

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apexelsin 5 mg/ml por diszperziós infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg paklitaxelt tartalmaz injekciós üvegenként, albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

Feloldás után a diszperzió milliliterenként 5 mg paklitaxelt tartalmaz albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por diszperziós infúzióhoz.

Az elkészített diszperzió pH-ja 6.0-7.5, ozmolalitása pedig 300-360 mOsm/kg.

A termék fehér vagy sárga liofilizált korong vagy por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Apexelsin -monoterápia a metasztatikus emlőrák kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknél a metasztatikus betegség elsővonalbeli kezelése nem volt eredményes, és akiknek a standard antraciklin tartalmú kezelés nem javallt (lásd 4.4 pont).

Az Apexelsin gemcitabinnal kombinációban alkalmazva metastaticus pancreas adenocarcinomában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott.

Az Apexelsin karboplatinval kombinációban alkalmazva nem kissejtes tüdőrák elsővonalbeli kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknél potenciálisan kuratív műtét és/vagy sugárterápia nem végezhető.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Apexelsin kizárólag szakképzett onkológus felügyelete mellett, citotoxikus szerek adására specializálódott osztályokon adható. Nem helyettesíthető a paklitaxel más gyógyszerformáival, és nem alkalmazható a paklitaxel más gyógyszerformái helyett.

Adagolás

Emlőrák

Az Apexelsin javasolt adagja 260 mg/m² intravénásan adva 30 percen keresztül, háromhetente ismételve.

A dózis módosítása az emlőrák kezelése során

Azoknál a betegeknél, akiknél súlyos neutropenia (neutrofilszám < 500 sejt/mm³ egy hétig vagy tovább) vagy súlyos szenzoros neuropathia alakul ki az Apexelsin -terápia alatt, az adagot 220 mg/m²-re kell csökkenteni a következő ciklusokban. A súlyos neutropenia vagy súlyos szenzoros neuropathia visszatérése esetén az adagot tovább kell csökkenteni 180 mg/m²-re. Az Apexelsin nem adható addig, amíg a neutrofilszám meg nem haladja az 1500 sejt/mm³-t. Harmadfokú szenzoros

neuropathia esetén a kezelést le kell állítani addig, amíg annak súlyossága első- vagy másodfokúra enyhül, és a következő ciklusokban csökkentett dózist kell alkalmazni.

Pancreas adenocarcinoma

A gemcitabinnal kombinációban alkalmazott Apexelsin javasolt dózisa 125 mg/m² minden 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján 30 perc alatt, intravénásan beadva. Az egyidejűleg alkalmazott gemcitabin javasolt dózisa 1000 mg/m² minden 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján, közvetlenül az Apexelsin beadásának befejeződése után 30 perc alatt, intravénásan beadva.

Dózismódosítások a pancreas adenocarcinoma kezelése során

1. táblázat: Dózisszint csökkentés pancreas adenocarcinómában szenvedő betegeknél

Dózisszint	Apexelsin dózis (mg/m ²)	Gemcitabin dózis (mg/m ²)
Teljes dózis	125	1000
1. dózisszint csökkentés	100	800
2. dózisszint csökkentés	75	600
Ha további dóziscsökkentésre van szükség	A kezelést le kell állítani	A kezelést le kell állítani

2. táblázat: Pancreas adenocarcinómában szenvedő betegeknél neutropenia és/vagy thrombocytopenia esetén szükséges dózismódosítások a ciklus kezdetén vagy a ciklus során

A ciklus napja	ANC (sejt/mm ³)		Thrombocytaszám (sejt/mm ³)	Apexelsin dózis	Gemcitabin dózis
1. nap	< 1500	VAGY	< 100 000	A dózist el kell halasztani a vérkép rendeződéséig	
8. nap	≥ 500 de < 1000	VAGY	≥ 50 000 de < 75 000	A dózist csökkenteni kell egy dózisszinttel	
	< 500	VAGY	< 50 000	A dózisokat vissza kell tartani	
15. nap: Ha a 8. napi dózisokat módosítás nélkül beadták:					
15. nap	≥ 500 de < 1000	VAGY	≥ 50 000 de < 75 000	A kezelést a 8. napi dózisszinttel kell végezni, majd fehérvérsejt növekedési faktorokat kell alkalmazni. VAGY A 8. napi dózisszinthez képest egy dózisszinttel csökkenteni kell az adagot.	
	< 500	VAGY	< 50 000	A dózisokat vissza kell tartani	
15. nap: Ha a 8. napi dózisokat csökkentették:					
15. nap	≥ 1000	ÉS	≥ 75 000	Vissza kell térni az 1. napi dózisszintre, majd fehérvérsejt növekedési faktorokat kell alkalmazni. VAGY A 8. napi dózissal megegyező dózist kell alkalmazni.	
	≥ 500 de < 1000	VAGY	≥ 50 000 de < 75 000	A kezelést a 8. napi dózisszinttel kell végezni, majd fehérvérsejt növekedési faktorokat kell alkalmazni. VAGY A 8. napi dózisszinthez képest egy dózisszinttel csökkenteni kell az adagot.	
	< 500	VAGY	< 50 000	A dózisokat vissza kell tartani	

A ciklus napja	ANC (sejt/mm ³)		Thrombocytaszám (sejt/mm ³)	Apexelsin dózis	Gemcitabin dózis
15. nap: Ha a 8. napi dózisokat visszatartották:					
15. nap	≥ 1000	ÉS	≥ 75 000	Vissza kell térni az 1. napi dózisszintre, majd fehérvérsejt növekedési faktorokat kell alkalmazni. VAGY A 1. napi dózisszinthez képest egy dózisszinttel csökkenteni kell az adagot.	
	≥ 500 de < 1000	VAGY	≥ 50 000 de < 75 000	Csökkenteni kell az adagot egy dózisszinttel, majd fehérvérsejt növekedési faktorokat kell alkalmazni. VAGY A 1. napi dózisszinthez képest két dózisszinttel csökkenteni kell az adagot.	
	< 500	VAGY	< 50 000	A dózisokat vissza kell tartani	

Rövidítések: ANC = abszolút neutrofilszám (ANC = *Absolute Neutrophil Count*); FVS = fehérvérsejt (WBC = *White Blood Cell*)

3. táblázat: Gyógyszermellékhatások miatt szükséges dózismódosítások pancreas adenocarcinomában szenvedő betegeknél

Gyógyszermellékhatás	Apexelsin dózis	Gemcitabin dózis
Lázás neutropenia: 3. vagy 4. súlyossági fokú	A dózist vissza kell tartani, amíg a láz meg nem szűnik, illetve az ANC legalább 1500 nem lesz, majd az eggyel alacsonyabb dózisszinttel lehet újratekdeni a kezelést ^a	
Perifériás neuropathia: 3. vagy 4. súlyossági fokú	Vissza kell tartani a dózist, amíg legalább 1. súlyossági fokúra nem csökken; az eggyel alacsonyabb dózisszinttel lehet újratekdeni a kezelést ^a	A kezelés változatlan dózissal végzendő
Cutan toxicitás: 2. vagy 3. súlyossági fokú	Az adag az eggyel alacsonyabb dózisszintre csökkentendő ^a amennyiben a gyógyszermellékhatás továbbra is fennáll, abba kell hagyni a kezelést	
Emésztőrendszeri toxicitás: 3. súlyossági fokú mucositis vagy hasmenés	Vissza kell tartani a dózist, amíg legalább 1. súlyossági fokúra nem csökken; az eggyel alacsonyabb dózisszinttel lehet újratekdeni a kezelést ^a	

^aA dóziscsökkentésekre vonatkozóan lásd az 1. táblázatot

Nem kissejtes tüdőrák:

Az Apexelsin ajánlott adagja 100 mg/m², amelyet 30 perces intravénás infúzió formájában kell beadni minden egyes 21 napos ciklus 1., 8. és 15. napján. A karboplatin ajánlott adagja AUC = 6 mg•perc/ml minden egyes 21 napos ciklus 1. napján, melynek beadását közvetlenül az Apexelsin beadásának befejezése után kell megkezdeni.

