

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Apexelsin 5 mg/ml prašak za disperziju za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Nakon rekonstitucije, jedan ml disperzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za disperziju za infuziju

Rekonstituirana disperzija ima pH od 6,0-7,5 te osmolalnost od 300-360 mOsm/kg.

Lijek dolazi u obliku bijelog do žutog liofiliziranog kolačića ili praška.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Apexelsin je indiciran u odraslih kao monoterapija za liječenje metastatskog karcinoma dojke kod bolesnika koji nisu reagirali na prvu liniju liječenja za metastatsku bolest, i za koje nije indicirana standardna terapija antraciklinima (vidjeti dio 4.4).

Apexelsin je indiciran u kombinaciji s gemcitabinom kao prva linija liječenja u odraslih bolesnika s metastatskim adenokarcinomom pankreasa.

Apexelsin je indiciran u kombinaciji s karboplatinom kao prva linija liječenja karcinoma nemalih stanica pluća u odraslih bolesnika koji nisu kandidati za potencijalno kurativni kirurški zahvat i/ili terapiju zračenjem.

4.2 Doziranje i način primjene

Apexelsin se smije primjenjivati samo pod nadzorom kvalificiranog onkologa na odjelima koji su specijalizirani za primjenu citotoksičnih lijekova. Apexelsin ne smije biti zamjena za drugi pripravak paklitaksela, niti se smije zamijeniti drugim pripravcima paklitaksela.

Doziranje

Karcinom dojke

Preporučena doza lijeka Apexelsin iznosi 260 mg/m², primijenjena intravenski kroz 30 minuta, svaka 3 tjedna.

Prilagodbe doze tijekom liječenja karcinoma dojke

Bolesnicima koji su razvili tešku neutropeniju (broj neutrofila < 500 stanica/mm³ tijekom tjedan dana ili dulje) ili tešku senzornu neuropatiju tijekom liječenja lijekom Apexelsin treba smanjiti dozu na 220 mg/m² u narednim ciklusima liječenja. U slučaju ponavljanja teške neutropenije ili teške senzorne neuropatije potrebno je dodatno smanjiti dozu na 180 mg/m². Apexelsin se ne smije primjenjivati sve dok broj neutrofila ne poraste na > 1500 stanica/mm³. Kod senzorne neuropatije 3. stupnja potrebno je

obustaviti liječenje do oporavka na 1. ili 2. stupanj, nakon čega slijedi smanjivanje doze za sve naredne cikluse liječenja.

Adenokarcinom pankreasa

Preporučena doza lijeka Apexelsin u kombinaciji s gemcitabinom iznosi 125 mg/m², a primjenjuje se intravenski tijekom 30 minuta 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Istodobna preporučena doza gemcitabina iznosi 1000 mg/m² primijenjeno intravenski tijekom 30 minuta, odmah nakon završene primjene lijeka Apexelsin 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Prilagodbe doza tijekom liječenja adenokarcinoma pankreasa

Tablica 1: Smanjivanje razine doza u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa

Razina doze	Doza lijeka Apexelsin (mg/m ²)	Doza gemcitabina (mg/m ²)
Cijela doza	125	1000
1. smanjenje razine doze	100	800
2. smanjenje razine doze	75	600
Ako je potrebno daljnje smanjenje doze	Prekinuti liječenje	Prekinuti liječenje

Tablica 2: Promjene doze zbog neutropenije i/ili trombocitopenije na početku ciklusa ili tijekom ciklusa u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa

Dan ciklusa	ABN (stanice/mm ³)		Trombociti (stanice/mm ³)	Doza lijeka Apexelsin	Doza gemcitabina
1. dan	< 1500	ILI	< 100 000	Odgoda doza do oporavka	
8. dan	≥ 500 ali < 1000	ILI	≥ 50 000 ali < 75 000	Smanjenje doza za 1 razinu	
	< 500	ILI	< 50 000	Obustava doze	
15. dan: Ako doze 8. dana nisu bile promijenjene:					
15. dan	≥ 500 ali < 1000	ILI	≥ 50 000 ali < 75 000	Primjena razine doza 8. dana i zatim čimbenika rasta leukocita ILI smanjenje razine doza 8. dana za 1 razinu	
	< 500	ILI	< 50 000	Obustava doze	
15. dan: Ako su doze 8. dana bile smanjene:					
15. dan	≥ 1000	I	≥ 75 000	Povratak na razine doza 1. dana i zatim primjena čimbenika rasta leukocita ILI liječenje istim dozama kao 8. dana	
	≥ 500 ali < 1000	ILI	≥ 50 000 ali < 75 000	Liječenje istim dozama kao 8. dana i zatim primjena čimbenika rasta leukocita ILI smanjenje razine doza 8. dana za 1 razinu	
	< 500	ILI	< 50 000	Obustava doze	

Dan ciklusa	ABN (stanice/mm ³)		Trombociti (stanice/mm ³)	Doza lijeka Apexelsin	Doza gemcitabina
15. dan: Ako su doze 8. dana bile obustavljene:					
15. dan	≥ 1000	I	≥ 75 000	Povratak na razinu doza 1. dana i zatim primjena čimbenika rasta leukocita ILI smanjenje razine doza 1. dana za 1 razinu	
	≥ 500 ali < 1000	ILI	≥ 50 000 ali < 75 000	Smanjenje doza za 1 razinu i zatim primjena čimbenika rasta leukocita ILI smanjenje razine doza 1. dana za 2 razine	
	< 500	ILI	< 50 000	Obustava doze	

Skraćenica: ABN = apsolutni broj neutrofila

Tablica 3: Promjene doza zbog drugih nuspojava na lijek u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa

Nuspojava na lijek	Doza lijeka Apexelsin	Doza gemcitabina
Febrilna neutropenija: 3. ili 4. stupnja	Obustava doza dok se vrućica ne povuče i dosegne ABN ≥ 1500; nastaviti sa sljedećom nižom razinom doza ^a	
Periferna neuropatija: 3. ili 4. stupnja	Obustava doza do poboljšanja na ≤ 1. stupnja; nastaviti sa sljedećom nižom razinom doze ^a	Primijeniti istu dozu
Kožna toksičnost: 2. ili 3. stupnja	Smanjiti na sljedeću nižu razinu doza ^a ; prekinuti liječenje ako su nuspojave i dalje prisutne	
Gastrointestinalna toksičnost: mukozitis ili proljev 3. stupnja	Obustaviti doze do poboljšanja na ≤ 1. stupnja; nastaviti sa sljedećom nižom razinom doza ^a	

^aZa smanjenje razina doza vidjeti tablicu 1.

Karcinom nemalih stanica pluća:

Preporučena doza lijeka Apexelsin je 100 mg/m² primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta 1., 8. i 15. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza karboplatina je ona kojom se postiže AUC = 6 mg•min/ml, odmah nakon završene primjene lijeka Apexelsin, samo 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

Prilagodbe doze tijekom liječenja karcinoma nemalih stanica pluća:

Apexelsin se ne smije primjenjivati 1.dana ciklusa sve dok apsolutni broj neutrofila (ABN) ne bude ≥ 1500 stanica/mm³ a broj trombocita ≥ 100 000 stanica/mm³. Pri svakoj sljedećoj tjednoj dozi lijeka Apexelsin, bolesnici moraju imati vrijednosti ABN ≥ 500 stanica/mm³ i trombocita > 50 000 stanica/mm³ ili dozu treba obustaviti dok se broj tih stanica ne oporavi. Kada brojevi stanica dosegnu potrebne vrijednosti, sljedeći tjedan nastavite s dozom prema kriterijima navedenim u tablici 4. Sljedeću dozu smanjite samo ako nisu ispunjeni kriteriji iz tablice 4.

Tablica 4: Smanjivanje doze zbog hematoloških toksičnosti u bolesnika s karcinomom nemalih stanica pluća

Hematološka toksičnost	Pojava	Doza lijeka Apexelsin (mg/m ²) ¹	Doza karboplatina (AUC mg•min/ml) ¹
Najniža vrijednost ABN < 500/mm ³ i neutropenijska vrućica > 38 °C ILI Odgoda sljedećeg ciklusa zbog ustrajne neutropenije ² (najniža vrijednost ABN < 1500/mm ³) ILI Najniža vrijednost ABN < 500/mm ³ tijekom > 1 tjedna	Prvi put	75	4,5
	Drugi put	50	3,0
	Treći put	Prekinuti liječenje	
Najniža vrijednost trombocita < 50 000/mm ³	Prvi put	75	4,5
	Drugi put	Prekinuti liječenje	

¹Dozu lijeka Apexelsin i karboplatina smanjite istodobno 1. dana 21-dnevnog ciklusa. Dozu lijeka Apexelsin smanjite 8. ili 15. dana 21- dnevnog ciklusa; dozu karboplatina smanjite u sljedećem ciklusu.

²Najviše 7 dana poslije predviđenog 1. dana sljedećeg ciklusa.

U slučaju kožne toksičnosti 2. ili 3. stupnja, proljeva 3. stupnja ili mukozitisa 3. stupnja, liječenje prekinite dok se toksičnost ne poboljša na ≤ 1. stupnja, a zatim ponovno započnite liječenje prema smjernicama iz tablice 5. Kod periferne neuropatije ≥ 3. stupnja, liječenje obustavite do poboljšanja na ≤ 1. stupnja. U idućim ciklusima liječenje se može nastaviti pri sljedećoj nižoj razini doze prema smjernicama u tablici 5. Za svaku drugu nehematološku toksičnost 3. ili 4. stupnja, prekinite liječenje dok se toksičnost ne poboljša na ≤ 2. stupnja, a zatim liječenje ponovno započnite prema smjernicama u tablici 5.

Tablica 5: Smanjivanje doze zbog nehematoloških toksičnosti u bolesnika s karcinomom nemalih stanica pluća

Nehematološka toksičnost	Pojava	Doza lijeka Apexelsin (mg/m ²) ¹	Doza karboplatina (AUC mg•min/ml) ¹
Kožna toksičnost 2. ili 3. stupnja Proljev 3. stupnja Mukozitis 3. stupnja Periferna neuropatija ≥ 3. stupnja Svaka druga nehematološka toksičnost 3. ili 4. stupnja	Prvi put	75	4,5
	Drugi put	50	3,0
	Treći put	Prekinuti liječenje	
4. stupanj kožne toksičnosti, proljeva ili mukozitisa	Prvi put	Prekinuti liječenje	

¹Dozu lijeka Apexelsin i karboplatina smanjite istodobno 1. dana 21-dnevnog ciklusa. Dozu lijeka Apexelsin smanjite 8. ili 15. dana 21- dnevnog ciklusa; dozu karboplatina smanjite u sljedećem ciklusu.

Posebne populacije

Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin od > 1 do ≤ 1,5 x GGN i aspartat aminotransferaza [AST] ≤ 10 x GGN), prilagodbe doze nisu potrebne bez obzira na indikaciju. Liječenje treba provoditi dozama jednakim onima za bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom.

Za bolesnike s metastatskim karcinomom dojke i bolesnike s karcinomom nemalih stanica pluća s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin od > 1,5 do ≤ 5 x GGN i AST ≤ 10 x GGN), preporuka je smanjiti dozu za 20%. Smanjena doza može se povećati do doze za

bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom ako se u najmanje dva ciklusa pokaže da bolesnik podnosi liječenje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Za bolesnike s metastatskim adenokarcinomom pankreasa koji imaju umjereno do teško oštećenje jetrene funkcije, nema dovoljno podataka koji bi omogućili preporuke doza (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Za bolesnike u kojih je ukupni bilirubin $> 5 \times \text{GGN}$ ili $\text{AST} > 10 \times \text{GGN}$, nema dovoljno podataka koji bi omogućili preporuke doza bez obzira na indikaciju (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Prilagodba početne doze lijeka Apexelsin nije potrebna u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjeni klirens kreatinina od ≥ 30 do < 90 ml/min). Nema dovoljno podataka za preporuku prilagodbe doze lijeka Apexelsin u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili s krajnjim stadijem bubrežne bolesti (procijenjeni klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 5.2).

Stariji

Nema preporuka za dodatno smanjenje doza u bolesnika u dobi od 65 i više godina, osim onih koje se odnose na sve bolesnike.

Od 229 ispitanika koji su u randomiziranom ispitivanju primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin kao monoterapiju za karcinom dojke, 13% ih je imalo najmanje 65 godina, a $< 2\%$ bilo je u dobi od 75 i više godina. Nije opažen znatno učestaliji razvoj toksičnosti među bolesnicima u dobi od najmanje 65 godina koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin. Međutim, kasnija analiza provedena u 981 bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin kao monoterapiju za metastatski karcinom dojke, od kojih je 15% bilo u dobi od ≥ 65 godina te 2% u dobi od ≥ 75 godina, pokazala je veću incidenciju epistakse, proljeva, dehidracije, umora i perifernog edema u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

U randomiziranom ispitivanju, od 421 bolesnika s adenokarcinomom pankreasa koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u kombinaciji s gemcitabinom, 41% bolesnika bilo je u dobi od 65 i više godina, a 10% u dobi od 75 i više godina. U bolesnika u dobi od 75 i više godina koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin i gemcitabin, bila je veća incidencija ozbiljnih nuspojava i nuspojava koje su dovele do prekida liječenja (vidjeti dio 4.4). Bolesnike s adenokarcinomom pankreasa u dobi od 75 i više godina valja pažljivo procijeniti prije nego što se razmatra liječenje (vidjeti dio 4.4).

