

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apexelsin 5 mg/ml infusioonidispersiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml dispersiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersiooni pulber.

Valmisdispersiooni pH on 6,0...7,5 ja osmolaalsus on 300...360 mOsm/kg.

Ravim on valge kuni kollane lüofiliseeritud pulber või paakunud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Monoteraapia Apexelsiniga on näidustatud metastaatilise rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle esmane metastaatilise haiguse ravi ebaõnnestus ning kelle puhul standardne antratsükliinravi on vastunäidustatud (vt lõik 4.4).

Apexelsin kombinatsioonis gemtsitabiiniga on näidustatud pankrease metastaatilise adenokartsinoomi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel.

Apexelsin kombinatsioonis karboplatiiniga on näidustatud mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellele ei ole näidustatud potentsiaalselt tervendav kirurgiline ja/või kiiritusravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Apexelsini tuleb manustada kvalifitseeritud onkoloogi järelevalve all tsütotoksiliste ainete manustamisele spetsialiseerunud osakondades. Seda ei tohi asendada muude paklitakseeli sisaldavate ravimpreparaatidega ega kasutada nende asemel.

Annustamine

Rinnavähk

Apexelsini soovitatav annus on 260 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel.

Annuse kohandamine rinnavähi ravi käigus

Patsientidel, kellel tekib Apexelsiniga ravi ajal raske neutropeenia (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm³ kestusega nädal aega või kauem) või raske sensoorne neuropaatia, tuleb vähendada annust järgmistel kuuridel tasemele 220 mg/m². Raske neutropeenia või raske sensoorse neuropaatia kordumise puhul tuleb vähendada annuseid veelgi, tasemeni 180 mg/m². Apexelsini ei tohi manustada enne, kui neutrofiilide arv taastub tasemel > 1500 rakku/mm³. 3. astme sensoorse neuropaatia korral katkestage ravi, kuni patsiendil on taastunud 1. või 2. aste, ning pärast seda vähendage annuseid igal järgneval kuuril.

Pankrease adenokartsinoom

Apexelsini soovitatav annus kombinatsioonis gemtsitabiiniga on 125 mg/m², mis manustatakse intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval. Samaaegne gemtsitabiini soovitatav annus on 1000 mg/m², mis manustatakse iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval intravenoosselt 30 minuti jooksul kohe pärast Apexelsini manustamise lõppu.

Annuse kohandamine pankrease adenokartsinoomi ravi käigus

Tabel 1. Annuse taseme vähendamine pankrease adenokartsinoomiga patsientidel

Annuse tase	Apexelsini annus (mg/m ²)	Gemtsitabiini annus (mg/m ²)
Täisannus	125	1000
Annuse taseme 1. vähendamine	100	800
Annuse taseme 2. vähendamine	75	600
Kui on vajalik annuse täiendav vähendamine	Ravi katkestada	Ravi katkestada

Tabel 2. Annuse muutmine tsükli algul või tsükli jooksul pankrease adenokartsinoomiga patsientidel neutropeenia ja/või trombotsütopeenia korral

Tsükli päev	Neutrofiilide absoluutarv (rakke/mm ³)		Trombotsüütide arv (rakke/mm ³)	Apexelsini annus	Gemtsitabiini annus
1. päev	< 1500	VÕI	< 100 000	Lükata manustamine edasi kuni taastumiseni	
8. päev	≥ 500, kuid < 1000	VÕI	≥ 50 000, kuid < 75 000	Vähendada annust 1 annusetaseme võrra	
	< 500	VÕI	< 50 000	Mitte manustada	
15. päev: Kui 8. päeva annused manustati annust muutmata:					
15. päev	≥ 500, kuid < 1000	VÕI	≥ 50 000, kuid < 75 000	Ravida 8. päeva annuse tasemega ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI vähendada annuseid 8. päeva annustest 1 annuse taseme võrra	
	< 500	VÕI	< 50 000	Mitte manustada	
15. päev: Kui 8. päeva annuseid vähendati:					
15. päev	≥ 1000	JA	≥ 75 000	Pöörduda tagasi 1. päeva annuse tasemele ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI ravida samade annustega mis 8. päeval	
	≥ 500, kuid < 1000	VÕI	≥ 50 000, kuid < 75 000	Ravida 8. päeva annuse tasemetega ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI vähendada annuseid 8. päeva annustest 1 annuse taseme võrra	
	< 500	VÕI	< 50 000	Mitte manustada	

Tsükli päev	Neutrofiilide absoluutarv (rakke/mm ³)		Trombotsüütide arv (rakke/mm ³)	Apexelsini annus	Gemtsitabiini annus
15. päev: Kui 8. päeva annused jäeti ära:					
15. päev	≥ 1000	JA	≥ 75 000	Pöörduda tagasi 1. päeva annuse tasemele ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI vähendada annuseid 1. päeva annustest 1 annuse taseme võrra	
	≥ 500, kuid < 1000	VÕI	≥ 50 000, kuid < 75 000	Vähendada annust 1 annuse taseme võrra ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI vähendada annuseid 1. päeva annustest 2 annuse taseme võrra	
	< 500	VÕI	< 50 000	Mitte manustada	

Tabel 3. Annuse muutmine pankrease adenokartsinoomiga patsientidel muude kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Apexelsini annus	Gemtsitabiini annus
Febriilne neutropeenia: 3. või 4. aste	Lükata manustamist edasi kuni palaviku kadumiseni ja neutrofiilide absoluutarvu taastumiseni ≥ 1500; jätkata astme võrra madalama annuse tasemega ^a	
Perifeerne neuropaatia: 3. või 4. aste	Lükata annus edasi kuni taastumiseni ≤ 1. astmeni; jätkata astme võrra madalama annuse tasemega ^a	Ravida sama annusega
Kutaanne toksilisus: 2. või 3. aste	Vähendada astme võrra madalama annuse tasemeni ^a ; kõrvaltoime püsimisel ravi katkestada	
Seedetraktis avalduv toksilisus: 3. astme mukosiit või kõhulahtisus	Lükata annused edasi kuni taastumiseni ≤ 1. astmeni; jätkata astme võrra madalama annuse tasemega ^a	

^aAnnuse taseme vähendamist vt tabelist 1

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Apexelsini soovitatav annus on 100 mg/m², manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval. Karboplatiini soovitatav annus on AUC = 6 mg•min/ml ainult iga 21-päevase tsükli 1. päeval, kohe pärast Apexelsini manustamise lõppu.

Annuse kohandamine mitteväikerakk-kopsuvähi ravi käigus

Apexelsini ei tohi tsükli 1. päeval manustada enne, kui neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv on ≥ 100 000 rakku/mm³. Apexelsini iga järgmise iganädalase annuse manustamiseks peab patsiendil olema neutrofiilide absoluutarv ≥ 500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv > 50 000 rakku/mm³ või tuleb manustamist edasi lükata, kuni rakkude arv vereringes taastub. Kui rakkude arv vereringes on taastunud, tuleb jätkata manustamist järgmisel nädalal tabelis 4 esitatud kriteeriumite kohaselt. Järgmist annust vähendatakse ainult siis, kui tabelis 4 esitatud kriteeriumid on täidetud.

Tabel 4. Annuse vähendamine mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel hematoloogilise toksilisuse korral

Hematoloogiline toksilisus	Tekkimine	Apexelsini annus (mg/m ²) ¹	Karboplatiini annus (AUC mg•min/ml) ¹
Madalaim neutrofiilide absoluutarv < 500/mm ³ koos neutropeenilise palavikuga > 38 °C VÕI järgmise tsükli edasilükkamine püsiva neutroopenia tõttu ² (madalaim neutrofiilide absoluutarv < 1500/mm ³) VÕI madalaim neutrofiilide absoluutarv < 500/mm ³ > 1 nädal	Esimesel korral	75	4,5
	Teisel korral	50	3,0
	Kolmandal korral	Ravi katkestada	
Madalaim trombotsüütide absoluutarv < 50 000/mm ³	Esimesel korral	75	4,5
	Teisel korral	Ravi katkestada	

¹ 21-päevase tsükli 1. päeval tuleb Apexelsini ja karboplatiini annust samaaegselt vähendada. 21-päevase tsükli 8. ja 15. päeval tuleb vähendada Apexelsini annust; karboplatiini annust tuleb vähendada järgmises tsükli.

² Maksimaalselt 7 päeva pärast järgmise tsükli ettenähtud 1. päeva annust.

2. või 3. astme nahatoksilisuse, 3. astme kõhulahtisuse või 3. astme mukosiidi korral tuleb katkestada ravi kuni toksilisuse paranemiseni ≤ 1. astmeni, seejärel alustada ravi uuesti tabelis 5 esitatud juhiste kohaselt. Kui tekib ≥ 3. astme perifeerne neuropaatia, tuleb ravi edasi lükata kuni selle paranemiseni ≤ 1. astmeni. Ravi võib jätkata järgmistes tsüklites järgmise madalama annusetasemega tabelis 5 esitatud juhiste kohaselt. Muu 3. või 4. astme mittehmatoloogilise toksilisuse korral tuleb ravi katkestada kuni toksilisuse vähenemiseni ≤ 2. astmeni ja alustada siis ravi uuesti tabelis 5 esitatud juhiste kohaselt.

Tabel 5. Annuse vähendamine mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel mittehmatoloogilise toksilisuse korral

Mittehematoloogiline toksilisus	Tekkimine	Apexelsini annus (mg/m ²) ¹	Karboplatiini annus (AUC mg•min/ml) ¹
2. või 3. astme nahatoksilisus 3. astme kõhulahtisus 3. astme mukosiit ≥ 3. astme perifeerne neuropaatia Muu 3. või 4. astme mittehmatoloogiline toksilisus	Esimesel korral	75	4,5
	Teisel korral	50	3,0
	Kolmandal korral	Ravi katkestada	
4. astme nahatoksilisus, kõhulahtisus või mukosiit	Esimesel korral	Ravi katkestada	

¹ 21-päevase tsükli 1. päeval tuleb Apexelsini ja karboplatiini annust samaaegselt vähendada. 21-päevase tsükli 8. ja 15. päeval tuleb vähendada Apexelsini annust; karboplatiini annust tuleb vähendada järgmises tsükli.

Eirirühmad

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin > 1 kuni ≤ 1,5 x normivahemiku ülemise piiri ja aspartaaminotransferaas (ASAT) ≤ 10 x normivahemiku ülemise piiri) ei ole annuse kohandamine vajalik, olenemata näidustusest. Raviannused on samad, mis normaalse maksafunktsiooniga patsientidel.

Metastaatilise rinnavähiga ja mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske maksakahjustus (üldbilirubiin > 1,5 kuni ≤ 5 x normivahemiku ülemise piiri ja ASAT ≤ 10 x normivahemiku ülemise piiri), on soovitatav annust vähendada 20%. Kui patsient talub ravi vähemalt kaks tsükli, võib vähendatud annust suurendada normaalse maksafunktsiooniga patsientide annuseni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Annustamissoovituste andmiseks pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientide kohta, kellel on mõõdukas kuni raske maksakahjustus, ei ole piisavalt andmeid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Annustamissoovituste andmiseks patsientide kohta, kellel üldbilirubiini tase on $> 5 \times$ normivahemiku ülemise piiri või ASAT $> 10 \times$ normivahemiku ülemise piiri, ei ole piisavalt andmeid, olenemata näidustusest (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline kreatiniini kliirens ≥ 30 kuni < 90 ml/min) ei ole Apexelsini algannuse kohandamine vajalik. Olemasolevad andmed on ebapiisavad, et anda soovitusi Apexelsini annuse kohandamiseks raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega (hinnanguline kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel (vt lõik 5.2).

Eakad

65-aastastele ja vanematele patsientidele ei soovitata täiendavat annuse vähendamist, võrreldes kõikide teiste patsientidega.

229 patsiendist, kellele manustati inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi rinnavähi monoterapiiana randomiseeritud uuringus, olid 13% vähemalt 65-aastased ja $< 2\%$ olid 75-aastased ja vanemad. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud vähemalt 65-aastastel patsientidel ei esinenud toksilisust märkimisväärselt sagedamini. Järgnev analüüs, mis hõlmas 981 patsienti, kes said monoterapiat inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega metastaatilise rinnavähi näidustusel ning kellest 15% olid ≥ 65 -aastased ja 2% olid ≥ 75 -aastased, näitas, et ninaverejooksu, kõhulahtisuse, dehüdratsiooni, väsimuse ja perifeerse ödeemi esinemissagedus oli ≥ 65 -aastastel patsientidel suurem.

421 pankrease adenokartsinoomiga patsiendist, kes said randomiseeritud uuringus inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini kombinatsioonravi, olid 41% 65-aastased ja vanemad ja 10% 75-aastased ja vanemad. 75-aastastel ja vanematel patsientidel, kellele manustati inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi ja gemtsitabiini, esines sagedamini tõsiseid kõrvaltoimeid ja kõrvaltoimeid, mille tõttu tuli ravi katkestada (vt lõik 4.4). 75-aastaseid ja vanemaid pankrease adenokartsinoomiga patsiente tuleb enne ravi kaalumist hoolikalt hinnata (vt lõik 4.4).