Dózismódosítások nem kissejtes tüdőrák kezelése során:

Az Apexelsin nem adható be a ciklus 1. napján, amíg az abszolút neutrophilszám (absolute neutrophil count – ANC) el nem éri legalább az 1500 sejt/mm³, a thrombocytaszám pedig legalább a 100 000 sejt/mm³ értéket. Az Apexelsin minden további heti adagjának beadásához a beteg ANC értékének el kell érnie legalább az 500 sejt/mm³ értéket, a thrombocytaszámnak pedig 50 000 sejt/mm³ felett kell lennie, vagy az adagot el kell halasztani az értékek rendeződéséig. Az értékek

rendeződésekor a következő héten folytatni kell az adagolást a 4. táblázatban szereplő kritériumok szerint. A következő adagot csak abban az esetben kell csökkenteni, ha a 4. táblázatban szereplő kritériumok teljesülnek.

4. táblázat: Dóziscsökkentések nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknél jelentkező hematológiai toxicitás esetén

Haematológiai toxicitás	Fellépés	Apexelsin -dózis (mg/m ²) ¹	Karboplatin-dózis (AUC mg•perc/ml) ¹
ANC nadír 500/mm ³ alatt, 38 °C feletti neutropeniás lázzal VAGY A következő ciklus elhalasztása perzisztáló neutropenia miatt ² (ANC nadír 1500/mm ³ alatt) VAGY ANC nadír 500/mm ³ alatt több mint 1 héten át	Első	75	4,5
	Második	50	3,0
	Harmadik	Le kell állítani a kezelést	
Thrombocytaszám nadírja 50 000/mm ³ alatt	Első	75	4,5
	Második	Le kell állítani a kezelést	

¹A 21 napos ciklus 1. napján az Apexelsin és a karboplatin adagját egyszerre kell csökkenteni. A 21 napos ciklus 8. vagy 15. napján az Apexelsin adagját kell csökkenteni, a karboplatin adagja a következő ciklusban csökkenthető.

²A következő ciklus ütemezett 1. napjától számított legfeljebb 7 napig.

2. vagy 3. súlyossági fokú cutan toxicitás, 3. súlyossági fokú hasmenés vagy 3. súlyossági fokú mucositis esetén meg kell szakítani a kezelést, amíg a toxicitás 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre nem csökken, majd újra kell kezdeni a kezelést az 5. táblázatban szereplő irányelvek szerint. Legalább 3. súlyossági fokú perifériás neuropathia esetén le kell állítani kezelést, amíg a perifériás neuropathia 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre nem csökken. A kezelés a további ciklusokban a következő alacsonyabb dózisszinttel folytatható, az 5. táblázatban szereplő irányelvek szerint. Bármilyen egyéb 3. vagy 4. súlyossági fokú, nem hematológiai toxicitás esetén meg kell szakítani a kezelést, amíg a toxicitás 2. súlyossági fokúra vagy enyhébbre nem csökken, majd újra kell kezdeni a kezelést az 5. táblázatban szereplő irányelvek szerint.

5. táblázat: Dóziscsökkentések nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknél jelentkező nem hematológiai toxicitás esetén

Nem haematológiai toxicitás	Fellépés	Apexelsin -dózis (mg/m ²) ¹	Karboplatin-dózis (AUC mg•perc/ml) ¹
2. vagy 3. súlyossági fokú cutan toxicitás 3. súlyossági fokú hasmenés 3. súlyossági fokú mucositis Legalább 3. súlyossági fokú perifériás neuropathia Bármilyen egyéb, 3. vagy 4. fokú nem hematológiai toxicitás	Első	75	4,5
	Második	50	3,0
	Harmadik	A kezelést le kell állítani	
4. súlyossági fokú cutan toxicitás, hasmenés vagy mucositis	Első	A kezelést le kell állítani	

¹A 21 napos ciklus 1. napján az Apexelsin és a karboplatin adagját egyszerre kell csökkenteni. A 21 napos ciklus 8. vagy 15. napján az Apexelsin adagját kell csökkenteni, a karboplatin adagja a következő ciklusban csökkenthető.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegek (összbilirubin a normálérték felső határának > 1-szerese és ≤ 1,5-szerese között, valamint az glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT (ASAT)] a normálérték felső határának ≤ 10-szerese) esetén nem szükséges dózismódosítás, a javallattól függetlenül. A kezelést a normál májműködésű betegekével megegyező adagokkal kell végezni.

Közepesen súlyos fokú májkárosodásban (összbilirubin a normálérték felső határának > 1,5-szerese és

≤ 5 -szöröse között, valamint az glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT (ASAT)] a normálérték felső határának ≤ 10 -szerese) szenvedő, metasztatikus emlőrákos, illetve nem kissejtes tüdőrákos betegeknél 20%-os dóziscsökkentés javasolt. A csökkentett dózis a normál veseműködésű betegeknél alkalmazott dózissal növelhető, amennyiben a beteg legalább két cikluson át tolerálja a kezelést (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Olyan betegek esetében, akik a metasztatikus pancreas adenocarcinoma mellett közepes-súlyos fokú májkárosodásban is szenvednek nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy az adagolásra vonatkozó ajánlás t lehessen tenni. (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A normálérték felső határának ötszörösét meghaladó bilirubinszinttel vagy a normálérték felső határának tízszeresét meghaladó GOT (ASAT)-szinttel rendelkező betegek esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy lehetővé tegye az adagolásra vonatkozó ajánlás adását (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az Apexelsin kezdő dózisének módosítása enyhe-közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (számított kreatinin-clearance ≥ 30 és < 90 ml/perc között) nem szükséges. Súlyos fokú vesekárosodásban vagy végstádiumú veseelégtelenségben (számított kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegek esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy az Apexelsin adagolásának módosítása javasolható legyen (lásd 5.2 pont).

Idősek

A 65 éves és idősebb betegek esetében az összes betegre vonatkozó dózismódosításokon kívül nincs további dóziscsökkentési javaslat.

A randomizált vizsgálat során emlőrák miatt humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske monoterápiában részesült 229 betegnek 13%-a volt legalább 65 éves, és kevesebb mint 2%-a volt 75 éves és idősebb. A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske-kezelésben részesült, legalább 65 éves betegek körében nem volt észrevehetően gyakrabban előforduló toxikus reakció. Ugyanakkor egy későbbi elemzés – melynek során 981, metasztatikus emlőrákra humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske -monoterápiában részesülő beteg adatait értékelték, akiknek 15%-a volt 65 éves vagy idősebb, és 2%-a volt 75 éves vagy idősebb – az orrvérzés, a hasmenés, a kiszáradás, a fáradtság és a perifériás oedema magasabb incidenciáját mutatta a 65 éves és idősebb betegeknél.

A randomizált vizsgálat során gemcitabinnal kombinációban adott humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskékkel kezelt, pancreas adenocarcinomában szenvedő 421 beteg 41%-a volt 65 éves és idősebb, és 10%-a volt 75 éves és idősebb. A 75 éves és idősebb, humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske- és gemcitabin-kezelésben részesült betegeknél gyakrabban alakultak ki a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások és súlyos mellékhatások (lásd 4.4 pont). A 75 éves és idősebb, pancreas adenocarcinomában szenvedő betegeket a kezelés mérlegelése előtt gondosan ki kell vizsgálni (lásd 4.4 pont).

A randomizált vizsgálatban azon 514, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg közül, akik humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskéket kaptak karboplatinval kombinációban, 31% volt a 65 éves vagy idősebb, és 3,5% volt a 75 éves vagy idősebb betegek aránya.

A myelosuppressio, a perifériás neuropathia és az arthralgia előfordulása gyakoribb volt a 65 éves és idősebb betegek között, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. 75 éves és ennél idősebb betegek esetében korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske /karboplatin alkalmazásával kapcsolatban.

Egy farmakokinetikai/farmakodinámiai modellezés, amelyet előrehaladott szolid tumorban szenvedő 125 betegről származó adatok felhasználásával végeztek, azt mutatja, hogy a 65 éves és idősebb betegek hajlamosabbak lehetnek a neutropenia kialakulására az első kezelési ciklus során.

