

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Apexelsin 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, dispersiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampullo sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra dispersiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, dispersiota varten.

Käyttökuntoon saatetun dispersion pH on 6,0–7,5 ja osmolaalisuus 300–360 mOsm/kg.

Kuiva-aine on valkoista tai keltaista lyofilisoitua jauhetta tai kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Apexelsin ainoana lääkkeenä on tarkoitettu metastaattisen rintasyövän hoitoon aikuisilla potilailla, joiden metastaattisen sairauden ensilinjan hoito on epäonnistunut ja joille vakiintunut antrasykliiniä sisältävä hoito ei ole indisoitu (ks. kohta 4.4).

Apexelsin yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuisille potilaille, joilla on metastaattinen haiman adenokarsinoma.

Apexelsin yhdistelmänä karboplatiinin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville aikuisille potilaille, joille mahdollisesti kuratiivinen leikkaus ja/tai sädehoito eivät sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Apexelsin-valmistetta tulee antaa potilaalle ainoastaan pätevän onkologin valvonnassa sytotoksisten aineiden antamiseen erikoistuneessa yksikössä. Sitä ei saa korvata muilla paklitakselin valmistemuodoilla, eikä sitä saa käyttää yhdessä muiden paklitakselivalmistemuotojen kanssa.

Annostus

Rintasyöpä

Suosittelun Apexelsin-annos on 260 mg/m² laskimoon 30 minuutin aikana joka kolmas viikko.

Annostuksen sovittaminen rintasyövän hoidon aikana

Jos potilaalla on ollut voimakas neutropenia (neutrofiilit < 500 solua/mm³ vähintään viikon ajan) tai voimakas sensorinen neuropatia Apexelsin-hoidon aikana, hänen annostaan on pienennettävä siten, että se on seuraavilla hoitajaksoilla 220 mg/m². Voimakkaan neutropenian tai voimakkaan sensorisen neuropatian uusiutumisen jälkeen annosta on pienennettävä lisää siten, että se on 180 mg/m².

Apexelsin-valmistetta ei tule antaa, ennen kuin neutrofiilimäärä on palautunut lukemaan > 1 500 solua/mm³. Asteen 3 sensorisessa neuropatiassa hoito keskeytetään, kunnes

neuropatia on lieventynyt asteeseen 1 tai 2, minkä jälkeen kaikkien seuraavien hoitajaksojen annosta pienennetään.

Haiman adenokarsinooma

Apexelsin-valmisteen suositeltu annos yhdistelmänä gemitabiinin kanssa on 125 mg/m² laskimoon 30 minuutin kestoisena infuusiona kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1,8 ja 15. Samanaikaisesti annettavan gemitabiinin suositeltu annos on 1 000 mg/m² laskimoon 30 minuutin aikana välittömästi Apexelsin-valmisteen annon päätyttyä kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1,8 ja 15.

Annostuksen sovittaminen haiman adenokarsinooman hoidon aikana

Taulukko 1. Annoksen pienentäminen haiman adenokarsinoomaa sairastaville potilaille

Annostaso	Apexelsin-annos (mg/m ²)	Gemitabiiniannos (mg/m ²)
Täysi annos	125	1 000
1. annostason pienentäminen	100	800
2. annostason pienentäminen	75	600
Jos annosta täytyy tämän lisäksi pienentää	Lopeta hoito	Lopeta hoito

Taulukko 2. Annoksen muuttaminen neutropenian ja/tai trombosytopenian yhteydessä hoitosyklin alussa tai sen kuluessa haiman adenokarsinoomaa sairastaville potilaille

Hoito- syklin päivä	Absoluuttinen neutrofiilimäärä (solua/mm ³)		Verihiutalemäärä (solua/mm ³)	Apexelsin- annos	Gemsitabiiniannos
Päivä 1	< 1 500	TAI	< 100 000	Myöhennä annoksia kunnes määrät ovat normalisoituneet	
Päivä 8	≥ 500, mutta < 1 000	TAI	≥ 50 000, mutta < 75 000	Pienennä annoksia 1 annostason verran	
	< 500	TAI	< 50 000	Älä anna annoksia	
Päivä 15: Jos päivän 8 annokset annettiin ilman muutosta:					
Päivä 15	≥ 500, mutta < 1 000	TAI	≥ 50 000, mutta < 75 000	Hoida päivän 8 annostasolla ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Pienennä annoksia 1 annostasolla päivän 8 annoksista	
	< 500	TAI	< 50 000	Älä anna annoksia	
Päivä 15: Jos päivän 8 annoksia pienennettiin:					
Päivä 15	≥ 1 000	JA	≥ 75 000	Palaa päivän 1 annostasoihin ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Hoida samansuuruisilla annoksilla kuin päivänä 8	
	≥ 500, mutta < 1 000	TAI	≥ 50 000, mutta < 75 000	Hoida päivän 8 annostasolla ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Pienennä annoksia 1 annostasolla päivän 8 annoksista	
	< 500	TAI	< 50 000	Älä anna annoksia	

Hoito- syklin päivä	Absoluuttinen neutrofiilimäärä (solua/mm ³)		Verihiutalemäärä (solua/mm ³)	Apexelsin- annos	Gemsitabiiniannos
Päivä 15: Jos päivän 8 annoksia ei annettu:					
Päivä 15	$\geq 1\,000$	JA	$\geq 75\,000$	Palaapäivän 1 annostasoihin ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Pienennä annoksia 1 annostasolla päivän 1 annoksista	
	≥ 500 , mutta < 1 000	TAI	$\geq 50\,000$, mutta < 75 000	Pienennä annosta 1 annostasolla ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Pienennä annoksia 2 annostasolla päivän 1 annoksista	
	< 500	TAI	< 50 000	Älä anna annoksia	

Taulukko 3. Haiman adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden annosmuutokset muiden haattavaikutusten yhteydessä

Haattavaikutus	Apexelsin-annos	Gemsitabiiniannos
Kuumeinen neutropenia: aste 3 tai 4	Älä anna annoksia ennen kuin kuume häviää ja absoluuttinen neutrofiilimäärä $\geq 1\,500$; jatka hoitoa sitten seuraavaksi pienemmällä annostasolla ^a	
Perifeerinen neuropatia: aste 3 tai 4	Älä anna annosta ennen kuin neuropatia korjaantuu $\leq$ asteeseen 1; jatka hoitoa sitten seuraavaksi pienemmällä annostasolla ^a	Hoida samalla annoksella
Ihotoksisuus: aste 2 tai 3	Pienennä seuraavaksi pienempään annostasoon ^a ; lopeta hoito, jos haattavaikutus pitkittyy	
Gastrointestinaalinen toksisuus: asteen 3 mukosiitti tai ripuli	Älä anna annoksia ennen kuin toksisuus korjautuu $\leq$ asteeseen 1; jatka hoitoa sitten seuraavaksi pienemmällä annostasolla ^a	

^aKs. annoksen pienentäminen taulukosta 1

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä:

Suosittelut Apexelsin-annos on 100 mg/m² laskimoon 30 minuutin kestoisena infuusiona kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Suositeltu karboplatiiniannos on AUC = 6 mg•min/ml kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1 siten, että anto aloitetaan heti Apexelsin-valmisteen annon päätyttyä.

Annostuksen sovittaminen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidon aikana:

Apexelsin-valmistetta ei saa antaa hoitosyklin päivänä 1 ennen kuin absoluuttinen neutrofiilimäärä on $\geq 1\,500$ solua/mm³ ja trombosyyttimäärä $\geq 100\,000$ solua/mm³. Kunkin seuraavan viikoittaisen Apexelsin-annoksen yhteydessä potilaan absoluuttisen neutrofiilimäärän on oltava ≥ 500 solua/mm³ ja trombosyyttimäärän $> 50\,000$ solua/mm³ tai muussa tapauksessa annoksen antoa pitää myöhentää, kunnes määrät ovat korjautuneet. Määrien korjaututtua antoa jatketaan seuraavalla viikolla taulukon 4 kriteerien mukaisesti. Seuraavaa annosta saa pienentää vain, jos taulukon 4 kriteerit täyttyvät.

Taulukko 4: Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden annoksen pienentäminen hematologisen toksisuuden yhteydessä

Hematologinen toksisuus	Esiintymis-kerta	Apexelsin-annos (mg/m ²) ¹	Karboplatiiniannos (AUC mg•min/ml) ¹
Pienin ANC-arvo < 500/mm ³ ja neutropeeninen kuume > 38 °C TAI Seuraavan hoitosyklin siirtäminen	Ensimmäinen	75	4,5
	Toinen	50	3,0
myöhempään ajankohtaan pitkittyvän neutropenian vuoksi ² (pienin ANC-arvo < 1 500/mm ³) TAI Pienin ANC-arvo < 500/mm ³ > 1 viikon ajan	Kolmas	Lopeta hoito	
Pienin trombosyyttimäärä < 50 000/mm ³	Ensimmäinen	75	4,5
	Toinen	Lopeta hoito	

¹ Pienennä Apexelsin- ja karboplatiiniannosta samanaikaisesti 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 1. Pienennä sen jälkeen Apexelsin-annosta 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 8 tai 15, ja pienennä karboplatiiniannosta sitä seuraavan hoitosyklin aikana.

² Enintään 7 vuorokautta seuraavan hoitosyklin aikataulun mukaisen päivän 1 annoksen jälkeen.

Asteen 2 tai 3 ihotoksisuuden, asteen 3 ripulin tai asteen 3 mukosiitin ilmaantuessa hoito keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt asteeseen ≤ 1, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen taulukon 5 ohjeiden mukaisesti. Asteen ≥ 3 perifeerisen neuropatian yhteydessä hoito keskeytetään, kunnes neuropatia on lieventynyt asteeseen ≤ 1. Hoitoa voidaan jatkaa seuraavissa hoitosykleissä seuraavaksi pienemmällä annostasolla taulukon 5 ohjeiden mukaisesti. Minkä tahansa muun asteen 3 tai 4 ei-hematologisen toksisuuden yhteydessä hoito keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt asteeseen ≤ 2, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen taulukon 5 ohjeiden mukaisesti.

Taulukko 5: Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden annoksen pienentäminen ei-hematologisen toksisuuden yhteydessä

Ei-hematologinen toksisuus	Esiintymis-kerta	Apexelsin-annos (mg/m ²) ¹	Karboplatiiniannos (AUC mg•min/ml) ¹
Asteen 2 tai 3 ihotoksisuus Asteen 3 ripuli Asteen 3 mukosiitti Asteen ≥ 3 perifeerinen neuropatia Mikä tahansa muu asteen 3 tai 4 ei-hematologinen toksisuus	Ensimmäinen	75	4,5
	Toinen	50	3,0
	Kolmas	Lopeta hoito	
Asteen 4 ihotoksisuus, ripuli tai mukosiitti	Ensimmäinen	Lopeta hoito	

¹ Pienennä Apexelsin- ja karboplatiiniannosta samanaikaisesti 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 1. Pienennä sen jälkeen Apexelsin-annosta 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 8 tai 15, ja pienennä karboplatiiniannosta sitä seuraavan hoitosyklin aikana.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1 – ≤ 1,5 x ULN ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuus [ASAT] ≤ 10 x ULN) annosta ei tarvitse käyttöaiheesta riippumatta muuttaa. Hoida samansuuruisilla annoksilla kuin potilaat, joiden maksan toiminta on normaali.

Metastaattista rintasyöpää sairastaville potilaille ja ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1,5 – ≤ 5 x ULN ja ASAT-arvo ≤ 10 x ULN), suositellaan annoksen

pienentämistä 20 %. Jos potilas sietää hoidon vähintään kahden hoitosyklin ajan, pienennetty annos voidaan suurentaa vähitellen annokseen, jota annetaan potilaille, joiden maksan toiminta on normaali (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Metastaattista haiman adenokarsinoomaa sairastavista potilaista, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole riittävästi tietoa annostussuosituksen antamiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaista, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus on $> 5 \times \text{ULN}$ tai ASAT-arvo $> 10 \times \text{ULN}$, ei ole riittävästi tietoa annostussuosituksen antamiseksi käyttöaiheesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Apexelsin-valmisteen aloitusannosta ei tarvitse säätää, jos potilaalla on lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 90 \text{ ml/min}$). Saatavana on riittämättömästi tietoa, jotta voitaisiin suositella Apexelsin-annoksen säätöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$) (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Vähintään 65-vuotiaille potilaille ei suositella muuta kuin kaikille potilaille yleensäkin suositeltua annoksen pienentämistä.

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita satunnaistetussa tutkimuksessa rintasyövän hoitoon monoterapiana saaneista 229 potilaasta 13 % oli vähintään 65-vuotiaita ja $< 2 \%$ oli vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 65-vuotiailla ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita saaneilla potilailla ei esiintynyt toksisuutta huomattavasti useammin kuin muilla. Tämän jälkeen analysoitiin 981 ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita metastasoituneen rintasyövän hoitoon monoterapiana saaneen potilaan tiedot; näistä potilaista 15 % oli ≥ 65 -vuotiaita ja 2 % oli ≥ 75 -vuotiaita. Analyysi osoitti, että ≥ 65 -vuotiailla potilailla nenäverenvuodon, ripulin, elimistön kuivumistilan, väsymyksen ja perifeerisen ödeeman esiintyvyys oli suurempi.

Niistä haiman adenokarsinoomaa sairastavista, satunnaistettuun tutkimukseen osallistuneista 421 potilaasta, jotka saivat ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa, 41 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 10 % oli vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 75-vuotiailla ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita ja gemsitabiinia saaneilla potilailla vakavat haittavaikutukset ja hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat yleisempiä (ks. kohta 4.4). Vähintään 75-vuotiaat haiman adenokarsinoomaa sairastavat potilaat on tutkittava huolellisesti ennen kuin hoitoa harkitaan (ks. kohta 4.4).