Od 514 bolesnika s karcinomom nemalih stanica pluća koji su u randomiziranom ispitivanju primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u kombinaciji s karboplatinom, 31% bolesnika bili su u dobi od 65 ili više godina, a 3,5% u dobi od 75 ili više godina.

Događaji mijelosupresije, periferne neuropatije i artralgijske boli su češći u bolesnika u dobi od 65 ili više godina u usporedbi s bolesnicima mlađim od 65 godina. Ograničeno je iskustvo s primjenom paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / karboplatina u bolesnika u dobi od 75 ili više godina.

Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje na temelju podataka za 125 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima pokazuje da bi bolesnici u dobi od ≥ 65 godina mogli biti osjetljiviji na razvoj neutropenije unutar prvog ciklusa liječenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u djece i adolescenata u dobi od 0 do navršених 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju. Nema relevantne primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju metastatskog karcinoma dojke ili adenokarcinoma pankreasa ili karcinoma nemalih stanica pluća.

Način primjene

Apexelsin je namijenjen za intravensku primjenu. Rekonstituiranu disperziju lijeka Apexelsin primijenite intravenski, s pomoću kompleta za infuziju opremljenog filtrom od 15 µm. Nakon primjene preporučuje se intravensku liniju isprati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Laktacija (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici s početnim brojem neutrofila < 1500 stanica/mm³.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Apexelsin je paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za albumin koji može imati znatno drugačija farmakološka svojstva u usporedbi s drugim oblicima paklitaksela (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Ne smije ga se zamjenjivati drugim oblicima paklitaksela, niti smije biti zamjena za druge oblike paklitaksela.

Preosjetljivost

Prijavljene su rijetke pojave teških reakcija preosjetljivosti, uključujući vrlo rijetke anafilaktičke reakcije sa smrtnim ishodom. U slučaju razvoja reakcije preosjetljivosti potrebno je odmah prekinuti uporabu lijeka i započeti simptomatsko liječenje, a tom se bolesniku ne smije ponovno u terapiju uvesti paklitaksel.

Hematologija

Supresija koštane srži (primarno neutropenija) česta je pojava u liječenju paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin. Neutropenija je toksičnost ovisna o dozi, ali isto tako toksičnost koja uvjetuje ograničenje doze. Tijekom liječenja lijekom Apexelsin često treba kontrolirati broj krvnih stanica. Bolesnike se ne smije nastaviti liječiti narednim ciklusima lijeka Apexelsin sve dok broj neutrofila ne poraste na > 1500 stanica/mm³, a broj trombocita na > 100 000 stanica/mm³ (vidjeti dio 4.2).

Neuropatija

Senzorna neuropatija često nastaje uz primjenu paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin, iako je razvoj teških simptoma manje čest. Pojava senzorne neuropatije 1. ili 2. stupnja obično ne zahtijeva smanjenje doze. Kada se Apexelsin primjenjuje kao monoterapija, u slučaju razvoja senzorne neuropatije 3. stupnja liječenje treba obustaviti do oporavka na 1. ili 2. stupanj, nakon čega se preporučuje smanjenje doze za sve naredne cikluse liječenja lijekom Apexelsin (vidjeti dio 4.2). Kod primjene lijeka Apexelsin u kombinaciji s gemcitabinom, u slučaju razvoja periferne neuropatije 3. ili višeg stupnja, Apexelsin treba obustaviti, a liječenje gemcitabinom nastaviti u istoj dozi. Kada se periferna neuropatija poboljša na 0. ili 1. stupanj, ponovno treba uvesti Apexelsin u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2). Ako se kod primjene lijeka Apexelsin u kombinaciji s karboplatinom razvije periferna neuropatija 3. ili višeg stupnja, liječenje se mora obustaviti do poboljšanja na 0. ili 1. stupanj, iza čega slijedi smanjenje doze u svim sljedećim ciklusima primjene lijeka Apexelsin i karboplatina (vidjeti dio 4.2).

Sepsa

Sepsa u stopi od 5% zabilježena je u bolesnika s neutropenijom ili bez nje koji su primali Apexelsin u kombinaciji s gemcitabinom. Komplikacije zbog osnovnog karcinoma pankreasa, osobito bilijarne opstrukcije ili prisutnosti bilijarnog stenta ustanovljene su kao značajan dodatni čimbenik. Ako bolesnik razvije vrućicu (bez obzira na broj neutrofila), treba započeti liječenje antibioticima širokog spektra. U slučaju febrilne neutropenije, treba obustaviti Apexelsin i gemcitabin dok se vrućica ne povuče i ne dosegne ABN ≥ 1500 stanica/mm³, a potom nastaviti liječenje pri smanjenoj razini doza (vidjeti dio 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis se razvio u 1% bolesnika kada je paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin primjenjivan kao monoterapija i u 4% bolesnika kada se Apexelsin primjenjivao u kombinaciji s gemcitabinom. Sve bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Kada se isključi etiologija infekcije te nakon postavljene dijagnoze pneumonitisa, liječenje lijekom Apexelsin i gemcitabinom treba trajno obustaviti i brzo započeti s odgovarajućim liječenjem i potpornim mjerama (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Apexelsin treba oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije jer se toksičnost paklitaksela može povećati kako jetrena funkcija slabi. U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije može postojati povećani rizik za razvoj toksičnosti, osobito mijelosupresije; takve bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućeg razvoja izrazite mijelosupresije.

Apexelsin se ne preporučuje u bolesnika u kojih je ukupni bilirubin $> 5 \times \text{GGN}$ ili AST $> 10 \times \text{GGN}$. Nadalje, Apexelsin se ne preporučuje u bolesnika s metastatskim adenokarcinomom pankreasa i umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 1,5 \times \text{GGN}$ i AST $\leq 10 \times \text{GGN}$) (vidjeti dio 5.2).

Kardiotoksičnost

Zabilježeni su rijetki slučajevi kongestivnog zatajenja srca i disfunkcije lijeve klijetke u osoba koje primaju paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin. Većina tih osoba bila je prethodno izložena kardiotoksičnim lijekovima, kao što su antraciklini, ili je imala već postojeću anamnezu bolesti srca. Stoga liječnici trebaju posebno obratiti pozornost na pojavu srčanih tegoba u bolesnika koji primaju Apexelsin.

Metastaze u središnjem živčanom sustavu

Učinkovitost i sigurnost primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u bolesnika s metastazama u središnjem živčanom sustavu (SŽS) još nisu ustanovljene. Metastaze u SŽS-u obično se ne mogu dobro kontrolirati primjenom sistemske kemoterapije.

Gastrointestinalni simptomi

Ako nakon primjene lijeka Apexelsin bolesnici osjećaju mučninu, povraćaju i imaju proljev, može ih se liječiti uobičajenim antiemeticima i lijekovima protiv proljeva.

Poremećaji oka

U bolesnika liječenih lijekom Apexelsin prijavljen je cistoidni makularni edem (CME). Kod bolesnika s oštećenjem vida treba odmah provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled. Ako se dijagnosticira cistoidni edem makule, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Apexelsin i uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici u dobi od 75 i više godina

Za bolesnike u dobi od 75 i više godina, nije dokazana korist od liječenja kombinacijom lijeka Apexelsin i gemcitabina u usporedbi s monoterapijom gemcitabina. U bolesnika visoke starosti (≥ 75 godina) koji su primali Apexelsin u kombinaciji s gemcitabinom, bila je veća incidencija ozbiljnih nuspojava i nuspojava koje su dovele do prekida liječenja uključujući hematološke toksičnosti, perifernu neuropatiju, smanjeni apetit i dehidraciju. U bolesnika s adenokarcinomom pankreasa u dobi od 75 i više godina, treba pažljivo procijeniti njihovu sposobnost podnošenja lijeka Apexelsin u kombinaciji s gemcitabinom, a osobito valja obratiti pozornost na opći status, komorbiditete i povećani rizik od infekcija (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Drugo

Iako postoje ograničeni podaci, nije dokazana jasna korist s obzirom na produljeno opće preživljenje u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa i normalnim razinama CA 19-9 prije početka terapije lijekom Apexelsin i gemcitabinom (vidjeti dio 5.1).

Erlotinib se ne smije primjenjivati zajedno s lijekom Apexelsin u kombinaciji s gemcitabinom (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Paklitaksel se metabolizira djelomično izoenzimima citokroma P450 CYP2C8 i CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). Stoga budući da nije provedeno farmakokinetičko ispitivanje interakcije lijekova, potreban je oprez prilikom primjene paklitaksela istodobno s lijekovima za koje je utvrđeno da inhibiraju bilo CYP2C8 ili CYP3A4 (primjerice, ketokonazol i drugi imidazolni antifungici, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir i nelfinavir) jer toksičnost paklitaksela može biti povećana usljed veće izloženosti paklitakselu. Primjena paklitaksela istodobno s lijekovima za koje je utvrđeno da induciraju bilo CYP2C8 ili CYP3A4 (primjerice, rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) ne preporučuje se jer djelotvornost može biti kompromitirana zbog manje izloženosti paklitakselu.

Paklitaksel i gemcitabin nemaju zajednički metabolički put. Klirens paklitaksela primarno je određen metabolizmom posredovanim CYP2C8 i CYP3A4 nakon čega slijedi bilijarna ekskrecija, dok je gemcitabin deaktiviran citidin deaminazom nakon čega slijedi ekskrecija urinom. Farmakokinetičke interakcije između lijeka Apexelsin i gemcitabina nisu procijenjene u ljudi.

Farmakokinetičko ispitivanje provedeno je s paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin i karboplatinom u bolesnika s karcinomom nemalih stanica pluća. Nije bilo klinički važnih farmakokinetičkih interakcija između paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin i karboplatina.

Apexelsin je indiciran kao monoterapija za karcinom dojke, u kombinaciji s gemcitabinom za adenokarcinom pankreasa ili u kombinaciji s karboplatinom za karcinom nemalih stanica pluća (vidjeti dio 4.1). Apexelsin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje šest mjeseci nakon zadnje doze lijeka Apexelsin. Muškim bolesnicima koji imaju partnerice u reproduktivnoj dobi savjetuje se da koriste učinkovitu kontracepciju i da izbjegavaju začće djeteta tijekom liječenja lijekom Apexelsin i još najmanje tri mjeseca nakon zadnje doze lijeka Apexelsin.

Trudnoća

Podaci o primjeni paklitaksela u trudnoći kod ljudi su vrlo ograničeni. Postoji sumnja da paklitaksel uzrokuje ozbiljne urođene mane kada se primjenjuje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Žene u reproduktivnoj dobi trebaju se testirati na trudnoću prije početka liječenja lijekom Apexelsin. Apexelsin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće kao ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim ako kliničko stanje trudnice ne zahtijeva liječenje paklitakselom.

Dojenje

Paklitaksel i/ili njegovi metaboliti izlučivali su se u mlijeko ženki štakora u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuje li se paklitaksel u majčino mlijeko u ljudi. S obzirom na moguće ozbiljne nuspojave u dojenčadi, Apexelsin je kontraindican tijekom laktacije. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme trajanja liječenja.

Plodnost

Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin potiče neplodnost u mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3). Na temelju nalaza u životinja, moguće je smanjenje muške i ženske plodnosti. Muški bolesnici trebaju zatražiti savjet o pohrani sperme prije početka liječenja zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti koja može nastati kao posljedica liječenja lijekom Apexelsin.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Apexelsin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Apexelsin može uzrokovati nuspojave kao što su umor (vrlo često) i omaglica (često) koji mogu utjecati na sposobnost vožnje i rada na strojevima. Bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade na strojevima ako osjete umor ili omaglicu.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće klinički značajne nuspojave povezane s primjenom paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin bile su neutropenija, periferna neuropatija, artralgiya/mijalgija i gastrointestinalni poremećaji.