Gyermekek és serdülők

A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske biztonságosságát és hatásosságát a 0. évtől a

18. évet még be nem töltött korú gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható. A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskéket tartalmazó gyermekek esetén metasztázisok, illetve pancreas adenocarcinoma vagy nem kissejtes tüdőrák javallatra nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Az Apexelsin intravénás alkalmazásra való. Az elkészített Apexelsin diszperziót intravénásan, 15 µm-es szűrőt tartalmazó infúziós szerelék használatával kell beadni. A beadást követően, a teljes adag beadásának biztosítása érdekében ajánlott az infúziós szerelék 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) NaCl oldatos injekcióval átmosni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Olyan betegek, akiknek neutrofilszáma a kiinduláskor: $< 1500 \text{ sejt/mm}^3$.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Apexelsin egy olyan nanorészecskéket tartalmazó gyógyszerforma, amelyben a paklitaxel albuminhoz kötve található, és ezáltal a farmakológiai tulajdonságai jelentősen különbözhetnek más paklitaxelt tartalmazó gyógyszerformáktól (lásd 5.1 és 5.2 pont). Nem helyettesíthető a paklitaxel más gyógyszerformáival, és nem alkalmazható a paklitaxel más gyógyszerformái helyett.

Túlérzékenység

Súlyos túlérzékenységi reakciók ritka, köztük végzetes kimenetelű anaphylaxiás reakciók nagyon ritka eseményeinek megjelenéséről számoltak be. Ha egy túlérzékenységi reakció alakul ki, a gyógyszer alkalmazását azonnal meg kell szakítani, meg kell kezdeni a tüneti kezelést, és a beteg a továbbiakban nem kaphat paklitaxelt.

Hematológia

A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskéket alkalmazása mellett gyakran alakul ki csontvelő szuppresszió (elsődleges neutropenia). A neutropenia egy dózisfüggő és dóziskorlátozó toxikus reakció. Az Apexelsin-kezelés alatt a vérképet gyakran ellenőrizni kell. A betegek addig nem kaphatnak ismét Apexelsin-t, amíg a neutrofilszám meg nem haladja az 1500 sejt/mm^3 -t a thrombocytaszám pedig a $100\,000 \text{ sejt/mm}^3$ -t (lásd 4.2 pont).

Neuropathia

A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske alkalmazása során gyakran alakul ki szenzoros neuropathia, bár a súlyos tünetek megjelenése kevésbé gyakori. Az első- és másodfokú szenzoros neuropathia esetén általában nincs szükség a dózis csökkentésére. Ha az Apexelsin-monoterápiában történő alkalmazása mellett harmadfokú szenzoros neuropathia alakul ki, a kezelést meg kell szakítani, amíg a probléma első- vagy másodfokúra enyhül, és ezt követően az Apexelsin-t csökkentett adagban ajánlott adni (lásd 4.2 pont). Ha az Apexelsin gemcitabinnal kombinációban történő alkalmazása mellett harmadfokú vagy nagyobb súlyosságú fokú perifériás neuropathia alakul ki, az Apexelsin-t vissza kell tartani; a gemcitabint pedig változatlan dózisban kell tovább alkalmazni. Az Apexelsin-kezelést akkor lehet – csökkentett adaggal – újrakezdeni, ha a perifériás neuropathia 0. vagy 1. súlyosságú fokúra rendeződött (lásd 4.2 pont). Amennyiben az Apexelsin és a karboplatin kombinált alkalmazásakor 3. súlyosságú fokú vagy súlyosabb perifériás neuropathia alakul ki, a kezelést le kell állítani, amíg a neuropathia 0. vagy 1. súlyosságú fokúra nem csökken, majd az Apexelsin és karboplatin kombinációval végzett összes további kúra során dóziscsökkentés szükséges (lásd 4.2 pont).

Sepsis

5%-os gyakorisággal sepsisről számoltak be olyan neutropeniás, illetve nem neutropeniás betegeknél, akik az Apexelsin-t gemcitabinnal kombinációban kapták. A pancreas carcinoma alapbetegség okozta szövődeményeket, különösen az epeúti elzáródást, illetve az epeúti sztent jelenlétét jelentős súlyosbító tényezőnek találták. Ha a beteg belázasodik (a neutrofilszámától függetlenül), széles spektrumú antibiotikumos kezelést kell kezdeni. Lázás neutropenia esetén vissza kell tartani az Apexelsin- és gemcitabin-adagot, amíg a láz meg nem szűnik, illetve az ANC legalább 1500 sejt/mm³ értékre nem csökken, ezután csökkentett dózisszinttel újra lehet kezdeni a kezelést (lásd 4.2 pont).

Pneumonitis

Pneumonitis a betegek 1%-ánál alakult ki, amikor a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskéke-t monoterápiában alkalmazták, és a betegek 4%-ánál, amikor az Apexelsin -t gemcitabinnal kombinációban alkalmazták. A betegeknél szorosan ellenőrizni kell a pneumonitis okozta panaszokat és tüneteket. A fertőzőes etiológia kizárása után, és a pneumonitis diagnózisának felállításakor végleg le kell állítani az Apexelsin-nal és gemcitabinnal végzett kezelést, és azonnal megfelelő kezelést és szupportív intézkedéseket kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Mivel májkárosodás esetén fokozott lehet a paklitaxel toxicitása, ezért májkárosodásban szenvedő betegeknél az Apexelsin óvatosan adható. Májkárosodás esetén fokozódhat a toxicitás, különösen a nagymértékű csontvelő szuppresszió kockázata, ezeket a betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani, hogy nem alakul-e ki náluk csontvelő szuppresszió.

Az Apexelsin nem ajánlott a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó bilirubinszinttel vagy a normálérték felső határának tízszeresét meghaladó GOT (ASAT)-szinttel rendelkező betegeknél. Az Apexelsin nem javasolt olyan betegek számára, aki a metasztatikus pancreas adenocarcinoma mellett közepes-súlyos fokú májkárosodásban is szenvednek. (lásd 5.2 pont).

Kardiotoxicitás

Humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskéke-t kapó betegek körében ritka esetekben pangásos szívelégtelenségről és bal kamrai funkciózavarról számoltak be. A betegek többsége korábban kardiotoxikus gyógyszerek, például antraciklinek hatásának volt kitéve, vagy anamnézisében kardiális alapbetegség szerepelt. Ezért az Apexelsin-kezelésben részesülő betegeket az orvosnak nagyon szigorú ellenőrzés alatt kell tartania, és figyelnie kell a kardiális események előfordulását.

Központi idegrendszeri metasztatízisok

A humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék hatékonysága és biztonságossága központi idegrendszeri áttétek esetén nem igazolt. A központi idegrendszeri áttétek általában nem kontrollálhatók megfelelően szisztémás kemoterápiával.

Gastrointestinalis tünetek

Ha a betegnél az Apexelsin beadása után hányinger, hányás vagy hasmenés alakul ki, akkor a beteg általánosan alkalmazott hányáscsillapítókkal és hasmenés elleni készítményekkel kezelhető.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Apexelsin-nal kezelt betegeknél cystoid macula oedema (CMO) eseteit jelentették. Látásromlás esetén a betegeknél azonnali és teljeskörű szemészeti vizsgálatot kell végezni. Amennyiben CMO-t diagnosztizálnak, az Apexelsin-kezelést fel kell függeszteni és a megfelelő terápiát kell elkezdeni (lásd 4.8 pont).

75 éves és idősebb betegek

A 75 éves és idősebb betegeknél nem igazolták a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék és gemcitabin kombinációs kezelés előnyét a gemcitabin monoterápiával szemben. Azoknál a nagyon idős (≥ 75 éves) betegeknél, akik Apexelsin-t és gemcitabint kaptak, magasabb volt a kezelés abbahagyásához vezető súlyos mellékhatások és mellékhatások, köztük a hematológiai toxicitások, perifériás neuropathia, csökkent étvágy és dehydratio előfordulási gyakorisága. A 75 éves és idősebb, pancreas adenocarcinomában szenvedő betegeknél gondosan ellenőrizni kell, hogy mennyire tolerálják

a gemcitabinnal kombinációban alkalmazott Apexelsin-t, különös tekintettel a teljesítmény státuszra, a társbetegségekre és a fertőzések fokozott kockázatára (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Egyéb

Bár a rendelkezésre álló adatok korlátozottak, az Apexelsin-nal és gemcitabinnal végzett kezelés megkezdése előtt normális CA 19-9 szinttel rendelkező, pancreas adenocarcinómában szenvedő betegek esetében nem igazolódott egyértelmű előny a teljes túlélés meghosszabbítása tekintetében (lásd 5.1 pont).