Niistä satunnaistettuun tutkimukseen osallistuneista ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavista 514 potilaasta, jotka saivat ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä karboplatiinin kanssa, 31 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 3,5 % oli vähintään 75-vuotiaita. Myelosuppressiotapahtumat, perifeeriset neuropatiatapahtumat ja artralgia olivat yleisempiä vähintään 65-vuotiailla potilailla kuin alle 65-vuotiailla potilailla. Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien/karboplatiinin käytöstä vähintään 75-vuotiaiden potilaiden hoitoon on vähän kokemusta.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus 125 sellaisen potilaan tiedoista, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, osoittaa, että ≥ 65 -vuotiaille potilaille saattaa kehittyä herkemmin neutropenia ensimmäisen hoitosyklin kuluessa.

Pediatriset potilaat

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Annostuksesta ei voida antaa suosituksia saatavissa olevan tietojen perusteella, jotka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Ei ole asianmukaista käyttää ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita pediatrialle potilaille metastaattisen rintasyövän, haiman adenokarsinooman tai ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon.

Antotapa

Apexelsin on tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Käyttökuntoon saatettu Apexelsin-dispersio annetaan laskimoon infuusiovälineiden avulla käyttämällä 15 µm:n suodatinta. Laskimokatetri suositellaan huuhtelemaan annon jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella, millä varmistetaan, että potilas on saanut koko annoksen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Imetys (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joiden lähtötason neutrofiilimäärä on alle $< 1\,500$ solua/mm³.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Apexelsin on paklitakselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto, jonka farmakologiset ominaisuudet voivat erota olennaisesti paklitakselin muista valmistemuodoista (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Sitä ei saa korvata muilla paklitakselin muodoilla, eikä sitä saa käyttää yhdessä muiden paklitakselimuotojen kanssa.

Yliherkkyys

Harvoin ilmenneitä vaikea-asteisia yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien hyvin harvoin ilmenneitä kuolemaan johtaneita anafylaktisia reaktioita, on raportoitu. Jos yliherkkyysreaktio ilmaantuu, valmisteen käyttö tulee lopettaa välittömästi ja aloittaa oireiden mukainen hoito. Tällaista potilasta ei saa enää hoitaa paklitakselilla.

Hematologia

Luuydinsuppressiota (pääasiassa neutropeniaa) esiintyy usein ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käytettäessä. Neutropenia on annoksesta riippuvainen ja annosta rajoittava toksisuus. Apexelsin-hoidon aikana verenkuvaa on seurattava tiheään. Potilaita ei tule hoitaa uusilla Apexelsin-hoitojaksoilla, ennen kuin neutrofiilit ovat palautuneet tasolle $> 1\,500$ solua/mm³ ja verihiutaleet tasolle $> 100\,000$ solua/mm³ (ks. kohta 4.2).

Neuropatia

Sensorista neuropatiaa esiintyy usein ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käytettäessä, joskin vakavien oireiden kehittyminen on epätavallista. Asteen 1 tai 2 sensorinen neuropatia ei yleensä vaadi annostuksen pienentämistä. Jos potilaalle kehittyy asteen 3 sensorinen neuropatia käytettäessä Apexelsin-valmistetta monoterapiana, hoitoa on siirrettävä, kunnes tauti on lieventynyt asteeseen 1 tai 2. Tämän jälkeen suositellaan annettavaksi pienennetty annos kaikilla seuraavilla Apexelsin-jaksoilla (ks. kohta 4.2). Jos Apexelsin-valmisteen ja gemitabiinin yhdistelmäkäytössä kehittyy asteen 3 tai sitä korkeamman asteen perifeerinen neuropatia, älä anna Apexelsin-valmistetta, mutta jatka gemitabiinihoitoa samalla annoksella. Jatka Apexelsin-hoitoa pienemmällä annoksella, kun perifeerinen neuropatia korjautuu asteeseen 0 tai 1 (ks. kohta 4.2). Jos Apexelsin-valmisteen ja karboplatiinin yhdistelmäkäytössä kehittyy asteen 3 tai sitä korkeamman asteen perifeerinen neuropatia, hoitoa on siirrettävä, kunnes perifeerinen neuropatia on lieventynyt asteeseen 0 tai 1, minkä jälkeen kaikkina seuraavina Apexelsin- ja karboplatiinijaksoina annetaan pienennetty annos (ks. kohta 4.2).

Sepsis

Sepsistä raportoitiin 5 %:lla sekä neutropeniaa sairastavista että sairastamattomista potilaista, jotka saivat Apexelsin-valmistetta yhdistelmänä gemitabiinin kanssa. Perussairautena sairastettavasta haimasyövästä aiheutuneet komplikaatiot, erityisesti sappitietukos tai sappitiestentti, tunnistettiin merkittäviksi edistäviksi tekijöiksi. Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta (neutrofiilimäärästä riippumatta), aloita hoito laajakirjoisilla antibiooteilla. Älä anna kuumeisen neutropenian yhteydessä

Apexelsin-valmistetta ja gemsitabiinia ennen kuin kuume häviää ja absoluuttinen neutrofiilimäärä on $\geq 1\,500$ solua/mm³. Jatka hoitoa sitten pienemmällä annostasolla (ks. kohta 4.2).

Pneumoniitti

Pneumoniittia esiintyi 1 %:lla potilaista, kun ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käytettiin monoterapiana, ja 4 %:lla potilaista, kun Apexelsin-valmistetta käytettiin yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa. Tarkkaile kaikkia potilaita huolellisesti pneumoniitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Kun on varmistettu, että taudin syy ei ole infektio ja taudiksi varmistuu pneumoniitti, lopeta Apexelsin- ja gemsitabiinihoito pysyvästi ja aloita asianmukainen hoito sekä tukitoimenpiteet välittömästi (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Koska paklitakselin toksisuus voi lisääntyä maksan vajaatoiminnan yhteydessä, tulee Apexelsin annostella varovaisesti maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla saattaa olla lisääntynyt toksisten vaikutusten vaara, erityisesti myelosuppressiosta aiheutuva. Tällaisia potilaita tulee tarkkailla tiiviisti vaikean myelosuppression kehittymisen varalta.

Apexelsin-valmistetta ei suositella potilaille, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus on $> 5 \times \text{ULN}$ tai ASAT-arvo on $> 10 \times \text{ULN}$. Apexelsin-valmistetta ei myöskään suositella metastaattisen haiman adenokarsinooman hoitoon, jos potilaalla on kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1,5 \times \text{ULN}$ ja ASAT-arvo $\leq 10 \times \text{ULN}$) (ks. kohta 5.2).

Kardiotoksisuus

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ja vasemman kammion toimintahäiriötä on harvinaisissa tapauksissa raportoitu ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita saavilla potilailla. Useimmat näistä potilaista ovat aiemmin altistuneet kardiotoksisille lääkevalmisteille, kuten antrasykliineille, tai heillä on taustalla sydänsairaus. Siksi lääkärien tulee seurata Apexelsin-valmistetta käyttäviä potilaita tarkasti sydänsairauksien osalta.

Keskushermoston metastaasit

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien tehoa ja turvallisuutta keskushermoston metastaaseista kärsivillä potilailla ei ole tutkittu. Keskushermoston metastaaseja ei yleensä pystytty hallitsemaan hyvin systeemisellä solunsalpaajahoidolla.

Ruoansulatuselimistön oireet

Jos potilaalla esiintyy pahoinvointia, oksentelua ja ripulia Apexelsin-valmisteen ottamisen jälkeen, häntä voi hoitaa normaaleilla pahoinvointi- ja ripulilääkkeillä.

Silmät

Rakkulaista makulaturvotusta on ilmoitettu esiintyneen Apexelsin-hoitoa saaneilla potilailla. Potilaalle on tehtävä nopeasti täydellinen oftalmologinen tutkimus, jos hänen näkönsä heikkenee. Jos rakkulainen makulaturvotus diagnosoidaan, Apexelsin-hoito on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava (ks. kohta 4.8).

Vähintään 75-vuotiaat potilaat

Vähintään 75-vuotiailla potilailla ei ole osoitettu hyötyä Apexelsin-valmisteen ja gemsitabiinin yhdistelmähoidosta verrattuna gemsitabiinimonoterapiaan. Apexelsin-valmistetta ja gemsitabiinia saaneilla hyvin iäkkäillä (vähintään 75-vuotiailla) potilailla vakavien ja hoidon lopettamiseen johtaneiden haittavaikutusten esiintyvyys oli suurempi. Tällaisia haittavaikutuksia olivat esim. hematologinen toksisuus, perifeerinen neuropatia, ruokahalun väheneminen ja elimistön kuivumistila. Apexelsin-valmisteen ja gemsitabiinin yhdistelmähoidon siedettävyyttä vähintään 75-vuotiailla haiman adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla on arvioitava huolellisesti. Erityistä huomiota on kiinnitettävä suorituskyykyyn, muihin samanaikaisiin sairauksiin ja lisääntyneeseen infektoriskiin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Muu

Vaikka tietoja on saatavissa vähän, haiman adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden ei ole osoitettu

selvästi hyötynneen kokonaiseloönjäännin pidentymisen suhteen, jos CA 19-9 -arvot olivat normaalit ennen Apexelsin- ja gemitabiinihoidon aloittamista (ks. kohta 5.1).

Erlotinibia ei saa käyttää samanaikaisesti Apexelsin-valmisteen ja gemitabiinin yhdistelmähoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Paklitakseli metaboloituu osittain sytokromin P450 isoentsyymien CYP2C8 ja CYP3A4 katalysoimana (ks. kohta 5.2). Tämän vuoksi ja koska farmakokineettisiä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, on noudatettava varovaisuutta annettaessa paklitakselia samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään estävän joko CYP2C8- tai CYP3A4-isoentsyymejä (esimerkiksi ketokonatsoli ja muut antifungaaliset imidatsolit, erytromysiini, fluoksetiini, gemfibrotsiili, klopidoogreeli, simetidiini, ritonaviiri, sakvinaaviiri, indinaviiri ja nelfinaviiri), koska suurempi paklitakselialtistus voi lisätä paklitakselin toksisuutta. Paklitakselin antamista samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan joko CYP2C8- tai CYP3A4-isoentsyymejä (esimerkiksi rifampisiini, karbamatsiini, fenitoiini, efavirensi, nevirapiini), ei suositella, koska hoidon teho voi vaarantua pienemmän paklitakselialtistuksen vuoksi.

Paklitakselilla ja gemitabiinilla ei ole yhteistä metaboliareittiä. Paklitakselin puhdistuman määrittää pääasiassa CYP2C8- ja CYP3A4-välitteinen metabolia, jota seuraa erittyminen sapen mukana, kun taas gemitabiini inaktivoituu sytidiinideaminaasin vaikutuksesta, mitä seuraa erittyminen virtsaan. Apexelsin-valmisteen ja gemitabiinin farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu ihmisellä.

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla ja karboplatiinilla tehtiin farmakokineettinen tutkimus ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla. Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien ja karboplatiinin välillä ei esiintynyt kliinisesti oleellisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Apexelsin on tarkoitettu monoterapiana rintasyövän hoitoon, yhdistelmänä gemitabiinin kanssa haiman adenokarsinooman hoitoon tai yhdistelmänä karboplatiinin kanssa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon (ks. kohta 4.1). Apexelsin-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä Apexelsin-hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Apexelsin-valmisteella hoidettavia miespotilaita neuvotaan käyttämään tehokasta ehkäisyä ja välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja kuusi kuukautta sen jälkeen.

Raskaus

Paklitakselin käytöstä ihmisen raskauden aikana on vain vähän tietoa. Paklitakselin epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä vaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Hedelmällisessä iässä olevien naisten on tehtävä raskaudesta ennen Apexelsin-hoidon aloittamista. Raskaana olevien tai riittämättömästi ehkäisyä käyttävien naisten ei pidä käyttää Apexelsin-valmistetta, ellei äidin kliininen tilanne edellytä paklitakselihoitoa.

Imetys

Paklitakseli ja/tai sen metaboliitit erittyivät imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyykö paklitakseli ihmisen rintamaitoon. Apexelsin on vasta-aiheista imetyksen aikana rintalapsille aiheutuvien mahdollisten vakavien haittavaikutusten takia. Imetys on lopetettava hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelit aiheuttivat koiraspuolisissa rotissa hedelmättömyyttä (ks. kohta 5.3). Eläimillä tehtyjen löydösten perusteella miesten ja naisten hedelmällisyys saattaa heikentyä. Miespuolisten potilaiden tulisi kysyä neuvoa sperman tallettamisesta ennen hoitoa, koska Apexelsin-hoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Apexelsin-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Apexelsin saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä (hyvin yleistä) ja huimausta (yleistä), mikä saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Potilaita tulee neuvoa pidättäytymään autonajosta ja koneiden käytöstä, jos he kokevat väsymystä tai huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät kliinisesti merkitsevät ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat olleet neutropenia, perifeerinen neuropatia, artralgia/myalgia ja maha-suolikanavan häiriöt.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 6 luetellaan haittavaikutukset, jotka liittyvät ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleihin monoterapiana millä tahansa annoksella mihin tahansa käyttöaiheeseen kliinisten tutkimusten aikana (N = 789), ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien käyttöön yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa haiman adenokarsinooman hoitoon faasin III kliinisessä tutkimuksessa (N = 421), ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien käyttöön yhdistelmänä karboplatiinin kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon faasin III kliinisessä tutkimuksessa (N = 514) ja markkinoille tulon jälkeiseen käyttöön.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6. Haittavaikutukset, jotka on raportoitu käytettäessä ihmisseerumin albumiini-paklitakseli-nanopartikkeleita