514 mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendist, kes said randomiseeritud uuringus inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini kombinatsioonravi, olid 31% 65-aastased ja vanemad ja 3,5% 75-aastased ja vanemad.

Müelosupressioonijuhud, perifeerse neuropaatia juhud ja artralgia olid sagedasemad 65-aastastel ja vanematel patsientidel kui patsientidel vanuses alla 65 aasta. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini kombinatsioonravi kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on vähe kogemusi.

Kaugelearenenud soliidtuumoriga 125 patsiendi andmete farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine näitas, et ≥ 65 -aastastel patsientidel võib olla suurem soodumus neutropeenia tekkeks esimese ravitsükli jooksul.

Lapsed

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni vähem kui 18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamine lastel metastaatilise rinnavähi, pankrease adenokartsinoomi ega mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel ei ole asjakohane.

Manustamisviis

Apexelsin on intravenoosseks kasutamiseks. Apexelsini manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni

tuleb manustada intravenoosselt, kasutades 15 µm filtrit sisaldavat infusioonikomplekti. Pärast manustamist on soovitatav loputada infusioonisüsteemi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu annuse manustamine.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Patsiendid, kelle neutrofiilide arvu lähteväärtus on < 1500 rakku/mm³.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Apexelsin on albumiiniga seotud paklitakseeli nanoosakeste segu, mille farmakoloogilised omadused võivad oluliselt erineda, võrreldes teiste paklitakseeli ravimvormidega (vt lõike 5.1 ja 5.2). Seda ei tohi asendada paklitakseeli muude ravimvormidega ega kasutada nende asemel.

Ülitundlikkus

Teatatud on harva tekkinud rasketest ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas fataalse lõpuga anafülaktiliste reaktsioonide väga harvadest juhtudest. Kui tekib ülitundlikkusreaktsioon, tuleb ravimi manustamine otsekohe lõpetada, alustada sümptomaatilist ravi ning sellele patsiendile ei tohi paklitakseeli enam uuesti manustada.

Hematoloogia

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste manustamisel esineb sageli luuüdi supressiooni (peamiselt neutropeeniat). Neutropeenia on annusest sõltuv ja annust piirav toksilisus. Apexelsiniga ravi ajal tuleb sageli kontrollida vererakkude arvu. Patsientidele ei tohi manustada järgneva Apexelsini ravikuure, kuni neutrofiilide arv ei ole taastunud tasemel > 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv taastunud tasemel $> 100\,000$ rakku/mm³ (vt lõik 4.2).

Neuropaatia

Sensorset neuropaatiat esineb inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega sageli, ehkki raskekujulisi sümptomeid tekib harva. 1. või 2. astme sensoorse neuropaatia tekkimise puhul ei ole tavaliselt vaja annust vähendada. Kui Apexelsini kasutamisel monoteraapiana tekib 3. astme sensoorne neuropaatia, tuleb ravi katkestada kuni taandumiseni 1. või 2. raskusastmeni, ning pärast seda on soovitatav annuseid igal järgmisel Apexelsini kuuril vähendada (vt lõik 4.2). Kui Apexelsini ja gemtsitabiini kombinatsioonravi kasutamisel tekib 3. või kõrgema astme perifeerne neuropaatia, tuleb Apexelsini manustamine edasi lükata; jätkata ravi gemtsitabiiniga samas annuses. Kui perifeerne neuropaatia paraneb astmeni 0 või 1, jätkata ravi Apexelsiniga vähendatud annuses (vt lõik 4.2). Kui Apexelsini ja karboplatiini kombinatsioonravi kasutamisel tekib 3. või kõrgema astme perifeerne neuropaatia, tuleb ravi edasi lükata kuni selle paranemiseni astmeni 0 või 1. astmeni koos järgneva annuse vähendamisega kõikides järgnevates ravikuurides Apexelsini ja karboplatiiniga (vt lõik 4.2).

Sepsis

Sepsisest koos neutropeeniaga või ilma teatati 5% Apexelsini ja gemtsitabiini kombinatsioonravi saanud patsientidest. Oluliste soodustavate teguritena määratleti pankreasevähi kui põhihaiguse tüsistused, eelkõige sapiteede obstruktsioon või sapiteede stendi olemasolu. Kui patsiendil tekib palavik (olenemata neutrofiilide arvust), tuleb alustada ravi laia spektriga antibiootikumidega. Febriilse neutropeeniga korral tuleb lükata Apexelsini ja gemtsitabiini manustamine edasi kuni palaviku kadumiseni ja neutrofiilide absoluutarvu taastumiseni ≥ 1500 rakku/mm³, mil tuleb ravi jätkata vähendatud annuse tasemega (vt lõik 4.2).

Pneumoniit

Pneumoniit tekkis inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamisel monoteraapiana 1% patsientidest ja Apexelsini kasutamisel kombinatsioonis gemtsitabiiniga 4% patsientidest. Kõiki patsiente tuleb pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida. Pärast nakkusliku

etioloogia välistamist ja pneumoniidi diagnoosimist tuleb lõpetada ravi Apexelsini ja gemtsitabiiniga ning alustada kohe asjakohast ravi ja toetavate meetmete rakendamist (vt lõik 4.2).

Maksakahjustused

Paklitakseeli toksilisus võib olla suurema maksakahjustuse korral suurem, seega peab olema ettevaatlik Apexelsini manustamisel maksakahjustusega patsientidele. Maksakahjustusega patsientidel võib olla suurem oht toksilisuse tekkeks, eriti seoses müelosupressiooniga; neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida tugeva müelosupressiooni tekkimise suhtes.

Apexelsini ei soovitata patsientidele, kellel üldbilirubiin on $> 5 \times$ normivahemiku ülemise piiri või ASAT on $> 10 \times$ normivahemiku ülemise piiri. Lisaks ei soovitata Apexelsini pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientidele, kellel on mõõdukas kuni raske maksakahjustus (üldbilirubiin $> 1,5 \times$ normivahemiku ülemise piiri või ASAT $\leq 10 \times$ normivahemiku ülemise piiri) (vt lõik 5.2).

Kardiotoksilisus

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidel on harva täheldatud südame paispuudulikkust ja vasaku vatsakese funktsioonihäiret. Enamik neist patsientidest oli varem saanud kardiotoksilisi ravimeid, näiteks antratsükliine, või neil oli olemasolev südamehaigus. See tähendab, et arstid peavad Apexelsiniga ravitavaid patsiente hoolikalt jälgima südamenähtude tekkimise suhtes.

Kesknärvisüsteemi metastaasid

Kesknärvisüsteemi metastaasidega patsientidel ei ole inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ohutust ja efektiivsust kindlaks tehtud. Süsteemse keemiaraviga ei ole üldiselt võimalik kesknärvisüsteemi metastaase hästi kontrolli all hoida.

Gastrointestinaalsed sümptomid

Kui patsiendil esineb pärast Apexelsini manustamist iiveldust, oksendamist või kõhulahtisust, võib teda ravida tavaliste antiemeetikumide ja kõhulahtisuse ravimitega.

Silma kahjustused

Apexelsiniga ravitud patsientidel on teatatud tsüstilisest maakula ödeemist. Nägemishäirega patsientidel tuleb kohe teostada põhjalik oftalmoloogiline uuring. Tsüstilise maakula ödeemi diagnoosimisel tuleb ravi Apexelsiniga katkestada ja alustada asjakohase raviga (vt lõik 4.8).

75-aastased ja vanemad patsiendid

75-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole tõestatud Apexelsini ja gemtsitabiini kombinatsioonravi kasulikkust, võrreldes gemtsitabiini monoterapiaga. Väga eakatel (≥ 75 -aastastel) patsientidel, keda raviti Apexelsini ja gemtsitabiiniga, esines sagedamini tõsiseid kõrvaltoimeid ja kõrvaltoimeid, mille tõttu tuli ravi katkestada, sealhulgas hematoloogilist toksilisust, perifeerset neuropaatiat, isu vähenemist ja dehüdratsiooni. 75-aastastel ja vanematel pankrease adenokartsinoomiga patsientidel tuleb hoolikalt hinnata nende võimet taluda kombinatsioonravi Apexelsini ja gemtsitabiiniga, arvestades eriti jõudlusastet, kaasnevaid haigusi ja infektsioonide suurenenud riski (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Muud

Kuigi piiratud andmed on saadaval, ei ole tõestatud selget kasu üldise elulemuse pikenemise näol pankrease adenokartsinoomiga patsientidele, kellel CA 19-9 tase on enne ravi alustamist Apexelsini ja gemtsitabiiniga normaalne (vt lõik 5.1).

Erlotiniibi ei tohi manustada koos Apexelsini ja gemtsitabiini kombinatsiooniga (vt lõik 4.5).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Paklitakseeli metabolismi katalüüsivad osaliselt tsütokroomi P450 isosüümid CYP2C8 ja CYP3A4 (vt lõik 5.2). Sellepärast tuleb ravimite koostoime farmakokineetilise uuringu puudumisel olla ettevaatlik paklitakseeli samaaegsel manustamisel ravimitega, mis teadaolevalt inhibeerivad kas isoensüümi CYP2C8 või CYP3A4 (nt ketokonasool ja teised seenevastase toimega imidasoolid, erütromütsiin, fluoksetiin, gemfibrosiil, klopidoogreel, tsimetidiin, ritonaviir, sakvinaaviir, indinaviir ja nelfinaviir), sest paklitakseeli toksilisus võib paklitakseeli suurema süsteemse saadavuse tõttu olla suurenenud. Paklitakseeli samaaegne manustamine ravimitega, mis teadaolevalt indutseerivad kas isoensüümi CYP2C8 või CYP3A4 (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, efavirens, nevirapiin) ei ole soovitatav, sest paklitakseeli väiksema süsteemse saadavuse tõttu võib efektiivsus väheneda.

Paklitakseelil ja gemtsitabiinil on erinev metabolismitee. Paklitakseeli kliirensi määrab eelkõige metabolism CYP2C8 ja CYP3A4 vahendusel, millele järgneb eritumine sapiga, kuid gemtsitabiini inaktiveerib tsütidiini deaminaas, millele järgneb eritumine uriiniga. Apexelsini ja gemtsitabiini vahelisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole inimestel hinnatud.

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini farmakokineetikat uuriti mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini vahel kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei tekkinud.

Apexelsin on näidustatud rinnavähi monoterapiaks või kombinatsioonis gemtsitabiiniga pankrease adenokartsinoomi raviks või kombinatsioonis karboplatiiniga mitteväikerakk-kopsuvähi raviks (vt lõik 4.1). Apexelsini ei tohi kasutada koos teiste vähivastaste toimeainetega.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal Apexelsiniga ja vähemalt kuue kuu jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Meespatsientidel, kellel on rasestumisvõimeline naispartner, on soovitatav kasutada efektiivset eostamisvastast vahendit ning vältida lapse eostamist ravi ajal Apexelsiniga ja vähemalt kolme kuu jooksul pärast viimast Apexelsin'i annust.

Rasedus

Paklitakseeli kasutamise kohta raseduse ajal on väga vähe andmeid. Paklitakseeli kasutamine raseduse ajal võib põhjustada tõsiseid kaasasündinud väärarenguid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Rasestumisvõimelistele naistele tuleb teha rasedusuuring enne ravi alustamist Apexelsiniga. Apexelsini ei tohi kasutada raseduse ajal ning fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud, kui ema kliiniline seisund vajab ravi paklitakseeliga.