Erlotinib nem alkalmazható humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék és gemcitabin kombinációjával együtt (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A paklitaxel lebomlását részben a CYP2C8 és a CYP3A4 citokróm P450 izoenzimek katalizálják (lásd 5.2 pont). Ezért, farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás vizsgálat hiányában, óvatosan kell eljárni, amikor a paklitaxelt olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyekről ismert, hogy gátolják a CYP2C8 vagy a CYP3A4 működését (pl. ketokonazol és egyéb imidazol-típusú gombaellenes szerek, eritromicin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidin, ritonavir, szakvinavir, indinavir és nelfinavir), mert a magasabb paklitaxel-expozíció miatt növekedhet a paklitaxel toxicitása. Nem javasolt a paklitaxelt olyan gyógyszerekkel egyidejűleg adni, amelyekről ismert, hogy serkentik a CYP2C8 vagy a CYP3A4 működését (pl. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin), mert az alacsonyabb paklitaxel-expozíció miatt csökkenhet a paklitaxel hatásossága.

A paklitaxel és a gemcitabin metabolikus útja eltérő. A paklitaxel clearance-ét elsősorban a CYP2C8 és CYP3A4 által mediált metabolizmus, majd az epével történő kiválasztás határozza meg, míg a gemcitabint a citidin-deamináz inaktíválja, majd a vizelettel választódik ki. Az Apexelsin és a gemcitabin közötti farmakokinetikai kölsönhatásokat emberben nem vizsgálták.

A humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskékkal és a karboplatinval végeztek egy farmakokinetikai vizsgálatot nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek bevonásával. Nem észleltek klinikailag jelentős farmakokinetikai kölsönhatást a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske és a karboplatin között.

Az Apexelsin-monoterápiában emlőrák kezelésére, gemcitabinnal kombinációban pancreas adenocarcinoma kezelésére, karboplatinval kombinációban pedig nem kissejtes tüdőrák kezelésére javallott (lásd 4.1 pont). Az Apexelsin más rákellenes szerekkel kombinálva nem alkalmazható.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az Apexelsin-kezelés alatt és legalább hat hónapig az Apexelsin utolsó dózisát követően. Azoknak a férfiaknak, akiknek fogamzóképes női partnerük van, az Apexelsin-kezelés ideje alatt és legalább három hónapig az Apexelsin utolsó dózisát követően hatékony fogamzásgátlás alkalmazása ajánlott, és nem javasolt a gyermeknemzés.

Terhesség

A paklitaxel terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nagyon korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A paklitaxel feltehetőleg súlyos születési rendellenességeket okoz, ha a

terhesség alatt alkalmazzák. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A fogamzóképes korban lévő nőknél terhességi tesztet kell végezni az Apexelsin-kezelés megkezdése előtt. Az Apexelsin nem alkalmazható terhesség idején, illetve olyan fogamzóképes nőknél, akik nem használnak hatékony fogamzásgátló módszert, kivéve, ha az anya klinikai állapota miatt feltétlenül szükséges a paklitaxel-kezelés.

Szoptatás

A paklitaxel és/vagy metabolitjai kiválasztódtak a szoptató patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy a paklitaxel kiválasztódik-e humán anyatejbe. A szoptatott csecsemőt veszélyeztető súlyos mellékhatások miatt az Apexelsin alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt. A terápia alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék hím patkányokban meddőséget okozott (lásd 5.3 pont). Az állatoknál nyert adatok alapján a férfi és a női termékenység csökkenhet. A férfibetegeknek a kezelés előtt tanácsot kell kérniük a sperma konzerválásával kapcsolatban, az Apexelsin-terápia lehetséges meddőséget okozó hatása miatt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Apexelsin kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Apexelsin okozhat olyan mellékhatásokat, mint pl. a fáradtság (nagyon gyakori) és a szédülés (gyakori), amelyek befolyásolhatják a vezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell, hogy ha úgy érzi, hogy kimerültek vagy szédülnek, akkor ne vezessenek, illetve ne használjanak gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék alkalmazásával járó leggyakoribb, klinikailag jelentős mellékhatások a neutropenia, a perifériás neuropathia, az arthralgia/myalgia és az emésztőrendszeri betegségek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 6. táblázat a klinikai vizsgálatokban monoterápiában alkalmazott humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék összes alkalmazott dózisa és összes indikációja esetén jelentkező mellékhatásokat (n= 789), a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék III. fázisú klinikai vizsgálatban (n= 421) gemcitabinnal kombinációban pancreas adenocarcinoma kezelésére történő alkalmazásával járó mellékhatásokat, a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék III. fázisú klinikai vizsgálatban (n = 514) karboplatinval kombinációban nem kissejtes tüdőrák kezelésére történő alkalmazásával járó mellékhatásokat, valamint a forgalomba hozatal után jelentett mellékhatásokat foglalja össze.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

6. táblázat: A humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskékkel kezelt betegeknél jelentett mellékhatások

	Monoterápia (n = 789)	Gemcitabinnal kombinált kezelés (n = 421)	Karboplatinval kombinált kezelés (n = 514)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
<i>Gyakori:</i>	fertőzés, húgyúti fertőzés, folliculitis, felső légúti fertőzés, candidiasis, sinusitis	sepsis, pneumonia, orális candidiasis	Pneumonia, bronchitis, felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés
<i>Nem gyakori:</i>	sepsis ¹ , neutropeniás sepsis ¹ , pneumonia, orális candidiasis, nasopharyngitis, cellulitis, herpes simplex, vírusfertőzés, herpes zoster, gombás fertőzés, katéter befertőződése, az injekció beadás helyén fellépő reakció		Sepsis, szájüregi candidiasis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			
<i>Nem gyakori:</i>	tumor necrosis, metasztatikus fájdalom		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
<i>Nagyon gyakori:</i>	csontvelő szupresszió, neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, lymphopenia	neutropenia, thrombocytopenia, anaemia	neutropenia ³ , thrombocytopenia ³ , anaemia ³ , leukopenia ³
<i>Gyakori:</i>	lázás neutropenia	pancytopenia	lázás neutropenia, lymphopenia
<i>Nem gyakori:</i>		thromboticus thrombocytopeniás purpura	pancytopenia
<i>Ritka:</i>	pancytopenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
<i>Nem gyakori:</i>	túlérzékenység		gyógyszerrel szembeni túlérzékenység, túlérzékenység
<i>Ritka:</i>	súlyos túlérzékenység ¹		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
<i>Nagyon gyakori:</i>	anorexia	kiszáradás, csökkent étvágy, hypokalaemia	csökkent étvágy
<i>Gyakori:</i>	kiszáradás, csökkent étvágy, hypokalaemia		dehydratio
<i>Nem gyakori:</i>	hypophosphataemia, folyadék retenció, hypoalbuminaemia, polydipsia, hyperglykaemia, hypocalcaemia, hypoglykaemia, hyponatraemia		
<i>Nem ismert:</i>	tumor lysis szindróma ¹		
Pszichiátriai kórképek			
<i>Nagyon gyakori:</i>		depresszió, álmatlanság	
<i>Gyakori:</i>	depresszió, álmatlanság, szorongás	szorongás	álmatlanság
<i>Nem gyakori:</i>	nyugtalanság		

	Monoterápia (n = 789)	Gemcitabinnal kombinált kezelés (n = 421)	Karboplatinnal kombinált kezelés (n = 514)
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
<i>Nagyon gyakori:</i>	perifériás neuropathia, neuropathia, hypoaesthesia, paraesthesia	perifériás neuropathia, szédülés, fejfájás, dysgeusia	perifériás neuropathia
<i>Gyakori:</i>	perifériás szenzoros neuropathia, szédülés, perifériás motoros neuropathia, ataxia, fejfájás, érzékelési zavar, aluszékonyság, dysgeusia		szédülés, fejfájás, dysgeusia,
<i>Nem gyakori:</i>	polineuropathia, areflexia, syncope, poszturális szédülés, dyskinesia, hyporeflexia, neuralgia, neuropathiás fájdalom, tremor, érzékelés kiesés	A VII. agyideg paresise	
<i>Nem ismert:</i>	többszörös agyidegbénulás ¹		
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
<i>Gyakori:</i>	homályos látás, fokozott könnyezés, szemszárazság, keratoconjunctivitis sicca, madarosis	fokozott könnyezés	homályos látás
<i>Nem gyakori:</i>	csökkent látásélesség, rendellenes látás, szemirritáció, szemfájdalom, kötőhártya gyulladás, látászavar, szemviszketés, keratitis	cystoid macularis oedema	
<i>Ritka:</i>	cystoid macularis oedema ¹		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			
<i>Gyakori:</i>	vertigo		
<i>Nem gyakori:</i>	tinnitus, fülfájás		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
<i>Gyakori:</i>	arrhythmia, tachycardia, supraventricularis tachycardia	pangásos szívelégtelenség, tachycardia	
<i>Ritka:</i>	szívmegállás, pangásos szívelégtelenség, bal kamrai funkciózavar, atrioventricularis blokk ¹ , bradycardia		
Érbetegségek és tünetek			
<i>Gyakori:</i>	hypertonia, lymphoedema, kivörösödés, hóhullámok	hypotonia, hypertonia	hypotonia, hypertonia
<i>Nem gyakori:</i>	hypotonia, orthostaticus hypotonia, hideg végtagok	kipirulás	kipirulás
<i>Ritka:</i>	thrombosis		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
<i>Nagyon gyakori:</i>		dyspnoe, epistaxis, köhögés	dyspnoe
<i>Gyakori:</i>	interstitialis pneumonitis ² , dyspnoe, epistaxis, pharyngolaryngealis fájdalom, köhögés, rhinitis, orrfolyás	pneumonitis, orrdugulás	haemoptoe, epistaxis, köhögés