	Monoterapia (N = 789)	Yhdistelmähoito gemsitabiinin kanssa (N = 421)	Yhdistelmähoito karboplatiinin kanssa (N = 514)
Infektiot			
<i>Yleinen:</i>	Infektio, virtsatieinfektio, follikuliitti, ylähengitystieinfektio, kandidiaasi, sinuiitti	Sepsis, keuhkokuume, suusammas	Keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio
<i>Melko harvinainen:</i>	Sepsis ¹ , neutropeeninen sepsis ¹ , keuhkokuume, suusammas, nasofaryngiitti, selluliitti, yskänrokko, virusinfektio, vyöruusu, sieni-infektio, katetriin liittyvä infektio, injektio paikan infektio		Sepsis, suusammas
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			
<i>Melko harvinainen:</i>	Tuumorinekroosi, metastaasikipu		
Veri ja imukudos			
<i>Hyvin yleinen:</i>	Luuydinsuppressio, neutropenia, trombosytopenia, anemia, leukopenia, lymfopenia	Neutropenia, trombosytopenia, anemia	Neutropenia ³ , trombosytopenia ³ , anemia ³ , leukopenia ³
<i>Yleinen:</i>	Kuumeinen neutropenia	Pansytopenia	Kuumeinen neutropenia, lymfopenia
<i>Melko harvinainen:</i>		Tromboottinen trombosytopeeninen purppura	Pansytopenia
<i>Harvinainen:</i>	Pansytopenia		
Immuunijärjestelmä			
<i>Melko harvinainen:</i>	Yliherkkyys		Lääkeyliherkkyys, yliherkkyys
<i>Harvinainen:</i>	Vaikea yliherkkyys ¹		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
<i>Hyvin yleinen:</i>	Anoreksia	Kuivumistila, vähentynyt ruokahalu, hypokalemia	Vähentynyt ruokahalu
<i>Yleinen:</i>	Kuivumistila, vähentynyt ruokahalu, hypokalemia		Kuivumistila
<i>Melko harvinainen:</i>	Hypofosfatemia, nesteretentio, hypoalbuminemia, polydipsia, hyperglykemia, hypokalsemia, hypoglykemia, hyponatremia		
<i>Tuntematon:</i>	Tuumorilyysioireyhtymä ¹		

	Monoterapia (N = 789)	Yhdistelmähoito gemsitabiinin kanssa (N = 421)	Yhdistelmähoito karboplatiinin kanssa (N = 514)
Psyykkiset häiriöt			
<i>Hyvin yleinen:</i>		Depressio, unettomuus	
<i>Yleinen:</i>	Depressio, unettomuus, ahdistuneisuus	Ahdistuneisuus	Unettomuus
<i>Melko harvinainen:</i>	Rauhattomuus		
Hermosto			
<i>Hyvin yleinen:</i>	Perifeerinen neuropatia, neuropatia, hypestesia, parestesia	Perifeerinen neuropatia, huimaus, päänsärky, makuhäiriö	Perifeerinen neuropatia
<i>Yleinen:</i>	Perifeerinen sensorinen neuropatia, huimaus, perifeerinen motorinen neuropatia, ataksia, päänsärky, sensorinen häiriö, uneliaisuus, makuhäiriö		Huimaus, päänsärky, makuhäiriö
<i>Melko harvinainen:</i>	Polyneuropatia, arefleksia, pyörtyminen, asentohuimaus, dyskinesia, hyporefleksia, neuralgia, neuropaattinen kipu, vapina, tunnottomuus	Kasvohermoalva us	
<i>Tuntematon:</i>	Aivohermoalvaus useita ¹		
Silmät			
<i>Yleinen:</i>	Hämärtynyt näkö, lisääntynyt lakrimaatio, kuivasilmäisyys, kyynelvajauksesta johtuva sarveis- ja sidekalvontulehdus,	Lisääntynyt lakrimaatio	Hämärtynyt näkö
<i>Melko harvinainen:</i>	Näöntarkkuuden heikkeneminen, epänormaali näkö, silmä-ärsytys, silmäkipu, sidekalvotulehdus, näköhäiriöt, silmän kutina, sarveiskalvotulehdus	Rakkulainen makulaturvotus	
<i>Harvinainen:</i>	Rakkulainen makulaturvotus ¹		
Kuulo ja tasapainoelin			
<i>Yleinen:</i>	Huimaus		
<i>Melko harvinainen:</i>	Tinnitus, korvakipu		
Sydän			
<i>Yleinen:</i>	Rytmihäiriö, takykardia, supraventrikulaarinen takykardia	Sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, takykardia	
<i>Harvinainen:</i>	Sydänpysähdys, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö, eteiskammiokatkos ¹ , bradykardia		

	Monoterapia (N = 789)	Yhdistelmähoito gemsitabiinin kanssa (N = 421)	Yhdistelmähoito karboplatiinin kanssa (N = 514)
Verisuonisto			
<i>Yleinen:</i>	Korkea verenpaine, immunesteturvotus, punastuminen, kuumat aallot	Matala verenpaine, korkea	Matala verenpaine, korkea verenpaine
<i>Melko harvinainen:</i>	Matala verenpaine, ortostaattinen matala verenpaine, perifeerinen kylmyys	Punastuminen	Punastuminen
<i>Harvinainen:</i>	Tromboosi		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
<i>Hyvin yleinen:</i>		Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä	Hengenahdistus
<i>Yleinen:</i>	Interstitiaalinen pneumoniitti ² , hengenahdistus, nenäverenvuoto, nielun ja kurkunpään kipu, yskä, nuha, nenän vuotaminen	Pneumoniitti, nenän tukkoisuus	Veriyskä, nenäverenvuoto, yskä
<i>Melko harvinainen:</i>	Keuhkoveritulppa, keuhkotromboembolia, pleuraeffuusio, rasitushengenahdistus, sivuonteloiden limakalvoturvotus, hiljentyneet hengityssänet, limainen yskä, allerginen nuha, käheys, nenän tukkoisuus, nenän kuivuus, hengityksen vinkuminen	Kurkun kuivuus, nenän kuivuus	Pneumoniitti
<i>Tuntematon:</i>	Äänihuulipareesi ¹		
Ruoansulatuselimistö			
<i>Hyvin yleinen:</i>	Ripuli, oksentelu, huonovointisuus, ummetus, stomatiitti	Ripuli, oksentelu, huonovointisuus, ummetus, vatsakipu, ylävatsan kipu	Ripuli, oksentelu, huonovointisuus, ummetus
<i>Yleinen:</i>	Gastroesofageaalinen refluksisairaus, dyspepsia, vatsakipu, vatsan pingottuminen, ylävatsakipu, oraalinen hypestesia	Suolitukos, koliitti, stomatiitti, suun kuivuus	Stomatiitti, dyspepsia, dysfagia, vatsakipu
<i>Melko harvinainen:</i>	Peräsuoliverenvuoto, dysfagia, ilmavaivat, kielikipu, suun kuivuus, ikenien kipu, löysä uloste, esofagiitti, alavatsan kipu, suuhaavat, suukipu		
Maksa ja sappi			
<i>Yleinen:</i>		Kolangiitti	Hyperbilirubinemia
<i>Melko harvinainen:</i>	Hepatomegalia		

	Monoterapia (N = 789)	Yhdistelmähoito gemsitabiinin kanssa (N = 421)	Yhdistelmähoito karboplatiinin kanssa (N = 514)
Iho ja ihonalainen kudος			
<i>Hyvin yleinen:</i>	Karvakato, ihottuma	Karvakato, ihottuma	Karvakato, ihottuma
<i>Yleinen:</i>	Kutina, kuivaihoisuus, kynsimuutokset, eryteema, kynsien värjäntyminen, ihon hyperpigmentaatio, kynsien irtoaminen, kynsien muutokset	Kutina, kuivaihoisuus, kynsimuutokset	Kutina, kynsimuutokset
<i>Melko harvinainen:</i>	Valoherkkyysreaktiot, urtikaria, ihokipu, yleinen kutina, kutiava ihottuma, ihohäiriöt, pigmentaatiohäiriö, hyperhidroosi, onykomadeesi, erytematoottinen ihottuma, yleisihottuma, dermatiitti, yöhikoilu, makulo- papulaarinen ihottuma, valkopälvisyys, hypotrikoosi, kynsipedin arkuus, kynsimuutokset, makulaarinen ihottuma, näppyläinen ihottuma, iholeesio, kasvojen turvotus		Ihon hilseily, allerginen dermatiitti, urtikaria
<i>Erittäin harvinainen:</i>	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ¹ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹		
<i>Tuntematon:</i>	Käsi-jalkaoireyhtymä ^{1, 4} , skleroderma ¹		
Luusto, lihakset ja sidekudos			
<i>Hyvin yleinen:</i>	Artralgia, myalgia	Artralgia, myalgia, raajakipu	Artralgia, myalgia
<i>Yleinen:</i>	Selkäkipu, raajakipu, luukipu, lihaskouristukset, jäsenkipu	Lihashyökkös, luukipu	Selkäkipu, raajakipu, muskuloskeetaalin en kipu
<i>Melko harvinainen:</i>	Rintakehäkipu, lihashyökkös, niskakipu, nivuskipu, lihaskouristukset, muskuloskeetaalinen kipu, kylkikipu, raajavaivat, lihashyökkös		
Munuaiset ja virtsatiet			
<i>Yleinen:</i>		Akuutti munuaisten vajaatoiminta	
<i>Melko harvinainen:</i>	Hematuria, dysuria, pollakisuria, nokturia, runsasvirtsaisuus, virtsan karkailu	Hemolyyttis- ureeminen oireyhtymä	

	Monoterapia (N = 789)	Yhdistelmähoito gemsitabiinin kanssa (N = 421)	Yhdistelmähoito karboplatiinin kanssa (N = 514)
Sukupuolielimet ja rinnat			
<i>Melko harvinainen:</i>	Rintakipu		
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat			
<i>Hyvin yleinen:</i>	Väsymys, astenia, pyreksia	Väsymys, astenia, pyreksia, perifeerinen ödeema, vilunpuistatukset	Väsymys, astenia, perifeerinen ödeema
<i>Yleinen:</i>	Huonovointisuus, heikkous, perifeerinen ödeema, limakalvotulehdus, kipu, vilunpuistatukset, ödeema, alentunut suorituskyky, rintakipu, influenssan tapainen sairaus, hyperpyreksia	Injektiopaikan reaktiot	Pyreksia, rintakipu
<i>Melko harvinainen:</i>	Rintavaivat, kävelyhäiriöt, turvotus, injektiopaikan reaktiot		Limakalvotulehdus, infuusiopaikan ekstrasasaatio, infuusiopaikan tulehdus, infuusiopaikan ihottuma
<i>Harvinainen:</i>	Ekstrasasaatio		
Tutkimukset			
<i>Hyvin yleinen:</i>		Painon lasku, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi	
<i>Yleinen:</i>	Painon lasku, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi, lisääntynyt aspartaattiaminotransferaasi, alentunut hematokriitti, alentunut veren punasolumäärä, kehon lämpötilan nousu, lisääntynyt gammaglutamyylitransferaasi, lisääntynyt veren alkaliinifosfataasi	Lisääntynyt aspartaattiaminotransferaasi, kohonnut veren bilirubiiniarvo, kohonnut veren kreatiniini	Painon lasku, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi, lisääntynyt aspartaattiaminotransferaasi, lisääntynyt veren alkaliinifosfataasi
<i>Melko harvinainen:</i>	Kohonnut verenpaine, painonnousu, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasi, kohonnut veren kreatiniinitaso, kohonnut veren glukoositaso, kohonnut veren fosforitaso, laskenut veren kaliumtaso, kohonnut		

	Monoterapia (N = 789)	Yhdistelmähoito gemsitabiinin kanssa (N = 421)	Yhdistelmähoito karboplatiinin kanssa (N = 514)
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
<i>Melko harvinainen:</i>	Ruhjevamma		
<i>Harvinainen:</i>	Säteilyreaktion uusiutuminen (radiation recall), säteilypneumoniitti		

¹ Kuten ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana on raportoitu.

² Pneumoniitin esiintymistiheys on laskettu 1 310 potilaan yhdistetyistä tiedoista kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaille annettiin ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita monoterapiana rintasyövän hoitoon ja muihin käyttöaiheisiin.

³ Perustuu laboratorioarviointeihin: myelosuppression enimmäisaste (hoidettu väestö).

⁴ Joillain potilailla, jotka ovat aiemmin altistuneet kapesitabiinille.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tämä kohta sisältää yleisimmät ja kliinisesti merkitykselliset ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoidoon liittyvät haittavaikutukset

Haittavaikutuksia arvioitiin 229:llä metastaattista rintasyöpää sairastavalla potilaalla, joille annettiin keskeisessä faasin III kliinisessä tutkimuksessa 260 mg/m² ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita kolmen viikon välein (ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelimonoterapia).

Haittavaikutuksia arvioitiin 421:llä metastaattista haimasyöpää sairastavalla potilaalla, jotka saivat ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa (125 mg/m² ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä gemsitabiiniannosten 1 000 mg/m² kanssa kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15) ja 402 potilaalla, jotka saivat gemsitabiinia monoterapiana ensilinjan systeemisenä hoitona metastaattiseen haiman adenokarsinoomaan (ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelit/gemsitabiini).

Haittavaikutuksia arvioitiin 514:llä ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavalla potilaalla, joita hoidettiin ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla yhdistelmänä karboplatiinin kanssa (100 mg/m² ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15 yhdistelmänä kunkin hoitosyklin päivänä 1 annetun karboplatiinin kanssa) faasin III satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelit/karboplatiini). Potilaiden raportoimaa taksaanin aiheuttamaa toksisuutta arvioitiin käyttämällä taksaaneja koskevan FACT-kyselyn (Functional Assessment of Cancer Therapy - Taxane) neljää ala-asteikkoa. Toistuvien mittausten analyysissä ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien ja karboplatiinin tulokset olivat paremmat kolmessa ala-asteikossa neljästä (perifeerinen neuropatia, käsien/jalkojen kipu ja kuulo) ($p \leq 0,002$). Neljännessä asteikossa (ödeema) hoitoryhmien välillä ei ollut eroa.

Infektiot

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelit/gemsitabiini

Sepsistä raportoitiin 5 %:lla sekä neutropeniaa sairastavista että sairastamattomista potilaista, jotka saivat ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa haiman adenokarsinoomaa koskevan tutkimuksen aikana. 22 tapauksesta, joissa sepsistä raportoitiin ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien ja gemsitabiinin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla, 5 johti kuolemaan. Perussairautena sairastettavasta haimasyövästä aiheutuneet komplikaatiot, erityisesti sappitietukos tai sappitiententti, tunnistettiin merkittäviksi edistäviksi tekijöiksi. Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta (neutrofiilimäärästä riippumatta), aloita hoito laajakirjoisilla antibiooteilla. Älä anna kuumaisen neutropenian yhteydessä ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita ja gemsitabiinia ennen kuin kuume häviää ja absoluuttinen neutrofiilimäärä on $\geq 1\,500$ solua/mm³. Jatka hoitoa sitten pienemmällä annostasolla (ks. kohta 4.2).