Tablični popis nuspojava

Tablica 6 navodi nuspojave povezane s primjenom paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin kao monoterapije u bilo kojoj dozi i za bilo koju indikaciju tijekom kliničkih ispitivanja (N = 789), paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u kombinaciji s gemcitabinom za adenokarcinom pankreasa iz kliničkog ispitivanja faze III (N = 421) i paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u kombinaciji s karboplatinom za rak pluća nemalih stanica iz kliničkog ispitivanja faze III (N = 514) i iz primjene nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 6: Nuspojave zabilježene uz primjenu paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin

	Monoterapija (N = 789)	U kombinaciji s gemcitabinom (N = 421)	U kombinaciji s karboplatinom (N = 514)
Infekcije i infestacije			
<i>Često:</i>	Infekcija, infekcija mokraćnog sustava, folikulitis, infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, kandidijaza, sinusitis	Sepsa, pneumonija, oralna kandidijaza	Pneumonija, bronhitis, infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, infekcija mokraćnog sustava
<i>Manje često:</i>	Sepsa ¹ , neutropenična sepsa ¹ , pneumonija, oralna kandidijaza, nazofaringitis, celulitis, herpes simplex, virusna infekcija, herpes zoster, gljivična infekcija, infekcija povezana s kateterom, infekcija na mjestu injekcije		Sepsa, oralna kandidijaza
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
<i>Manje često:</i>	Nekroza tumora, metastatska bol		

	Monoterapija (N = 789)	U kombinaciji s gemcitabinom (N = 421)	U kombinaciji s karboplatinom (N = 514)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
<i>Vrlo često:</i>	Supresija koštane srži, neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija, limfopenija	Neutropenija, trombocitopenija, anemija	Neutropenija ³ , trombocitopenija ³ , anemija ³ , leukopenija ³
<i>Često:</i>	Febrilna neutropenija	Pancitopenija	Febrilna neutropenija, limfopenija
<i>Manje često:</i>		Trombotska trombocitopenična purpura	Pancitopenija
<i>Rijetko:</i>	Pancitopenija		
Poremećaji imunološkog sustava			
<i>Manje često:</i>	Preosjetljivost		Preosjetljivost na lijekove, preosjetljivost
<i>Rijetko:</i>	Teška preosjetljivost ¹		
Poremećaji metabolizma i prehrane			
<i>Vrlo često:</i>	Anoreksija	Dehidracija, smanjen apetit, hipokalijemija	Smanjen apetit
<i>Često:</i>	Dehidracija, smanjen apetit, hipokalijemija		Dehidracija
<i>Manje često:</i>	Hipofosfatemija, retencija tekućine, hipoalbuminemija, polidipsija, hiperglikemija, hipokalcijemija, hipoglikemija, hiponatrijemija		
<i>Nepoznato:</i>	Sindrom lize tumora ¹		
Psihijatrijski poremećaji			
<i>Vrlo često:</i>		Depresija, nesanica	
<i>Često:</i>	Depresija, nesanica, anksioznost	Anksioznost	Nesanica
<i>Manje često:</i>	Nemir		
Poremećaji živčanog sustava			
<i>Vrlo često:</i>	Periferna neuropatija, neuropatija, hipoestezija, parestezija	Periferna neuropatija ⁴ omaglica, glavobolja, disgeuzija	Periferna neuropatija
<i>Često:</i>	Periferna senzorna neuropatija, omaglica, periferna motorička neuropatija, ataksija, glavobolja, poremećaj osjeta, somnolencija, disgeuzija		Omaglica, glavobolja, disgeuzija
<i>Manje često:</i>	Polineuropatija, arefleksija, sinkopa, posturalna omaglica, diskinezija, hiporefleksija, neuralgija, neuropatska bol, tremor, gubitak osjeta	Paraliza 7. moždanog živca	
<i>Nepoznato:</i>	Pareza kranijalnog živca višestruka ¹		
Poremećaji oka			
<i>Često:</i>	Zamućen vid, pojačano suženje, suho oko, suhi keratokonjunktivitis, madaroza	Pojačano suženje	Zamućen vid
<i>Manje često:</i>	Smanjena oštrina vida, abnormalan vid, iritacija oka, bol u oku, konjunktivitis, poremećaji vida, svrbež oka, keratitis	Cistoidni makularni edem	
<i>Rijetko:</i>	Cistoidni makularni edem ¹		

	Monoterapija (N = 789)	U kombinaciji s gemcitabinom (N = 421)	U kombinaciji s karboplatinom (N = 514)
Poremećaji uha i labirinta			
<i>Često:</i>	Vrtoglavica		
<i>Manje često:</i>	Tinitus, bol u uhu		
Srčani poremećaji			
<i>Često:</i>	Aritmija, tahikardija, supraventrikularna tahikardija	Kongestivno zatajenje srca, tahikardija	
<i>Rijetko:</i>	Srčani arrest, kongestivno zatajenje srca, disfunkcija lijeve klijetke, atrioventrikularni blok ¹ , bradikardija		
Krvožilni poremećaji			
<i>Često:</i>	Hipertenzija, limfedem, navale crvenila, navale vrućine	Hipotenzija, hipertenzija	Hipotenzija, hipertenzija
<i>Manje često:</i>	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, periferna hladnoća	Navale crvenila	Navale crvenila
<i>Rijetko:</i>	Tromboza		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
<i>Vrlo često:</i>		Dispneja, epistaksa, kašalj	Dispneja
<i>Često:</i>	Intersticijski pneumonitis ² , dispneja, epistaksa, faringolaringealna bol, kašalj, rinitis, rinoreja	Pneumonitis, nazalna kongestija	Hemoptiza, epistaksa, kašalj
<i>Manje često:</i>	Plućni embolusi, plućna tromboembolija, pleuralna efuzija, dispneja pri naporu, kongestija sinusa, manje čujno disanje, produktivni kašalj, alergijski rinitis, promuklost, nazalna kongestija, suhoća nosa, piskanje	Suhoća grla, suhoća nosa	Pneumonitis
<i>Nepoznato:</i>	Pareza glasnica ¹		
Poremećaji probavnog sustava			
<i>Vrlo često:</i>	Proljev, povraćanje, mučnina, konstipacija, stomatitis	Proljev, povraćanje, mučnina, konstipacija, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena	Proljev, povraćanje, mučnina, konstipacija
<i>Često:</i>	Gastroezofagealna refluksna bolest, dispepsija, bol u abdomenu, distenzija abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, oralna hipoestezija	Opstrukcija crijeva, kolitis, stomatitis, suhoća usta	Stomatitis, dispepsija, disfagija, bol u abdomenu
<i>Manje često:</i>	Krvarenje iz rektuma, disfagija, flatulencija, glosodinija, suha usta, bol u desnim, tekuće stolice, ezofagitis, bol u donjem dijelu abdomena, ulceracije u ustima, bol u ustima		
Poremećaji jetre i žuči			
<i>Često:</i>		Kolangitis	Hiperbilirubinemija
<i>Manje često:</i>	Hepatomegalija		

	Monoterapija (N = 789)	U kombinaciji s gemcitabinom (N = 421)	U kombinaciji s karboplatinom (N = 514)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
<i>Vrlo često:</i>	Alopecija, osip	Alopecija, osip	Alopecija, osip
<i>Često:</i>	Svrbež, suha koža, poremećaji noktiju, eritem, pigmentacija noktiju/promjena boje, hiperpigmentacija kože, oniholiza, promjene na noktima	Svrbež, suha koža, poremećaji noktiju	Svrbež, poremećaji noktiju
<i>Manje često:</i>	Fotosenzitivna reakcija, urtikarija, bolna koža, generalizirani osip, pruritički osip, poremećaj kože, poremećaj pigmentacije, hiperhidroza, onihomadeza, eritematozni osip, generalizirani osip, dermatitis, noćno znojenje, makulopapularni osip, vitiligo, hipotrihoza, osjetljivost ležišta nokta, nelagoda u noktima, makularni osip, papularni osip, lezije na koži, natečeno lice		Ljuštenje kože, alergijski dermatitis, urtikarija
<i>Vrlo rijetko:</i>	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , toksična epidermalna nekroliza ¹		
<i>Nepoznato:</i>	Sindrom palmarno-plantarna eritrodisestezija ^{1, 4} , sklerodermija ¹		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
<i>Vrlo često:</i>	Artralgija, mialgija	Artralgija, mialgija, bol u udovima	Artralgija, mialgija
<i>Često:</i>	Bol u leđima, bol u udovima, bol u kostima, grčevi u mišićima, bol u udovima	Mišićna slabost, bol u kostima	Bol u leđima, bol u udovima, mišićno-koštana bol
<i>Manje često:</i>	Bol u stijenci prsnog koša, mišićna slabost, bol u vratu, bol u preponama, spazam mišića, mišićno-koštana bol, bol u slabinama, nelagoda u udovima, slabost mišića		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
<i>Često:</i>		Akutno zatajenje bubrega	
<i>Manje često:</i>	Hematurija, dizurija, polakiurija, nokturija, poliurija, inkontinencija urina	Hemolitički uremički sindrom	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			
<i>Manje često:</i>	Bol u dojka		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
<i>Vrlo često:</i>	Umor, astenija, pireksija	Umor, astenija, pireksija, periferni edem, zimica	Umor, astenija, periferni edem

	Monoterapija (N = 789)	U kombinaciji s gemcitabinom (N = 421)	U kombinaciji s karboplatinom (N = 514)
<i>Često:</i>	Malaksalost, letargija, slabost, periferni edem, upala sluznice, bol, tresavica, edem, pogoršan funkcionalni status, bol u prsnom košu, bolest nalik gripi, hiperpireksija	Reakcija na mjestu infuzije	Pireksija, bol u prsnom košu
<i>Manje često:</i>	Nelagoda u prsnom košu, abnormalni hod, oticanje, reakcija na mjestu injiciranja		Upala sluznice, ekstraplavazija mjesta infuzije, upala na mjestu infuzije, osip na mjestu infuzije
<i>Rijetko:</i>	Ekstraplavazija		
Pretrage			
<i>Vrlo često:</i>		Smanjena težina, povišena razina alanin aminotransferaze	
<i>Često:</i>	Smanjena težina, povišena razina alanin aminotransferaze, povišena razina aspartat aminotransferaze, smanjeni hematokrit, smanjeni broj eritrocita, povišena tjelesna temperatura, povišena razina gama glutamiltransferaze, povišena razina alkalne fosfataze u krvi	Povišena razina aspartat aminotransferaze, povišeni bilirubin u krvi, povišen kreatinin u krvi	Smanjena težina, povišena razina alanin aminotransferaze, povišena razina aspartat aminotransferaze, povišena razina alkalne fosfataze u krvi
<i>Manje često:</i>	Povišeni krvni tlak, povećana tjelesna težina, povišena razina laktat- dehidrogenaze u krvi, povišen kreatinin u krvi, povišena glukoza u krvi, povišen fosfor u krvi, snižena razina kalija u krvi, povišeni bilirubin		
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			
<i>Manje često:</i>	Kontuzija		
<i>Rijetko:</i>	Pojava odzivne radijacijske upalne reakcije, radijacijski pneumonitis		

¹ Kako je zabilježeno u postmarketinškom praćenju primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin.

² Učestalost pneumonitisa izračunata je na temelju objedinjenih podataka kliničkih ispitivanja u kojima je 1310 bolesnika primalo paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin kao monoterapiju za rak dojke i za druge indikacije.

³ Na temelju laboratorijskih procjena: maksimalni stupanj mijelosupresije (liječena populacija).

⁴ U nekih bolesnika koji su prethodno bili izloženi kapecitabinu.

Opis odabranih nuspojava

U ovom dijelu slijede najčešće i klinički značajne nuspojave zabilježene kod primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin.

Nuspojave su procijenjene u 229 bolesnika s metastatskim rakom dojke koji su bili liječeni paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u dozi od 260 mg/m² jedanput svaka tri tjedna u pivotalnom kliničkom ispitivanju faze III (paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u monoterapiji).

Nuspojave su procijenjene u 421 bolesnika s metastatskim rakom pankreasa liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u kombinaciji s gemcitabinom (paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u dozi od 125 mg/m² u kombinaciji s gemcitabinom u dozi od 1000 mg/m² davanj 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa) i 402 bolesnika liječena gemcitabinom u monoterapiji koji su primali prvu liniju sistemskog liječenja za metastatski adenokarcinom pankreasa (paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / gemcitabin).

Procijenjene su nuspojave u 514 bolesnika s rakom pluća nemalih stanica liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u kombinaciji s karboplatinom (paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u dozi od 100 mg/m² davan 1., 8. i 15. dana svakog 21- dnevnog ciklusa u kombinaciji s karboplatinom davanim prvog dana svakog ciklusa) u randomiziranom, kontroliranom, kliničkom ispitivanju faze III (paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / karboplatin). Toksičnost povezana s taksanom prema samoprocjeni bolesnika dobivena je na temelju 4 podljestvice upitnika za funkcionalnu procjenu terapije karcinoma taksanom (*Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) - Taxane*). Prema analizi ponovljenog mjerenja, 3 od 4 podljestvice (periferna neuropatija, bol u šakama/stopalima te sluh) bile su u korist paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin i karboplatina ($p \leq 0,002$). Za drugu podljestvicu (edem) nije bilo razlike između liječenih skupina.