Imetamine

Paklitakseel ja/või selle metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas paklitakseel eritub rinnapiima. Apexelsin võib tekitada rinnapiimaga toidetavale imikule raskeid kõrvaltoimeid, mistõttu Apexelsin on imetamise ajal vastunäidustatud. Ravi ajaks tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed põhjustasid isastel rottidel viljatust (vt lõik 5.3). Loomkatsete põhjal on võimalik meeste ja naiste fertiilsuse kahjustumine. Meespatsiendid peavad küsima nõu sperma konserveerimise kohta enne ravi, sest ravi Apexelsiniga võib põhjustada püsivat viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Apexelsin mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Apexelsin võib põhjustada kõrvaltoimeid, nagu väsimust (väga sage) ja peeringlust (sage), mis võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidele tuleks soovitada mitte autot juhtida ega masinatega töötada, kui nad tunnevad väsimust või peeringlust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamisega seostatavad kliiniliselt olulised kõrvaltoimed on olnud neutropeenia, perifeerne neuropaatia, aralgia/müalgia ja seedetrakti häired.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 6 on loetletud kõrvaltoimed, mida on seostatud inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste monoterapiaga kliinilistes uuringutes mis tahes annustes mis tahes näidustuste puhul (N = 789), inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamisega kombinatsioonis gemtsitabiiniga pankrease adenokartsinoomi raviks III faasi kliinilises uuringus (N = 421), inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamisega kombinatsioonis karboplatiiniga mitteväikerakk-kopsuvähi raviks III faasi kliinilises uuringus (N = 514) ja turuletulekujärgse kasutamise käigus.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamisel esinenud kõrvaltoimed

	Monoterapia (N = 789)	Kombinatsioonravi gemtsitabiiniga (N = 421)	Kombinatsioonravi karboplatiiniga (N = 514)
Infektsioonid ja infestatsioonid			
<i>Sage</i>	Infektsioon, kuseteede infektsioon, follikuliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kandidaas, sinusiit	Sepsis, kopsupõletik, suuõõne kandidoos	Kopsupõletik, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon
<i>Aeg-ajalt</i>	Sepsis ¹ , neutropeeniline sepsis ¹ , kopsupõletik, suuõõne kandidaas, nasofarüngiit, tselluliit, herpes simplex, viirusinfektsioon, vöötohatis, seeninfektsioon, kateetrist tingitud infektsioon, süstekoha infektsioon		Sepsis, suuõõne kandidaas
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			
<i>Aeg-ajalt</i>	Tuumori nekroos, metastaatilise valu		
Vere ja lümfisüsteemi häired			
<i>Väga sage</i>	Luuüdi supressioon, neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, lümfopeenia,	Neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia	Neutropeenia ³ , trombotsütopeenia ³ , aneemia ³ , leukopeenia ³
<i>Sage</i>	Febriilne neutropeenia	Pantsütopeenia	Febriilne neutropeenia, lümfopeenia

	Monoteraapia (N = 789)	Kombinatsioonravi gemtsitabiiniga (N = 421)	Kombinatsioonravi karboplatiiniga (N = 514)
<i>Aeg-ajalt</i>		Trombootiline trombotsütopeeniline purpur	Pantsütopeenia
<i>Harv</i>	Pantsütopeenia		
Immuunsüsteemi häired			
<i>Aeg-ajalt</i>	Ülitundlikkus ¹		Ülitundlikkus ravimi suhtes, ülitundlikkus
<i>Harv</i>	Raske ülitundlikkus ¹		
Ainevahetus- ja toitumishäired			
<i>Väga sage</i>	Anoreksia	Dehüdratsioon, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia	Söögiisu vähenemine
<i>Sage</i>	Dehüdratsioon, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia		Dehüdratsioon
<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpofosfateemia, vedelikupeetus, hüpoalbumineemia, polüdipsia, hüperglükeemia, hüpokaltseemia, hüpoglükeemia, hüponatreemia		
<i>Teadmata</i>	Tuumori lüüsi sündroom ¹		
Psühhiaatrilised häired			
<i>Väga sage</i>		Depressioon, unetus	
<i>Sage</i>	Depressioon, unetus, ärevus	Ärevus	Unetus
<i>Aeg-ajalt</i>	Rahutus		
Närvisüsteemi häired			
<i>Väga sage</i>	Perifeerne neuropaatia, neuropaatia, hüpesteesia, paresteesia	Perifeerne neuropaatia, pearinglus, peavalu, düsgeusia	Perifeerne neuropaatia
<i>Sage</i>	Perifeerne sensoorne neuropaatia, pearinglus, perifeerne motoorne neuropaatia, ataksia, peavalu, sensoorsed häired, unisus, düsgeusia		Düsgeusia, peavalu, düsgeusia
<i>Aeg-ajalt</i>	Polüneuropaatia, arefleksia, sünkoop, asendist tulenev pearinglus, düskineesia, hüporefleksia, neuralgia, neuropaatilise valu, treemor, tundlikkuse kadu	Näonärvi halvatus	
<i>Teadmata</i>	Kraniaalnärvi halvatus mitmekordne ¹		
Silma kahjustused			
<i>Sage</i>	Hägune nägemine, suurenenud pisaravool, silma kuivus, kuiv keratokonjunktiviit, madaroos	Suurenenud pisaravool	Hägune nägemine
<i>Aeg-ajalt</i>	Nägemisteravuse langus, ebanormaalne nägemine, silmaärritus, silmavalu,	Tsüstjas kollatähni turse	

	Monoteraapia (N = 789)	Kombinatsioonravi gemtsitabiiniga (N = 421)	Kombinatsioonravi karboplatiiniga (N = 514)
	konjunktiviit, nägemishäired, silma kihelus, keratiit		
<i>Harv</i>	Tsüstjas kollatähni turse ¹		
Kõrva ja labürindi kahjustused			
<i>Sage</i>	Vertiigo		
<i>Aeg-ajalt</i>	Tinnitus, kõrvavalu		
Südame häired			
<i>Sage</i>	Arütmia, tahhükardia, supraventrikulaarne tahhükardia	Südame paispuudulikkus, tahhükardia	
<i>Harv</i>	Südame seiskumine, südame paispuudulikkus, vasaku vatsakese funktsioonihäire, atrioventrikulaarne blokaad ¹ , bradükardia		
Vaskulaarsed häired			
<i>Sage</i>	Hüpertensioon, lümfödeem, õhetus, kuumahood	Hüpotensioon, hüpertensioon	Hüpotensioon, hüpertensioon
<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, perifeerne külmatunne	Õhetus	Õhetus
<i>Harv</i>	Tromboos		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
<i>Väga sage</i>		Düspnoe, ninaverejooks, köha	Düspnoe
<i>Sage</i>	Interstitsiaalne pneumoniit ² , düspnoe, ninaverejooks, neelu- ja kurguvalu, köha, riniit, rinorröa	Pneumoniit, ninakinnisus	Veriköha, ninaverejooks, köha
<i>Aeg-ajalt</i>	Kopsuemboolia, kopsuarteri trombemboolia, pleuraalne efusioon, pingutusest tingitud düspnoe, ninakõrvalkoobaste turse, vähenenud hingamiskahin, produktiivne köha, allergiline riniit, hääle kähin, ninakinnisus, ninakuivus, vilistav hingamine	Kõri kuivus, ninakuivus	Pneumoniit
<i>Teadmata</i>	Häälepaelte halvatus ¹		
Seedetrakti häired			
<i>Väga sage</i>	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, stomatiit	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, kõhuvalu, valu ülakõhus	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus
<i>Sage</i>	Gastroösofageaalne reflukshaigus, düspepsia, kõhuvalu, kõhu puhitus, valu ülakõhus, oraalne hüpesteesia	Soolesulgus, koliit, stomatiit, suukuivus	Stomatiit, düspepsia, düsfaagia, kõhuvalu
<i>Aeg-ajalt</i>	Rektaalne verejooks, düsfaagia, kõhupuhitus, glossodüünia, suukuivus,		

	Monoteraapia (N = 789)	Kombinatsioonravi gemtsitabiiniga (N = 421)	Kombinatsioonravi karboplatiiniga (N = 514)
	igemevalu, poolvedel väljaheide, ösofagiit, valu alakõhus, suuhaavandid, suuvalu		
Maksa ja sapiteede häired			
<i>Sage</i>		Kolangiit	Hüperbilirubineemia
<i>Aeg-ajalt</i>	Hepatomegalia		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
<i>Väga sage</i>	Alopeetsia, lööve	Alopeetsia, lööve	Alopeetsia, lööve
<i>Sage</i>	Sügelus, nahakuivus, küünte häired, erüteem, küünte pigmentatsioon / värvuse muutumine, naha hüperpigmentatsioon, onühholüüs, küünte muutused	Sügelus, nahakuivus, küünte häired	Sügelus, küünte häired
<i>Aeg-ajalt</i>	Valgustundlikkusreaktsioon, urtikaaria, nahavalu, üldine sügelus, kihelev lööve, nahahaigus, pigmentatsioonihäire, hüperhidroos, onühhomadees, erüteemne lööve, üldine lööve, dermatiit, öine higistamine, makulopapulaarne lööve, vitiliigo, hüpotrihhoos, küünepadja hellus, ebamugavustunne küüntes, makulaarne lööve, papulaarne lööve, nahakahjustused, näoturse		Naha koorumine, allergiline dermatiit, urtikaaria
<i>Väga harv</i>	Stevensi-Johnsoni sündroom ¹ , epidermise toksiline nekrolüüs ¹		
<i>Teadmata</i>	Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom ¹ , ⁴ , skleroderma ¹		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
<i>Väga sage</i>	Artralgia, müalgia	Artralgia, müalgia, valu jäsemetes	Artralgia, müalgia
<i>Sage</i>	Seljavalu, valu jäsemetes, luuvalu, lihaskrambid, jäsemevalu	Lihasnõrkus, luuvalu	Seljavalu, valu jäsemetes, lihaste ja luustiku valu
<i>Aeg-ajalt</i>	Roietevaheline närvivalu, lihasnõrkus, kaelavalu, valu kubemes, lihasspasmid, lihaste ja luustiku valu, küljevalu, ebamugavustunne jäsemes, lihasnõrkus		

	Monoteraapia (N = 789)	Kombinatsioonravi gemtsitabiiniga (N = 421)	Kombinatsioonravi karboplatiiniga (N = 514)
Neerude ja kuseteede häired			
<i>Sage</i>		Äge neerupuudulikkus	
<i>Aeg-ajalt</i>	Hematuuria, düsuuria, pollakisuuria, noktuuria, polüuuria, uriinipidamatus	Hemolüütilise ureemia sündroom	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			
<i>Aeg-ajalt</i>	Rinnavalu		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
<i>Väga sage</i>	Väsimus, astenia, pürekxia	Väsimus, astenia, pürekxia, perifeerne ödeem, külmavärinad	Väsimus, astenia, perifeerne ödeem
<i>Sage</i>	Halb enesetunne, letargia, nõrkus, perifeerne ödeem, limaskestade põletik, valu, külmavärinad, ödeem, jõudluse vähenemine, valu rinnus, gripitaoline haigus, hüperpürekxia	Infusioonikoha reaktsioon	Pürekxia, valu rinnus
<i>Aeg-ajalt</i>	Ebamugavustunne rinnus, ebanormaalne kõnnak, turse, süstekoha reaktsioon		Limaskestapõletik, ekstravasatsioon infusioonikohal, põletik infusioonikohal, lööve infusioonikohal
<i>Harv</i>	Ekstravasatsioon		
Uuringud			
<i>Väga sage</i>		Kaalulangus, alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	
<i>Sage</i>	Kaalulangus, alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, hematokriti langus, vere punaliblede arvu langus, kehatemperatuuri tõus, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere leelisfosfataasi aktiivsuse suurenemine	Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse tõus, vere kreatiniinisalduse tõus	Kaalulangus, alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere leelisfosfataasi aktiivsuse suurenemine
<i>Aeg-ajalt</i>	Kõrgeenenud vererõhk, kehakaalu tõus, vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse tõus, vere glükoosisalduse tõus, vere fosforisisalduse tõus, vere kaaliumisisalduse langus, bilirubiinisalduse tõus		

	Monoteraapia (N = 789)	Kombinatsioonravi gemtsitabiiniga (N = 421)	Kombinatsioonravi karboplatiiniga (N = 514)
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			
<i>Aeg-ajalt</i>	Kontusioon		
<i>Harv</i>	Kiiritusenähtude taasteke, kiiritusest tingitud pneumoniit		

¹ Teatatud inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste turustamisjärgse järelevalve käigus.

² Pneumoniidi esinemissagedus on arvatud ühendandmete põhjal 1310 patsiendi kohta, kellele manustati kliinilistes uuringutes inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi monoravina rinnavähi ja teiste näidustuste korral.

³ Laborianalüüside põhjal, maksimaalne müelosupressiooni aste (ravitud rühm).

⁴ Mõnel varem kapetsitabiini kasutanud patsiendil.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Selles lõigus käsitletakse inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kõige sagedamaid kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimeid hinnati 229 metastaatilise rinnavähiga patsiendil, kellele manustati olulise tähtsusega III faasi kliinilises uuringus (inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed monoteraapiana) inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi 260 mg/m² kolme nädala järele.

Kõrvaltoimeid hinnati 421-l metastaatilise pankreasevähiga patsiendil, kes said kombinatsioonravi inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ja gemtsitabiiniga (125 mg/m² inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi kombinatsioonis gemtsitabiiniga annuses 1000 mg/m², iga 28-päevase tsükli 1, 8. ja 15. päeval) ning 402 patsiendil, kes said monoteraapiat gemtsitabiiniga, pankrease adenokartsinoomi esmaavaliku süsteemse ravi (inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed / gemtsitabiin).