Veri ja imukudos

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelimonoterapia – metastaatinen rintasyöpä

Neutropenia oli merkittävin hematologinen haittavaikutus potilailla, joilla oli metastaatinen rintasyöpä (raportoitu 79 %:lla potilaista). Se oli nopeasti korjaantuva ja annoksesta riippuvainen. Leukopeniaa raportoitiin 71 %:lla potilaista. Asteen 4 neutropeniaa (< 500 solua/mm³) esiintyi 9 %:lla potilaista, joita oli hoidettu ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla. Kuumeista neutropeniaa esiintyi neljällä ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käyttäneellä potilaalla. Anemiaa (Hb < 100 g/l) havaittiin 46 %:lla ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käyttäneistä potilaista, ja anemia oli kolmessa tapauksessa vaikea (Hb < 80 g/l). Lymfopeniaa esiintyi 45 %:lla potilaista.

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelit/gemsitabiini

Taulukossa 7 on esitetty laboratoriotutkimuksissa havaittujen hematologisten poikkeavuuksien esiintyvyys ja vaikeusaste potilailla, joita hoidettiin ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien ja gemsitabiinin yhdistelmällä tai pelkästään gemsitabiinilla.

Taulukko 7. Laboratoriotutkimuksissa havaitut hematologiset poikkeavuudet haiman adenokarsinoomaa koskevassa tutkimuksessa

	Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelit (125 mg/m ²) / gemsitabiini		Gemsitabiini	
	Aste 1–4 (%)	Aste 3–4 (%)	Aste 1–4 (%)	Aste 3–4 (%)
Anemia ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenia ^{a,b}	73	38	58	27
Trombosytopenia ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 potilasta, jotka arvioitiin ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-/gemsitabiinihoitoa saaneessa ryhmässä

^b 388 potilasta, jotka arvioitiin gemsitabiinihoitoa saaneessa ryhmässä

^c 404 potilasta, jotka arvioitiin ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-/gemsitabiinihoitoa saaneessa ryhmässä

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelit/karboplatiini

Anemiaa ja trombosytopeniaa raportoitiin yleisemmin ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli- ja karboplatiiniyryhmässä kuin Taxol- ja karboplatiiniyryhmässä (54 % vs. 28 % ja 45 % vs. 27 %).

Hermosto

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelimonoterapia – metastaatinen rintasyöpä

Neurotoksisuuden esiintymistiheys ja vaikeusaste olivat ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita saaneilla potilailla yleensä annoksesta riippuvaisia. Perifeerinen neuropatia (useimmiten asteen 1 tai 2 sensorinen neuropatia) havaittiin 68 %:lla potilaista, joita oli hoidettu ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla, ja näistä 10 %:lla oli asteen 3 neuropatiaa. Yhtään asteen 4 neuropatiatapausta ei ollut.

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelit/gemsitabiini

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoitoa yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa saaneilla potilailla mediaaniaika asteen 3 perifeerisen neuropatian ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 140 vuorokautta. Mediaaniaika siihen, että tila parani vähintään 1 asteen, oli 21 vuorokautta, ja mediaaniaika siihen, että tila parani asteen 3 perifeerisestä neuropatiasta asteeseen 0 tai 1, oli 29 vuorokautta. Niistä potilaista, joiden hoito keskeytettiin perifeerisen neuropatian vuoksi, 44 % (31/70 potilasta) kykeni jatkamaan ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoitoa pienemmällä annoksella. Yhdelläkään ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa saaneella potilaalla ei ollut asteen 4 perifeeristä neuropatiaa.

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelit/karboplatiini

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoidon yhdistelmänä karboplatiinin kanssa saaneilla ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla ajan mediaani hoitoon liittyvän asteen 3 perifeerisen neuropatian ensimmäiseen ilmaantumiskertaan oli 121 vuorokautta. Ajan mediaani siihen, että hoitoon liittyvä asteen 3 perifeerinen neuropatia parani asteeseen 1, oli 38 vuorokautta. Yhdelläkään ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä karboplatiinin kanssa saaneista potilaista ei esiintynyt asteen 4 perifeeristä neuropatiaa.

Silmät

Rakkalaisesta makulaturvotuksesta johtuvaa näöntarkkuuden heikkenemistä on raportoitu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa harvoin ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelit/gemsitabiini

Pneumoniittia on raportoitu 4 %:lla potilaista, kun ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käytettiin yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa. Niistä 17 pneumoniittitapauksesta, jotka ilmoitettiin ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa saaneilla potilailla, kaksi johti potilaan kuolemaan. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti pneumoniitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Kun on varmistettu, että taudin syy ei ole infektio ja taudiksi varmistuu pneumoniitti, lopeta ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli- ja gemsitabiinihoito pysyvästi ja aloita asianmukainen hoito sekä tukitoimenpiteet välittömästi (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuselimistö

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelimonoterapia – metastaattinen rintasyöpä
Pahoinvointia esiintyi 29 %:lla ja ripulia 25 %:lla potilaista.

Iho ja ihonalainen kudokset

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelimonoterapia – metastaattinen rintasyöpä

Alopesiaa havaittiin > 80 %:lla potilaista, joita oli hoidettu ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla. Suurin osa alopesiatapauksista esiintyi alle yhden kuukauden kuluessa ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoidon aloittamisesta. Suurimmalla osalla potilaista, joilla alopesiaa esiintyy, on odotettavissa merkittävää, yli 50 %:n, hiustenlähtöä.

Luusto, lihakset ja sidekudokset

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelimonoterapia – metastaattinen rintasyöpä

Nivelkipua esiintyi 32 %:lla potilaista, joita oli hoidettu ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla, ja 6 %:lla tapauksista nivelkipu oli vaikea-asteista. Lihaskipua esiintyi 24 %:lla potilaista, joita oli hoidettu ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla, ja 7 %:ssa tapauksista lihaskipu oli vaikea-asteista. Oireet olivat yleensä ohimeneviä. Tyypillisesti niitä esiintyi kolmena päivänä ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoidon jälkeen, ja ne hävisivät viikon sisällä.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelimonoterapia – metastaattinen rintasyöpä
Asteniaa/väsymystä raportoitiin 40 %:lla potilaista.

Pediatriset potilaat

Tutkimus koostui 106 potilaasta, joista 104 oli pediatria potilaita (ikä 6 kk – 17 vuotta) (katso kohta 5.1). Kaikilla potilailla havaittiin vähintään yksi haittavaikutus. Yleisimpiä ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat neutropenia, anemia, leukopenia ja pyreksia. Useammalla kuin kahdella potilaalla ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia olivat pyreksia, selkäkipu, perifeerinen ödeema ja oksentelu. Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla hoidetuilla potilailla ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä signaaleja tässä kooltaan rajallisessa pediatrien potilaiden ryhmässä. Lääkkeen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisväestöllä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Paklitakselin yliannostukseen ei tunneta vasta-ainetta. Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla tiiviisti. Hoito tulee kohdistaa eniten odotettavissa oleviin toksisiin vaikutuksiin eli luuydinsuppressioon, mukosiittiin ja perifeeriseen neuropatiaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, kasvialkaloidit ja muut luonnontuotteet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD01

Vaikutusmekanismi

Paklitakseli on antimikrotubulusaine, joka edistää mikrotubulusten yhdistymistä tubuliinidimeereistä ja stabiloi mikrotubulusia estämällä depolymerisaatiota. Tämä stabiloituminen estää mikrotubulusverkoston normaalin dynaamisen uudelleenjärjestymisen, mikä on olennaista solujen elintärkeissä interfaasi- ja mitoositoiminnoissa. Lisäksi paklitakseli aiheuttaa epänormaalien mikrotubulusryhmien tai ”-kimppujen” muodostumista koko solusyklin ajan ja useiden mikrotubulushaarojen syntymistä mitoosin aikana.

Apexelsin sisältää ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita kooltaan noin 130 nm, joissa paklitakseli esiintyy kiteytymättömässä, rakenteettomassa muodossa. Annettaessa laskimoon nanopartikkelit hajoavat nopeasti liukeneviksi albumiiniin sidotuiksi paklitakseliyhdisteiksi kooltaan noin 10 nm. Albumiinin tiedetään toimivan välittäjänä plasmaosien endoteelisessa kaveolaarisessa transsytoosissa, ja *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että Apexelsin-valmisteen sisältämä albumiini lisää paklitakselin kulkeutumista endoteelisolujen läpi. On oletettu, että tässä lisääntyneessä kaveolaarisessa transendoteelikulkeutumisessa välittäjänä on gp-60-albumiinireseptori ja että paklitakselin lisääntynyt kerääntyminen tuumorin alueella johtuu albumiiniin sidotusta SPARC- proteiinista (secreted protein acidic rich in cysteine).

Kliininen teho ja turvallisuus

Rintasyöpä

Kahdessa yhden hoitoryhmän avoimessa tutkimuksessa kerätyt tiedot 106 potilaasta sekä satunnaistetussa faasin III vertailevassa tutkimuksessa saadut tiedot 454 potilaasta tukevat ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien käyttöä metastaattisessa rintasyövässä. Tämä tutkimustieto esitetään seuraavassa:

Yhden hoitohaaran avoimet tutkimukset

Yhdessä tutkimuksessa ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita annettiin 175 mg/m² suuruisena annoksena 30 minuutin infuusiona 43 potilaalle, joilla oli metastaattinen rintasyöpä. Toisessa tutkimuksessa käytettiin 300 mg/m² annostusta 30 minuutin infuusiona 63 potilaalle, jotka sairastivat metastaattista rintasyöpää. Potilaita hoidettiin ilman steroidiesilääkitystä tai suunniteltua G-CSF-tukea. Hoitojaksojen väli oli kolme viikkoa. Vasteluvut olivat kaikilla potilailla 39,5 % (95 % CI: 24,9 % – 54,2 %) ensimmäisessä ryhmässä ja 47,6 % (95 % CI: 35,3 % – 60,0 %) toisessa ryhmässä. Taudin etenemisajan mediaani oli 5,3 kuukautta (175 mg/m²; 95 % luottamusväli: 4,6–6,2 kuukautta) ja 6,1 kuukautta (300 mg/m²; 95 % luottamusväli: 4,2–9,8 kuukautta).

Satunnaistettu vertaileva tutkimus

Tämä monikeskustutkimus toteutettiin potilailla, joilla oli metastaatinen rintasyöpä ja joille annettiin joka kolmas viikko paklitakseli ainoana lääkkeenä, joko liuotinpohjaisena paklitakselina 175 mg/m² annoksella kolmen tunnin infuusiona, jolloin annettiin esilääkitystä yliherkkyyssreaktioiden estoon (N = 225), tai ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita 260 mg/m² annoksena 30 minuutin infuusiona ilman esilääkitystä (N = 229).

Potilaista 64 %:lla oli tutkimuksen alkaessa heikentynyt suorituskky (ECOG 1 tai 2); 79 %:lla oli viskeraalisia metastaaseja ja 76 %:lla oli > 3 metastaasin esiintymispaikkaa. Potilaista 14 % ei ollut saanut aikaisemmin solunsalpaajahoitoa, 27 % oli saanut solunsalpaajahoitoa vain liitännäishoitona, 40 % vain metastaattisten yhteydessä ja 19 % sekä metastaaseihin että liitännäishoitona. Potilaista 59 % sai tutkimuslääkettä toisen linjan hoitona tai myöhemmin kuin toisen linjan hoitona. Potilaista 77 % oli saanut aikaisemmin antrasykliinejä.

Kokonaisvaste (ORR) ja aika taudin etenemiseen sekä aika ilman taudin etenemistä potilailla (PFS), jotka saivat myöhempää kuin ensilinjan hoitoa, esitetään seuraavassa.

Taulukko 8. Kokonaisvaste, taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani ja aika ilman taudin etenemistä tutkijan arvioimana

Tehomuuttuja	Ihmisseerumin albumiini– paklitakseli- nanopartikkelit (260 mg/m²)	Liuotinpohjainen paklitakseli (175 mg/m²)	p-arvo
<i>Vasteluku [95 % CI] (%)</i>			
Myöhempi kuin ensilinjan hoito	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani [95 % CI] (viikkoina)</i>			
Myöhempi kuin ensilinjan hoito	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Ilman taudin etenemistä kuluneen ajan mediaani [95 % luottamusväli] (viikkoina)</i>			
Myöhempi kuin ensilinjan hoito	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Eloojääminen [95 % CI] (viikkoina)</i>			
Myöhempi kuin ensilinjan hoito	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Tämä tieto perustuu kliinisen tutkimuksen raporttiin: CA012-0. Liite päivätty lopullisena (23.3.2005)

^a Khi-neliötesti

^b Log-rank-testi

Kaksisataakaksikymmentäyhdeksän potilasta, jotka saivat ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoidon satunnaistetussa, vertailevassa kliinisessä kokeessa, arvioitiin turvallisuuden osalta. Paklitakselin neurotoksisuus arvioitiin yhden asteen parantumisen perusteella potilailla, joilla ilmeni 3. asteen perifeeristä neuropatiaa hoidon aikana. Perifeerisen neuropatian luonnollista normalisoitumista lähtötasolle ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien kumulatiivisen toksisuuden vuoksi > 6 hoitokuurin jälkeen ei arvioitu ja on edelleen selvittämättä.

