει να ξεπλένονται καλά με νερό. Το Apexelsin πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται μόνο από προσωπικό κατάλληλα εκπαιδευμένο στο χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων. Τυχόν μέλος του προσωπικού σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν πρέπει να χειρίζεται το Apexelsin.

Δεδομένης της πιθανότητας εξαγγείωσης, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της θέσης έγχυσης για πιθανή διήθηση κατά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Ο περιορισμός της έγχυσης Apexelsin σε 30 λεπτά, σύμφωνα με τις οδηγίες, μειώνει την πιθανότητα αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση.

Ανασύσταση και χορήγηση του προϊόντος

Το Apexelsin πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ειδικού ογκολόγου σε μονάδες που ειδικεύονται στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων.

Το Apexelsin διατίθεται ως αποστειρωμένη λυοφιλοποιημένη κόνις για ανασύσταση πριν από τη χρήση. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διασποράς περιέχει 5 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων. Η ανασυσταθείσα διασπορά του Apexelsin χορηγείται ενδοφλεβίως χρησιμοποιώντας ένα σετ έγχυσης στο οποίο ενσωματώνεται φίλτρο των 15 μm.

Με τη χρήση αποστειρωμένης σύριγγας, θα πρέπει να εγχυθούν αργά 20 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση στο φιαλίδιο Apexelsin των 100 mg σε περίοδο τουλάχιστον 1 λεπτού.

Το διάλυμα πρέπει να κατευθύνεται στο εσωτερικό τοίχωμα του φιαλιδίου. Το διάλυμα δεν πρέπει να εγγέται απ' ευθείας στην κόνι καθώς αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή αφρού.

Μόλις ολοκληρωθεί η προσθήκη, πρέπει να αφήσετε το περιεχόμενο του φιαλιδίου να «καθίσει» για τουλάχιστον 5 λεπτά ώστε να εξασφαλιστεί κατάλληλη εφύγγραψη της στερεάς ουσίας. Στη συνέχεια, το φιαλίδιο θα πρέπει να στροβιλιστεί και/ή να αναστραφεί απαλά και αργά για τουλάχιστον 2 λεπτά έως ότου υπάρξει πλήρης επαναδιασπορά όλης της κόνεως. Η δημιουργία αφρού πρέπει να αποφεύγεται. Εάν παρουσιαστεί αφρός ή συσσώρευση στερεάς μάζας, η διασπορά θα πρέπει να παραμείνει για τουλάχιστον 15 λεπτά έως ότου εξαλειφθεί ο αφρός.

Η ανασυσταθείσα διασπορά θα πρέπει να είναι γαλακτώδης και ομογενής, χωρίς ορατά καθιζήματα. Μπορεί να παρουσιαστεί κάποια επικάθιση της ανασυσταθείσας διασποράς. Εάν διαπιστώσετε καθιζήματα ή επικαθίσεις, τότε πρέπει να αναστρέψετε και πάλι προσεκτικά το φιαλίδιο για να εξασφαλίσετε πλήρη επαναδιασπορά πριν τη χρήση.

Εξετάστε τη διασπορά στο φιαλίδιο για σωματιδιακό υλικό. Μη χορηγήσετε την ανασυσταθείσα διασπορά εάν διαπιστώσετε σωματιδιακό υλικό στο φιαλίδιο.

Θα πρέπει να υπολογιστεί ο ακριβής ολικός όγκος δοσολογίας των 5 mg/ml διασποράς που απαιτείται για τον ασθενή και η κατάλληλη ποσότητα του ανασυσταθέντος Apexelsin θα πρέπει να εγχυθεί σε άδειο, αποστειρωμένο σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης από PVC ή από άλλο υλικό μη-PVC.

Η χρήση ιατροτεχνολογικών συσκευών που περιέχουν έλαιο σιλικόνης ως λιπαντικό (δηλ. σύριγγες και σάκοι IV) για την ανασύσταση και τη χορήγηση του Apexelsin, μπορεί να οδηγήσει στο

σχηματισμό πρωτεϊνούχων ινιδίων. Χορηγήστε το Apexelsin χρησιμοποιώντας ένα σετ έγχυσης στο οποίο ενσωματώνεται φίλτρο των 15 µm για να αποφευχθεί η χορήγηση αυτών των ινιδίων. Η χρήση ενός φίλτρου των 15 µm αφαιρεί τα ινίδια και δεν μεταβάλλει τις φυσικές ή χημικές ιδιότητες του ανασυσταθέντος προϊόντος.

Η χρήση φίλτρων με μέγεθος πόρων μικρότερο από 15 µm μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη του φίλτρου.

Η χρήση ειδικευμένων περιεκτών διαλυμάτων ή σετ χορήγησης χωρίς DEHP, δεν είναι αναγκαία για την προετοιμασία ή τη χορήγηση των εγχύσεων του Apexelsin.

Μετά τη χορήγηση, συνιστάται η έκπλυση της ενδοφλέβιας γραμμής με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να εξασφαλιστεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Σταθερότητα

Τα μη ανοιγμένα φιαλίδια του Apexelsin είναι σταθερά έως την ημερομηνία που εμφανίζεται στη συσκευασία όταν το φιαλίδιο διατηρείται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Η κατάψυξη ή η ψύξη δεν επηρεάζουν αρνητικά τη σταθερότητα του προϊόντος. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Σταθερότητα της ανασυσταθείσας διασποράς στο φιαλίδιο

Η χημική και φυσική κατά τη χρήση σταθερότητα έχει επιδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C-8 °C στην αρχική συσκευασία, σε προστασία από φωτισμό.

Σταθερότητα της ανασυσταθείσας διασποράς στο σάκο έγχυσης

Η χημική και φυσική κατά τη χρήση σταθερότητα έχει επιδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C-8 °C, ακολουθούμενη από 4 ώρες σε θερμοκρασία 25 °C, σε προστασία από φωτισμό.

Ωστόσο, από μικροβιολογικής άποψης, εκτός και αν η μέθοδος ανασύστασης και πλήρωσης των σάκων έγχυσης αποκλείει τους κινδύνους μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση και την πλήρωση των σάκων έγχυσης.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη προς χρήση και οι συνθήκες φύλαξης αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Ο συνολικός συνδυασμένος χρόνος φύλαξης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος στο φιαλίδιο και στο σάκο έγχυσης, όταν βρίσκεται στο ψυγείο και σε προστασία από φωτισμό είναι 24 ώρες. Μετά από αυτό μπορεί να ακολουθήσει φύλαξη στο σάκο έγχυσης για 4 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.