Kõrvaltoimeid hinnati 514-l mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendil, keda raviti III faasi randomiseeritud, kontrollrühmaga kliinilises uuringus inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini kombinatsiooniga (100 mg/m² inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval kombinatsioonis karboplatiiniga iga tsükli 1. päeval) (inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed / karboplatiin). Patsientide poolt teatatud taksaantoksisilisust hinnati vähiravi funktsionaalse hindamise (FACT)-taksaani küsimustiku 4 alamskaala abil. Korduvate mõõtmiste analüüsi kasutades olid tulemused kolme alamskaala puhul neljast (perifeerne neuropaatia, käte/jalgade valu ja kuulmine) inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini rühmas paremad ($p \leq 0,002$). Neljanda alamskaala (turse) puhul ravirühmade vahel erinevusi ei olnud.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed / gemtsitabiin

Sepsisest koos neutropeeniaga või ilma teatati 5% patsientidest, kes said kombinatsioonravi inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesite ja gemtsitabiiniga pankrease adenokartsinoomi uuringus. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini kombinatsiooniga ravitud patsientidel teatatud 22 sepsise juhtumist lõppesid 5 surmaga. Oluliste soodustavate teguritena määratleti pankreasevähi kui põhihaiguse tüsistused, eelkõige sapiteede obstruktsioon või sapiteede stendi olemasolu. Kui patsiendil tekib palavik (olenemata neutrofiilide arvust), tuleb alustada ravi laia spektriga antibiootikumidega. Febriilse neutroopenia korral tuleb lükata inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini manustamine edasi kuni palaviku kadumiseni ja neutrofiilide absoluutarvu taastumiseni ≥ 1500 rakku/mm³, mil tuleb ravi jätkata vähendatud annuse tasemega (vt lõik 4.2).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed monoteraapiana metastaatilise rinnavähi

korral

Metastaatilise rinnavähiga patsientidel oli kõige märkimisväärses oluline hematoloogiline toksilisus (mida täheldati 79% patsientidest) neutropeenia, mis oli kiirelt mööduv ja annusest sõltuv; leukopeeniast teatati 71% patsientidest. 4. astme neutropeenia (< 500 rakku/mm³) tekkis 9% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidest. Febriilne neutropeenia tekkis neljal inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsiendil. Aneemiat (Hb < 10 g/dl) täheldati 46% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidest ning kolmel juhul oli see raskekujuline (Hb < 8 g/dl). Lümfopeeniat täheldati 45% patsientidest.

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed / gemtsitabiin

Tabelis 7 on esitatud laboratoorsetes analüüsides esinenud hematoloogiliste kõrvalekallete esinemissagedus ja raskusaste inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini kombinatsiooniga või gemtsitabiiniga ravitud patsientidel.

Tabel 7. Hematoloogilised kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides pankrease adenokartsinoomi uuringus

	Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed (125 mg/m ²) / gemtsitabiin		Gemtsitabiin	
	1. kuni 4. aste (%)	3. kuni 4. aste (%)	1. kuni 4. aste (%)	3. kuni 4. aste (%)
Aneemia ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropeenia ^{a,b}	73	38	58	27
Trombotsütopeenia ^{b,c}	74	13	70	9

^a Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / gemtsitabiiniga ravitud rühmas hinnati 405 patsienti

^b Gemtsitabiiniga ravitud rühmas hinnati 388 patsienti

^c Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / gemtsitabiiniga ravitud rühmas hinnati 404 patsienti

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed / karboplatiin

Aneemiast ja trombotsütopeeniast teatati sagedamini inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini ravirühmas kui Taxoli ja karboplatiini rühmas (vastavalt 54% versus 28% ja 45% versus 27%).

Närvisüsteemi häired

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed monoteerapiana metastaatilise rinnavähi korral

Neurotoksilisuse sagedus ja raskus oli inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidel üldiselt annusest sõltuv. Perifeerset neuropaatiat (enamasti 1. või 2. astme sensoorne neuropaatia) täheldati 68% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidest, sellest 10% oli 3. raskusastmega ja 4. astme juhte ei olnud.

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed / gemtsitabiin

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini kombinatsioonravi saavatel patsientidel oli mediaanne aeg 3. astme perifeerse neuropaatia esmakordse tekkimiseni 140 päeva. Mediaanne aeg taastumiseni vähemalt 1. astmeni oli 21 päeva ja mediaanne aeg taastumiseni perifeerse neuropaatia 3. astmelt astmeni 0 või 1. oli 29 päeva. Perifeerse neuropaatia tõttu ravi katkestanud patsientidest oli 44% (31 patsienti 70-st) võimalik jätkata ravi inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste vähendatud annusega. Mitte ühelgi inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini kombinatsioonravi saanud patsiendil ei tekkinud 4. astme perifeerset neuropaatiat.

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed / karboplatiin

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini ravitud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel oli mediaanne aeg raviga seotud 3. astme perifeerse

neuropaatia esmakordse tekkimiseni 121 päeva ja mediaanne aeg raviga seotud 3. astme perifeerse neuropaatia paranemiseni 1. astmeni oli 38 päeva. 4. astme perifeerset neuropaatiat mitte ühelgi inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiiniga ravitud patsiendil ei tekkinud.

Silma kahjustused

Turustamisjärgse järelevalve käigus on ravi ajal inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega harva teatatud nägemisteravuse langusest, tingituna tsüstjast kollatähni tursest (vt lõik 4.4).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed / gemtsitabiin

Pneumoniidist teatati sagedusega 4% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamisel kombinatsioonis gemtsitabiiniga. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini kombinatsioonravi saanud patsientidel teatatud 17 pneumoniidi juhust lõppesid 2 surmaga. Patsiente tuleb pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida. Pärast nakkusliku etioloogia välistamist ja pneumoniidi diagnoosimist tuleb lõpetada ravi inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiiniga ning alustada kohe asjakohast ravi ja toetavate meetmete rakendamist (vt lõik 4.2).

Seedetrakti häired

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed monoteraapiana metastaatilise rinnavähi korral

Iiveldus tekkis 29% patsientidest ja kõhulahtisus 25% patsientidest.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed monoteraapiana metastaatilise rinnavähi korral

Alopeetsiat täheldati > 80% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidest. Enamik alopeetsiajuhte tekkis vähem kui ühe kuu jooksul ravi alustamisest inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega. Enamikul patsientidest, kellel tekib alopeetsia, tekib eeldatavalt märgatav juuste väljalangemine $\geq 50\%$.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed monoteraapiana metastaatilise rinnavähi korral

Artralgia tekkis 32% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidest ja 6% juhtudest oli see raske. Müalgia tekkis 24% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidest ja 7% juhtudest oli see raske. Sümptomid olid harilikult mööduvad, tekkides tavaliselt kolme päeva jooksul pärast inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste manustamist ja möödudes ühe nädala jooksul.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed monoteraapiana metastaatilise rinnavähi korral

Asteeniast/väsimusest teatati 40% patsientidest.

Lapsed

Uuringus osales 106 patsienti, kellest 104 olid lapsed vanuses 6 kuud kuni vähem kui 18 aastat (vt lõik 5.1). Igal patsiendil esines vähemalt 1 kõrvaltoime. Kõige sagedamini teatati järgnevatest kõrvaltoimetest: neutropeenia, aneemia, leukopeenia ja pürektsia. Teadete kohaselt esinesid rohkem kui kahel patsiendil järgnevad rasked kõrvaltoimed: pürektsia, seljavalu, perifeerne ödeem ja oksendamine. Uusi ohutussignaale inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud vähesel arvul lastel ei tuvastatud ja nende ohutusprofiil sarnanes täiskasvanute omaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest

kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Paklitakseeli üleannustamise antidooti ei ole teada. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida. Ravi peab olema suunatud peamiste eeldatavate toksiliste tagajärgede leevendamisele, milleks on luuüdi supressioon, mukosiit ja perifeerne neuropaatia.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, taimsed alkaloidid ja teised looduslikud ained, taksaanid, ATC-kood: L01CD01

Toimemehhanism

Paklitakseel on mikrotuubulite vastane aine, mis soodustab mikrotuubulite moodustumist tubuliini dimeeridest ja depolümerisatsiooni ära hoides stabiliseerib mikrotuubuleid. Stabiliseerimise tulemusena pärsitakse mikrotuubulitest võrgustiku normaalset dünaamilist reorganiseerumist, mis on vajalik interfaasi toimumiseks ja raku mitootilisteks funktsioonideks. Lisaks sellele indutseerib paklitakseel kogu rakutsükli vältel häireid mikrotuubulite järjestuses või konfiguratsioonis ja mikrotuubulite mitmeid kahjustusi mitoosi ajal.

Apexelsin sisaldab inimese seerumi albumiini/paklitakseeli ligikaudu 130 nm suuruseid nanoosakesi, milles paklitakseel sisaldub mittekristalsel, amorfsele kujul. Pärast intravenoosset manustamist jagunevad nanoosakesed kiiresti ligikaudu 10 nm suurusteks lahustuvateks albumiiniga seotud paklitakseeli kompleksideks. Teatakse, et albumiin vahendab plasma koostisosade endoteliaalset kaveolaarset transsütoosi ja *in vitro* uuringud näitasid, et albumiini sisaldumine Apexelsinis soodustab paklitakseeli transportimist endoteliaalsetesse rakkudesse. Hüpoteesi kohaselt vahendab seda soodustatud transendoteliaalset kaveolaarset transporti gp-60 albumiini retseptor ning paklitakseel akumuleerub tuumori piirkonda paremini tänu albumiini siduvale tsüsteiinirikmale erituvale happelisele valgule.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rinnavähk

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamist metastaatilise rinnavähi ravis toetavad andmed 106 patsiendi kohta, kes osalesid kahes ühe ravirühmaga, avatud uuringus, ja andmed 454 patsiendi ravi kohta randomiseeritud, III faasi võrdlusuuringus. Teave on esitatud allpool.

Ühe ravirühmaga avatud uuringud

Ühes uuringus manustati inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi 30 minutit kestnud infusioonina annuses 175 mg/m² 43 metastaatilise rinnavähiga patsiendile. Teises uuringus kasutati annust 300 mg/m² 30 minutit kestnud infusioonina 63 metastaatilise rinnavähiga patsiendile. Patsiente raviti ilma eelneva steroidravita ega plaanilise G-CSF toetuseta. Ravitsükli manustati 3-nädalaste intervallidega. Kõik patsientide ravivastuse määrad olid vastavalt 39,5% (95% usaldusvahemik: 24,9% - 54,2%) ja 47,6% (95% usaldusvahemik: 35,3% - 60,0%). Keskmise aeg haiguse progressioonini oli 5,3 kuud (175 mg/m²; 95% usaldusvahemik: 4,6...6,2 kuud ja 6,1 kuud (300 mg/m²; 95% usaldusvahemik: 4,2...9,8 kuud).

Randomiseeritud võrdlev uuring

See mitmekeskuseline uuring viidi läbi metastaatilise rinnavähiga patsientidega, keda raviti iga 3 nädala järel paklitakseeli monoterapiaga, mida manustati lahustipõhise paklitakseeli 175 mg/m² 3 tundi kestnud infusioonina, millele eelnes ülitundlikkust ärahoidva ravimi manustamine (N = 225), või inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste annusega 260 mg/m² 30 minutit kestnud infusioonina ilma eelravimita (N = 229).

64% patsientidest oli uuringuga liitumisel halvenenud jõudlus (ECOG staatus 1 või 2); 79% oli siseelundite metastaasid ning 76% oli > 3 metastaasi. 14% patsientidest ei olnud varem keemiaravi saanud; 27% olid saanud keemiaravi ainult adjuvantravina, 40% metastaatilise haiguse raviks ja 19% nii metastaatilise haiguse kui ka adjuvantraviks. Viiekümne üheksale protsendile manustati uuringuravimit teise rea ravina või edasise ravina. Seitsekümmend seitse protsenti patsientidest oli varem saanud ravi antratsükliinidega.

Üldise ravivastuse määrad ja haiguse progresseerumise aeg ning progressioonivaba elulemus ja esmast ravi saanud patsientide elulemus on ära toodud allpool.

Tabel 8. Üldine ravivastuse määr, mediaanne aeg haiguse progresseerumiseni ja progressioonivaba elulemus, vastavalt uurija hinnangule

Efektiivsuse muutuja	Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed (260 mg/m ²)	Lahustipõhine paklitakseel (175 mg/m ²)	p-väärtus
<i>Ravivastuse määr [95% usaldusvahemik] (%)</i>			
> esmavaliku ravi	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>* Mediaanne aeg haiguse progresseerumiseni [95% usaldusvahemik] (nädalates)</i>			
> esmavaliku ravi	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>* Mediaanne progressioonivaba elulemus [95% usaldusvahemik] (nädalates)</i>			
> esmavaliku ravi	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>* Mediaanne [95% usaldusvahemik] (nädalates)</i>			
> esmavaliku ravi	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

* Andmed põhinevad kliinilise uuringu aruandel: CA012-0 dateeritud lõplik lisa (23. märts 2005)

^a Hii-ruut test (*chi-squared test*)

^b Logaritmiline astaktest (*Log-rank test*)

Ohutust hinnati kahesaja kahekümne üheksal patsiendil, keda raviti inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega randomiseeritud, kontrolliga kliinilises ravimiuuringus. Neurotoksilisust paklitakseeli suhtes hinnati paranemise alusel ühe taseme võrra patsientidel, kes kogesid 3. astme perifeerset neuropaatiat mis tahes ajal ravi jooksul. Perifeerse neuropaatia loomulikku kulgu baastasemeni, mis on tingitud inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kumulatiivsest toksilisusest pärast > 6 ravikuuri, ei hinnatud ning see on teadmata.