Haiman adenokarsinooma

Monikansallinen, satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, johon osallistui 861 potilasta, tehtiin ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien/gemsitabiinin yhdistelmäkäytön vertaamiseksi gemsitabiinimonoterapiaan ensilinjan hoitona potilaille, joilla oli metastaatinen haiman adenokarsinooma. Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita annettiin potilaille (N = 431) 30–40 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon annoksella 125 mg/m², jonka jälkeen annettiin gemsitabiinia 30–40 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon annoksella 1 000 mg/m² kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Vertailuryhmässä potilaille (N = 430)

annettiin gemitabiini- ja irinotekaniinimonoterapiaa suositetun annoksen ja hoito-ohjelman mukaisesti. Hoitoa annettiin niin kauan kunnes sairaus eteni tai kehittyi haittaavaa toksisuutta. Niistä haiman adenokarsinoomaa sairastavista 431 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmähoitona gemitabiinin kanssa, suurin osa (93 %) oli valkoihoisia, 4 % oli mustaihoisia ja 2 % oli aasialaisia. Kuudellatoista prosentilla (16 %) Karnofskyn suorituskykypisteet (KPS) olivat 100; 42 %:lla KPS oli 90, 35 %:lla KPS oli 80, 7 %:lla KPS oli 70 ja alle 1 %:lla potilaista KPS oli alle 70. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli suuri kardiovaskulaarinen riski, aikaisempi perifeerinen valtimosairaus ja/tai sidekudossairauksia ja/tai interstitiaalinen keuhkosairaus.

Potilaiden hoitoajan mediaani oli ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-/gemitabiiniryhmässä 3,9 kuukautta ja gemitabiiniryhmässä 2,8 kuukautta. Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-/gemitabiiniryhmän potilaista 32 % verrattuna 15 %:iin gemitabiiniryhmän potilaista sai hoitoa vähintään 6 kuukauden ajan. Hoitoa saaneissa potilasjoukossa gemitabiinin suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-/gemitabiiniryhmässä 75 % ja gemitabiiniryhmässä 85 %. Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-/gemitabiiniryhmän suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli 81 %. Gemitabiinin suurempi kumulatiivinen mediaaniannos annettiin ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-/gemitabiiniryhmässä (11 400 mg/m²) verrattuna gemitabiiniryhmään (9 000 mg/m²).

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiseloönjäänti (OS). Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat aika ilman taudin etenemistä (PFS) ja kokonaisvaste (ORR), joista kumpikin arvioitiin riippumattoman, keskitetyn, sokkoutetun radiologisen tarkistuksen avulla käyttämällä RECIST-ohjeistoa (versio 1.0).

Taulukko 9. Tehon tulokset haiman adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdystä satunnaistetusta tutkimuksesta (hoitoaikkeen mukainen (ITT) potilasjoukko)

	Ihmisseerumin albumiini– paklitakseli-nanopartikkelit (125 mg/m²) / gemitabiini	Gemitabiini (N = 430)
Kokonaiseloönjäänti		
Kuolleiden lukumäärä (%)	333 (77)	359 (83)
Kokonaiseloönjäännin mediaani kuukausina (95 % CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
Riskisuhde (HR) _{A+G/G} (95 % CI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-arvo ^b	< 0,0001	
Eloönjääntiluku % (95 %)		
1 vuoden kuluttua	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
2 vuoden kuluttua	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
Kokonaiseloönjäännin 75. persentiili (kk)	14,8	11,4
Aika ilman taudin etenemistä (PFS)		
Kuolema tai taudin eteneminen, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediaaniaika ilman taudin etenemistä kuukausina (95 % CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
Riskisuhde (HR) _{A+G/G} (95 % CI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P-arvo ^b	< 0,0001	

	Ihmisseerumin albumiini– paklitakseli-nanopartikkelit (125 mg/m ²) / gemitabiini	Gemitabiini (N = 430)
Kokonaisvaste		
Varmistettu täydellinen tai osittainen kokonaisvaste, n (%)	99 (23)	31 (7)
95 % CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G} /p _G (95 % CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-arvo (khi-neliötesti)	< 0,0001	

CI = luottamusväli, HRA+G/G = Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien

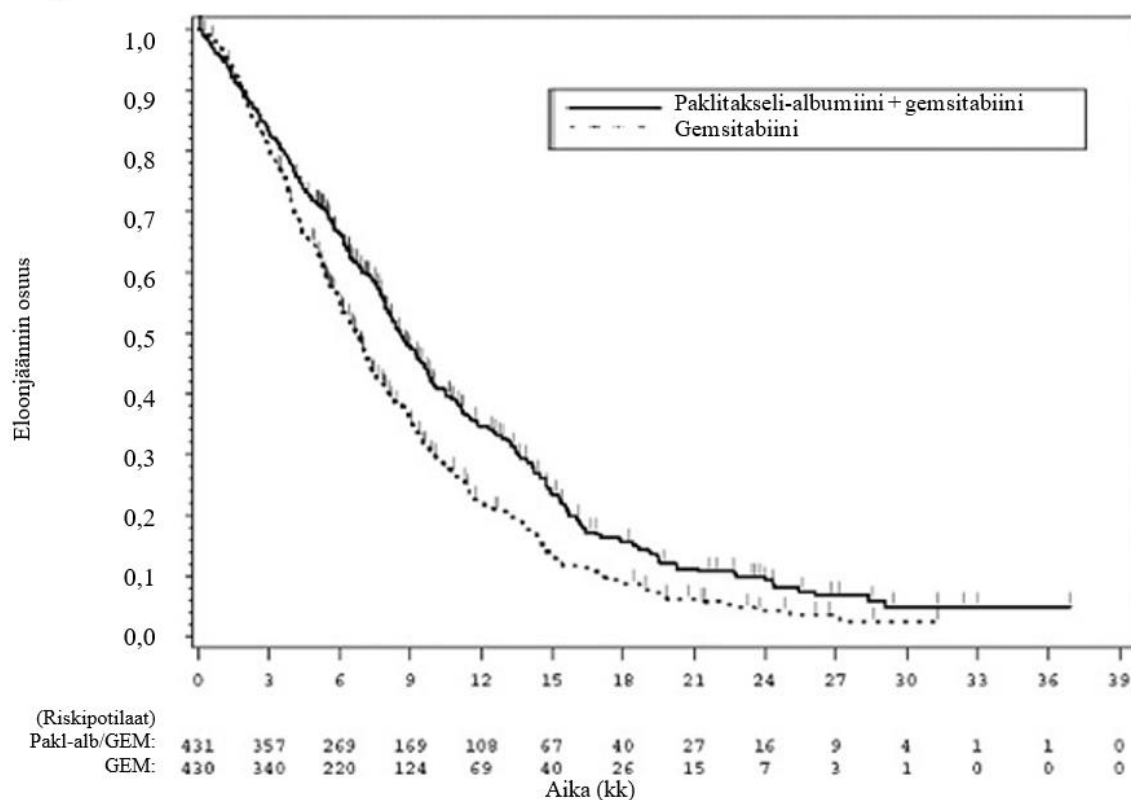
+gemitabiinin/gemitabiinin riskisuhde, p_{A+G}/p_G = Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien+gemitabiinin/gemitabiinin vasteluvun suhde

^a ositettu Coxin suhteellisen riskin malli

^b ositettu log-rank-testi, ositettu maantieteellisen alueen (Pohjois-Amerikka vs. muut), KPS:n (70–80 vs. 90–100) ja maksametastaasien esiintymisen (kyllä vs. ei) suhteen.

Kokonaiseloonjäännissä todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien ja gemitabiinin yhdistelmää saaneilla verrattuna pelkästään gemitabiinia saaneisiin, kun kokonaiseloonjäännin mediaani piteni 1,8 kuukaudella, kuoleman kokonaisriski väheni 28 %, 1 vuoden eloonjääntiluku parani 59 % ja 2 vuoden eloonjääntiluku parani 125 %.

Kuvio 1. Kokonaiseloonjäännin Kaplan–Meier-käyrä (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko)



Hoidon vaikutus kokonaiseloonjääntiin oli parempi ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-/gemitabiiniryhmässä useimmissa ennalta määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien sukupuoli, Karnofskyn suorituskykypisteet (KPS), maantieteellinen alue, haimasyövän ensisijainen sijainti, syövän levinneisyys diagnoosivaiheessa, maksametastaasien esiintyminen, peritoneaalisen karsinomatoosin esiintyminen, aiemmin tehty Whipplen leikkaus, sappitiestentti lähtötilanteessa, keuhkometastaasien esiintyminen ja metastaasipaikkojen lukumäärä). Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-/gemitabiini- ja gemitabiiniryhmien vähintään

75-vuotiaiden potilaiden eloonjäännin riskisuhde (HR) oli 1,08 (95 % CI 0,653; 1,797). Potilailla, joiden CA19-9-merkkiainepitoisuus seerumissa oli lähtötilanteessa normaali, eloonjäännin riskisuhde oli 1,07 (95 % CI 0,692; 1,661).

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-/gemsitabiiniryhmän ajassa ilman taudin etenemistä (PFS) todettiin tilastollisesti merkitsevä paraneminen pelkkää gemsitabiinia saaneeseen ryhmään verrattuna, kun PFS:n mediaani piteni 1,8 kuukautta.

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus tehtiin 1052 levinneisyysasteen IIIB/IV ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavalla potilaalla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa. Tutkimuksessa verrattiin ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli- ja karboplatiinin yhdistelmää liuotinpohjaisen paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmään ensilinjan hoitona pitkälle edennyt ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Yli 99 %:lla potilaista ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -asteikon mukainen suorituskky oli 0 tai 1. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli ennestään asteen ≥ 2 neuropatia tai tärkeisiin elinjärjestelmiin liittyviä vakavia lääketieteellisiä riskitekijöitä. Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita annettiin potilaille (N = 521) 30 minuutin kestoisen infuusiona laskimoon annoksena 100 mg/m² kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15 ilman steroidiesilääkitystä ja ilman profylaktista hoitoa granulosityttiryhmiä stimuloivilla kasvutekijöillä. Karboplatiinia annettiin laskimoon annoksena AUC = 6 mg•min/ml välittömästi ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-annoksen päätyttyä kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1. Liuotinpohjaista paklitakselia annettiin potilaille (N = 531) 200 mg/m²:n annoksena 3 tunnin kestoisen infuusiona laskimoon yhdessä tavanomaisen esilääkityksen kanssa, minkä jälkeen heille annettiin välittömästi karboplatiinia laskimoon annoksena AUC = 6 mg•min/ml. Jokaista lääkevalmistetta annettiin kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1. Kummassakin tutkimusryhmässä annettiin hoitoa niin kauan kunnes sairaus eteni tai kehittyi haittaavaa toksisuutta. Potilaiden saamien hoitosyklien mediaani oli kummassakin tutkimusryhmässä 6 sykliä.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaisvaste, joka määriteltiin niiden potilaiden prosenttiosuutena, jotka saavuttivat objektiivisen, varmistetun täydellisen vasteen tai osittaisen vasteen, joka perustui riippumattomaan, keskitettyyn, sokkoutettuun RECIST-ohjeiston (versio 1.0) mukaisesti tehtyyn radiologiseen arvioon. Kokonaisvaste oli ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-/karboplatiini-ryhmän potilailla merkitsevästi parempi verrattuna vertailuryhmän potilaisiin: 33 % vs. 25 %, p = 0,005 (taulukko 10). Kokonaisvasteessa oli merkitsevä ero ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-/karboplatiiniryhmän ja verrokkiryhmän potilaiden välillä, kun potilailla oli histologialtaan levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (N = 450, 41 % vs. 24 %, p < 0,001), mutta tällaista eroa ei ollut nähtävissä ajassa ilman taudin etenemistä (PFS) eikä kokonaiseloonjäännissä (OS). Kokonaisvasteessa ei ollut eroa hoitoryhmien välillä, kun potilaiden tauti ei ollut histologialtaan levyepiteeliperäinen (N = 602, 26 % vs. 25 %, p = 0,808).

Taulukko 10: Kokonaisvaste ei-pienisoluista keuhkosityöpää koskevassa satunnaistetussa tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko)

Tehomuuttuja	Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelit (100 mg/m ² /viikko) + karboplatiini	Liuotinpohjainen paklitakseli (200 mg/m ² joka 3. viikko) + karboplatiini (N = 531)
Kokonaisvaste (riippumaton arvio)		
Varmistettu täydellinen tai osittainen kokonaisvaste, 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-arvo ^a	0,005	

CI = luottamusväli, HRA/T = Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien/karboplatiinin ja liuotinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin riskisuhde,

p_A/p_T = Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien/karboplatiinin ja liuotinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin vastelukujen suhde.

^a P-arvo perustuu khi-neliötestiin.

Ajassa ilman taudin etenemistä (PFS) (sokkoutettu radiologin arvio) ja kokonaiseloonjäännissä (OS) ei ollut näiden kahden hoitoryhmän välillä tilastollisesti merkitsevää eroa. Ajasta ilman taudin etenemistä ja kokonaiseloonjäännistä tehtiin vertailukelpoisuusanalyysi (non-inferiority-analyysi), jossa ennalta määritetty vertailukelpoisuusmarginaali oli 15 %. Vertailukelpoisuuskriteeri täyttyi sekä ajan ilman taudin etenemistä että kokonaiseloonjäännin osalta; näihin liittyvien riskisuhdeiden 95 %:n luottamusvälin yläraja oli alle 1,176 (taulukko 11).

Taulukko 11: Vertailukelpoisuusanalyysit (non-inferiority) ajasta ennen taudin etenemistä ja kokonaiseloonjäännistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää koskevassa satunnaistetussa tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko)

Tehomuuttuja	Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelit (100 mg/m ² /viikko) + karboplatiini	Liuotinpohjainen paklitakseli (200 mg/m ² joka 3. viikko) + karboplatiini (N = 531)
Aika ilman taudin etenemistä ^a (riippumaton arvio)		
Kuolema tai taudin eteneminen, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Ajan ilman taudin etenemistä mediaani (95 % CI) (kuukautta)	6,8 (5,7, 7,7)	6,5 (5,7, 6,9)
HR _{A/T} (95 %:n CI)	0,949 (0,830, 1,086)	
Kokonaiseloonjäänti		
Kuolleiden lukumäärä, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Kokonaiseloonjäännin mediaani (95 % CI) (kuukautta)	12,1 (10,8, 12,9)	11,2 (10,3, 12,6)
Riskisuhde (HR _{A/T}) (95,1 % CI)	0,922 (0,797, 1,066)	

CI = luottamusväli, HRA/T = Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien/karboplatiinin ja liuotinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin riskisuhde,

p_A/p_T = Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien/karboplatiinin ja liuotinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin vastelukujen suhde.