	Monoterápia (n = 789)	Gemcitabinnal kombinált kezelés (n = 421)	Karboplatinnal kombinált kezelés (n = 514)
<i>Nem gyakori:</i>	tüdőembólia, tüdő thromboembolia, mellúri folyadékgyülem, fizikai erő kifejtésre jelentkező fulladás, arcüreg eldugulása, csökkent légzési hangok, produktív köhögés, allergiás rhinitis, rekedtség, orrdugulás, orr kiszáradása, sípoló, ziháló légzés („wheezing”)	a torok és az orr szárazsága	pneumonitis
<i>Nem ismert:</i>	hangszáלבénulás ¹		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
<i>Nagyon gyakori:</i>	hasmenés, hányás, hányinger, székrekedés, stomatitis	hasmenés, hányás, hányinger, székrekedés, hasi fájdalom, felhasi fájdalom	hasmenés, hányás, hányinger, székrekedés
<i>Gyakori:</i>	gastrooesophagealis reflux betegség, dyspepsia, hasi fájdalom, hasfeszülés, felhasi fájdalom, orális hypoaesthesia	bélelzáródás, colitis, stomatitis, szájszárazság	stomatitis, dyspepsia, dysphagia, hasi fájdalom
<i>Nem gyakori:</i>	rectalis vérzés, dysphagia, flatulentia, glossodynia, szájszárazság, ínyfájdalom, laza széklet, oesophagitis, alhasi fájdalom, szájfekély, szájüregi fájdalom		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
<i>Gyakori:</i>		cholangitis	hyperbilirubinaemia
<i>Nem gyakori:</i>	hepatomegalia		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
<i>Nagyon gyakori:</i>	Alopecia, bőrkiütés	alopecia, bőrkiütés	alopecia, bőrkiütés
<i>Gyakori:</i>	pruritus, bőrszárazság, körömbetegség, erythema, a köröm pigmentációja/elszíneződése, a bőr hiperpigmentációja, onycholysis, körömelváltozások	pruritus, bőrszárazság, körömbetegség	pruritus, körömelváltozások
<i>Nem gyakori:</i>	fényérzékenységi reakció, urticaria, bőrfájdalom, generalizált pruritus, viszkető bőrkiütés, bőrbetegség, pigmentációs zavar, hyperhidrosis, onychomadesis, erythematous kiütés, generalizált kiütések, dermatitis, éjszakai izzadás, maculo-papularis kiütés, vitiligo, hypotrichosis, körömágy-érzékenység, kényelmetlen érzés a körmöknél, macularis bőrkiütés, papularis bőrkiütés, bőrelváltozás, az arc feldagadása		a bőr hámlása, allergiás dermatitis, urticaria
<i>Nagyon ritka:</i>	Stevens-Johnson-szindróma ¹ , toxicus epidermalis necrolysis ¹		

	Monoterápia (n = 789)	Gemcitabinnal kombinált kezelés (n = 421)	Karboplatinnal kombinált kezelés (n = 514)
<i>Nem ismert:</i>	palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindróma ^{1, 4} , scleroderma ²		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
<i>Nagyon gyakori:</i>	arthralgia, myalgia	arthralgia, myalgia, a végtagok fájdalma	arthralgia, myalgia
<i>Gyakori:</i>	hátfájás, a végtagok fájdalma, csontfájdalom, izomgörcsök, végtagfájdalom	izomgyengeség, csontfájdalom	hátfájás, végtagfájdalom, csont- és izomrendszeri fájdalom
<i>Nem gyakori:</i>	Mellkasfali fájdalom, izomgyengeség, nyakfájás, ágyéki fájdalom, izomgörcsök, mozgásszervi fájdalom, lágyéki fájdalom, kellemetlen érzés a végtagokban, izomgyengeség		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
<i>Gyakori:</i>		akut veseelégtelenség	
<i>Nem gyakori:</i>	haematuria, dysuria, pollakiuria, nocturia, polyuria, vizelet inkontinencia	Haemolyticus uraemiás szindróma	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			
<i>Nem gyakori:</i>	Emlőfájdalom		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
<i>Nagyon gyakori:</i>	fáradtság, asthenia, pyrexia	fáradtság, asthenia, láz, perifériás oedema, hidegrázás	fáradékonyság, asthenia, perifériás oedema
<i>Gyakori:</i>	rossz közérzet, letargia, gyengeség, perifériás oedema, nyálkahártyagyulladás, fájdalom, rigor, oedema, csökkent teljesítőképesség, mellkasi fájdalom, influenzaszerű betegség, hyperpyrexia	az infúzió helyén fellépő reakciók	láz, mellkasi fájdalom
<i>Nem gyakori:</i>	mellkasi diszkomfort, kóros testtartás, duzzanat, az injekció beadás helyén fellépő reakció		nyálkahártya-gyulladás, extravasatio az infúzió beadásának helyén, bőrkiütés az infúzió beadásának helyén
<i>Ritka:</i>	Extravasatio		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
<i>Nagyon gyakori:</i>		testtömeg-csökkenés, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz szint	

között.

Fertőző betegségek és parazitaferőzések

Humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék/gemcitabin

Egy pancreas adenocarcinomában végzett vizsgálat során 5%-os gyakorisággal sepsisről számoltak be olyan neutropeniás, illetve nem neutropeniás betegeknél, akik a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskéket gemcitabinnal kombinációban kapták. A humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék és gemcitabin kombinációjával kezelt betegeknél jelentett 22 sepsises eset közül 5 fatális kimenetelű volt. A pancreas carcinoma alapbetegség okozta szövődeményeket, különösen az epeúti elzáródást, illetve az epeúti sztent jelenlétét jelentős súlyosbító tényezőnek találták. Ha a beteg belázasodik (a neutrofilszámtól függetlenül), széles spektrumú antibiotikus kezelést kell kezdeni. Lázas neutropenia esetén vissza kell tartani a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske- és gemcitabin-adagot, amíg a láz meg nem szűnik, illetve az ANC legalább 1500 sejt/mm³ értékre nem csökken, ezután csökkentett dózisszinttel újra lehet kezdeni a kezelést (lásd 4.2 pont).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske-monoterápia metasztatikus-emplőrákra

Metasztatikus emlőrákos betegeknél a neutropenia volt a legfontosabb hematológiai toxicitás (a betegek 79%-ánál számoltak be róla), amely gyorsan rendeződött, és dózisfüggő volt; leukopeniáról a betegek 71%-ánál számoltak be. Négyes súlyossági fokú neutropenia (< 500 sejt/mm³) a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskékkel kezelt betegek 9%-ánál fordult elő. Lázas neutropenia a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskéket szedő betegek közül négyenél lépett fel. Anaemiát (Hgb < 10 g/dl) a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskéket szedő betegek 46%-ánál figyeltek meg, és ez három esetben volt súlyos (Hgb < 8 g/dl). Lymphopeniát a betegek 45%-ánál figyeltek meg.

Humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék/gemcitabin

A 7. táblázat a gemcitabinnal kombinációban alkalmazott humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske-kezelésben vagy gemcitabin-kezelésben részesülő betegeknél laboratóriumi vizsgálatok során észlelt hematológiai eltérések gyakoriságát és súlyosságát mutatja be.