Pankrease adenokartsinoom

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / gemtsitabiini võrdlemiseks gemtsitabiini monoraviga metastaatilise pankrease adenokartsinoomi esmavaliku ravina viidi läbi mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud avatud uuring 861 patsiendiga. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi manustati patsientidele (N = 431) intravenoosse infusioonina 30...40 minuti jooksul annuses 125 mg/m², millele järgnes gemtsitabiini intravenoosne infusioon 30...40 minuti jooksul annuses 1000 mg/m² ja mida manustati iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval. Võrdlusravi rühma patsiendid (N = 430) said monoravi gemtsitabiiniga soovitatava annuse ja raviskeemi kohaselt. Ravi manustati kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. 431 pankrease adenokartsinoomiga patsiendist, kes randomiseeriti inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini kombinatsioonravi rühma, olid enamik (93%) valgenahalised, 4% mustanahalised ja 2% asiaadid. 16% oli sooritusvõime Karnofsky järgi (*Karnofsky Performance Status*, KPS) 100; 42% oli KPS 90; 35% oli KPS 80; 7% oli KPS 70 ja < 1% patsientidest oli KPS vähem kui 70. Südame- veresoontkonna haiguste kõrge riskiga, anamneesis perifeersete arterite haigusega ja/või sidekoe häiretega ja/või interstitsiaalse kopsuhaigusega

patsiendid jäeti uuringust välja.

Patsientide ravi mediaanne kestus oli inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / gemtsitabiini rühmas 3,9 kuud ja gemtsitabiini rühmas 2,8 kuud. 32% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / gemtsitabiini rühma patsientidest said ravi 6 kuud või kauem, võrreldes 15% gemtsitabiini rühma patsientidest. Ravitud populatsioonis oli gemtsitabiini annuse mediaanne suhteline intensiivsus inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / gemtsitabiini rühmas 75% ja gemtsitabiini rühmas 85%. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste annuse mediaanne suhteline intensiivsus oli 81%. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / gemtsitabiini rühmas manustati suurem mediaanne kumulatiivne gemtsitabiini annus (11 400 mg/m²) kui gemtsitabiini rühmas (9000 mg/m²).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). Põhilised teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine ravivastuse määr (ORR); mõlemat hinnati sõltumatu keske pimemeetodil radioloogilise läbivaatusega, kasutades RECIST (soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumid) juhiseid (versioon 1.0).

Tabel 9. Efektiivsuse tulemused randomiseeritud uuringus pankrease adenokartsinoomi patsientidega (ravikavatsuslik populatsioon)

	Inimese seerumi albumiini- paklitakseeli nanoosakesed (125 mg/m ²) / gemtsitabiin (N = 431)	Gemtsitabiin (N = 430)
Üldine elulemus		
Surmajuhtumite arv (%)	333 (77)	359 (83)
Mediaanne üldine elulemus, kuud (95% usaldusvahemik)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95% usaldusvahemik) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-väärtus ^b	< 0,0001	
Elulemuse % (95% usaldusvahemik)		
1 aasta	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 aastat	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75. protsentiili üldine elulemus (kuud)	14,8	11,4
Progressioonivaba elulemus		
Surm või progresseerumine, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediaanne progressioonivaba elulemus, kuud (95% usaldusvahemik)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (95% usaldusvahemik) ^a	0,69 (0,581, 0,821)	
P-väärtus ^b	< 0,0001	
Üldine ravivastuse määr		
Kinnitust leidnud täielik või osaline üldine ravivastus, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% usaldusvahemik	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G/p_G} (95% usaldusvahemik)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-väärtus (hii-ruut test)	< 0,0001	

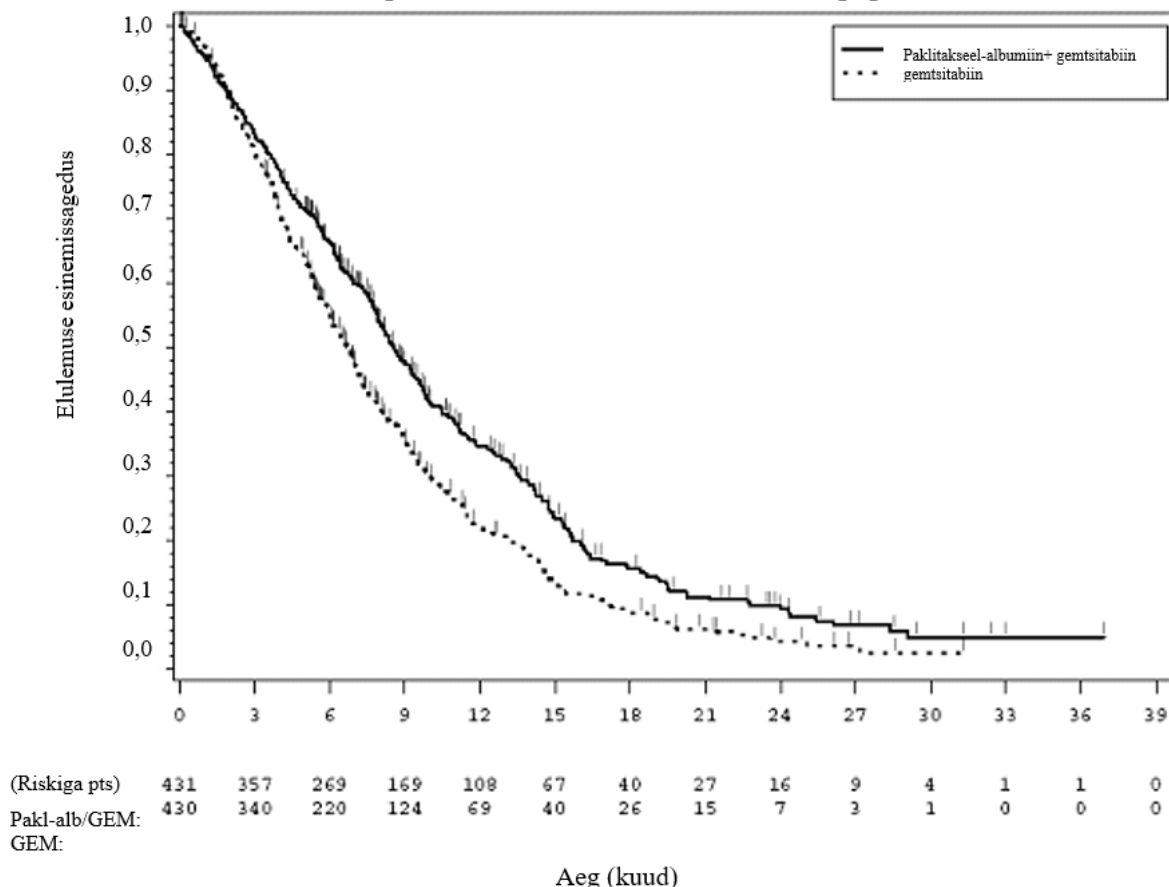
HR_{A+G/G} = inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste + gemtsitabiini / gemtsitabiini riskitiheduste suhe, p_{A+G/pG} = inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste + gemtsitabiini / gemtsitabiini ravivastuse esinemissagedus

^a stratifitseeritud Coxi proportsionaalsete riskide mudel

^b stratifitseeritud logaritmiline astaktest, stratifitseeritud geograafiliste piirkondade järgi (Põhja- Ameerika võrreldes teistega), KPS (70...80 versus 90...100) ja maksa metastaaside olemasolu (jah või ei).

Üldine elulemus paranes inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / gemtsitabiini rühma patsientidel statistiliselt olulisel määral, võrreldes gemtsitabiini monoraviga; mediaanne üldine elulemus pikenes 1,8 kuu võrra, üldine suremusrisk vähenes 28%, 1 aasta elulemus paranes 59% ja 2 aasta elulemusmäär 125%.

Joonis 1: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver (ravikavatsuslik populatsioon)



Ravi mõju osas üldisele elulemusele olid inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / gemtsitabiini rühma tulemused paremad enamikus eelnevalt kindlaksmääratud alarühmades (sealhulgas sugu, KPS, geograafiline piirkond, pankreasevähi esmane paiknemine, staadium diagnoosimisel, maksametastaaside olemasolu, peritoneaalse kartsinomatoosi olemasolu, eelnev Whipple'i protseduur, sapiteede stendi olemasolu ravi algul, kopsu- ja metastaaside olemasolu ja metastaasipaikmete arv). Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat oli inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / gemtsitabiini ja gemtsitabiini rühmas elulemuse riskitiheduste suhe (HR) 1,08 (95% usaldusvahemik 0,653; 1,797). Normaalse ravieelse CA 19-9 tasemega patsientidel oli elulemuse riskisuhe 1,07 (95% usaldusvahemik 0,692; 1,661).

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / gemtsitabiini rühma patsientide progressioonivaba elulemus paranes statistiliselt oluliselt, võrreldes gemtsitabiini monoterapiaga: mediaanne progressioonivaba elulemus pikenes 1,8 kuud.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Mitmekeskuseline, randomiseeritud, avatud uuring hõlmas 1052 patsienti IIIb/IV staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähiga, kes ei olnud saanud keemiaravi. Uuringus võrreldi inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi kombinatsioonis karboplatiiniga ja lahustipõhist paklitakseeli kombinatsioonis karboplatiiniga esmavaliku ravina kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel. Rohkem kui 99% patsientidest oli jõudlus 0 või 1 ECOG (*Eastern Cooperative Oncology*

Group) määratluse alusel. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli olemasolev ≥ 2 . astme neuropaatia või ükskõik millist tähtsamat elundisüsteemi hõlmavaid tõsiseid meditsiinilisi riskitegureid. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi manustati patsientidele (N = 521) iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval annuses 100 mg/m² intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul, kasutamata eelravi steroididega ja profülaktikat granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga. Karboplatiini manustamist alustati kohe pärast inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste manustamise lõpetamist ning seda manustati annuses AUC = 6 mg•min/ml intravenoosselt ainult iga 21-päevase tsükli 1. päeval. Lahustipõhist paklitakseeli manustati patsientidele (N = 531) annuses 200 mg/m² intravenoosse infusioonina 3 tunni jooksul standardse eelraviga, ning seejärel manustati karboplatiini intravenoosselt annuses AUC = 6 mg•min/ml. Igat ravimit manustati iga 21-päevase tsükli 1. päeval. Mõlemas uuringurühmas manustati ravimit kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Patsientide mediaanne ravitsükli arv mõlemas uuringurühmas oli 6.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr, määratletuna patsientide osakaaluna, kes saavutasid objektiivse tõendatud täieliku ravivastuse või osalise ravivastuse sõltumatu keske pimendatud radioloogilise läbivaatuse põhjal, kasutades RECIST (versioon 1.0) kriteeriume. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / karboplatiini rühma patsientidel oli üldine ravivastuse määr oluliselt kõrgem, võrreldes kontrollrühma patsientidega: 33% versus 25%, p = 0,005 (tabel 10). Üldine ravivastuse määr erines oluliselt inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini kombinatsioonravi rühma patsientide ja kontrollrühma patsientide vahel, kellel oli histoloogiliselt lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk (N = 450, 41% vs 24%, p < 0,001), kuid see erinevus ei kajastunud progresseerumisvaba elulemuse ega üldise elulemuse erinevusena. Histoloogiliselt mittelamerakulise kasvajaga patsientidel üldine ravivastuse määr ravirühmade vahel ei erinenud (N = 602, 26% vs 25%, p = 0,808).

Tabel 10. Ravivastuse üldine esinemissagedus mitteväikerakk-kopsuvähi randomiseeritud uuringus (ravikavatsuslik populatsioon)

Efektiivsuse parameeter	Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed (100 mg/m ² nädalas) + karboplatiin (N = 521)	Lahustipõhine paklitakseel (200 mg/m ² iga 3 nädala järel) + karboplatiin (N = 531)
Üldine ravivastuse määr (sõltumatu hinnang)		
Tõendatud täielik või osaline üldine ravivastus, 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-väärtus ^a	0,005	

CI = usaldusvahemik; HR_{A/T} = inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini riskitiheduste suhe; p_A/p_T = inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini ravivastuse määrade suhe.

^a P-väärtus põhineb hii-ruut testil.

Progresseerumisvaba elulemus (pimemeetodil radioloogilise hinnangu põhjal) ja üldine elulemus kahe ravirühma vahel statistiliselt olulisel määral ei erinenud. Tehti samaväärsuse analüüs progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemuse kohta, kasutades eelnevalt määratletud 15% samaväärsuse määra. Progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemuse osas oli samaväärsuse kriteerium täidetud, nendega seotud riskisuhete 95% usaldusvahemiku ülempiir oli vähem kui 1,176 (tabel 11).