^a Ajan ilman taudin etenemistä käyttöä päätetapahtumana koskevien Euroopan lääkeviraston metodologisten ohjeiden mukaisesti puuttuvia havaintoja tai myöhemmin annetun uuden hoidon aloittamista ei käytetty sensurointiin.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (katso kohta 4.2).

Tutkimuksessa ABI-007-PST-001, joka oli faasin 1/2 avoin monikeskustutkimus, arvioitiin viikottaisen ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeliannoksen turvallisuutta, siedettävyyttä ja alustavaa tehokkuutta pediatriisilla potilailla, joilla oli uusiutuneita tai vaikeahoitaisia kiinteitä kasvaimia. Tutkimuksessa oli yhteensä 106 potilaista, joiden ikä oli 6 kk – 24 vuotta.

Faasin 1 tutkimusosiossa, johon osallistui yhteensä 64 potilasta, joiden ikä oli 6 kk – 17 vuotta, suurimmaksi siedetyksi annokseksi (MTD) määritettiin 240 mg/m² annettuna 30 minuutin infuusiona laskimoon kunkin 28 vuorokautta kestävä hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15.

Faasin 2 tutkimusosiossa oli yhteensä 42 potilasta, ja faasissa käytettiin Simonin kaksivaiheista minimax-mallia. Potilaat olivat iältään 6 kk – 24 vuotta, ja heillä oli uusiutunut tai vaikeahoitoinen Ewingin sarkooma, neuroblastooma tai rabdomyosarkooma, ja antituumorivaikutusta arvioitiin kokonaisvastemäärällä (ORR). 42 potilaasta 1 oli alle 2-vuotias, 27 oli 2–12-vuotiaita, 12 oli 12–17-vuotiaita ja 2 aikuispotilasta olivat 18–24-vuotiaita.

Potilaiden hoidon mediaani oli 2 MTD-sykliä. Faasin 1 tehokkuusarviointiin soveltuvista 41 potilaasta yhdellä rabdomyosarkoomaryhmän potilaista (N = 14) todettiin osittainen vaste (PR), jolloin kokonaisvasteeksi saatiin 7,1 % (95 % CI: 0,2; 33,9). Vahvistettua täydellistä vastetta (CR) tai osittaista vastetta ei todettu Ewingin sarkoomaa sairastavassa ryhmässä (N = 13) eikä neuroblastoomaryhmässä (N = 14). Mikään tutkimuksen haaroista ei jatkunut 2. vaiheeseen, sillä tutkimussuunnitelman vaatimusta siitä, että vähintään 2 potilaalla olisi havaittu vahvistettava vaste, ei saavutettu.

Kokonaiselossaolon mediaanitulokset, 1 vuoden seurantajakso mukaan lukien, olivat Ewingin sarkoomaryhmässä 32,1 viikkoa (95 % CI: 21,4, 72,9), neuroblastoomaryhmässä 32,0 viikkoa (95 % CI: 12, ei määritetty) ja rabdomyosarkoomaryhmässä 19,6 viikkoa (95 % CI: 4, 25,7).

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien yleinen turvallisuusprofiili pediatriisilla potilailla vastasi ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia aikuisilla (katso kohta 4.8). Näiden tulosten perusteella todettiin, että ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla ei monoterapiana ole merkittävää kliinistä tai elossaolohyötyä, joka oikeuttaisi jatkotutkimuksiin pediatriisessa potilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Kliinisissä tutkimuksissa määritettiin kokonaispaklitakselin farmakokinetiikka 30 ja 180 minuutin ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-infuusion jälkeen annostasojen ollessa 80–375 mg/m². Altistus paklitakselille (AUC) kasvoi lineaarisesti 2 653:sta arvoon 16 736 ng/h/ml annostuksen kasvaessa 80:stä 300:aan mg/m².

Tutkimuksessa paklitakselin farmakokineettisiä ominaisuuksia verrattiin niiden edenneestä, kiinteästä tuumorista kärsivien potilaiden, joille oli annettu ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita laskimoon 260 mg/m² annoksena 30 minuutin ajan ja niiden potilaiden, jotka olivat saaneet 175 mg/m² liuotinpohjaista paklitakselia kolmen tunnin infuusiona. Paklitakselin puhdistuma plasmasta oli tilamalleista riippumattoman farmakokineettisen analyysin perusteella ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käytettäessä suurempi (43 %) kuin liuotinpohjaista paklitakselistosta seurannut puhdistuma plasmasta, ja myös jakautumistilavuus oli ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla suurempi (53 %). Terminaalisessa puoliintumisajassa ei ollut eroja.

Tutkimuksessa, jossa 12 potilaalle annettiin toistuvasti ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeliannoksia 260 mg/m² laskimoon, AUC:n potilaskohtainen vaihtelu oli 19 % (vaihteluväli = 3,21 % – 37,70 %). Paklitakselin kerääntymisestä ei ollut todisteita monihoito-ohjelmia käytettäessä.

Jakautuminen

Jos potilaalla on kiinteitä tuumoreita, paklitakseli jakautuu ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien annon jälkeen tasaisesti verisoluihin ja plasmahan ja sitoutuu

voimakkaasti plasman proteiineihin (94 %).

Paklitakselin sitoutumista proteiiniin ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien antamisen jälkeen on arvioitu ultrafiltraation avulla potilaskohtaisessa vertailevassa tutkimuksessa. Vapaan paklitakselin fraktio oli merkittävästi suurempi ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla (6,2 %) kuin liuotinpohjaisella paklitakselilla (2,3 %). Tämä johti ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käytettäessä merkittävästi suurempaan altistumiseen sitoutumattomaan paklitakseliin verrattuna liuotinpohjaiseen paklitakseliin, vaikka niiden kokonaisaltistus on toisiinsa verrattavissa. Tämä johtuu mahdollisesti siitä, että paklitakseli ei ole Cremofor EL’in miselleihin sitoutuneena kuten liuotinpohjainen paklitakseli. Julkaistun kirjallisuuden perusteella *in vitro* -tutkimukset ihmisseerumin proteiineihin sitoutumisesta osoittavat, että (käytettäessä paklitakselia pitoisuuksina 0,1–50 µg/ml) simetidiini, ranitidiini, deksametasoni tai difenhydramiini eivät vaikuttaneet paklitakselin proteiinin sitoutumiseen.

Kokonaisjakautumistilavuus on populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella noin 1 741 litraa. Suuri jakautumistilavuus osoittaa, että paklitakseli jakautuu laajasti ekstravaskulaarisesti ja/tai sitoutuu voimakkaasti kudoksiin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Julkaistun kirjallisuuden perusteella ihmisen maksan mikrosomeilla ja kudoksiin tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että paklitakseli metaboloituu pääasiassa 6 α -hydroksipaklitakseliksi ja vähäisemmin kahdeksi muuksi metaboliitiksi, 3'-*p*-hydroksipaklitakseliksi ja 6 α -3'-*p*-dihydroksipaklitakseliksi. 6 α -hydroksipaklitakseli muodostuu CYP2C8-isoentsyymien, 3'-*p*-hydroksipaklitakseli CYP3A4-isoentsyymien ja 6 α -3'-*p*-dihydroksipaklitakseli sekä CYP3A4- että CYP2C8-isoentsyymien katalysoimana.

Metastaattista rintasyöpää sairastaville potilaille 30 minuutin kestoisena infuusiona annoksena 260 mg/m² annetusta ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien kokonaisannoksesta keskimäärin 4 % erittyi muuttumattomana vaikuttavana aineena kumulatiivisesti virtsaan; tästä alle 1 % oli metaboliitteja, 6 α -hydroksipaklitakselia ja 3'-*p*-hydroksipaklitakselia. Tämä viittaa laajaan, muuta reittiä kuin munuaisten kautta tapahtuvaan puhdistumaan. Paklitakseli eliminoituu pääasiassa maksametabolian ja sappierityksen kautta.

Paklitakselin keskimääräinen puhdistuma plasmasta vaihtelee kliinisellä annosvälillä 80–300 mg/m² välillä 13–30 l/h/m², ja terminaalisen puoliintumisajan vaihteluväli on keskimäärin 13–27 tuntia.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien populaatiofarmakokinetiikkaan tutkittiin potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä tuumoreita. Tässä analyysissä oli mukana potilaita, joiden maksan toiminta oli normaali (n = 130) tai joilla oli ennestään lievää (n = 8), kohtalaista (n = 7) tai vaikeaa (n = 5) maksan vajaatoimintaa (NCI Organ Dysfunction Working Group -luokituksen perusteella). Tulosten mukaan lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1 – ≤ 1,5 x ULN) ei vaikuta kliinisesti merkittävästi paklitakselin farmakokinetiikkaan. Jos potilaan maksan vajaatoiminta on kohtalaista (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1,5 – ≤ 3 x ULN) tai vaikea-asteista (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 3 – ≤ 5 x ULN), paklitakselin suurin eliminaationopeus hidastuu noin 22 % – 26 %, ja paklitakselin keskimääräinen AUC suurenee noin 20 % verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta on normaali. Maksan vajaatoiminta ei vaikuta paklitakselin keskimääräiseen C_{max}-arvoon. Paklitakselin eliminaatio korreloi lisäksi käänteisesti kokonaisbilirubiinipitoisuuden kanssa ja positiivisesti seerumin albumiinipitoisuuden kanssa.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus osoittaa, ettei maksan toiminnan (lähtötilanteen albumiini- tai kokonaisbilirubiinipitoisuuden perusteella) ja neutropenian välillä ole korrelaatiota ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelialtistuksen säätämisen jälkeen.

Potilaista, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus on > 5 x ULN tai joilla on metastaattinen haiman adenokarsinoma, ei ole saatavissa farmakokineettisiä tietoja (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana potilaita, joiden munuaisten toiminta oli normaali ($n = 65$), sekä potilaita, joilla oli ennestään lievää ($n = 61$), kohtalaista ($n = 23$) tai vaikeaa ($n = 1$) munuaisten vajaatoimintaa (FDA:n kriteeriluonnoksen 2010 perusteella). Lievällä tai kohtalaisella munuaisten vajaatoiminnalla (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 90$ ml/min) ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta paklitakselin suurimpaan eliminaationopeuteen tai systeemiseen altistukseen (AUC ja C_{max}).

Farmakokineettiset tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ovat riittämättömät eikä potilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ole tietoja saatavissa.

Läkkäät

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana iältään 24–85-vuotiaita potilaita, ja analyysi osoitti, ettei ikä vaikuta merkittävästi paklitakselin suurimpaan eliminaationopeuteen eikä systeemiseen altistukseen (AUC ja C_{max}).

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus 125 sellaisen potilaan tiedoista, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, osoittaa, että ≥ 65 -vuotiaille potilaille saattaa kehittyä herkemmin neutropenia ensimmäisen hoitosyklin kuluessa, mutta ikä ei vaikuta plasman paklitakseli-altistukseen.

Pediatriset potilaat

Paklitakselin farmakokinetiikkaa 30 minuuttia kestävästä laskimonsisäisestä annosta (annostasolla $120 \text{ mg/m}^2 - 270 \text{ mg/m}^2$) selvitettiin 64 potilaalla (ikä $2 - \leq 18$ vuotta) faasin 1/2 tutkimuksen 1. vaiheessa uusiutuneiden tai vaikeahoitoisten pidiatrien kiinteiden kasvainten hoidossa. Kun annos suurennettiin tasolta 120 mg/m^2 tasolle 270 mg/m^2 , paklitakselin keskimääräinen $AUC_{(0-\infty)}$ vaihteli välillä $8\,867 - 14\,361 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ ja keskimääräinen C_{max} vaihteli välillä $3\,488 - 8\,078 \text{ ng/ml}$.

Annoksen mukaan normalisoidut lääkkeitä altistuksen huippuarvot olivat vertailukelpoisia koko tutkitulla annosalueella. Annoksen mukaan normalisoidut kokonaisaltistusarvot olivat kuitenkin vertailukelpoisia vain annoksilla $120 \text{ mg/m}^2 - 240 \text{ mg/m}^2$; annoksen mukaan normalisoitu AUC_{∞} oli pienempi annostasolla 270 mg/m^2 . Suurimmalla siedetyllä annoksella 240 mg/m^2 keskimääräinen puhdistuma oli $19,1 \text{ l/h}$ ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli $13,5$ tuntia.

Lasten ja nuorten potilaiden altistus paklitakselille suureni annosten suurentuessa, ja viikoittaiset lääkkeitä altistukset olivat suurempia kuin aikuispotilailla.

Muita olennaisia tekijöitä

Ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkelien populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, että sukupuoli, rotu (aasialainen vs. valkoihoinen) ja kiinteiden tuumorien tyyppi eivät vaikuta kliinisesti merkityksellisesti paklitakselin systeemiseen altistukseen (AUC ja C_{max}). Potilailla, jotka painoivat 50 kg , paklitakselin AUC oli noin 25% pienempi kuin potilailla, jotka painoivat 75 kg . Tämän löydöksen kliininen merkitys on epäselvä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Paklitakselin mahdollisia karsinogeenisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu. Julkaistun kirjallisuuden perusteella paklitakseli on kuitenkin kliinisinä annoksina farmakodynaamisen toimintamekanisminsa perusteella mahdollisesti karsinogeeninen ja genotoksinen aine. Paklitakselin on osoitettu olevan klastogeeninen *in vitro* (kromosomipoikkeamat ihmisen lymfosyyteissä) ja *in vivo* -testeissä (hiirien mikrotumatutkimus). Paklitakselin on osoitettu olevan genotoksinen *in vivo* mutta tämä ei aiheuttanut mutageenisyyttä Ames-testissä tai kiinahamsterin munasarja-/hypoksantiini-guaniini fosforibosyyli transferaasi (CHO/HGPRT) geenimutaatioanalyyseissä.