Infekcije i infestacije

Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za serumski albumin / gemcitabin

Sepsa u stopi od 5% zabilježena je u bolesnika s neutropenijom ili bez nje koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u kombinaciji s gemcitabinom u ispitivanju adenokarcinoma pankreasa. Od 22 slučaja sepse zabilježena u bolesnika liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u kombinaciji s gemcitabinom, 5 je imalo smrtni ishod. Komplikacije zbog osnovnog raka pankreasa, osobito bilijarne opstrukcije ili prisutnosti bilijarnog stenta ustanovljene su kao značajan dodatni čimbenik. Ako bolesnik razvije vrućicu (bez obzira na broj neutrofila), potrebno je započeti liječenje antibioticima širokog spektra. U slučaju febrilne neutropenije, potrebno je obustaviti primjenu paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin i gemcitabina dok se vrućica ne povuče i ne dosegne ABN ≥ 1500 stanica/mm³, a potom nastaviti liječenje pri smanjenoj razini doza (vidjeti dio 4.2).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Monoterapija paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin za liječenje metastatskog raka dojke

U bolesnika s metastatskim rakom dojke, neutropenija je bila najuočljivija važna hematološka toksičnost (prijavljena u 79% bolesnika) te je bila lako reverzibilna i ovisna o dozi; leukopenija je prijavljena u 71% bolesnika. Neutropenija 4. stupnja (< 500 stanica/mm³) javila se u 9% bolesnika liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin. Febrilna neutropenija javila se u četiri bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin. Anemija (Hb < 10 g/dl) je opažena u 46% bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin i bila je teška (Hb < 8 g/dl) u tri slučaja. Limfopenija je opažena u 45% bolesnika.

Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / gemcitabin

U tablici 7 navedene su učestalosti i težine hematoloških abnormalnosti ustanovljenih laboratorijskim pretragama u bolesnika liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u kombinaciji s gemcitabinom ili samo gemcitabinom.

Tablica 7.: Hematološke abnormalnosti ustanovljene laboratorijskim pretragama u ispitivanju adenokarcinoma pankreasa

	Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin (125 mg/m ²)/ gemcitabin		Gemcitabin	
	1. – 4. stupanj (%)	3. – 4. stupanj (%)	1. – 4. stupanj (%)	3. – 4. stupanj (%)
Anemija ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenija ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocitopenija ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 bolesnika procijenjeno u skupini liječenoj paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / gemcitabinom

^b 388 bolesnika procijenjeno u skupini liječenoj gemcitabinom

^c 404 bolesnika procijenjeno u skupini liječenoj paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / gemcitabinom

Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / karboplatin

Anemija i trombocitopenija bile su češće zabilježene u skupini koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin i karboplatin nego u onoj koja je primala Taxol i karboplatin (54% naspram 28%, odnosno 45% naspram 27%).

Poremećaji živčanog sustava

Monoterapija paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin za liječenje metastatskog raka dojke

Općenito, u bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin, učestalost i težina neurotoksičnosti bile su ovisne o dozi. Periferna neuropatija (uglavnom senzorna neuropatija 1. ili 2. stupnja) opažena je u 68% bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin, u 10% bolesnika bila je 3. stupnja, a nije bilo slučajeva neuropatije 4. stupnja.

Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / gemcitabin

Za bolesnike liječene paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u kombinaciji s gemcitabinom medijan vremena do prve pojave periferne neuropatije 3. stupnja iznosio je 140 dana. Medijan vremena do poboljšanja za najmanje 1 stupanj bio je 21 dan, a medijan vremena do poboljšanja periferne neuropatije s 3. stupnja na 0. ili 1. stupanj bio je 29 dana. Od bolesnika kojima je liječenje prekinuto zbog periferne neuropatije, 44% (31/70 bolesnika) moglo je nastaviti liječenje paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin pri smanjenoj dozi. Nijedan bolesnik liječen paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin i gemcitabinom nije imao perifernu neuropatiju 4. stupnja.

Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / karboplatin

Za bolesnike s rakom pluća nemalih stanica liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u kombinaciji s karboplatinom, medijan vremena do prve pojave periferne neuropatije 3. stupnja povezane s liječenjem iznosio je 121 dan, a medijan vremena do poboljšanja periferne neuropatije s 3. stupnja na 1. stupanj bio je 38 dana. Nijedan bolesnik liječen paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin i karboplatinom nije imao perifernu neuropatiju 4. stupnja.

Poremećaji oka

Tijekom praćenja lijeka Apexelsin nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi smanjene oštine vida zbog cistoidnog makularnog edema tijekom liječenja paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / gemcitabin

Pneumonitis je zabilježen u stopi od 4% bolesnika kada se paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin primjenjivao u kombinaciji s gemcitabinom. Od 17 slučajeva pneumonitisa zabilježenih u bolesnika liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u kombinaciji s gemcitabinom, u 2 je slučaja ishod bila smrt. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Kada se isključi etiologija infekcije te nakon postavljene dijagnoze pneumonitisa, liječenje paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin i gemcitabinom mora se trajno obustaviti i brzo započeti s odgovarajućim liječenjem i potpornim mjerama (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalni poremećaji

Monoterapija paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin za liječenje metastatskog raka dojke

Mučnina se javila u 29% bolesnika, a proljev u 25% bolesnika.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Monoterapija paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin za liječenje metastatskog raka dojke

Alopecija je opažena u > 80% bolesnika liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin. Alopecija se većinom pojavila u razdoblju kraćem od mjesec dana nakon početka primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin. Za većinu bolesnika kojima se pojavi alopecija, očekuje se izraziti gubitak kose od $\geq 50\%$.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Monoterapija paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski za liječenje metastatskog raka dojke

Artralgija se javila u 32% bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin i bila je teška u 6% slučajeva. Mijalgija se javila u 24% bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin i bila je teška u 7% slučajeva. Simptomi su obično bili prolazni, i obično su se pojavljivali tri dana nakon primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin te bi se povukli unutar tjedan dana.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Monoterapija paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin za liječenje metastatskog raka dojke

Astenija/umor prijavljeni su u 40% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje je uključivalo 106 bolesnika od kojih su 104 pedijatrijska bolesnika bila u dobi od 6 mjeseci do navršених 18 godina (vidjeti dio 5.1). Svi bolesnici doživjeli su najmanje jednu nuspojavu. Najčešće zabilježene nuspojave bile su neutropenija, anemija, leukopenija i pireksija. Ozbiljne nuspojave zabilježene u više od 2 bolesnika bile su pireksija, bol u leđima, periferni edem i povraćanje. U ograničenom broju pedijatrijskih bolesnika liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin nisu utvrđeni novi sigurnosni signali, a sigurnosni profil bio je sličan sigurnosnom profilu za odraslu populaciju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije poznat antidot za predoziranje paklitakselom. U slučaju predoziranja potrebno je pomno nadzirati bolesnika. Liječenje treba usmjeriti na glavne očekivane toksičnosti kao što su supresija koštane srži, mukozitis i periferna neuropatija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, biljni alkaloidi i drugi prirodni pripravci, taksani, ATK
oznaka: L01CD01

Mehanizam djelovanja

Paklitaksel je antimikrotubularni lijek koji potiče stvaranje mikrotubula od dimera tubulina te stabilizira mikrotubule sprječavanjem depolimerizacije. Ta stabilnost rezultira inhibicijom normalne dinamičke reorganizacije mreže mikrotubula koja je ključna za vitalnu interfazu i mitotske funkcije stanice. Pored toga, paklitaksel inducira abnormalne nizove ili „snopove“ mikrotubula kroz stanični ciklus te umnaža astere mikrotubula tijekom mitoze.

Apexelsin sadrži nanočestice paklitaksela, veličine približno 130 nm, vezane za ljudski serumski albumin gdje je paklitaksel zastupljen u nekristaliničnom, amorfnom stanju. Prilikom intravenske primjene nanočestice se brzo raspadnu u topive komplekse paklitaksela vezanog na albumin, veličine približno 10 nm. Poznato je da albumin posreduje u endotelnoj kaveolarnoj transcitozi sastojaka plazme, a *in vitro* ispitivanja pokazala su da prisutnost albumina u lijeku Apexelsin povećava prijenos paklitaksela kroz endotelne stanice. Pretpostavlja se da je ovaj povećani transendotelni kaveolarni prijenos posredovan albuminskim receptorom gp-60 te da postoji povećana akumulacija paklitaksela u području tumora zbog izlučenog kiselog proteina bogatog cisteinom (engl. *secreted protein acidic and rich in cysteine*, SPARC) koji na sebe veže albumin.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Karcinom dojke

Podaci od 106 bolesnika uključenih u dva otvorena ispitivanja s jednom skupinom i od 454 bolesnika liječena u komparativnom, randomiziranom ispitivanju faze III, dostupni su kako bi poduprli primjenu paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin za liječenje metastatskog karcinoma dojke. Ovi podaci prikazani su u nastavku.

Otvorena ispitivanja s jednom skupinom

U jednom ispitivanju je paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin primijenjen kao 30-minutna infuzija u dozi od 175 mg/m² u 43 bolesnika s metastatskim karcinomom dojke. U drugom je ispitivanju primijenjena doza od 300 mg/m² kao 30-minutna infuzija u 63 bolesnika s metastatskim karcinomom dojke. Bolesnici su liječeni bez premedikacije steroidima ili planiranom potpornom primjenom G-CSF-a. Ciklusi su primjenjivani u trojtjednim vremenskim intervalima. Stope odgovora u svih bolesnika iznosile su 39,5% (95% CI: 24,9% – 54,2%) i 47,6% (95% CI: 35,3% – 60,0%). Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 5,3 mjeseca (175 mg/m²; 95% CI: 4,6 – 6,2 mjeseca) i 6,1 mjesec (300 mg/m²; 95% CI: 4,2 – 9,8 mjeseci).

Randomizirano komparativno ispitivanje

Ovo multicentrično ispitivanje provedeno je na bolesnicima s metastatskim karcinomom dojke liječenim svaka tri tjedna paklitakselom kao jedinim lijekom, bilo paklitakselom baziranom na otapalu u dozi od 175 mg/m² u obliku trosatne infuzije s premedikacijom za sprječavanje preosjetljivosti (N = 225) ili paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u dozi od 260 mg/m² u obliku 30-minutne infuzije bez premedikacije (N = 229).

Šezdeset i četiri posto bolesnika imalo je pogoršano opće stanje (ECOG 1 ili 2) pri ulasku u ispitivanje; 79% imalo je visceralne metastaze, a 76% imalo je > 3 sijela metastaza. Četrnaest posto bolesnika nije prethodno primalo kemoterapiju, 27% je primalo samo adjuvantnu kemoterapiju, 40% samo kemoterapiju za metastatsku bolest, a 19% i adjuvantnu kemoterapiju i kemoterapiju za metastatsku bolest. Pedeset i devet posto primilo je ispitivani lijek kao drugu ili sljedeću po redu liniju liječenja. Sedamdeset sedam posto bolesnika bilo je prethodno izloženo antraciklinima.

Rezultati ukupne stope odgovora i vrijeme do progresije bolesti te preživljenja bez progresije bolesti i preživljenja za bolesnike koji su primali > 1. linije liječenja prikazani su u nastavku.

Tablica 8: Rezultati ukupne stope odgovora, medijana vremena do progresije bolesti te preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača

Varijabla djelotvornosti	Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin (260 mg/m ²)	Paklitaksel baziran na otapalu (175 mg/m ²)	p-vrijednost
<i>Stopa odgovora [95% CI] (%)</i>			
> 1. linije terapije	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Medijan vremena do progresije bolesti [95% CI] (tjedni)</i>			
> 1. linije terapije	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Medijan preživljenja bez progresije bolesti [95% CI] (tjedni)</i>			
> 1. linije terapije	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Preživljenje [95% CI] (tjedni)</i>			
> 1. linije terapije	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Ovi se podaci temelje na Izvješću kliničkog ispitivanja: CA012-0, konačna dopuna datirana 23. ožujka 2005.

^a Hi-kvadrat test

^b Log-rang test

U randomiziranom, kontroliranom kliničkom ispitivanju 229 bolesnika liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin podvrgnuto je procjeni sigurnosti primjene. Neurotoksičnost paklitaksela procijenjena je na temelju poboljšanja za jedan stupanj u bolesnika s 3. stupnjem periferne neuropatije, u bilo kojem trenutku tijekom terapije. Prirodni tijek izlječenja periferne neuropatije u odnosu na početno stanje zbog kumulativne toksičnosti paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin nakon > 6 ciklusa liječenja nije procijenjen i ostaje nepoznat.