Tabel 11. Progresseerumisvaba elulemus ja üldise elulemus mittehahvemuse analüüsid mitteväikerakk-kopsuvähi randomiseeritud uuringus (ravikavatsuslik populatsioon)

Efektiivsuse parameeter	Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed (100 mg/m ² nädalas) + karboplatiin (N = 521)	Lahustipõhine pallitakseel (200 mg/m ² iga 3 nädala järel) + karboplatiin (N = 531)
Progresseerumisvaba elulemus ^a (sõltumatu hinnang)		
Surm või progresseerumine, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Mediaanne progresseerumisvaba elulemus, kuud (95% CI)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{AT} (95% usaldusvahemik)	0,949 (0,830, 1,086)	
Üldine elulemus		
Surmajuhtumite arv, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Mediaanne üldine elulemus, kuud (95% CI)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{AT} (95,1% CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = usaldusvahemik; HR_{AT} = inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini riskitiheduste suhe; p_A/p_T = inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste / karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini ravivastuste määrade suhe.

^a Tulenevalt EMA metoodilistest kaalutlustest progresseerumisvaba elulemuse tulemusnäitaja suhtes ei kasutatud tsenseerimisel puuduvaid andmeid ega järgnevalt alustatud uut ravi

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud (vt lõik 4.2).

Uuring ABI-007-PST-001 oli I/II faasi, mitmekeskuseline, avatud, annuse määramise uuring, millega hinnati kord nädalas manustatud inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ohutust, taluvust ja esialgset efektiivsust korduvate või refraktaarsete soliidtuumoritega lastel ja selles osales kokku 106 patsienti vanuses ≥ 6 kuud kuni ≤ 24 aastat.

Uuringu I faasi osas osales kokku 64 patsienti vanuses 6 kuud kuni vähem kui 18 aastat ja selles määrati maksimaalse talutava annusena kindlaks 240 mg/m², mida manustati intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval.

II faasi osasse kaasati kokku 42 patsienti, kasutades Simoni kaheastmelist nn minimaks-kava; retsidiveeruva või refraktaarse Ewingi sarkoomi, neuroblastoomi või rabdomüosarkoomiga patsientide vanus oli 6 kuud kuni 24 aastat. Hinnati ravimi kasvavastast efektiivsust, kasutades üldist ravivastuse määra (ORR). 42-st patsiendist üks oli < 2-aastane, 27 olid vanuses ≥ 2 kuni < 12 aastat, 12 olid ≥ 12 kuni < 18 aastat vanad ja 2 täiskasvanud patsienti olid ≥ 18 kuni 24 aasta vanused.

Patsiente raviti keskmiselt 2 tsükli vältel maksimaalse talutava annusega. 41 patsiendist, kes sobisid 1. etapis efektiivsushinnangusse, ühel patsiendil rabdomüosarkoomi rühmas (N = 14) leidis kinnitust osaline ravivastus, mille tulemusena oli ravivastuse üldine esinemissagedus 7,1% (95% usaldusvahemik: 0,2; 33,9). Ewingi sarkoomi rühmas (N = 13) ega neuroblastoomi rühmas (N = 14) kinnitust leidnud täielikku ega osalist ravivastust ei saavutatud. Ükski uuringurühmadest ei jätanud 2. etapiga, kuna uuringuplaanis määratud nõuet, et rohkem kui kahel patsiendil peab esinema kinnitatud vastus, ei rahuldatud.

Keskmine üldine elulemus, sealhulgas 1-aastase järelkontrolli perioodil, oli 32,1 nädalat (usaldusvahemik 95%: 21,4; 72,9), 32,0 nädalat (usaldusvahemik 95%: 12, ei tuvastatud) ja 19,6 nädalat (usaldusvahemik 95%: 4; 25,7) vastavalt Ewingi sarkoomi, neuroblastoomi ja rabdomüosarkoomiga rühmadel.

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste üldine ohutusprofiil lastel oli kooskõlas inimese

seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste teadaoleva ohutusprofiiliga täiskasvanutel (vt lõik 4.8). Nende tulemuste põhjal jõuti järeldusele, et monoterapiaplane kasutatud inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestel ei ole olulist kliinilist toimet ega kasulikku toimet elulemusele, mis õigustaks selle edasist arendamist laste ravis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Paklitakseeli farmakokineetikat on uuritud kliinilistes uuringutes inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste 30-minutilise ja 180-minutilise infusiooni puhul annustega 80 kuni 375 mg/m². Paklitakseeli süsteemne saadavus (kontsentratsioonikõvera alune pindala) suurenes lineaarselt 2653-lt kuni 16 736 ng.h/ml pärast annuste 80 kuni 300 mg/m² manustamist.

Uuringus kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidega võrreldi paklitakseeli farmakokineetilisi omadusi pärast inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste intravenooset manustamist 260 mg/m² 30 minuti jooksul lahustipõhise paklitakseeli annusega 175 mg/m², mida manustati 3 tunni jooksul. Mittekambrilise farmakokineetilise analüüsi põhjal oli paklitakseeli plasmakliirens inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega kiirem (43%) kui pärast lahustipõhise paklitakseeli süstimist ning selle jaotusruumala oli samuti suurem (53%). Lõplikes poolväärtusaegades erinevusi ei olnud.

Korduvmanustamise uuringus 12 patsiendiga, kellele manustati inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi intravenoosselt annuses 260 mg/m², varieerus AUC samal patsiendil 19% (vahemikus 3,21%...37,70%). Paklitakseeli akumulatsiooni mitme ravikuuri tulemusena ei esinenud.

Jaotumine

Pärast inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste manustamist soliidtuumoriga patsientidele jaotub paklitakseel ühtlaselt vererakkudesse ja -plasmasse ning seondub suurel määral vereplasma valkudega (94%).

Paklitakseeli seondumist valkudega pärast inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste manustamist hinnati ultrafiltratsiooni teel sama patsiendi võrdlusuuringus. Vaba paklitakseeli fraktsioon oli inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamisel oluliselt suurem (6,2%) kui lahustipõhise paklitakseeli kasutamisel (2,3%). Selle tulemuseks oli seondumata paklitakseeli süsteemne saadavus inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega oluliselt kõrgem kui lahustipõhise paklitakseeliga, kuigi üldine süsteemne saadavus on võrreldav. See võib tuleneda asjaolust, et paklitakseel ei jäänud kinni kremofoor EL mitsellidesse, nagu see juhtub lahustil põhineva paklitakseeliga. Avaldatud kirjanduse põhjal näitasid *in vitro* inimese seerumvalkudega seondumise uuringud, milles kasutati paklitakseeli kontsentratsioonides 0,1 kuni 50 µg/ml, et tsimetidiin, ranitidiin, deksametasoon ega difenhüdramiin ei mõjutanud paklitakseeli seondumist valkudega.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on kogu jaotusruumala ligikaudu 1741 l; suur jaotusruumala viitab paklitakseeli ulatuslikule jaotumisele väljaspool veresooni ja/või kudedega seondumisele.

Biotransformatsioon ja eritumine

Avaldatud *in vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomide ja koeproovidega näitavad, et paklitakseel metaboliseerub peamiselt 6α-hüdroksüpaklitakseeliks ja kaheks vähemoluliseks metaboliidiks, st 3'-p-hüdroksüpaklitakseeliks ja 6α-3'-p-dihüdroksüpaklitakseeliks. Nende hüdroksüülitud metaboliitide moodustumist katalüüsivad CYP2C8, CYP3A4 ja vastavalt ka isoensüümid CYP2C8 ja CYP3A4.

Pärast inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste 30-minutist infusiooni annuses 260 mg/m² metastaatilise rinnavähiga patsientidele, moodustas uriiniga muutumatu eritunud toimeaine kumulatiivne keskmine väärtus 4% manustatud koguanusest; vähem kui 1% eritus metaboliitidena, 6α-hüdroksüpaklitakseeli ja 3'-p-hüdroksüpaklitakseelina, mis viitab ulatuslikule mitterenaalsele puhastumisele. Paklitakseel eritub põhiliselt sapiga pärast metabolismi maksas.

Kliinilises annusevahemikus 80 kuni 300 mg/m² on paklitakseeli keskmine plasmakliirens vahemikus 13 kuni 30 l/h/m² ja keskmine lõplik poolväärtusaeg vahemikus 13 kuni 27 tundi.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste populatsiooni farmakokineetikale uuriti kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidel. See analüüs hõlmas normaalse maksafunktsiooniga (n = 130) ning olemasoleva kerge (n = 8), mõõduka (n = 7) või raske (n = 5) maksakahjustusega (Ameerika Ühendriikide Riikliku Vähiinstituudi elundite talitlushäirete töörühma kriteeriumite järgi) patsiente. Tulemused näitavad, et kerge maksakahjustus (üldbilirubiin > 1 kuni ≤ 1,5 x normivahemiku ülemise piiri) ei avalda kliiniliselt olulist mõju paklitakseeli farmakokineetikale. Mõõduka (üldbilirubiin > 1,5 kuni ≤ 3 x normivahemiku ülemise piiri) või raske (üldbilirubiin > 3 kuni ≤ 5 x normivahemiku ülemise piiri) maksakahjustusega patsientidel väheneb paklitakseeli maksimaalne eritumismäär 22% kuni 26% ning suureneb paklitakseeli keskmine AUC ligikaudu 20%, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Maksakahjustus ei mõjuta paklitakseeli C_{max} keskmist väärtust. Lisaks on paklitakseeli eritumine pöördvõrdeline üldbilirubiinitasemega ja võrdeline seerumi albumiinitasemega.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine näitas, et inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste annuste kohandamisel vastavalt süsteemsele saadavusele puudub korrelatsioon maksafunktsiooni (hinnatuna ravieelse albumiini või üldbilirubiini põhjal) ja neutropeeniaga.

Puuduvad farmakokineetilised andmed patsientide kohta, kellel üldbilirubiin on > 5 x normivahemiku ülemise piiri, ja pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientide kohta (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs hõlmas normaalse neerufunktsiooniga (n = 65) ning olemasoleva kerge (n = 61), mõõduka (n = 23) või raske (n = 1) neerukahjustusega patsiente (Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviameti 2010. aasta soovituslike kriteeriumite esialgse variandi järgi). Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens ≥ 30 kuni < 90 ml/min) ei avalda kliiniliselt olulist mõju paklitakseeli maksimaalsele eritumismäärale ja süsteemsele saadavusele (AUC ja C_{max}).

Raske neerukahjustusega patsientide kohta ei ole piisavalt andmeid ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Eakad

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste populatsiooni farmakokineetiline analüüs hõlmas patsiente vanuses 24 kuni 85 aastat ning näitab, et vanus ei mõjuta oluliselt paklitakseeli maksimaalset eritumismäära ja süsteemset kontsentratsiooni (AUC ja C_{max}).

Kaugelearenenud soliidtuumoriga 125 patsiendi andmete farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine näitas, et ≥ 65-aastastel patsientidel võib olla suurem soodumus neutropeenia tekkeks esimese ravitsükli jooksul, kuigi vanus paklitakseeli kontsentratsiooni vereplasmas ei mõjuta.

Lapsed

Paklitakseeli farmakokineetika pärast 30-minutist intravenoosset manustamist annuse tasemetel 120 mg/m² kuni 270 mg/m² määrati kindlaks I/II faasi uuringu I faasis 64 patsiendil (2 kuni ≤ 18 aastat), kellel olid korduvad või refraktaarsed lapseea soliidtuumorid. Pärast annuse suurendamist 120-lt 270 mg/m²-ni olid paklitakseeli keskmine AUC_(0-inf) ja C_{max} vastavalt 8867 kuni 14361 ng*h/ml ja 3488 kuni 8078 ng/ml.

Annusega normaliseeritud maksimaalse ravimikontsentratsiooni väärtused olid uuringu annusevahemikus võrreldavad; kuid annusega normaliseeritud ravimikontsentratsiooni koguväärtused olid võrreldavad ainult annusevahemikus 120 mg/m² kuni 240 mg/m²; madalam annusega normaliseeritud AUC_∞ esines annuse tasemel 270 mg/m². Maksimaalse talutava annuse 240 mg/m² kasutamisel oli keskmine kliirens 19,1 l/h ja keskmine lõplik poolväärtusaeg 13,5 tundi.

Lastel ja noorukitel suurenes suuremate annuste korral paklitakseeli kontsentratsioon ning iganädalased ravimikontsentratsioonid olid suuremad kui täiskasvanud patsientidel.