Paklitakselilla oli yhteys alhaiseen hedelmällisyyteen uros- ja naarasrotilla, kun sitä annettiin ennen parittelua ja sen aikana, ja sikiötoksisuuteen rotissa, kun annokset olivat pienempiä kuin ihmisten hoitoon käytettävät annokset. Eläintutkimukset ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla osoittivat kliinisesti relevanteilla altistumäärillä olevan

palautumattomia toksisia vaikutuksia urosten sukuelimiin.

Paklitakseli ja/tai sen metaboliitit erittyivät imettävien rottien maitoon. Kun rotille annettiin radiomerkittyä paklitakselia laskimoon 9. ja 10. päivänä synnytyksen jälkeen, maidossa todettiin radioaktiivisuutta suurempina pitoisuuksina kuin plasmassa ja pitoisuudet pienenevät yhtä nopeasti kuin plasmassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiiniliuos (sisältää natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-L-tryptofaania).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot

3 vuotta

Käyttökuntoon saatetun dispersion säilyvyys injektiopullossa

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa säilytettynä alkuperäisessä ulkopakkauksessa suojassa valolta.

Käyttökuntoon saatetun dispersion säilyvyys infuusionestepussissa

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 4 tuntia 25 °C:n lämpötilassa säilytettynä suojassa valolta.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi kuitenkin käyttää välittömästi käyttökuntoon saattamisen ja infuusiopussien täytön jälkeen, ellei käyttökuntoon saattamista ja infuusiopussien täyttöä ole tehty siten, ettei mikrobikontaminaation vaaraa ole.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika injektiopullossa ja infuusiopussissa jääkaapissa säilytettynä ja valolta suojattuna on 24 tuntia. Tämän jälkeen lääkevalmistetta voidaan säilyttää infuusiopussissa 4 tunnin ajan alle 25 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Pakastimessa tai jääkaapissa säilyttäminen eivät vaikuta haitallisesti valmisteeseen säilyvyyteen. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatettu dispersio

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

50 ml:n injektiopullo (tyypin 1 lasi), jossa on 20 mm:n korkki (bromibutylikumia) ja 20 mm:n sinetti (alumiinia) repäisykorkilla ja joka sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Pakkauskoko yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelua ja antoa koskevat varotoimet

Paklitakseli on sytotoksinen syöpälääkevalmiste, ja kuten muitakin mahdollisesti toksisia yhdisteitä, myös Apexelsin-valmistetta on käsiteltävä varoen. Käsineiden, suojalasien ja suojavaatetuksen käyttäminen on suositeltavaa. Jos dispersio joutuu kosketukseen ihon kanssa, iho tulee pestä heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos dispersiota pääsee limakalvoille, limakalvot tulee huuhtoa perusteellisesti vedellä. Vain sytotoksisten aineiden käsittelyyn asianmukaisesti koulutettu henkilö saa valmistaa ja antaa Apexelsin-valmistetta. Raskaana olevan henkilökunnan ei tule käsitellä Apexelsin-valmistetta.

Koska ekstravasaation mahdollisuus on olemassa, infuusiopaikan huolellista tarkkailua lääkevalmisteen annon aikana suositellaan mahdollisen infiltraation varalta. Apexelsin-infuusion rajoittaminen ohjeiden mukaisesti 30 minuuttiin vähentää infuusioon liittyvien reaktioiden todennäköisyyttä.

Valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja anto

Apexelsin toimitetaan steriilinä kylmäkuivattuna jauheena, joka saatetaan käyttökuntoon ennen käyttöä. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra dispersiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Ruiskuta steriilillä ruiskulla hitaasti, vähintään yhden minuutin ajan, 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä Apexelsin-injektiopulloon.

Suuntaa liuos injektiopullon sisäseinämään. Liuosta ei saa suunnata suoraan jauheeseen, koska se aiheuttaa vaahtoamista.

Kun kaikki liuos on lisätty injektiopulloon, anna injektiopullon seistä vähintään 5 minuuttia, jotta kiinteä aine kostuu kunnolla. Kieputa ja/tai kääntele injektiopulloa sen jälkeen varovasti ja hitaasti vähintään 2 minuutin ajan, kunnes jauhe on sekoittunut täysin. Vaahdon muodostumista on vältettävä. Jos liuoksessa on vaahtoa tai kokkareita, seisota sitä vähintään 15 minuuttia, kunnes vaahto häviää.

Käyttökuntoon saatetun dispersion tulee olla maidonvalkoista ja homogeenista, eikä siinä saa erottua saostumaa. Käyttökuntoon saatetussa dispersiossa saattaa olla hieman sakkaa. Jos näkyvissä on saostumaa tai sakkaa, käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin, jotta koko seos dispersoituu uudelleen ennen käyttöä.

Tarkista, onko injektiopullossa olevassa dispersiossa hiukkasia. Jos injektiopullossa näkyy hiukkasia, älä anna käyttökuntoon saatettua dispersiota.

Potilaan tarvitsema 5 mg/ml -dispersion tarkka kokonaistilavuus tulee laskea ja tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua Apexelsin-valmistetta tulee injisoida tyhjiin, steriiliin PVC- tai ei-PVC-tyyppiseen infuusionestepussiin.

Silikoniöljyä liukastimena sisältävien lääketieteellisten laitteiden (ruiskujen ja infuusionestepussien) käyttäminen Apexelsin-valmisteen käyttökuntoon saattamiseen ja antamiseen saattaa johtaa proteiinimaisten ainesosien muodostumiseen. Anna Apexelsin infuusiovälineiden avulla käyttämällä 15 µm -suodatinta, jotta vältät tällaisten ainesosien antamisen. 15 µm:n suodattimen käyttäminen

poistaa nämä ainesosat, mutta ei muuta käyttökuntoon saatetun valmisteen fysikaalisia tai kemiallisia ominaisuuksia.

Jos suodattimen huokoskoko on alle 15 µm, suodatin saattaa tukkeutua.

Apexelsin-valmisteen valmistukseen tai antamiseen ei tarvita välttämättä erityistä di(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP) sisältämätöntä astiaa tai annosteluvälineitä.

Laskimokatetri suositellaan huuhtelemaan annon jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella, millä varmistetaan, että potilas on saanut koko annoksen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1835/001

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. heinäkuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varsova
Puola

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Apexelsin 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, dispersiota varten
paklitakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra dispersiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Ihmisen albumiiniliuos (sisältää natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-L-tryptofaania).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, dispersiota varten.

1 injektiopullo

100 mg/20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Apexelsin-valmisteen saa korvata vain muilla paklitakselin valmistemuodoilla, jotka on formuloitu albumiiniin sidotuksi nanopartikkelivalmistemuotona.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Avaamattomat injektiopullot: Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Katso käyttökuuntoon saatetun valmisteiden säilytysolosuhteet pakkausselosteesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1835/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

<Vapautettu pistekirjoituksesta.>

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Apexelsin 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, dispersiota varten
paklitakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra dispersiota sisältää 5 mg paklitakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Ihmisen albumiiniliuos (sisältää natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-L-tryptofaania).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, dispersiota varten.

1 injektiopullo

100 mg/20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

i.v.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Apexelsin-valmistetta ei saa korvata muilla paklitakselin valmistemuodoilla.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Avaamattomat injektiopullot: Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1835/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Apexelsin 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, dispersiota varten paklitakseli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Apexelsin on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Apexelsin-valmistetta
3. Miten Apexelsin-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Apexelsin-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Apexelsin on ja mihin sitä käytetään

Mitä Apexelsin on

Apexelsin sisältää vaikuttavana aineena paklitakselia, joka on kiinnitetty ihmisen proteiiniin (eli valkuaisaineeseen), albumiiniin, pieninä partikkeleina, joita kutsutaan nanopartikkeleiksi. Paklitakseli kuuluu ”taksaaneiksi” kutsuttuun lääkeryhmään, joita käytetään syövän hoitoon.

- Paklitakseli on lääkkeen aineosa, joka vaikuttaa syöpään estämällä syöpäsolujen jakautumisen – tämä tarkoittaa, että ne kuolevat.
- Albumiini on lääkkeen aineosa, jonka avulla paklitakseli liukenee vereen ja pääsee verisuonen seinämän läpi kasvaimen. Tämä tarkoittaa sitä, että ei tarvita muita kemiallisia aineita, joilla voi olla hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Tällaisia haittavaikutuksia esiintyy huomattavasti harvemmin Apexelsin-valmistetta käytettäessä.

Mihin Apexelsin-valmistetta käytetään

Apexelsin-valmistetta käytetään seuraavien syöpätyyppien hoitoon:

- **Rintasyöpä**
 - muualle elimistöön levinnyt rintasyöpä (tätä kutsutaan metastaattiseksi rintasyöväksi)
 - Apexelsin-valmistetta käytetään metastaattisen rintasyövän hoitoon, kun ainakin yhtä muuta hoitoa on käytetty, mutta se ei ole tehonnut, eikä sinulle voi antaa antrasykliineiksi kutsuttuja lääkkeitä
 - metastaattista rintasyöpää sairastavilla paklitakselia ihmisen albumiiniproteiiniin sidottuna saaneilla potilailla, joille jokin toinen annettu hoito ei ole tehonnut, kasvaimen koko pieneni todennäköisemmin ja he elivät pitempään kuin muuta hoitoa saaneet.
- **Haimasyöpä**
 - Apexelsin-valmistetta käytetään yhdistelmänä gemsitabiiniksi kutsutun lääkkeen kanssa, jos sinulla on metastaattinen haimasyöpä. Metastaattista (muualle elimistöön levinnyttä) haimasyöpää sairastaneet paklitakselia ihmisen albumiiniproteiiniin sidottuna yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa kliinisessä tutkimuksessa saaneet potilaat elivät pitempään kuin pelkästään gemsitabiinia saaneet potilaat.

- **Keuhkosityöpä**
 - Apexelsin-valmistetta käytetään myös yhdistelmänä karboplatiiniksi kutsutun lääkkeen kanssa, jos sinulla on ei-pienisolainen keuhkosityöpä, joka on keuhkosityövän yleisin tyyppi.
 - Apexelsin-valmistetta käytetään ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon silloin, kun leikkaus tai sädehoito eivät sovellu sen hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Apexelsin-valmistetta

Apexelsin-valmistetta ei pidä antaa

- jos olet allerginen paklitakselille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät
- jos veresi valkosolujen määrä on alhainen (neutrofiililähtötaso alle 1 500 solua/mm³ – lääkärisi kertoo sinulle tästä).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Apexelsin-valmistetta

- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä
- jos sinulla on vakavia maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulla on sydänvaivoja.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla esiintyy jokin näistä oireista Apexelsin-hoidon aikana. Lääkäri saattaa katsoa parhaaksi lopettaa hoidon tai pienentää annosta:

- jos sinulla esiintyy mitä tahansa poikkeavia mustelmia, verenvuotoa tai infektiin viittaavia oireita, kuten kurkkukipua tai kuumetta
- jos sinulla esiintyy puutumista, kihelmöintiä, pistelyn tunnetta, kosketusarkuutta tai lihasheikkoutta
- jos sinulla esiintyy hengitysvaikeuksia, esim. hengenahdistusta tai kuivaa yskää.

Lapset ja nuoret

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain aikuisille, eikä sitä pidä antaa alle 18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Apexelsin

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, esim. rohdosvalmisteita, koska Apexelsin voi muuttaa toisten lääkkeiden vaikutusta. Toiset lääkkeet voivat myös muuttaa Apexelsin-valmisteen vaikutusta.

Kerro lääkärille, jos sinulle annetaan Apexelsin-valmistetta samanaikaisesti jonkin seuraavan kanssa:

- infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten antibiootit, kuten erytromysiini, rifampisiini jne.; kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekkikihenkilökunnalta, jos olet epävarma siitä, onko käyttämäsi lääke antibiootti) ja sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ketokonatsoli)
- mielialan tasapainottamiseen käytettävät lääkkeet, joita kutsutaan joskus myös masennuslääkkeiksi (esim. fluoksetiini)
- kouristusten (epilepsian) hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini)
- veren rasvapitoisuuden alentamiseen käytettävät lääkkeet (esim. gemfibrotsiili)
- närästyksen tai mahahaavojen hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. simetidiini)
- HIVin tai AIDSin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri, sakinaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, efavirentsi, nevirapiini)
- verihyytymien ehkäisyyn käytettävä lääke nimeltään klopidoogreeli.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Paklitakseli saattaa aiheuttaa vakavia synnynnäisiä vaurioita, eikä sitä sen vuoksi tule käyttää raskausaikana. Lääkäri järjestää raskaustestin ennen Apexelsin-hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Apexelsin-hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Älä imetä kun saat tätä lääkevalmistetta, sillä ei tiedetä, kulkeutuuko vaikuttava aine paklitakseli äidinmaitoon.

Paklitakselilla hoidettavia miespotilaita neuvotaan käyttämään tehokasta ehkäisyä ja välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja kuusi kuukautta sen jälkeen ja heidän tulisi kysyä neuvoa sperman varastoisesta ennen hoitoa, koska tämän lääkevalmisteen käyttö aiheuttaa mahdollisesti pysyvää hedelmättömyyttä.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joillakin henkilöillä saattaa esiintyä väsymystä tai huimausta sen jälkeen, kun heille on annettu tätä lääkevalmistetta. Jos sinulla ilmenee tällaista, älä aja tai käytä mitään työkaluja tai koneita.

Jos saat hoitoosi kuuluvia muita lääkkeitä, kysy lääkärisi neuvoa ajamisen ja koneiden käytön suhteen.

Apexelsin sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Apexelsin-valmistetta käytetään

Lääkäri tai hoitaja antaa tämän lääkevalmisteen laskimoosi suonensisäisenä infuusiona.

Saamasi annos perustuu kehosi pinta-alaan ja verikokeesi tuloksiin.