7. táblázat: A pancreas adenocarcinoma vizsgálatban laboratóriumi vizsgálatokkal észlelt hematológiai eltérések

	Humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék (125 mg/m ²)/gemcitabine		Gemcitabin	
	1-4. súlyossági fok (%)	3-4. súlyossági fok (%)	1-4. súlyossági fok (%)	3-4. súlyossági fok (%)
Anaemia ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenia ^{a,b}	73	38	58	27
Thrombocytopenia ^b	74	13	70	9

^a A humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske/gemcitabin-kezelésben részesülő csoportban értékelt 405 beteg

^b A gemcitabin-kezelésben részesülő csoportban értékelt 388 beteg

^c A humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske/gemcitabin-kezelésben részesülő csoportban értékelt 404 beteg

Humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék/karboptatin

Anaemiáról és thrombocytopeniáról gyakrabban számoltak be a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske és karboptatin karon, mint a Taxol és karboptatin karon (anaemia esetében 54% versus 28%, thrombocytopenia esetében 45% versus 27%).

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék-monoterápia metasztatikus emlőrákra

A neurotoxicitás gyakorisága és súlyossága a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskéket szedő betegeknél általában dózisfüggő volt. Perifériás neuropathiát (leginkább 1. vagy 2. súlyossági fokú szenzoros neuropathiát) a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskéket szedő betegek 68%-ánál figyeltek meg, ebből 10% volt 3. súlyossági fokú, és egyik eset sem volt 4. súlyossági fokú.

Humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék/gemcitabin

Gemcitabinnal kombinációban adott humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskékkel kezelt betegeknek a 3. súlyossági fokú perifériás neuropathia első megjelenéséig eltelt medián időtartam 140 nap volt. A legalább 1 súlyossági fokot jelentő javulásig eltelt medián időtartam 21 nap, a 3. súlyossági fokú perifériás neuropathia 0. vagy 1. súlyossági fokúra történő javulásáig eltelt medián időtartam pedig 29 nap volt. A kezelést perifériás neuropathia miatt a megszakító betegek 44%-ánál (31/70 beteg) csökkentett dózissal újra lehetett indítani a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske-kezelést. A gemcitabinnal kombinációban adott humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskékkel kezelt betegek között nem fordult elő 4. súlyossági fokú perifériás neuropathia.

Humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék/karboplatinnal

Humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskékkel és karboplatinnal kezelt, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek esetében a kezeléssel eredő, 3. súlyossági fokú perifériás neuropathia első megjelenéséig eltelt idő mediánja 121 nap volt, a kezeléssel eredő perifériás neuropathia 3. súlyossági fokú 1. súlyossági fokúra történt javulásáig eltelt idő mediánja pedig 38 nap volt. A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskékkel és karboplatinnal kezelt betegek egyike sem tapasztalt 4. súlyossági fokú perifériás neuropathiát.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

A forgalomba hozatal utáni megfigyelés során ritka esetekben beszámoltak a látásélesség cystoid macularis oedema okozta csökkenéséről a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskékkel végzett kezelés során (lásd 4.4 pont).

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék/gemcitabin

A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék gemcitabinnal kombinációban történő alkalmazása mellett 4%-os gyakorisággal jelentettek pneumonitist. A gemcitabinnal kombinációban adott humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske-kezelésben részesülő betegeknek előfordult 17 pneumonitises eset közül 2 volt halálos kimenetelű. A betegeknek szorosan ellenőrizni kell a pneumonitis okozta panaszokat és tüneteket. A fertőzőeseti etiológia kizárása után, és a pneumonitis diagnózisának felállításakor végleg le kell állítani a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskékkel és gemcitabinnal végzett kezelést, és azonnal megfelelő kezelést és szupportív intézkedéseket kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék-monoterápia metasztatikus emlőrákra

Hányinger a betegek 29%-ánál, hasmenés pedig a betegek 25%-ánál fordult elő.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske-monoterápia metasztatikus emlőrákra

A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskékkel kezelt betegek kevesebb, mint 80%-ánál figyeltek meg alopeciát. Az alopeciás esetek többsége a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske-kezelés megkezdését követő egy hónapon belül jelentkezett. Az alopeciát tapasztaló betegek többségénél kifejezett, legalább 50%-os hajhullásra lehet számítani.

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske-monoterápia metasztatikus emlőrákra

A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskékkel kezelt betegek 32%-ánál fordult elő arthralgia, amely az esetek 6%-ában volt súlyos. A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskékkel kezelt betegek 24%-ánál fordult elő myalgia, amely az esetek 7%-ában volt súlyos. A tünetek általában átmenetiek voltak, és jellemzően a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék beadása után három nappal jelentkeztek, majd egy héten belül megszűntek.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske-monoterápia metasztatikus emlőrákra

Gyengeség/fáradtság előfordulásáról számoltak be a betegek 40%-ánál.

Gyermekek és serdülők

A vizsgálatba 106 beteget választottak be, amelyek közül 104 fő volt 6 hónaposnál idősebb, de 18 év alatti gyermek és serdülőkorú beteg (lásd 5.1 pont). Minden betegnél legalább 1 mellékhatás jelentkezett. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a neutropenia, anaemia, leukopenia és a láz voltak. A következő súlyos mellékhatásokról több mint 2 beteg esetében számoltak be: láz, hátfájás, perifériás ödéma és hányás. A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskével kezelt korlátozott számú gyermekgyógyászati betegnél nem azonosítottak új biztonságossági szignált, és a biztonságossági profil megegyezett a felnőttekével.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A paklitaxel túlادagolás esetén nincs ismert antidotum. Túlادagolás esetén a beteget szigorú megfigyelés alatt kell tartani. A kezelést a várható főbb toxicitási reakcióknak megfelelően kell alkalmazni, amelyek a következők: csontvelő szuppresszió, mucositis és perifériás neuropathia.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, növényi alkaloidok és egyéb természetes készítmények, taxánok, ATC kód: L01CD01

Hatásmechanizmus

A paklitaxel egy mikrotubulus elleni hatóanyag, amely elősegíti a mikrotubulusok képződését a tubulin dimerekből, majd stabilizálja azokat, ezzel megelőzve a depolimerizációt. Ez a stabilizálódás gátolja a mikrotubulus hálózat normál dinamikus újjáalakulását, amely elengedhetetlen az interfázisban és a mitotikus osztódás során. Emellett a paklitaxel hatására abnormális mikrotubulus sorok vagy „kötegek” keletkeznek a sejtciklusban, valamint többszörös mikrotubulus aszterek a mitózis folyamán.

Az Apexelsin körülbelül 130 nm méretű humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskéket tartalmaz, melyekben a paklitaxel nem kristályos, amorf állapotban található. Intravénás beadáskor a nanorészecskék gyorsan disszociálnak szolubilis, körülbelül 10 nm méretű, albuminhoz kötött paklitaxel komplexekké. Az albuminról ismert, hogy a plazma alkotórészeinek endotheliális caveolaris transcytosisát mediálja, és *in vitro* vizsgálatok szerint az albumin jelenléte Apexelsinben elősegíti a paklitaxel szállítódását az endothel sejteken keresztül. A feltételezés szerint ezt a fokozott transzendenteliális caveolaris transzportot a gp-60 albumin receptor mediálja, és a tumor területén az albumin-kötő fehérje ciszteinben gazdag savas fehérje szekréta (secreted protein acidic rich in cysteine, SPARC) miatt fokozottan felhalmozódik a paklitaxel.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Emlőrák

Két, összesen 106 beteggel elvégzett egykaros, nyílt vizsgálat, valamint egy 454 beteggel lefolytatott randomizált III. fázisú összehasonlító vizsgálat támasztja alá a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék alkalmazását metasztatikus emlőrák esetén. Ezeket az adatokat az alábbiakban mutatjuk be.