Adenokarcinom pankreasa

Provedeno je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, otvoreno ispitivanje u 861 bolesnika kako bi se usporedila primjena paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u kombinaciji s gemcitabinom nasuprot monoterapiji gemcitabina kao prve linije liječenja u bolesnika s metastatskim adenokarcinomom pankreasa. Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin primijenjen je bolesnicima (N = 431) kao intravenska infuzija u trajanju od 30 do 40 minuta u dozi od 125 mg/m², nakon čega je primijenjen gemcitabin kao intravenska infuzija u trajanju od 30 do 40 minuta u dozi od 1000 mg/m² davanoj 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. U usporednoj skupini bolesnicima je primijenjen gemcitabin kao monoterapija (N = 430) u skladu s preporučenom dozom i režimom doziranja. Liječenje se provodilo do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti. Od 431 bolesnika s adenokarcinomom pankreasa koji su bili randomizirani da primaju paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski u kombinaciji s gemcitabinom, većina su (93%) bili bijele rase, 4% crne rase a 2% Azijati. U 16% funkcionalni status prema Karnofskyju (engl. *Karnofsky Performance Status*, KPS) iznosio je 100; 42% imalo je KPS od 90; 35% KPS od 80; 7% KPS od 70; a < 1% bolesnika imalo je KPS manji od 70. Bolesnici u kojih

postoji visoki rizik od kardiovaskularnih bolesti, bolest perifernih arterija u anamnezi, i/ili poremećaji vezivnog tkiva i/ili intersticijska bolest pluća, bili su isključeni iz ispitivanja.

Medijan trajanja liječenja bio je 3,9 mjeseci za bolesnike iz skupine koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / gemcitabin i 2,8 mjeseci u skupini koja je primala gemcitabin. U skupini koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / gemcitabin 32% bolesnika u usporedbi s 15% bolesnika iz skupine koja je primala gemcitabin, primalo je terapiju 6 mjeseci ili više. Za liječenu populaciju, medijan relativnog intenziteta doze za gemcitabin bio je 75% u skupini koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / gemcitabin i 85% u skupini koja je primala gemcitabin. Medijan relativnog intenziteta doze za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski bio je 81%. Bolesnici u skupini koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski / gemcitabin (11 400 mg/m²) primili su veći medijan kumulativne doze gemcitabina u usporedbi sa skupinom koja je primala gemcitabin (9000 mg/m²).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bilo je sveukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Ključne sekundarne mjere ishoda bile su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i stopa sveukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR), a obje mjere ishoda procijenjene su neovisnom, centralnom, maskiranom radiološkom procjenom na temelju smjernica RECIST (verzija 1.0).

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti dobiveni u randomiziranom ispitivanju u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa (populacija s namjerom liječenja)

	Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin (125 mg/m ²) / gemcitabin (N = 431)	Gemcitabin (N = 430)
Sveukupno preživljenje		
Broj smrti (%)	333 (77)	359 (83)
Medijan sveukupnog preživljenja, mjeseci (95% CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-vrijednost ^b	< 0,0001	
Stopa preživljenja % (95% CI) u		
1. godini	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2. godini	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75. percentil sveukupnog preživljenja (mjeseci)	14,8	11,4
Preživljenje bez progresije bolesti		
Smrt ili progresija, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medijan preživljenja bez progresije, mjeseci (95% CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P-vrijednost ^b	< 0,0001	
Stopa sveukupnog odgovora		
Potvrđeni potpuni ili djelomični sveukupni odgovor, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G/pG} (95% CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-vrijednost (hi-kvadrat test)	< 0,0001	

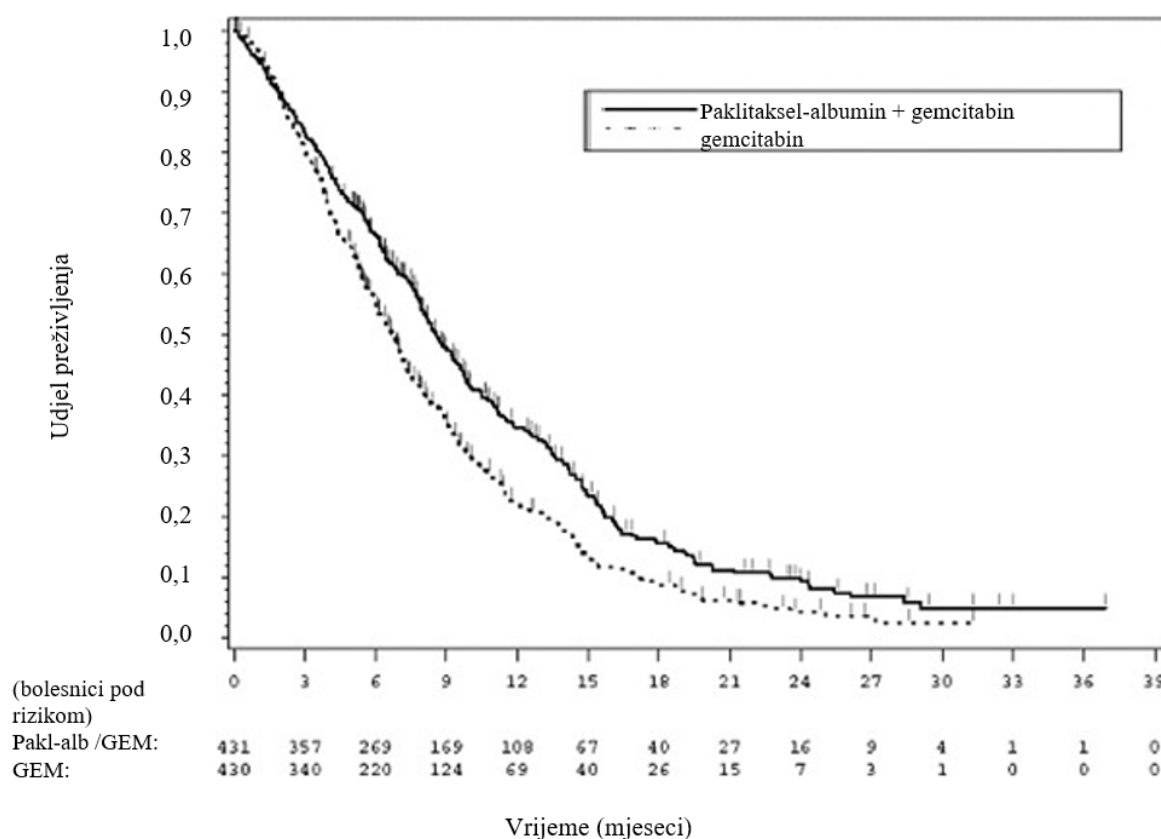
CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti, $HR_{A+G/G}$ = omjer hazarda za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin+gemcitabin /gemcitabin, p_{A+G}/p_G = omjer stope odgovora za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin+gemcitabin/gemcitabin

^a stratificirani Coxov model proporcionalnog hazarda

^b stratificirani log-rang test, stratificiran prema zemljopisnoj regiji (Sjeverna Amerika nasuprot ostalih regija), KPS (70 do 80 nasuprot 90 do 100), i prisutnost metastaza jetre („da“ nasuprot „ne“).

U bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / gemcitabin postojalo je statistički značajno poboljšanje OS-a u odnosu na bolesnike liječene samo gemcitabinom, s povećanjem medijana OS-a od 1,8 mjeseci, sveukupnim smanjenjem rizika od smrti od 28%, poboljšanjem stope preživljenja u 1 godini od 59% i poboljšanjem stope preživljenja u 2 godine od 125%.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja sveukupnog preživljenja (populacija s namjerom liječenja)



Učinci liječenja na OS bili su u prilog skupine koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / gemcitabin u većini unaprijed određenih podskupina (uključujući spol, KPS, zemljopisnu regiju, primarno mjesto karcinoma pankreasa, stadij prilikom dijagnoze, prisutnost metastaza jetre, prisutnost peritonejske karcinomatze, prethodni Whippleov postupak, prisutnost bilijarnog stenta na početku, prisutnost plućnih metastaza i broj metastaznih mjesta). Za bolesnike u dobi ≥ 75 godina u skupini koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / gemcitabin i skupinama koje su primale gemcitabin, omjer hazarda preživljenja (engl. *Hazard Ratio*, HR) iznosio je 1,08 (95% CI 0,653; 1, 797). Za bolesnika s normalnim razinama CA19-9 na početku, omjer hazarda preživljenja bio je 1,07 (95% CI 0,692; 1,661).

U bolesnika liječenih kombinacijom paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin i gemcitabina zabilježeno je statistički značajno poboljšanje u PFS-u nasuprot onih liječenih samo gemcitabinom, uz povećanje medijana PFS-a od 1,8 mjeseci.

Karcinom nemalih stanica pluća

Multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje provedeno je u 1052 bolesnika s karcinomom nemalih stanica pluća IIIb/IV stadija, koji prije nisu bili liječeni kemoterapijom. U ispitivanju se

uspoređivao paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u kombinaciji s karboplatinom i paklitaksel na bazi otapala u kombinaciji s karboplatinom kao prva linija liječenja bolesnika s uznapredovalim karcinomom nemalih stanica pluća. Više od 99% bolesnika imalo je funkcionalni status prema ECOG-u (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 ili 1. Bolesnici s postojećom neuropatijom ≥ 2 . stupnja ili ozbiljnim medicinskim čimbenicima rizika koji su uključivali bilo koji od glavnih organskih sustava, bili su isključeni. Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin bio je primijenjen bolesnicima (N = 521) kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta u dozi od 100 mg/m² davanoj 1., 8. i 15. dana svakog 21-dnevnog ciklusa bez premedikacije steroidima i bez profilaktičke primjene G-CSF-a. Počevši odmah nakon završetka primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin, karboplatin je davan intravenski u dozi kojom se postiže AUC = 6 mg•min/ml samo 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Paklitaksel baziran na otapalu primijenjen je bolesnicima (N = 531) u dozi od 200 mg/m² kao intravenska infuzija tijekom 3 sata uz standardnu premedikaciju, iza čega je odmah slijedila intravenska primjena karboplatina u dozi kojom se postiže AUC = 6 mg•min/ml. Svaki lijek davan je 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. U obje ispitivane skupine terapija je primjenjivana do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti. U obje skupine bolesnici su primili medijan od 6 ciklusa liječenja.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je ukupna stopa odgovora definirana kao postotak bolesnika koji su postigli objektivno potvrđen potpuni odgovor ili djelomični odgovor prema neovisnoj, centralnoj, maskiranoj radiološkoj procjeni na temelju smjernica RECIST (verzija 1.0). Bolesnici u skupini koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / karboplatin imali su značajno višu ukupnu stopu odgovora u usporedbi s kontrolnom skupinom: 33% naspram 25%, $p = 0,005$ (tablica 10). Stopa sveukupnog odgovora pokazala je značajnu razliku u skupini koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / karboplatin u usporedbi s kontrolnom skupinom u bolesnika s karcinomom nemalih stanica pluća skvamoznog histološkog tipa (N = 450, 41% naspram 24%, $p < 0,001$), međutim, ta se razlika nije odrazila kao razlika u PFS-u ili OS-u. Nije bilo razlike u ORR-u između terapijskih skupina u bolesnika s histološkim tipom neskvamoznih stanica (N = 602, 26% naspram 25%, $p = 0,808$).

Tablica 10: Ukupna stopa odgovora u randomiziranom kliničkom ispitivanju bolesnika s karcinomom nemalih stanica pluća (populacija s namjerom liječenja)

Parametar djelotvornosti	Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin (100 mg/m ² tjedno) + karboplatin (N = 521)	Paklitaksel baziran na otapalu (200 mg/m ² svaka 3 tjedna) + karboplatin (N = 531)
Ukupna stopa odgovora (neovisna procjena)		
Potvrđen potpuni ili djelomični ukupni	170 (33%)	132 (25%)
95 % CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
pA/pT (95,1% CI)	1313 (1,082; 1,593)	
P-vrijednost ^a	0,005	

CI = interval pouzdanosti, $HR_{A/T}$ = omjer hazarda za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / karboplatin naspram paklitaksela baziranog na otapalu / karboplatin; p_A/p_T = omjer stope odgovora za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / karboplatin naspram paklitaksela baziranog na otapalu / karboplatin

^a P-vrijednost se temelji na hi-kvadrat testu

Između dviju terapijskih skupina nije bilo statistički značajne razlike u preživljenju bez progresije bolesti (prema maskiranoj radiološkoj procjeni) i sveukupnog preživljenja. Provedena je analiza neinferiornosti za PFS i OS uz prethodno određenu granicu neinferiornosti od 15%. Kriterij neinferiornosti ispunjen je i za PFS i OS, s tim da je gornja granica intervala pouzdanosti od 95% za povezane omjere hazarda iznosila manje od 1,176 (tablica 11).