Teised loomupärased tegurid

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitavad, et sugu, rass (aasia või europiidne) ning soliidtuumori tüüp ei mõjuta paklitakseeli süsteemset saadavust (AUC and C_{max}) kliiniliselt olulisel määral. Paklitakseeli AUC oli 50 kg kaaluvatel patsientidel ligikaudu 25% madalam kui 75 kg kaaluvatel patsientidel. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Paklitakseeli kartsinogeenset toimet ei ole uuritud. Avaldatud teadete põhjal, milles arvestati farmakodünaamilist toimemehhanismi, on paklitakseel kliinilistes annustes potentsiaalselt kartsinogeenne ja genotoksiline aine. Nii *in vitro* (inimese lümfotsüütide kromosoomihälbed) kui ka *in vivo* (hiire mikrotooma katsed) on paklitakseel osutunud klastogeenseks. Paklitakseel on osutunud genotoksiliseks *in vivo* (mikrotooma katse hiirtel), aga ei tekitanud mutageensust Ames'i katses ega hiina hamstri munasarja/hüpoksantiin-guaaniin-fosforibosüültransferaasi (CHO/HGPRT) geenimutatsiooni katses.

Inimese terapeutilisest annusest väiksemate paklitakseeli annuste manustamine enne paaritumist ja paaritumise ajal oli seotud isas- ja emasrottide madala viljakusega ning fetotoksilisusega rottidel. Loomkatsed inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega näitasid pöördumatut toksilist mõju isasloomade reproduktiivorganitele kliiniliselt olulise süsteemse saadavuse korral.

Paklitakseel ja/või selle metaboliidid eritusid lakteerivate rottide piima. Pärast radiomärgistatud paklitakseeli intravenoosset manustamist rottidele 9. ja 10. poegimisjärgsel päeval olid piima radioaktiivsuse kontsentratsioonid kõrgemad kui vereplasmas ja vähenesid paralleelselt kontsentratsioonidega vereplasmas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Inimalbumiini lahus (sisaldab naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-L-trüptofaani).

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni stabiilsus viaalis

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni stabiilsus infusioonikotis

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel 4 tunni jooksul temperatuuril 25 °C, valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja

infusioonikottide täitmist kohe ära kasutada, välja arvatud, kui manustamiskõlblikuks muutmise ja infusioonikottide täitmise meetod välistab mikroobidega saastumise ohu.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi kogu säilitusaeg viaalis ja infusioonikotis on külmkapis ning valguse eest kaitstult 24 tundi. Sellele võib järgneda hoidmine infusioonikotis 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaalid

Hoida viaal karbis. Hoida valguse eest kaitstult. Sügavkülmutamine ega jahutamine ravimi stabiilsust ei mõjuta. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Manustamiskõlblikuks muudetud dispersioon

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 ml viaal (1. tüüpi klaas) 20 mm punnkorgiga (bromobutüülkummi) ja 20 mm välissulguriga (alumiinium), millel on eemaldatav kate, sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pakis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamise ettevalmistamine ja ettevaatusabinõud

Paklitakseel on tsütotoksiline vähiravim ja nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste ühendite puhul tuleb Apexelsini käsitlemisel olla ettevaatlik. Soovitatav on kasutada kindaid, kaitseprille ja kaitseriietust. Dispersiooni sattumisel nahale tuleb nahk kohe ja põhjalikult seebi ja veega puhtaks pesta. Aine sattumisel limaskestadele tuleb limaskestad kohe rohke veega loputada. Apexelsini peab ette valmistama ja manustama ainult tsütotoksiliste ainete käsitlemise alal küllaldase väljaõppe saanud personal. Rasedad meditsiinitöötajad ei tohi Apexelsini käsitseda.

Ekstravasatsiooni võimaluse tõttu on ravimi manustamise ajal soovitatav hoolikalt jälgida infusioonikohta võimaliku infiltratsiooni suhtes. Apexelsini infusiooni piiramine 30 minutiga, nagu ette nähtud, vähendab infusiooniga seotud reaktsioonide tõenäosust.

Preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamine

Apexelsini turustatakse steriilse lüofiliseeritud pulbrina, mis tuleb manustamiskõlblikuks muuta. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml dispersiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Steriilse süstlaga peab Apexelsini viaali aeglaselt, vähemalt 1 minuti jooksul süstima 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust.

Lahust tuleb suunata vastu viaali siseseina. Lahust ei tohi süstida otse pulbrisse, sest see tekitab vahtu.

Pärast vedeliku lisamist peab viaal seisma vähemalt 5 minutit, tagamaks pulbri piisavat niiskumist. Seejärel tuleb viaali õrnalt ja aeglaselt keerata ja/või ümber pöörata vähemalt 2 minutit kuni kogu pulber on täielikult lahustunud. Vahu tekitamist tuleb vältida. Kui tekib vahtu või klompe, laske lahusel vähemalt 15 minutit seista, kuni vaht on alanenud.

Valmis dispersioon peab olema piimjas ja homogeenne ning selles ei tohi olla nähtavat sadet. Valmis dispersioonis võib tekkida mõningat setet. Kui on näha sadet või setet, tuleb viaali õrnalt tagurpidi

pöörata, et tagada dispersiooni täielik taastumine enne manustamist.

Kontrollige viaalis sisalduvat dispersiooni osakeste sisaldumise suhtes. Ärge manustage valmistatud dispersiooni, kui viaalis on näha osakesi.

Tuleb arvutada patsiendile õige ja täpse annuse saamiseks (5 mg/ml dispersiooni) vajaminev kogus ja süstida lahustatud Apexelsini sobiv kogus tühja steriilsesse polüvinüülkloriidist või muust materjalist intravenoossesse kotti.

Määrdeainena silikoonõli sisaldavate meditsiiniseadmete (nt süstalde ja i.v. kottide) kasutamisel Apexelsini lahustamiseks ja manustamiseks võib moodustada valgukiude. Nende kiudude manustamise vältimiseks manustage Apexelsini infusioonikomplektiga, milles on 15 µm filter. 15 µm filtri kasutamine eemaldab kiud, kuid ei muuda lahustatud ravimi füüsikalisi ega keemilisi omadusi.

Väiksema kui 15 µm poori suurus filtrite kasutamine võib põhjustada filtri ummistumist.

Spetsiaalsete di(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP) vabade lahuseanumate või manustamiskomplektide kasutamine ei ole Apexelsini infusioonidispersioonide valmistamiseks ja manustamiseks vajalik.

Pärast manustamist on soovitatav loputada infusioonisüsteemi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu annuse manustamine.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1835/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. juuli 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varssavi
Poola

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Apexelsin 5 mg/ml infusioonidispersiooni pulber
paklitakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml dispersiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

3. ABIAINED

Abiained: inimalbumiini lahus (sisaldab naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-L-trüptofaani).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersiooni pulber

Üks viaal

100 mg/20 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Apexelsini tohib asendada ainult albumiiniga seotud paklitakseeli ravimvormidega ja kasutada ainult nende asemel.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Avamata viaalid: hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt pakendi infolehtelt.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1835/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

<Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.>

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Viaal****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Apexelsin 5 mg/ml infusioonidispersiooni pulber
paklitakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml dispersiooni 5 mg paklitakseeli.

3. ABIAINED

Abiained: inimalbumiini lahus (sisaldab naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-L-trüptofaani).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersiooni pulber

Üks viaal

100 mg/20 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

i.v.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Apexelsini ei tohi asendada paklitakseeli muude ravimvormidega ega kasutada nende asemel.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Avamata viaalid: hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1835/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Apexelsin 5 mg/ml infusioonidispersiooni pulber paklitakseel

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Apexelsin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Apexelsini kasutamist
3. Kuidas Apexelsini kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Apexelsini säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Apexelsin ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Apexelsin

Apexelsin sisaldab toimeainena paklitakseeli, mis on seotud inimvalgu, albumiiniga väikeste osakestena, mida nimetatakse nanoosakesteks. Paklitakseel kuulub ravimite rühma, mille nimi on taksaanid ning mida kasutatakse vähivormide raviks.

- Paklitakseel on ravimi kasvajat mõjutav osa, mille toimet peatub kasvajakudede jagunemine – see tähendab nende hävimist.
- Albumiin on ravimi osa, mis aitab paklitakseelil veres lahustuda ja läbida veresoonte seinu kasvajani jõudmiseks. See tähendab, et ei ole vaja kasutada teisi keemilisi aineid, millel võib olla eluohtlikke kõrvaltoimeid. Selliseid kõrvaltoimeid tekib Apexelsiniga oluliselt vähem.

Milleks Apexelsini kasutatakse

Apexelsini kasutatakse järgnevalt loetletud vähivormide raviks.

- **Rinnavähk**
 - Rinnavähk, kui see on levinud teistesse kehaosadesse (seda nimetatakse siiretega rinnavähiks).
 - Apexelsini kasutatakse siiretega rinnavähi raviks, kui on proovitud vähemalt ühte muud ravimeetodit, kuid see ei ole toimet avaldanud, ja kui teile ei sobi antratsükliinide ravimrühma kuuluvad ravimid.
 - Siiretega rinnavähiga inimestel, kellele manustati inimalbumiiniga seotud paklitakseeli pärast mõne muu ravi ebaõnnestumist, oli suurem tõenäosus kasvaja suuruse vähenemiseks ja nad elasid kauem kui inimesed, kes said alternatiivset ravi.
- **Pankreasevähk**
 - Apexelsini kasutatakse siiretega pankreasevähi raviks koos teise ravimi gemtsitabiiniga. Siiretega pankreasevähiga (pankreasevähk, mis on levinud teistesse kehaosadesse) patsiendid, kellele kliinilises uuringus manustati inimalbumiiniga seotud paklitakseeli koos gemtsitabiiniga, elasid kauem patsientidest, kellele manustati ainult gemtsitabiini.
- **Kopsuvähk**
 - Apexelsini kasutatakse koos karboplatiiniks nimetatava ravimiga ka kõige levinumat tüüpi kopsuvähi, mitteväikerakk-kopsuvähi raviks.
 - Apexelsini kasutatakse mitteväikerakk-kopsuvähi raviks juhul, kui kirurgiline või kiiritusravi ei ole haiguse raviks sobivad.

2. Mida on vaja teada enne Apexelsini manustamist

Apexelsini ei tohi kasutada

- kui olete paklitakseeli või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui imetate last;
- kui teie vere valgeliblede arv on madal (neutrofiilide arv ravi algul vähem kui < 1500 rakku/mm³ – teie arst nõustab teid selles osas).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Apexelsini saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teie neerud toimivad halvasti;
- kui teil on tõsiseid probleeme maksaga;
- kui teil on probleeme südamega.

Kui teil tekib ravi ajal Apexelsiniga mõni ülalpool loetletud sümptomitest, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega; teie arst võib ravi lõpetada või annust vähendada:

- kui teil tekib ebanormaalseid verevalumeid, verejookse või infektsiooninähte, näiteks kurguvalu või palavik;
- kui te tunnete tuimust, surinat, torkeid, tundlikkust puudutusele või lihasnõrkust;
- kui teil on hingamishäired, näiteks õhupuudus või kuiv köha.

Lapsed ja noorukid

Ravim on ette nähtud ainult täiskasvanutele ning seda ei tohi manustada lastele ja alla 18 aasta vanustele noorukitele.

Muud ravimid ja Apexelsin

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka ilma retseptita ostetud, sealhulgas taimseid ravimeid. Põhjus on selles, et Apexelsin võib mõjutada mõne teise ravimi toimet. Ka teatavad teised ravimid võivad mõjutada Apexelsini toimet.

Olge ettevaatlik ja pidage nõu oma arstiga, kui võtate Apexelsini samal ajal mõne järgmise ravimiga:

- infektsiooniravimid (nagu antibiootikumid, nt erütromütsiin, rifampitsiin jms; küsige oma arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt, kui te ei ole kindel, kas teie kasutatav ravim on antibiootikum), sealhulgas seeninfektsioonide ravimid (nt ketokonasool);
- meeleoluhäireid stabiliseerivad ravimid, mida nimetatakse ka antidepressantideks (nt fluoksetiin);
- krambihoogude (epilepsia) vastased ravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin);
- vere lipiidisaldust alandavad ravimid (nt gemfibrosiil);
- kõrvetiste või maohaavade ravimid (nt tsimetidiin);
- HIV ja AIDSi ravimid (nt ritonaviir, sakvinaaviir, indinaviir, nelfinaviir, efavirens, nevirapiin);
- klopidoogreeliks nimetatav ravim, mida kasutatakse trombide ennetamiseks.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Paklitakseel võib põhjustada raskeid sünnidefekte ja sellepärast ei tohi rasedad seda kasutada. Arst suunab teid rasedusuringule enne ravi alustamist Apexelsiniga.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Apexelsiniga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ärge imetage last ravi ajal selle ravimiga, sest ei ole teada, kas toimeaine paklitakseel eritub rinnapiima.