- Tavanomainen annos rintasyövän hoidossa on 260 mg/m² kehon pinta-alasta laskettuna, ja se annetaan 30 minuutin kestoisena infuusiona.
- Tavanomainen annos pitkälle edenneen haimasyövän hoidossa on 125 mg/m² kehon pinta-alasta laskettuna, ja se annetaan 30 minuutin kestoisena infuusiona.
- Tavanomainen annos ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa on 100 mg/m² kehon pinta-alasta laskettuna, ja se annetaan 30 minuutin kestoisena infuusiona.

Kuinka usein saan Apexelsin-valmistetta?

- Metastaattisen rintasyövän hoitoon Apexelsin-valmistetta annetaan tavallisesti kolmen viikon välein (21 vuorokauden pituisen hoitosyklin 1. päivänä).
- Pitkälle edenneen haimasyövän hoitoon Apexelsin-valmistetta annetaan kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15, jolloin gemsitabiinia annetaan välittömästi Apexelsin-valmisteen jälkeen.
- Ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon Apexelsin-valmistetta annetaan kerran viikossa (kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15). Lisäksi annetaan karboplatiinia kerran kolmessa viikossa (kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1) välittömästi Apexelsin-annoksen antamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset: voivat esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä

- Hiustenlähtö (suurimmassa osassa tapauksista hiukset lähtivät alle yhden kuukauden kuluessa paklitakselihoidon aloittamisesta. Kun hiustenlähtöä esiintyy, se on suurimmalla osalla potilaista merkittävää [yli 50-prosenttista].)
- Ihottuma
- Tietäntyyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien, lymfosyyttien tai leukosyyttien) määrän epänormaali lasku
- Veren punasolujen vähäisyys
- Verihiutaleiden määrän lasku
- Ääreishermovaikeudet (kipu, puutuminen, kihelmöinti tai tunnottomuus)
- Kipu yhdessä tai useammassa nivelessä
- Lihaskipu
- Pahoinvointi, ripuli, ummetus, kipeä suu, ruokahaluttomuus
- Oksentelu
- Heikkous ja väsymys, kuume
- Elimistön kuivuminen, makuhäiriö, painon lasku
- Veren pieni kaliumpitoisuus
- Masennus, unihäiriöt
- Päänsärky
- Vilunväristykset
- Hengitysvaikeudet
- Heitehuimaus
- Limakalvojen ja pehmytkudosten turvotus
- Maksan toimintakoetulosten kohonneet arvot
- Kipu raajoissa
- Yskä
- Vatsakipu
- Nenäverenvuoto

Yleiset: voivat esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä

- Kutina, kuiva iho, kynsimuutokset
- Infektio, kuume johon liittyy tietäntyyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien) alentunut määrä, punastuminen, sammas, vaikea infektio veressä, joka saattaa aiheutua vähentyneestä veren valkosolumäärästä
- Kaikkien verisolujen vähentynyt määrä
- Rinta- tai kurkkukipu
- Ruoansulatushäiriöt, vatsavaivat
- Nenän tukkoisuus
- Selkäkipu, luukipu
- Heikentynyt lihaskoordinaatio tai lukemisvaikeudet, lisääntynyt tai vähentynyt kyynelvuoto, silmäripsien häviäminen
- Sydämen syke- tai rytmimuutokset, sydämen vajaatoiminta
- Alentunut tai kohonnut verenpaine
- Punoitus tai turvotus pistopaikan ihossa
- Ahdistuneisuus
- Keuhkoinfektio
- Virtsatieinfektio
- Suolitukos, paksusuolen tulehdus, sappitietulehdus
- Akuutti munuaisten vajaatoiminta
- Kohonneet veren bilirubiiniarvot
- Veren yskiminen
- Suun kuivuminen, nielemisvaikeudet
- Lihashyökkäys
- Näön hämärtyminen

Melko harvinaiset: voivat esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta

- Painon nousu, lisääntynyt laktaattidehydrogenaasin pitoisuus veressä, heikentynyt munuaistoiminta, kohonnut verensokeri, lisääntynyt fosforin pitoisuus veressä
- Heikentyneet tai puuttuvat refleksit, tahattomat liikkeet, hermokipu, pyörtyminen, huimaus seistessä, vapina, kasvohermon halvaus
- Silmien ärsytys, silmäkipu, silmien punoitus, silmien kutina, kaksoiskuvat, heikentynyt näkö tai silmissä vilkkuvat valot, verkkokalvon turvotuksen aiheuttama näön hämärtyminen (rakkulainen makulaturvotus)
- Korvakipu, korvien soiminen
- Limaa tuottava yskä, hengästyneisyys kävellessä tai portaita kiivetessä, vuotava tai kuiva nenä, heikentyneet hengitysäänet, vettä keuhkossa, äänen menetys, verihyytymä keuhkoissa, nielun kuivuminen
- Kaasuvaivat, vatsakrampit, kipeät tai arat ikenet, peräaukon verenvuoto
- Kivulias virtsaaminen, toistuva virtsaamistarve, verta virtsassa, kyvyttömyys pidättää virtsaa
- Sormenkynsien kipu, sormenkynsien vaivat tai kynsien irtoaminen, nokkosrokko, ihokipu, punainen iho auringonvalosta, ihon värinmuutos, lisääntynyt hikoilu, yöhikoilu, valkoiset iholäikät, haavat, kasvojen turvotus
- Vähentynyt fosforin pitoisuus veressä, nesteen kertyminen, alhainen veren albumiinin pitoisuus, lisääntynyt jano, vähentynyt veren kalsiumin pitoisuus, vähentynyt verensokeri, vähentynyt natriumin pitoisuus veressä
- Nenän kipu ja turpoaminen, ihotulehdukset, katetriletkun aiheuttama infektio
- Mustelmat
- Kipu kasvainkohdassa, kasvaimen aiheuttama kuolema
- Alentunut verenpaine seistessä, käsien ja jalkojen kylmyys
- Kävelyvaikeudet, turvotus
- Allerginen reaktio
- Heikentynyt maksan toiminta, maksan laajentuminen
- Rintakipu
- Rauhattomuus
- Verihyytymien aiheuttamia pieniä verenvuotoja ihossa
- Sairaus, johon liittyy veren punasolujen tuhoutumista ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa

Harvinaiset: voivat esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 1 000:sta

- Ihoreaktio toiseen aineeseen tai keuhkotulehdus sädehoidon jälkeen
- Veritulppa
- Hyvin alhainen pulssi, sydänkohtaus
- Lääkkeen vuoto laskimon ulkopuolelle
- Sydämen sähköisen toiminnan häiriö (eteiskammiokatkos)

Hyvin harvinaiset: voivat esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10 000:sta

- Vakava tulehdus/iho- ja limakalvo-oireiden puhkeaminen (Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Esiintyvyys tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- Ihon kovettuminen/paksuneminen (skleroderma).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Apexelsin-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot: Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen dispersio tulee käyttää välittömästi. Jos dispersiota ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää injektiopullossa jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 24 tuntia suojattuna valolta ulkopakkauksessa.

Käyttökuntoon saatettua dispersiota voidaan säilyttää tiputuslaitteessa jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 24 tunnin ajan suojattuna valolta.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika injektiopullossa ja infuusiopussissa jääkaapissa säilytettyinä ja valolta suojattuna on 24 tuntia. Tämän jälkeen lääkevalmistetta voidaan säilyttää infuusiopussissa 4 tunnin ajan alle 25 °C:n lämpötilassa.

Lääkäri tai apteekkihenkilökunta vastaa käyttämättä jääneen Apexelsin-valmisteen hävittämisestä oikealla tavalla.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Apexelsin sisältää

- Vaikuttava aine on paklitakseli.
Yksi injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra dispersiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.
- Muu aine on ihmisen albumiiniliuos (sisältäen natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-L-tryptofaania), ks. kohta 2 ”Apexelsin sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Apexelsin on valkoisesta keltaiseen vivahtava kylmäkuivattu kakku tai jauhe (infuusiokuiva-aine) dispersiota varten. Apexelsin toimitetaan 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona sisältävissä lasisissa injektiopulloissa.

Kussakin pakkauksessa on 1 injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varsova
Puola

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

Tél/Tel: +31 202255118

България

Zentiva, k.s.

Тел: + 359 24417136

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267241111

Danmark

FrostPharma AB

Tlf: + 46 8243660

Deutschland

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

Tel.: +49 88569039983

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

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

Luxembourg/Luxemburg

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

Tél/Tel: +31 202255118

Magyarország

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

Tel: +31 202255118

Malta

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

Tel: +31 202255118

Nederland

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

Tel: +31 320798100

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

Κύπρος
C.A.Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige
FrostPharma AB
Tel: + 46 8243660

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohje

Valmistelua ja antoa koskevat varotoimet

Paklitakseli on sytotoksinen syöpälääkevalmiste ja kuten muitakin mahdollisesti toksisia yhdisteitä, myös Apexelsin-valmistetta on käsiteltävä varoen. Käsittelyssä on käytettävä käsineitä, suojalaseja ja suojavaatteita. Jos Apexelsin-dispersio joutuu kosketukseen ihon kanssa, pese iho heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos Apexelsin-dispersiota pääsee limakalvoille, limakalvot tulee huuhtoa huolellisesti vedellä. Vain sytotoksisten aineiden käsittelyyn asianmukaisesti koulutettu henkilö saa valmistaa ja antaa Apexelsin-valmistetta. Raskaana olevan henkilökunnan ei tule käsitellä Apexelsin-valmistetta.

Koska ekstravasaation mahdollisuus on olemassa, infuusiopaikan huolellista tarkkailua lääkevalmisteen annon aikana suositellaan mahdollisen infiltraation varalta. Apexelsin-infuusion rajoittaminen ohjeiden mukaisesti 30 minuuttiin vähentää infuusioon liittyvien reaktioiden todennäköisyyttä.

Valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja anto

Apexelsin tulee antaa potilaalle pätevän onkologin valvonnassa sytotoksisten aineiden antamiseen erikoistuneessa yksikössä.

Apexelsin toimitetaan steriilinä lyofilisoituna jauheena, joka saatetaan käyttökuntoon ennen käyttöä. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra dispersiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona. Käyttökuntoon saatettu Apexelsin-dispersio annetaan laskimoon infuusiovälineiden avulla käyttämällä 15 µm-suodatinta.

Ruiskuta steriilillä ruiskulla hitaasti, vähintään yhden minuutin ajan, 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä 100 mg:n Apexelsin-injektiopulloon.

Suuntaa liuos injektiopullon sisäseinämään. Liuosta ei saa suunnata suoraan jauheeseen, koska se aiheuttaa vaahtoamista.

Kun kaikki liuos on lisätty injektiopulloon, anna injektiopullon seistä vähintään 5 minuuttia, jotta kiinteä aine kostuu kunnolla. Kieputa ja/tai kääntele injektiopulloa sen jälkeen varovasti ja hitaasti vähintään 2 minuutin ajan, kunnes jauhe on sekoittunut täysin. Vaahton muodostumista on vältettävä. Jos liuoksessa on vaahtoa tai kokkareita, seisota sitä vähintään 15 minuuttia, kunnes vaahto häviää.

Käyttökuntoon saatetun dispersion tulee olla maidonvalkoista ja homogeenista, eikä siinä saa erottua saostumaa. Käyttökuntoon saatetussa dispersiossa saattaa olla hieman sakkaa. Jos näkyvissä on saostumaa tai sakkaa, käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin, jotta koko seos dispersoituu uudelleen ennen käyttöä.

Tarkista, onko injektiopullossa olevassa dispersiossa hiukkasia. Jos injektiopullossa näkyy hiukkasia, älä anna käyttökuntoon saatettua dispersiota.

Potilaan tarvitsema 5 mg/ml dispersion tarkka kokonaistilavuus tulee laskea ja tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua Apexelsin-valmistetta tulee injisoida tyhjään, steriiliin PVC- tai ei-PVC- tyyppiseen infuusionestepussiin.

Silikoniöljyä liukastimena sisältävien lääketieteellisten laitteiden (ruiskujen ja infuusionestepussien) käyttäminen Apexelsin-valmisteen käyttökuntoon saattamiseen ja antamiseen saattaa johtaa proteiinimaisten ainesosien muodostumiseen. Anna Apexelsin infuusiovälineiden avulla käyttämällä 15 µm -suodatinta, jotta vältät tällaisten ainesosien antamisen. 15 µm:n suodattimen käyttäminen poistaa nämä ainesosat, mutta ei muuta käyttökuntoon saatetun valmisteen fysikaalisia tai kemiallisia ominaisuuksia.

Jos suodattimen huokoskoko on alle 15 µm, suodatin saattaa tukkeutua.

Apexelsin-valmisteen valmistukseen tai antamiseen ei tarvita välttämättä erityistä DEHP:tä sisältämätöntä astiaa tai annosteluvälineitä.

Laskimokatetri suositellaan huuhtelemaan annon jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella, millä varmistetaan, että potilas on saanut koko annoksen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Säilyvyys

Avaamattomat Apexelsin-injektiopullot säilyvät stabiilina pakkaukseen merkittyyn päivämäärään saakka, kun injektiopullot suojataan valolta säilyttämällä niitä ulkopakkauksessa. Pakastimessa tai jääkaapissa säilyttäminen eivät vaikuta haitallisesti valmisteen säilyvyyteen. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun dispersion säilyvyys injektiopullossa:

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa säilytettynä alkuperäisessä ulkopakkauksessa suojassa valolta.

Käyttökuntoon saatetun dispersion säilyvyys infuusionestepussissa:

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 4 tuntia 25 °C:n lämpötilassa säilytettynä suojassa valolta.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi kuitenkin käyttää välittömästi käyttökuntoon saattamisen ja infuusiopussien täytön jälkeen, ellei käyttökuntoon saattamista ja infuusiopussien täyttöä ole tehty siten, ettei mikrobikontaminaation vaaraa ole.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika injektiopullossa ja infuusiopussissa jääkaapissa säilytettynä ja valolta suojattuna on 24 tuntia. Tämän jälkeen lääkevalmistetta voidaan säilyttää infuusiopussissa 4 tunnin ajan alle 25 °C:n lämpötilassa.