Tablica 11: Analize neinferiornosti za preživljenje bez progresije bolesti i sveukupno preživljenje u randomiziranom ispitivanju bolesnika s karcinomom nemalih stanica pluća (populacija s namjerom liječenja)

Parametar djelotvornosti	Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin (100 mg/m ² tjedno) + karboplatin (N = 521)	Paklitaksel baziran na otapalu (200 mg/m ² svaka 3 tjedna) + karboplatin (N = 531)
Preživljenje bez progresije bolesti ^a (neovisna procjena)		
Smrt ili progresija, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Medijan preživljenja bez progresije (95% CI) (mjeseci)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{A/T} (95% CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Sveukupno preživljenje		
Broj smrti, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Medijan sveukupnog preživljenja (95% CI) (mjeseci)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{A/T} (95,1% CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = interval pouzdanosti; HR_{AT} = omjer hazarda za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / karboplatin naspram paklitaksela baziranog na otapalu / karboplatin; p_A/p_T = omjer stope odgovora za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin / karboplatin naspram paklitaksela baziranog na otapalu / karboplatin

^a Sukladno metodološkom razmatranju EMA-e za PFS kao mjeru ishoda, u cenzuru nisu bila uključena opažanja koja su nedostajala ili započinjanje sljedeće nove terapije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost lijeka u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju ABI-007-PST-001, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze I/II radi utvrđivanja doze za ocjenu sigurnosti, podnošljivosti i preliminarne djelotvornosti tjedne primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u pedijatrijskih bolesnika s rekurentnim ili otpornim čvrstim tumorima, bilo je uključeno ukupno 106 bolesnika u dobi od ≥ 6 mjeseci do ≤ 24 godine.

U ispitivanju faze I bilo je uključeno ukupno 64 bolesnika u dobi od 6 mjeseci do navršених 18 godina te je utvrđeno da je najveća podnošljiva doza (engl. *maximum tolerated dose*, MTD) 240 mg/m², primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta na 1., 8. i 15. dan svakog 28-dnevnog ciklusa.

U fazi II bilo je uključeno ukupno 42 bolesnika na kojima je primijenjen Simonov dvostupanjski minimaks dizajn, u dobi od 6 mjeseci do 24 godine s rekurentnim ili otpornim Ewingovim sarkomom, neuroblastomom ili rabdomiosarkomom radi ocjenjivanja antitumorne aktivnosti na temelju stope ukupnog odgovora (ORR). Od 42 bolesnika, jedan bolesnik bio je u dobi od < 2 godine, 27 ih je bilo u dobi od ≥ 2 do < 12 godina, 12 ih je bilo u dobi od ≥ 12 do < 18 godina i 2 odrasla bolesnika bila su u dobi od ≥ 18 do 24 godine.

Bolesnici su liječeni uz medijan od 2 ciklusa pri MTD-u. Od 41 bolesnika koji su ispunjavali uvjete za ocjenjivanje djelotvornosti u 1. stupnju, u skupini bolesnika s rabdomiosarkomom (N = 14) 1 ispitanik postigao je potvrđeni djelomični odgovor (engl. *partial response*, PR) rezultirajući ORR-om od 7,1% (95% CI: 0,2; 33,9). U skupinama bolesnika s Ewingovim sarkomom (N = 13) ili neuroblastomom (N = 14) nije bilo potvrđenih sveukupnih odgovora (engl. *complete response*, CR) ili potvrđenih PR-a. Nijedna skupina ispitanika nije prošla u 2. stupanj jer nije zadovoljen zahtjev definiran protokolom od ≥ 2 bolesnika s potvrđenim odgovorom.

Rezultati medijana sveukupnog preživljenja, uključujući jednogodišnje razdoblje praćenja, iznosili su 32,1 tjedan (95% CI: 21,4; 72,9) za skupinu ispitanika s Ewingovim sarkomom, 32,0 tjedna (95% CI:

12; nije ustanovljeno) za skupinu ispitanika s neuroblastomom i 19,6 tjedana (95% CI: 4; 25,7) za skupinu ispitanika s rabdomiosarkomom.

Sveukupno, sigurnosni profil paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u pedijatrijskih bolesnika bio je u skladu s onim opaženim u odraslih osoba (vidjeti dio 4.8). Na temelju tih rezultata zaključeno je da paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin koji se prima kao monoterapija nema značajnu kliničku aktivnost ili korist za preživljenje kojom se jamči daljnji razvoj u pedijatrijskoj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika ukupnog paklitaksela određena je u kliničkim ispitivanjima nakon infuzija paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin od 30 i 180 minuta u rasponima doze od 80 do 375 mg/m². Izloženost paklitakselu (AUC) povećavala se linearno s 2653 na 16 736 ng.h/ml nakon primjenjivanih doza od 80 do 300 mg/m².

U ispitivanju na bolesnicima s uznapredovalim solidnim tumorima uspoređivane su farmakokinetičke značajke paklitaksela nakon intravenske primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u dozi od 260 mg/m² tijekom 30 minuta s onima nakon primjene injekcije paklitaksela baziranog na otapalu u dozi od 175 mg/m² tijekom 3 sata. Na temelju farmakokinetičke analize bez uključivanja odjeljaka, plazmatski klirens paklitaksela kod primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin bio je veći (43%) nego nakon primjene injekcija paklitaksela baziranog na otapalu, a i njegov volumen distribucije bio je također veći (53%). Nije bilo razlika u završnom poluvijeku.

U ispitivanjima ponovljene doze s 12 bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin intravenski u dozi od 260 mg/m², varijabilnost između bolesnika u vrijednosti AUC-a iznosila je 19% (raspon = 3,21% – 37,70%). Nije bilo dokaza akumulacije paklitaksela tijekom više ciklusa liječenja.

Distribucija

Nakon primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u bolesnika sa solidnim tumorima, paklitaksel se jednoliko distribuira u krvne stanice i plazmu i u visokom se postotku veže na proteine plazme (94%).

Vežanje paklitaksela na proteine nakon primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin procijenjeno je postupkom ultrafiltracije u ispitivanju s usporedbom nalaza istog bolesnika. Frakcija slobodnog paklitaksela bila je znatno veća kod primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin (6,2%) nego kod primjene paklitaksela baziranog na otapalu (2,3%). To je rezultiralo značajno većom izloženosti nevezanom paklitakselu kod primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudskim serumskim albuminom u usporedbi s paklitakselom baziranom na otapalu, iako je ukupna izloženost usporediva. Moguće je da je to zbog toga što paklitaksel nije uhvaćen u micelle Cremophor EL, kao što je slučaj s paklitakselom baziranom na otapalu. Na temelju objavljene literature, *in vitro* ispitivanja vezanja za ljudske serumske proteine (primjenom paklitaksela u koncentracijama od 0,1 do 50 µg/ml) pokazuju da prisutnost cimetidina, ranitidina, deksametazona ili difenhidramina nije utjecala na vežanje paklitaksela za proteine.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, ukupni volumen distribucije iznosi približno 1741 l; taj veliki volumen distribucije upućuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju i/ili vežanje paklitaksela u tkivima.

Biotransformacija i eliminacija

Na temelju objavljene literature, *in vitro* ispitivanja s mikrosomomima iz ljudske jetre i rezovima tkiva pokazala su da se paklitaksel primarno metabolizira u 6 α -hidroksipaklitaksel te u dva manja metabolita, 3'-*p*-hidroksipaklitaksel i 6 α -3'-*p*-dihidroksipaklitaksel. Stvaranje ovih hidroksiliranih metabolita katalizirano je izoenzimima CYP2C8, CYP3A4, odnosno CYP2C8 zajedno s CYP3A4.

U bolesnika s metastatskim karcinomom dojke, nakon 30-minutne infuzije paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin u dozi od 260 mg/m², srednja vrijednost kumulativne urinarne ekskrecije nepromijenjene djelatne tvari iznosi 4% ukupne primijenjene doze s manje od 1% u obliku metabolita, 6 α -hidroksipaklitaksela i 3'-p-hidroksipaklitaksela, što upućuje na znatan klirens koji zaobilazi bubreg. Paklitaksel se uglavnom eliminira jetrenim metabolizmom i izlučivanjem putem žuči.

Pri kliničkom rasponu doze od 80 do 300 mg/m², srednja je vrijednost plazmatskog klirensa paklitaksela u rasponu od 13 do 30 l/h/m², a prosječni završni poluvijek od 13 do 27 sati.

Oštećenje jetrene funkcije

Učinak oštećenja jetrene funkcije na populacijsku farmakokinetiku paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin ispitan je u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima. Ta je analiza uključila bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom (n = 130) i prethodnim blagim (n = 8), umjerenim (n = 7) ili teškim (n = 5) oštećenjem jetrene funkcije (prema kriterijima radne skupine za procjenu organske disfunkcije (engl. *Organ Dysfunction Working Group*), američkog Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI)). Rezultati pokazuju da blago oštećenje jetrene funkcije (ukupni bilirubin od > 1 do $\leq$ 1,5 x GGN) nema klinički važan učinak na farmakokinetiku paklitaksela. U bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin od > 1,5 do $\leq$ 3 x GGN) ili teškim (ukupni bilirubin od > 3 do $\leq$ 5 x GGN) oštećenjem jetrene funkcije, smanjenje maksimalne brzine eliminacije paklitaksela iznosi 22% do 26%, a povećanje srednje vrijednosti AUC-a paklitaksela iznosi približno 20% u usporedbi s bolesnicima s normalnom jetrenom funkcijom. Oštećenje jetrene funkcije nije utjecalo na srednju vrijednost C_{max} paklitaksela. Osim toga, eliminacija paklitaksela pokazuje obrnutu korelaciju s ukupnim bilirubinom, a pozitivnu korelaciju sa serumskim albuminom.

Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje pokazuje da ne postoji korelacija između jetrene funkcije (kako pokazuje početna razina albumina ili ukupnog bilirubina) i neutropenije nakon podešavanja za izloženost paklitakselu u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin.

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s ukupnim bilirubinom > x GGN niti za one s metastatskim adenokarcinomom pankreasa (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Analiza populacijske farmakokinetike uključila je bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom (n = 65) i one s prethodnim blagim (n = 61), umjerenim (n = 23) ili teškim (n = 1) oštećenjem bubrežne funkcije (prema nacrtu kriterija za smjernice američke Agencije za hranu i lijekove (FDA) iz 2010.). Blago do umjereno oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina od $\geq$ 30 do < 90 ml/min) nema klinički važan učinak na maksimalnu brzinu eliminacije i sistemsku izloženost paklitakselu (AUC i C_{max}).

Farmakokinetički podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije nisu dostatni, a nema ih za bolesnike s krajnjim stadijem bubrežne bolesti.

Stariji

Analiza populacijske farmakokinetike za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin uključila je bolesnike u dobi od 24 do 85 godina i pokazuje da dob ne utječe značajno na maksimalnu brzinu eliminacije i sistemsku izloženost paklitakselu (AUC i C_{max}).

Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje na temelju podataka za 125 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima pokazuje da bi bolesnici u dobi od $\geq$ 65 godina mogli biti osjetljiviji na razvoj neutropenije unutar prvog ciklusa liječenja, iako dob ne utječe na izloženost paklitakselu u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika paklitaksela nakon intravenske infuzije lijeka od 30 minuta u rasponu doze od 120 mg/m² do 270 mg/m² ocjenjena je u ispitivanjima faze I i faze I/II u 64 ispitanika (dobi od 2 do $\leq$ 18 godina) s rekurentnim ili otpornim pedijatrijskim čvrstim tumorima. Nakon povećanja doze

sa 120 na 270 mg/m², srednja vrijednost AUC(0-inf) i C_{max} za paklitaksel kretala se u rasponu od 8867 do 14 361 ng*hr/ml, odnosno od 3488 do 8078 ng/ml.

Normalizirane vrijednosti kod maksimalne izloženosti lijeku su bile usporedive s ispitivanim rasponom doze; međutim, normalizirane vrijednosti kod sveukupne izloženosti lijeku bile su usporedive samo s rasponom od 120 mg/m² do 240 mg/m², a niža normalizirana vrijednost AUC_∞ s razinom doze od 270 mg/m². Kod najviše podnošljive doze od 240 mg/m² srednja vrijednost klirensa bila je 19,1 l/h, a srednja vrijednost završnog poluvijeka bila je 13,5 sati.

Kod djece i adolescenata izloženost paklitakselu rasla je s povećanjem doze, a tjedna izloženost lijeku je bila veća od one kod odraslih bolesnika.

Drugi intrinzični čimbenici

Analize populacijske farmakokinetike za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin pokazuju da spol, rasa (azijati nasuprot bijelaca) te vrsta solidnih tumora nemaju klinički važan učinak na sistemsku izloženost paklitakselu (AUC i C_{max}). U bolesnika težine 50 kg vrijednosti AUC-a paklitaksela bile su približno 25% niže nego u bolesnika težine 75 kg. Klinički značaj ovog nalaza nije jasan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeni potencijal paklitaksela nije ispitivan. Međutim, na temelju objavljene literature, paklitaksel je zbog svog farmakodinamičkog mehanizma djelovanja potencijalno kancerogen i genotoksičan lijek u kliničkim dozama. Paklitaksel se pokazao klastogenim u uvjetima *in vitro* (uzrokuje kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima) te u uvjetima *in vivo* (test mikrojezgre na miševima). Paklitaksel se pokazao genotoksičnim u uvjetima *in vivo* (test mikrojezgre na miševima), ali nije uzrokovao mutagenost u Amesovom testu ili testu mutacije gena jajnika kineskog hrčka/hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaze (CHO/HGPRT).