Meespatsientidel on soovitatav kasutada tõhusat eostamisvastast vahendit ja vältida lapse eostamist

ravi ajal ja vähemalt 3 kuu vältel pärast ravi lõppu ning käia nõustamisel sperma konserveerimise osas enne ravi algust, sest ravi selle ravimiga võib põhjustada pöördumatut viljatust.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed võivad pärast selle ravimi manustamist tunda väsimust või pööratustunnet. Sel juhul ärge juhtige autot ega töötage tööriistade ega masinatega.

Kui teile antakse ravikuuri raames muid ravimeid, pidage autojuhtimise ja masinatega töötamise osas nõu oma arstiga.

Apexelsin sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Apexelsini kasutada

Seda ravimit manustab teile tilgutiga veeni medõde või arst.

Teile manustatav annus sõltub teie kehapindalast ja vereproovi tulemustest.

- Tavaline annus rinnavähi korral on 260 mg/m² kehapindala kohta, mida manustatakse 30 minuti vältel.
- Tavaline annus kaugelearenenud pankreasevähi korral on 125 mg/m² kehapindala kohta, mida manustatakse 30 minuti vältel.
- Tavaline annus mitteväikerakk-kopsuvähi korral on 100 mg/m² kehapindala kohta, mida manustatakse 30 minuti vältel.

Kui sageli teile Apexelsini manustatakse?

- Siiretega rinnavähi raviks manustatakse Apexelsini harilikult üks kord iga kolme nädala järel (21-päevase tsükli 1. päeval).
- Kaugelearenenud pankreasevähi korral manustatakse Apexelsini iga 28-päevase ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval ning gemtsitabiini manustatakse vahetult pärast Apexelsini.
- Mitteväikerakk-kopsuvähi korral manustatakse Apexelsini üks kord nädalas (s.t 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval) koos karboplatiiniga, mida manustatakse iga kolme nädala järel (s.t ainult iga 21-päevase tsükli 1. päeval) kohe pärast Apexelsini annuse manustamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st

- juuste väljalangemine (enamikul juhtudest tekkis juuste väljalangemine vähem kui ühe kuu jooksul ravi alustamisest paklitakseeliga; enamikul patsientidest, kellel juuste väljalangemine tekib, on see märgatav (üle 50%));
- lööve;
- teatavat tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilid, lümfotsüüdid või leukotsüüdid) arvu ebanormaalne vähenemine veres;
- punaliblede vähesus;
- trombotsüütide arvu vähenemine veres;
- mõju perifeersetele närvidele (valu, tuimus, torkimistunne või tundlikkuse kadu);
- valu liigeses või liigestes;

- lihasevalu;
- iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, suu valulikkus, isutus;
- oksendamine;
- nõrkus ja väsimus, palavik;
- dehüdratsioon, maitsetundlikkuse muutused, kaalulangus;
- madal kaaliumitase veres;
- depressioon, unehäired;
- peavalu;
- külmavärinad;
- hingamisraskus;
- pearinglus;
- limaskestade ja pehmete kudede tursed;
- maksatalitluse laboratoorsete näitajate tõus;
- jäsemevalu;
- köha;
- kõhuvalu;
- ninaverejooksud.

Sage: võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st

- sügelus, naha kuivus, küünte kahjustused;
- infektsioon, palavik koos teatavat tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu vähenemisega veres, õhetus, soor, raske infektsioon (nakkus) veres, mis võib olla põhjustatud vere valgeliblede vähenemisest;
- kõikide vererakkude arvu vähenemine;
- rindkere- või kurguvalu;
- seedehäire, ebamugavustunne kõhus;
- ninakinnisus;
- seljavalu, luuvalu;
- lihaste koordinatsioonihäired või raskused lugemisega, pisaravoolu suurenemine või vähenemine, ripsmete väljalangemine;
- muutused südame löögisageduses või –rütmis, südamepuudulikkus;
- vererõhu langus või tõus;
- nõelatorke koha punetus või turse;
- ärevus;
- kopsuinfektsioon;
- kuseteede infektsioon;
- soolesulgus, jämesoolepõletik, sapiteedepõletik;
- äge neerupuudulikkus;
- vere bilirubiinitaseme tõus;
- veriköha;
- suukuivus, neelamisraskus;
- lihasnõrkus;
- hägune nägemine.

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st

- kaalutõus, laktaatdehüdrogenaasi taseme suurenemine veres, neerutalitluse langus, vere suhkrusisalduse tõus, vere fosforisisalduse tõus;
- reflekside vähenemine või puudumine, tahtmatud liigutused, valu piki närvi, minestamine, pearinglus püstitõusmisel, värisemine, näonärvihälvatus;
- ärritunud silmad, valulikud silmad, punased silmad, sügelevad silmad, topeltnägemine, vähenenud nägemine või vilkuvate tuled nägemine; nägemise ähmastumine võrkkesta turse tõttu (tsüstjas kollatähni turse);
- kõrvavalu, helinad kõrvus;
- köhimine lima eritusega, õhupuudus kõndides või trepist tõustes, vesine või kuiv nina, vähenenud

- hingamiskahin, vesi kopsus, hääle kadu, kopsutromb, kõrikuivus;
- gaasid, maokrambid, valulikud igemed, rektaalne veritsus;
- valulik urineerimine, sage urineerimine, veri uriinis, võimetus uriini kinni hoida;
- sõrmeküünte valulikkus; ebamugavustunne sõrmeküüntes, sõrmeküünte kadu, nahalööve, naha valulikkus, päikse käes punaseks muutuv nahk, naha värvimuutused, rohke higistamine, öine higistamine, valged laigud nahal, haavandid, näoturse;
- vere fosforisisalduse langus, vedelikupeetus, vere madal albumiinisaldus, suurenenud janu, vere kaltsiumisisalduse langus, vere suhkrusisalduse tõus, vere naatriumisisalduse langus;
- valu ja tursed ninas, nahainfektsioonid, infektsioon kateetri tõttu;
- verevalumid;
- valu tuumori asukohas, tuumori surm;
- vererõhu langus seistes, käte ja jalgade külmetamine;
- raskused käimisel, tursed;
- allergilised reaktsioonid;
- vähenenud maksafunktsioon, maksa suurenemine;
- valu rinnus;
- rahutus;
- väikesed verejooksud nahas trombide tõttu;
- seisund, millega kaasneb vere punaliblede hävimine ja äge neerupuudulikkus.

Harv: võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st

- naha reaktsioon mingile muule ainele või kopsupõletik pärast kiiritust;
- verehüüve;
- väga aeglane pulss, infarkt;
- ravimi lekkimine veenist;
- südame erutusjuhtehäire (atrioventrikulaarne blokaad).

Väga harv: võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st

- naha ja limaskestade raskekujuline põletik/lööve (Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekroolüüs).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- naha kõvastumine/paksenemine (sklerodermia).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Apexelsini säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaalid: hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb dispersioon kohe ära kasutada. Kui kohe ei kasutata, võib dispersiooni hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 24 tundi viaalis, originaalpakendis ja valguse eest kaitstult.

Intravenoosses tilgutis olevat manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni võib hoida külmkapis (2 °C...8 °C) valguse eest kaitstult kuni 24 tundi.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi kogu säilitusaeg viaalis ja infusioonikotis on külmkapis ning valguse eest kaitstult 24 tundi. Sellele võib järgneda hoidmine infusioonikotis 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Teie arst või apteeker vastutab kasutamata Apexelsini õigel viisil hävitamise eest.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Apexelsin sisaldab

- Toimeaine on paklitakseel.
Iga viaal sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml dispersiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.
- Teine koostisosa on inimalbumiini lahus (mis sisaldab naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-L-trüptofaani), vt lõik 2 “Apexelsin sisaldab naatriumi”.

Kuidas Apexelsin välja näeb ja pakendi sisu

Apexelsin on valge kuni kollane infusioonidispersiooni lüofiliseeritud pulber või paakunud pulber. Apexelsini turustatakse klaasist viaalis, mis sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pakendis on üks viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varssavi
Poola

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Norge

FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

Österreich

IHCS Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 171728861

Polska

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

Portugal

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +351 300505995

România

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Slovenija

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

Slovenská republika

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +42 123325144

Suomi/Finland

FrostPharma AB
Puh/Tel: + 46 8243660

Sverige

FrostPharma AB
Tel: + 46 8243660

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Kasutamise-, käsitlemise- ja hävitamisjuhend**Valmistamine ja ettevaatusabinõud manustamiseks**

Paklitakseel on tsütotoksiline vähiravim ja nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste ühendite puhul tuleb Apexelsini käsitlemisel olla ettevaatlik. Peab kasutama kindaid, prille ja kaitseriietust. Apexelsini dispersiooni sattumisel nahale tuleb nahk kohe ja põhjalikult seebi ja veega puhtaks pesta. Apexelsini

sattumisel limaskestadele tuleb limaskestad kohe rohke veega loputada. Apexelsini peab ette valmistama ja manustama ainult tsütotoksiliste ainete käsitlemise ajal küllaldase väljaõppe saanud personal. Rasedad meditsiinitöötajad ei tohi Apexelsini käsitseda.

Ekstravasatsiooni võimaluse tõttu on ravimi manustamise ajal soovitatav hoolikalt jälgida infusioonikohta võimaliku infiltratsiooni suhtes. Apexelsini infusiooni piiramine 30 minutiga, nagu ette nähtud, vähendab infusiooniga seotud reaktsioonide tõenäosust.

Preparaadi manustamiskõlblikuks muutmine ja manustamine

Apexelsini tuleb manustada kvalifitseeritud onkoloogi järelevalve all tsütotoksiliste ainete manustamisele spetsialiseerunud asutuses.

Apexelsini turustatakse steriilse lüofiliseeritud pulbrina, mis tuleb manustamiskõlblikuks muuta. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml dispersiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena. Apexelsini valmis dispersiooni manustatakse intravenoosselt, kasutades 15 µm filtrit sisaldavat infusioonikomplekti.

Steriilse süstlaga tuleb Apexelsini 100 mg viaali aeglaselt, vähemalt 1 minuti jooksul, süstida 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust.

Lahusti tuleb suunata vastu viaali siseseina. Lahust ei tohi süstida otse pulbrisse, sest see tekitab vahtu.

Pärast vedeliku lisamist peab viaal seisma vähemalt 5 minutit, tagamaks pulbri piisavat niiskumist. Seejärel tuleb viaali õrnalt ja aeglaselt keerata ja/või ümber pöörata vähemalt 2 minutit, kuni kogu pulber on täielikult lahustunud. Vahu tekitamist tuleb vältida. Kui tekib vahtu või klompe, laske dispersioonil vähemalt 15 minutit seista, kuni vaht on alanenud.

Valmistatud dispersioon peab olema piimjas ja homogeenne ning selles ei tohi olla nähtavat sadet. Valmistatud dispersioonis võib tekkida mõningat setet. Kui on näha sadet või setet, tuleb viaali õrnalt tagurpidi pöörata, et tagada dispersiooni täielik taastumine enne manustamist.

Kontrollige viaalis sisalduvat dispersiooni osakeste sisaldumise suhtes. Ärge manustage valmistatud dispersiooni, kui viaalis on näha osakesi.

Tuleb arvutada patsiendile õige ja täpse annuse saamiseks (5 mg/ml dispersiooni) vajaminev kogus ja süstida lahustatud Apexelsini sobiv kogus tühja steriilseesse polüvinüülkloriidist või muust materjalist infusioonikotti.

Määrdeainena silikoonõli sisaldavate meditsiiniseadmete (nt süstalde ja i.v. kottide) kasutamisel Apexelsini lahustamiseks ja manustamiseks võib moodustada valgukiude. Nende kiudude manustamise vältimiseks manustage Apexelsini infusioonikomplektiga, milles on 15 µm filter. 15 µm filtri kasutamine eemaldab kiud, kuid ei muuda lahustatud ravimi füüsikalisi ega keemilisi omadusi.

Väiksema kui 15 µm avaga filtrite kasutamine võib põhjustada filtri ummistumist.

Spetsiaalsete di(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP) vabade lahuseanumate või manustamiskomplektide kasutamine ei ole Apexelsini infusioonidispersioonide valmistamiseks ja manustamiseks vajalik.

Pärast manustamist on soovitatav loputada infusioonisüsteemi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu annuse manustamine.

Mis tahes kasutamata jäänud toode või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Stabiilsus

Apexelsini avamata viaalid on stabiilsed kuni pakendil näidatud kuupäevani, kui viaali hoitakse karbis ja valguse eest kaitstult. Sügavkülmutamine ega jahutamine ravimi stabiilsust ei mõjuta. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni stabiilsus viaalis

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni stabiilsus infusioonikotis

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel 4 tunni jooksul temperatuuril 25 °C, valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja infusioonikottide täitmist kohe ära kasutada, välja arvatud, kui manustamiskõlblikuks muutmise ja infusioonikottide täitmise meetod välistab mikroobidega saastumise ohu.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi kogu säilitusaeg viaalis ja infusioonikotis on külmkapis ning valguse eest kaitstult 24 tundi. Sellele võib järgneda hoidmine infusioonikotis 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.