Egykaros, nyílt vizsgálatok

Az egyik vizsgálatban a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskéket 30 perces infúzióban

adták be, 175 mg/m² adagban összesen 43 metasztatikus emlőrákos betegnek. A második vizsgálatban 300 mg/m² dózist adtak be 30 perces infúzióban 63 metasztatikus emlőrákos betegnek. A betegeket szteroid előkezelés, illetve tervezett G-CSF támogatás nélkül kezelték. A ciklusokat 3 hetes időközönként ismételték: A válaszok aránya minden beteg esetén 39,5% (95% CI: 24,9%-54,2%), illetve 47,6% volt (95% CI: 35,3%-60,0%). A betegség progressziójáig eltelt átlagos idő 5,3 hónap (175 mg/m²; 95% CI: 4,6-6,2 hónap) és 6,1 hónap volt (300 mg/m²; 95% CI: 4,2-9,8 hónap).

Randomizált összehasonlító vizsgálat

Ezt a multicentrikus vizsgálatot metasztatikus emlőrákban szenvedő betegekkkel végezték, akik háromhetente kaptak paklitaxelt monoterápiaként, vagy oldószeralapú paklitaxel formájában, 175 mg/m² adagban, 3 órás infúzióban, a túlérzékenységi reakciót megelőző premedikációval együtt (n = 225), vagy humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskéket kaptak, 260 mg/m² adagban, 30 perces infúzióban, premedikáció nélkül (n = 229).

A betegek 64%-a tapasztalt teljesítőképesség csökkenést (ECOG 1 vagy 2) a vizsgálatba való belépéskor; 79%-nak volt visceralis áttéte, és 76%-nak volt több mint 3 helyen áttéte. A betegek 14%-a korábban nem részesült kemoterápiás kezelésben; 27% kapott kizárólag adjuváns kezelésként, 40% metasztatikus kezelésként, 19% pedig adjuváns és metasztatikus kezelésként kemoterápiát. Ötvenkilenc százalék kapta a vizsgálati gyógyszerkészítményt másod- vagy többedvonalbeli terápiaként. A betegek 77%-a kapott korábban antraciklineket.

Az alábbi táblázat mutatja be az összesített válaszarányt, a betegség progressziójáig eltelt időt, a progressziómentes túlélést, és a túlélést többedvonalbeli terápiában részesült betegek esetében.

8. táblázat: Az összesített válaszarány, a betegség progressziójáig eltelt medián idő és a vizsgáló által megállapított progressziómentes túlélés

Hatásossági változó	Humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecsk (260 mg/m ²)	Oldószeralapú paklitaxel (175 mg/m ²)	p-érték
<i>Válaszarány [95% CI] (%)</i>			
többedvonalbeli kezelés	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*A betegség progressziójáig eltelt medián időtartam [95% CI] (hét)</i>			
többedvonalbeli kezelés	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Medián progressziómentes túlélés [95% CI] (hét)</i>			
többedvonalbeli kezelés	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Túlélés [95% CI] (hét)</i>			
többedvonalbeli kezelés	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Ezek az adatok a Klinikai vizsgálati jelentésen alapulnak: CA012-0 Kiegészítés dátuma, Végleges (2005. március 23.)

^a Chi-négyzet próba

^b Log-rank próba

A randomizált, kontrolllos klinikai vizsgálatban 229, humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskékkal kezelt beteg biztonságossági kiértékelése történt meg. A paklitaxel neurotoxicitásának kiértékelése a harmadfokú perifériás neuropathiával rendelkező betegek neuropathiájának a kezelés ideje alatt bármikor egy fokkal történő javulásán keresztül történt. A 6 ciklusnál tovább tartó kezelés alatt mutatott kumulatív humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske-toxicitás okozta perifériás neuropathia alapállapotra történő visszatérésének természetes menetét nem vizsgálták, ezért az továbbra is ismeretlen.

Pancreas adenocarcinoma

Egy többközpontú, multinacionális, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatot végeztek 861 beteggel a metasztatikus pancreas adenocarcinomára elsővonalbeli kezelésként alkalmazott humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske/gemcitabin és a gemcitabin-monoterápia összehasonlítása

érdekében. A humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskét a betegeknek (N = 431) minden egyes 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján, 30-40 perces intravénás infúzió formájában, 125 mg/m² dózisban adták, melyet 30-40 perces intravénás infúzió formájában, 1000 mg/m² dózisban alkalmazott gemcitabin követett. A komparátor kezelési karon gemcitabin-monoterápiát alkalmaztak a betegeknek (N = 430) a javasolt dózis és adagolási rend szerint. A kezelést a betegség progressziójáig, illetve nem várt toxicitás kialakulásáig folytatták. A gemcitabinnal kombinációban adott humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék alkalmazására randomizált 431, pancreas adenocarcinómában szenvedő beteg közül a többség (93%) fehér volt, míg 4%-uk fekete, 2%-uk pedig ázsiai. A Karnofsky-féle teljesítmény státusz (Karnofsky Performance Status – KPS) a betegek 16%-ánál volt 100 pontos; 42%-ánál 90 pontos; 35%-ánál 80 pontos, 7%-ánál 70 pontos; és a betegek kevesebb mint 1%-a ért el 70 alatti KFS-pontszámot. A nagy cardiovascularis kockázattal rendelkező betegeket, valamint azokat a betegeket, akiknek az anamnézisében perifériás verőérbetegség és/vagy kötőszöveti rendellenesség és/vagy interstitialis tüdőbetegség szerepelt, kizárták a vizsgálatból.

A betegek kezelésének medián időtartama a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske/gemcitabin karon 3,9 hónap, a gemcitabin karon pedig 2,8 hónap volt. A humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske/gemcitabin karon a betegek 32%-a részesült 6 hónapig vagy tovább tartó kezelésben, a gemcitabin karon kezelt betegek 15%-os arányával szemben. A kezelt populációban a gemcitabin medián relatív dózisintenzitása 75% volt a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske/gemcitabin karon, és 85% a gemcitabin karon. A humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék medián relatív dózisintenzitása 81% volt. A humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske/gemcitabin-karon a gemcitabin magasabb medián kumulatív dózisért (11 400 mg/m²) adták a gemcitabin-karon alkalmazottnak (9000 mg/m²) képest.

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (overall survival - OS) volt. A fő másodlagos hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (progression-free survival - PFS) és az összesített válaszarány (overall response rate - ORR) volt, mindkettő a RECIST irányelvek (1.0-ás verzió) alkalmazásával végzett független, központi, maszkolt radiológiai vizsgálattal értékelve.

9. táblázat: Pancreas adenocarcinomában szenvedő betegekkel végzett randomizált vizsgálatokból származó hatásossági eredmények (kezelésbe bevont - „intent-to-treat” populáció)

	Humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék (125 mg/m ²)/ gemcitabin	Gemcitabin (n = 430)
Összesített túlélés		
Halálozások száma (%)	333 (77)	359 (83)
Medián teljes túlélés, hónapok (95% -os CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95%-os CI) _a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-érték ^b	< 0,0001	
Túlélési arány (%) (95%-os CI)		
1 év elteltével	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 év elteltével	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
Teljes túlélés 75. percentilise (hónapok)	14,8	11,4
Progressziómentes túlélés		
Elhalálozás vagy progresszió, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medián progressziómentes túlélés, hónapok (95% -os CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (95%-os CI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P -érték ^b	< 0,0001	
Összesített válaszarány		
Igazolt teljes vagy részleges összesített válasz, n (%)	99 (23)	31 (7)
95%-os CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G} /p _G (95%-os CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-érték (khi-négyzet-próba)	< 0,0001	