Paklitaksel u dozama nižim od terapijskih doza za čovjeka povezuje se s niskom plodnošću kada se primjenjuje prije i tijekom parenja u mužjaka i ženki štakora i s fetalnom toksičnošću u štakora. Ispitivanja paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za ljudski serumski albumin na životinjama pokazala su nepovratne, toksične učinke na muške reproduktivne organe pri klinički značajnim razinama izloženosti.

Paklitaksel i/ili njegovi metaboliti izlučivali su se u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Nakon intravenske primjene radioaktivno označenog paklitaksela ženka štakora između 9. i 10. postpartalnog dana koncentracije radioaktivnosti u mlijeku bile su više nego u plazmi i smanjivale su se usporedno s koncentracijama u plazmi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Albumin, ljudski, otopina (sadrži natrijev kaprilat i N-acetil-L-triptofan).

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice
3 godine

Stabilnost rekonstituirane disperzije u bočici

Kemijska i fizikalna stabilnost disperzije u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C u originalnom pakiranju, uz zaštitu od svjetlosti.

Stabilnost rekonstituirane disperzije u vrećici za infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost disperzije u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon kojih je uslijedilo 4 sata na 25 °C, uz zaštitu od svjetlosti.

Međutim, s mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda rekonstitucije ili punjenja vrećica za infuziju isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije i punjenja vrećica za infuziju.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika.

Ukupno vrijeme kombiniranog čuvanja rekonstituiranog lijeka u bočici i vrećici za infuziju kada se čuva u hladnjaku uz zaštitu od svjetlosti iznosi 24 sata. Nakon toga moguće je čuvanje u vrećici za infuziju u trajanju od 4 sata ispod 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorene bočice

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ni zamrzavanje ni hlađenje ne mogu negativno utjecati na stabilnost lijeka. Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Rekonstituirana disperzija:

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 50 ml (staklo tipa 1) s čepom od 20 mm (bromobutilna guma) i zatvaračem od 20 mm (aluminij), koja sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Veličina pakiranja: jedna bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema i mjere opreza kod primjene

Paklitaksel je citotoksični antitumorski lijek i, kao i s drugim potencijalno toksičnim tvarima, treba biti oprezan prilikom rukovanja lijekom Apexelsin. Preporučuje se uporaba rukavica, zaštitnih naočala i zaštitne odjeće. Ako disperzija dođe u dodir s kožom, kožu je potrebno odmah temeljito oprati vodom i sapunom. Ako disperzija dođe u dodir sa sluznicama, potrebno ih je temeljito isprati vodom. Apexelsin treba pripremati i primjenjivati samo osoblje obučeno za rukovanje citotoksičnim lijekovima. Trudne zdravstvene radnice ne smiju rukovati ovim lijekom.

S obzirom na mogućnost ekstrapozacije, savjetuje se pomno nadziranje mjesta infuzije zbog moguće infiltracije tijekom primjene lijeka. Ograničavanje trajanja infuzije lijeka Apexelsin na 30 minuta, kao što je preporučeno, smanjuje vjerojatnost reakcija povezanih s infuzijom.

Rekonstitucija i primjena lijeka

Apexelsin se isporučuje kao sterilni liofilizirani prašak za rekonstituciju prije uporabe. Nakon rekonstitucije, jedan ml disperzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Uporabom sterilne štrcaljke, 20 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za infuziju treba polako injicirati u bočicu s lijekom Apexelsin tijekom najmanje 1 minutu.

Otopinu treba usmjeriti na unutarnju stijenku bočice. Otopinu nemojte injicirati izravno na prašak jer će nastati pjena.

Nakon završetka dodavanja, bočica treba odstajati najmanje 5 minuta da bi se omogućilo dovoljno natapanje krutine. Potom bočicu treba nježno i polako okretati i/ili prevrtati najmanje 2 minute sve do potpune redisperzije praška. Mora se izbjeći stvaranje pjene. Ako se pojavi pjena ili nakupine, disperzija mora odstajati najmanje 15 minuta dok se pjena ne slegne.

Rekonstituirana disperzija treba biti mliječne boje i homogena, bez vidljivih taloga. Moguća je pojava laganog taloženja rekonstituirane disperzije. Ako su nakupine ili talozi vidljivi, bočicu treba ponovno nježno preokrenuti da bi se osigurala potpuna redisperzija prije primjene.

Pregledajte disperziju u bočici zbog prisutnosti stranih čestica. Nemojte primijeniti rekonstituiranu disperziju ako u bočici primijetite strane čestice.

Treba izračunati točan ukupni volumen doziranja disperzije od 5 mg/ml potreban za bolesnika i odgovarajuću količinu rekonstituiranog lijeka Apexelsin ubrizgati u praznu, sterilnu, PVC ili ne-PVC vrećicu za intravensku infuziju.

Uporaba medicinskih proizvoda koje sadrže silikonsko ulje kao lubrikant (tj. štrcaljke i intravenske vrećice) za rekonstituciju i primjenu lijeka Apexelsin može rezultirati stvaranjem proteinskih vlakana. Da biste izbjegli unos tih vlakana, primjenjujte Apexelsin s pomoću kompleta za infuziju opremljenog filtrom od 15 µm. Uporabom filtra od 15 µm postiže se uklanjanje vlakana, a fizikalna ili kemijska svojstva rekonstituiranog lijeka nisu promijenjena.

Uporaba filtera s porama veličine manje od 15 µm može za posljedicu imati začepljenje filtra.

Uporaba posebnih spremnika ili kompleta za primjenu otopine bez di(2-etilheksil)ftalata (DEHP) nije nužna za pripremu ili primjenu infuzije lijeka Apexelsin.

Nakon primjene preporučuje se intravensku liniju isprati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1835/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. srpnja 2024

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Poljska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Apexelsin 5 mg/ml prašak za disperziju za infuziju
paklitaksel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Nakon rekonstitucije, jedan ml disperzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: otopina ljudskog albumina (sadrži natrijev kaprilat i N-acetil-L-triptofan).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za disperziju za infuziju.

1 bočica

100 mg/20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Apexelsin smije biti zamjena ili smije biti zamijenjen samo onim pripravcima paklitaksela koji dolaze u formulaciji nanočestica vezanih na albumin.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Neotvorene bočice: bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije vidjeti uputu o lijeku

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1835/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

<Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.>

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**Bočica****1. NAZIV LIJEKA**

Apexelsin 5 mg/ml prašak za disperziju za infuziju
paklitaksel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Nakon rekonstitucije, jedan ml disperzije sadrži 5 mg paklitaksela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: otopina ljudskog albumina (sadrži natrijev kaprilat i N-acetil-L-triptofan)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za disperziju za infuziju

1 bočica

100 mg/20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

i.v.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Apexelsin ne smije biti zamjena za drugu formulaciju paklitaksela, niti smije biti zamijenjen drugom formulacijom paklitaksela.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Neotvorene bočice: bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1835/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Apexelsin 5 mg/ml prašak za disperziju za infuziju paklitaksel

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego dobijete ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Apexelsin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Apexelsin
3. Kako se daje Apexelsin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Apexelsin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Apexelsin i za što se koristi

Što je Apexelsin

Kao djelatnu tvar Apexelsin sadrži paklitaksel vezan na ljudski protein albumin u obliku sićušnih čestica poznatih kao nanočestice. Paklitaksel pripada skupini lijekova zvanih „taksani“, koji se koriste za liječenje raka.

- Paklitaksel je sastavni dio lijeka koji utječe na rak. Djeluje tako da zaustavlja dijeljenje stanica raka – to znači da one umiru.
- Albumin je sastavni dio lijeka koji pomaže otapanje paklitaksela u krvi te prodiranje paklitaksela kroz stijenke krvnih žila u tumor. To znači da nisu potrebne druge kemijske tvari koje mogu izazvati nuspojave, a koje bi mogle ugroziti život. Takve nuspojave javljaju se mnogo rjeđe kad se primjenjuje Apexelsin.

Za što se Apexelsin koristi

Apexelsin se koristi za liječenje ovih vrsta raka:

- **Rak dojke**
 - Rak dojke koji se proširio na druge dijelove tijela (to se naziva „metastatski“ rak dojke).
 - Apexelsin se koristi za liječenje metastatskog raka dojke kada se pokušalo s najmanje jednim od drugih oblika liječenja ali nije bio djelotvoran, i kada niste podobni za liječenja koja sadrže skupinu lijekova pod nazivom „antraciklini“.
 - U bolesnika s metastatskim rakom dojke koji su primali paklitaksel vezan za ljudski protein albumin kada se druga terapija pokazala neuspješnom, opažena je veća vjerojatnost smanjenja veličine tumora, a bolesnici su živjeli dulje od onih koji su se liječili nekom drugom terapijom.
- **Rak gušterače**
 - Ako imate metastatski rak gušterače (karcinom pankreasa) Apexelsin se koristi zajedno s lijekom koji se naziva gemcitabin. Osobe s metastatskim rakom gušterače (rak gušterače koji se proširio na druge dijelove tijela), a koji su primali paklitaksel vezan za ljudski protein albumin s gemcitabinom u kliničkom ispitivanju, živjeli su dulje od onih koji su primali samo gemcitabin.
- **Rak pluća**
 - Apexelsin se također koristi s lijekom pod nazivom karboplatin ako imate najčešći oblik raka pluća koji se naziva „karcinom nemalih stanica pluća“.

- Apexelsin se koristi za liječenje karcinoma nemalih stanica pluća kada kirurški zahvat ili radioterapija ne bi bili pogodni za liječenje bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Apexelsin

Ne smijete primati Apexelsin

- ako ste alergični na paklitaksel ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako dojite;
- ako imate nizak broj bijelih krvnih stanica (početni broj neutrofila manji od 1500 stanica/mm³ - liječnik će Vas savjetovati o tome).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Apexelsin:

- ako imate oslabljenu funkciju bubrega;
- ako imate teške probleme s jetrom;
- ako imate probleme sa srcem.

Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri ako tijekom liječenja lijekom Apexelsin opazite bilo koje od ovih stanja; liječnik će možda htjeti prekinuti liječenje ili smanjiti dozu:

- ako opazite abnormalnu pojavu modrica, krvarenja ili znakove infekcija kao što su grlobolja ili vrućica;
- ako osjetite utrnulost, trnce, osjećaj bockanja, osjetljivost na dodir ili slabost u mišićima;
- ako Vam se pojave tegobe s disanjem poput nedostatka zraka ili suhog kašlja.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek namijenjen je samo za primjenu u odraslih i ne smije se davati djeci i adolescenatima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i Apexelsin

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. To se odnosi i na lijekove koje ste nabavili bez recepta, uključujući biljne pripravke. Tako je zbog toga što Apexelsin može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Osim toga, drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji djeluje Apexelsin.

Budite oprezni i posavjetujte se s liječnikom kada primete Apexelsin istodobno s nekim od sljedećih lijekova:

- lijekovi za liječenje infekcija (tj. antibiotici kao što su eritromicin, rifampicin, itd.; provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni je li lijek koji uzimate antibiotik), uključujući lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (kao što je ketokonazol)
- lijekovi koji pomažu stabilizirati raspoloženje poznati kao antidepresivi (kao što je fluoksetin)
- lijekovi za liječenje napadaja (u epilepsiji) (kao što su karbamazepin, fenitoin)
- lijekovi koji pomažu sniziti razine lipida u krvi (kao što je gemfibrozil)
- lijekovi protiv žgaravice ili želučanog vrieda (kao što je cimetidin)
- lijekovi za liječenje HIV-a i SIDA-e (kao što su ritonavir, sakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- lijek pod nazivom klopidoogrel koji se koristi za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Paklitaksel može uzrokovati ozbiljne urođene mane te ga stoga ne smijete uzimati ako ste trudni. Vaš će liječnik dogovoriti testiranje na trudnoću prije početka liječenja ovim lijekom.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvorne metode zaštite od začeća tijekom liječenja i još najmanje šest mjeseci nakon završetka liječenja lijekom Apexelsin.

Nemojte doći za vrijeme primjene ovog lijeka jer nije poznato prelazi li djelatna tvar paklitaksel u majčino mlijeko.

Muškim se bolesnicima savjetuje da koriste učinkovitu kontracepciju i da izbjegavaju začće djeteta tijekom liječenja i još najmanje tri mjeseca nakon završetka liječenja, te bi trebali potražiti savjet o pohrani sjemena prije početka liječenja jer postoji mogućnost trajne neplodnosti zbog liječenja ovim lijekom.

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke osobe mogu osjećati umor ili omaglicu nakon primjene ovog lijeka. Ako se to dogodi Vama, nemojte voziti ni rukovati alatima ili strojevima.

Ako ste dobili druge lijekove kao dio svog liječenja, trebate pitati svog liječnika za savjet u vezi s vožnjom i rukovanjem strojevima.

Apexelsin sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje Apexelsin

Ovaj lijek će Vam dati liječnik ili medicinska sestra u venu (intravenski) putem infuzije (drip).

Doza koju ćete primiti temelji se na površini Vašeg tijela i rezultatima krvnih pretraga.

- Uobičajena doza za rak dojke iznosi 260 mg/m² tjelesne površine i daje se tijekom 30 minuta.
- Uobičajena doza za uznapredovali rak gušterače iznosi 125 mg/m² tjelesne površine i daje se tijekom 30 minuta.
- Uobičajena doza za rak nemalih stanica pluća iznosi 100 mg/m² tjelesne površine i daje se tijekom 30 minuta.

Kako ćete često primati Apexelsin?

- Za liječenje metastatskog raka dojke, Apexelsin se obično daje jedanput svaka tri tjedna (1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa).
- Za liječenje uznapredovalog raka gušterače, Apexelsin se daje 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa, s tim da se gemcitabin daje odmah nakon primjene lijeka Apexelsin.
- Za liječenje raka nemalih stanica pluća, Apexelsin se daje jedanput svaki tjedan (tj. 1., 8. i 15. dana 21-dnevnog ciklusa), s tim da se karboplatin daje jedanput svaka tri tjedna (tj. samo 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa) odmah nakon primjene lijeka Apexelsin.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- gubitak dlaka (u većini slučajeva gubitak dlaka pojavio se za manje od mjesec dana od početka uzimanja paklitaksela, a kada se dogodi, gubitak dlaka je izrazit (više od 50%) u većine bolesnika)
- osip
- abnormalno smanjenje broja vrsta bijelih krvnih stanica (neutrofila, limfocita ili leukocita) u krvi
- manjak eritrocita

- smanjenje broja trombocita u krvi
- učinak na periferne živce (bol, utrnulost, trnci ili gubitak osjeta)
- bol u zglobovima ili zglobovima
- bol u mišićima
- mučnina, proljev, zatvor, rane u ustima, gubitak apetita
- povraćanje
- slabost i umor, vrućica
- dehidracija, poremećaj okusa, gubitak težine
- niske razine kalija u krvi
- depresija, teškoće sa spavanjem
- glavobolja
- zimica
- otežano disanje
- omaglica
- oticanje sluznica i mekih tkiva
- povišene vrijednosti pretraga funkcije jetre
- bol u udovima
- kašalj
- bol u trbuhu
- krvarenje iz nosa.

Česte: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- svrbež, suha koža, poremećaji noktiju
- infekcija, vrućica s padom broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutrofila) u krvi, crvenilo uz osjećaj vrućine, afte, teške infekcije krvi koje mogu biti uzrokovane smanjenim brojem bijelih krvnih stanica
- smanjenje broja svih krvnih stanica
- bol u prsima ili grlu
- loša probava, nelagoda u trbuhu
- začepljen nos
- bol u leđima, bol u kostima
- smanjena koordinacija mišića ili poteškoće pri čitanju, pojačano ili smanjeno suzenje, gubitak trepavica
- promjene u brzini otkucaja srca ili u srčanom ritmu, zatajenje srca
- snižen ili povišen krvni tlak
- crvenilo ili otečenost na mjestu uboda iglom
- tjeskoba
- plućna infekcija
- infekcija mokraćnog sustava
- začepljenje crijeva, upala debelog crijeva, upala žučnog kanala
- akutno zatajenje bubrega
- povišen bilirubin u krvi
- iskašljavanje krvi
- suha usta, otežano gutanje
- mišićna slabost
- zamućen vid.

Manje česte: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- povećana tjelesna težina, povišena razina laktatdehidrogenaze u krvi, smanjena funkcija bubrega, povišeni šećer u krvi, povišena razina fosfora u krvi
- smanjeni ili odsutni refleksi, nevoljni pokreti, bol uzduž živca, nesvjestica, omaglica prilikom ustajanja, tresavica, paraliza živca na licu
- nadražene oči, bolne oči, crvene oči, svrbež očiju, dvoslike, smanjeni vid ili bljeskanje pred očima, zamućen vid zbog oticanja mrežnice (cistoidni makularni edem)

- bol u uhu, zvonjava u ušima
- kašalj sa sluzi, nedostatak zraka prilikom hodanja ili penjanja stepenicama, curenje iz nosa ili suhi nos, utišano disanje, voda u plućima, gubitak glasa, krvni ugrušak u plućima, suhoća grla
- plinovi, grčevi u želucu, bolne ili ranjene desni, krvarenje iz rektuma
- bolno mokrenje, učestalo mokrenje, krv u mokraći, nesposobnost zadržavanja mokraće
- bol i nelagoda oko noktiju, gubitak noktiju, koprivnjača, bolna koža, crvena koža od sunca, promjena boje kože, pojačano znojenje, noćna znojenja, bijela područja kože, rane, otečeno lice
- snižena razina fosfora u krvi, zadržavanje tekućine, niska razina albumina u krvi, pojačana žeđ, snižena razina kalcija u krvi, snižen šećer u krvi, snižena razina natrija u krvi
- bol i otečenost nosa, kožne infekcije, infekcije uzrokovane kateterom
- nastanak modrica
- bol na mjestu tumora, odumiranje tumora
- snižen krvni tlak prilikom ustajanja, hladnoća šaka i stopala
- otežano hodanje, otečenost
- alergijska reakcija
- smanjena jetrena funkcija, uvećana jetra
- bol u dojčkama
- nemir
- mala krvarenja u koži zbog krvnih ugrušaka
- stanje koje uključuje uništavanje crvenih krvnih stanica i akutno zatajenje bubrega.

Rijetke: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- kožna reakcija na drugi lijek ili upala pluća nakon ozračivanja
- krvni ugrušak
- jako usporen puls, srčani udar
- istjecanje lijeka izvan vene
- poremećaj sustava električne provodljivosti srca (atrioventrikularni blok).

Vrlo rijetke: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- teška upala/erupcija na koži i sluznicama (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Nepoznato: učestalost se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

- zadebljanje kože (skleroderma).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Apexelsin

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice: Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prve rekonstitucije, potrebno je odmah upotrijebiti disperziju. Ako se ne upotrijebi odmah, disperzija se može čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) do 24 sata u bočici koja se čuva u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljenu disperziju u intravenskom dripu može se čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) do 24 sata uz zaštitu od svjetlosti.

Ukupno vrijeme kombiniranog čuvanja rekonstituiranog lijeka u bočici i vrećici za infuziju kada se čuva u hladnjaku uz zaštitu od svjetlosti iznosi 24 sata. Nakon toga moguće je čuvanje u vrećici za infuziju u trajanju od 4 sata ispod 25 °C.

Vaš liječnik ili ljekarnik odgovoran je za pravilno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka Apexelsin.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Apexelsin sadrži

- Djelatna tvar je paklitaksel.
Jedna bočica sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.
Nakon rekonstitucije, jedan ml disperzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.
- Drugi sastojak je otopina ljudskog albumina (sadrži natrijev kaprilat i N-acetil-L-triptofan), pogledajte dio 2. „Apexelsin sadrži natrij“.

Kako Apexelsin izgleda i sadržaj pakiranja

Apexelsin je prašak bijele do žute boje u obliku liofiliziranog kolačića ili praška za disperziju za infuziju. Apexelsin je dostupan u staklenoj bočici koja sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za albumin.

Svako pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 24417136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267241111

Magyarország

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Danmark

FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

Malta

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Deutschland

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

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 5270308

Ελλάδα

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Τηλ: +31 202255118

España

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

France

Zentiva France
Tél: +33 800089219

Hrvatska

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

Ireland

Caragen Limited
Tel: +353 15688566

Ísland

FrostPharma AB
Sími: +46 82436 60

Italia

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

Κύπρος

C.A.Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

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

Sverige

FrostPharma AB
Tel: + 46 8243660

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu, rukovanje i zbrinjavanje

Priprema i mjere opreza kod primjene

Paklitaksel je citotoksični antitumorski lijek i, kao i s drugim potencijalno toksičnim tvarima, treba biti oprezan prilikom rukovanja lijekom Apexelsin. Treba upotrebljavati rukavice, zaštitne naočale i zaštitnu odjeću. Ako disperzija lijeka Apexelsin dođe u dodir s kožom, kožu je potrebno odmah temeljito oprati vodom i sapunom. Ako Apexelsin dođe u dodir sa sluznicama, potrebno ih je temeljito isprati vodom. Apexelsin treba pripremati i primjenjivati samo osoblje obučeno za rukovanje citotoksičnim lijekovima. Trudne zdravstvene radnice ne smiju rukovati ovim lijekom.

S obzirom na mogućnost ektravazacije, savjetuje se pomno nadziranje mjesta infuzije zbog moguće infiltracije tijekom primjene lijeka. Ograničavanje trajanja infuzije lijeka Apexelsin na 30 minuta, kao što je preporučeno, smanjuje vjerojatnost reakcija povezanih s infuzijom.

Rekonstitucija i primjena lijeka

Apexelsin treba primjenjivati samo pod nadzorom kvalificiranog onkologa na odjelima koji su specijalizirani za primjenu citotoksičnih lijekova.

Apexelsin se isporučuje kao sterilni liofilizirani prašak za rekonstituciju prije uporabe. Nakon rekonstitucije jedan ml disperzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin. Rekonstituirana disperzija lijeka Apexelsin primjenjuje se intravenski, s pomoću kompleta za infuziju opremljenog filtrom od 15 µm.

Uporabom sterilne štrcaljke, 20 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za infuziju treba polako injicirati u bočicu lijeka Apexelsin od 100 mg tijekom najmanje 1 minute.

Otopinu treba usmjeriti na unutarnju stijenku bočice. Otopinu nemojte injicirati izravno na prašak jer će nastati pjena.

Nakon završetka dodavanja, bočica treba odstajati najmanje 5 minuta da bi se omogućilo dovoljno natapanje krutine. Potom bočicu treba nježno i polako okretati i/ili prevrtati najmanje 2 minute sve do potpune redisperzije praška. Mora se izbjeći stvaranje pjene. Ako se pojavi pjena ili nakupine, disperzija mora odstajati najmanje 15 minuta dok se pjena ne slegne.

Rekonstituirana disperzija treba biti mliječne boje i homogena, bez vidljivih taloga. Moguća je pojava laganog taloženja rekonstituirane disperzije. Ako su nakupine ili talozi vidljivi, bočicu treba ponovno nježno preokrenuti da bi se osigurala potpuna redisperzija prije primjene.

Pregledajte disperziju u bočici zbog prisutnosti stranih čestica. Nemojte primijeniti rekonstituiranu disperziju ako u bočici primijetite strane čestice.

Treba izračunati točan ukupni volumen doziranja disperzije od 5 mg/ml potreban za bolesnika i odgovarajuću količinu rekonstituiranog lijeka Apexelsin ubrizgati u praznu, sterilnu, PVC ili ne-PVC vrećicu za intravensku infuziju.

Uporaba medicinskih proizvoda koje sadrže silikonsko ulje kao lubrikant (tj. štrcaljke i intravenske vrećice) za rekonstituciju i primjenu lijeka Apexelsin može rezultirati stvaranjem proteinskih vlakana. Da biste izbjegli unos tih vlakana, primjenjujte Apexelsin s pomoću kompleta za infuziju opremljenog filtrom od 15 µm. Uporabom filtra od 15 µm postiže se uklanjanje vlakana, a fizikalna ili kemijska svojstva rekonstituiranog lijeka nisu promijenjena.

Uporaba filtera s otvorima porama manje od 15 µm može za posljedicu imati začepljenje filtra.

Uporaba posebnih spremnika ili kompleta za primjenu otopine bez DEHP nije nužna za pripremu ili primjenu infuzije lijeka Apexelsin.

Nakon primjene preporučuje se intravensku liniju isprati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Stabilnost

Neotvorene bočice lijeka Apexelsin stabilne su do datuma naznačenog na pakiranju kada se bočica čuva u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ni zamrzavanje ni hlađenje ne mogu negativno utjecati na stabilnost lijeka. Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Stabilnost rekonstituirane disperzije u bočici

Kemijska i fizikalna stabilnost disperzije u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C u originalnom pakiranju, uz zaštitu od svjetlosti.

Stabilnost rekonstituirane disperzije u vrećici za infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost disperzije u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, nakon kojih je uslijedilo 4 sata na 25 °C uz zaštitu od svjetlosti.

Međutim, s mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda rekonstitucije ili punjenja vrećica za infuziju isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije i punjenja vrećica za infuziju.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika.

Ukupno vrijeme kombiniranog čuvanja rekonstituiranog lijeka u bočici i vrećici za infuziju kada se čuva u hladnjaku uz zaštitu od svjetlosti iznosi 24 sata. Nakon toga moguće je čuvanje u vrećici za infuziju u trajanju od 4 sata ispod 25 °C.