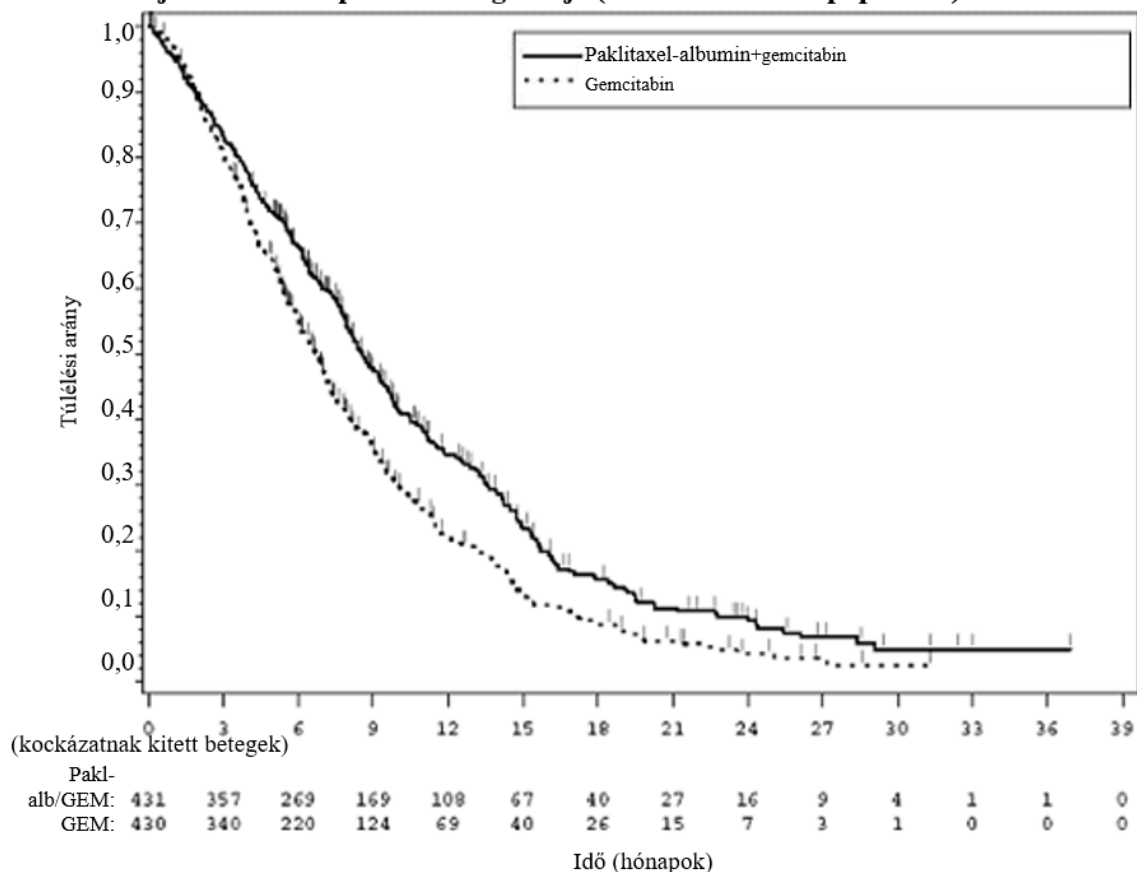
CI = konfidencia-intervallum, HRA+G/G = a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske+gemcitabin/gemcitabin relatív házárda, pA+G/pG = a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske+gemcitabin/gemcitabin válaszarány hányadosa

a rétegzett Cox-féle proporcionális kockázati modell

b rétegzett lograng-próba, földrajzi régió szerint rétegezve (Észak-Amerika a többihez képest), KPS (70-80 vs. 90-100), valamint májmetastasis fennállása (igen vs. nem).

A humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske/gemcitabin kombinációval kezelt betegeknek statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott a teljes túlélés tekintetében az önmagában alkalmazott gemcitabin-kezelésben részesülő betegekhez képest, a medián OS 1,8 hónappal nőtt, a halálozási kockázat 28%-kal csökkent, az 1 éves túlélési arány 59%-kal javult, a 2 éves túlélési arány pedig 125%-kal javult.

1. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-görbéje (kezelésbe bevont populáció)



A kezelés teljes túlélésre gyakorolt hatása a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske/gemcitabin karon volt kedvezőbb az előre meghatározott alcsoportok többségében (köztük a nem, KPS, földrajzi régió, a pancreas carcinoma elsődleges lokalizációja, stádium a diagnózis felállításakor, májmetastasis fennállása, peritonealis carcinomatosis fennállása, korábbi Whipple-műtét, epeúti sztent jelenléte a vizsgálat megkezdésekor, tüdőmetastasis jelenléte, illetve a metastasicus góccok száma). A 75 éves és idősebb betegek esetében a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske/gemcitabin- és gemcitabin-karon a túlélés relatív házárda (Hazard Ratio – HR) 1,08 volt (95%-os CI 0,653; 1,797). A normál kiindulási CA 19-9 szinttel rendelkező betegeknek a túlélés relatív házárda 1,7 volt (95%-os CI 0,692; 1,661).

A humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske/gemcitabin kombinációval kezelt betegeknek statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott a progressziómentes túlélés tekintetében az önmagában alkalmazott gemcitabin-kezelésben részesülő betegekhez képest a medián PFS 1,8 hónapos növekedésével.

Nem kissejtes tüdőrák

Egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatot végeztek 1052, IIIb/IV. stádiumú nem kissejtes tüdőrákban szenvedő, kemoterápiában még nem részesült beteg bevonásával. A vizsgálat során a karboplatin kombinációban alkalmazott humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskéket hasonlították össze a karboplatin kombinációban alkalmazott oldószer alapú paklitaxelhez képest, előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésekként adva. A betegek több mint 99%-ának 0 vagy 1 volt az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítmény státusza. Azokat a betegeket, akiknél már eleve 2. súlyossági fokú vagy súlyosabb neuropathia vagy bármely fő szervrendszert érintő súlyos egészségügyi kockázati tényezők álltak fenn, kizárták a vizsgálatból. A humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskéket 30 perces intravénás infúzióban, 100 mg/m²-es adagban, szteroid premedikáció nélkül és granulocita-kolóniasztimuláló faktor profilaxis nélkül adták a betegeknek (N = 521) mindegyik 21 napos ciklus 1., 8. és 15. napján. A karboplatint mindegyik 21 napos ciklus 1. napján, intravénásan adták AUC = 6 mg•perc/ml adagban, közvetlenül a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecské-

beadásának befejeződése után. Az oldószeralapú paklitaxelt 200 mg/m²-es adagban, 3 órás intravénás infúzió formájában adták a betegeknek (N = 531) a szokásos premedikációval, közvetlenül az AUC = 6 mg•perc/ml adagban, intravénásan alkalmazott karboplatin után. Mindegyik gyógyszert az egyes 21 napos ciklusok 1. napján adták. A kezelést mindkét vizsgálati karon a betegség progressziójáig vagy tűrhetetlen toxicitás kialakulásáig alkalmazták. A betegeknél alkalmazott kezelési ciklusok számának mediánja mindkét vizsgálati karon 6 volt.

Az elsődleges hatásossági végpont az összesített válaszarány volt, amely meghatározás szerint azon betegek százalékos arányát jelentette, akiknél a RECIST-kritériumok (1.0-ás változat) alkalmazásával végzett független, központi, maszkolt radiológiai értékelés alapján objektív, igazolt teljes választ vagy részleges választ sikerült elérni. A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske/karboplatin-kar betegeinél szignifikánsan magasabb volt az összesített válaszarány a kontroll-kar betegeihez képest: 33% versus 25%, p = 0,005 (10. táblázat). Az összesített válaszarány jelentős eltérést mutatott a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske/karboplatin kar és a kontroll kar összehasonlításakor a nem kissejtes tüdőrákban szenvedő, laphámsejtes szövettani eredményű betegek esetében (N = 450, 41% versus 24%, p < 0,001), de ez a különbség nem jelent meg a PFS vagy az OS eltérésben. A kezelési karok között az ORR vonatkozásában nem volt különbség nem laphámsejtes szövettani eredményű betegek esetében (N = 602, 26% versus 25%, p = 0,808).

10. táblázat: Összesített válaszarány nem kissejtes tüdőrákban végzett randomizált vizsgálatban (kezelésbe bevont - „intent-to-treat” populáció)

Hatásossági paraméter	Humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék (100 mg/m²/hét) + karboplatin (n = 521)	Oldószeralapú paklitaxel 200 mg/m² minden 3. héten + karboplatin (n = 531)
Összesített válaszarány (független értékelés)		
Igazolt teljes vagy részleges összesített válasz, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95%-os CI (%)	28,6, 36,7	21,2, 28,5
pA/pT (95,1%-os CI)	1,313 (1,082, 1,593)	
P-érték	0,005	

CI = konfidencia-intervallum; HRA/T = a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske/karboplatin kombináció mellett tapasztalt relatív kockázat az oldószeralapú paklitaxel/karboplatin kombinációhoz képest; pA/pT = a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske/karboplatin kombináció mellett tapasztalt válaszarány az oldószeralapú paklitaxel/karboplatin kombinációhoz képest.

^a A p-érték a chí-négyzet próbán alapul.

A két kezelés kar között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a progressziómentes túlélésben (radiológusok által végzett maszkolt értékelés alapján) és az összesített túlélésben. Végeztek egy non-inferioritási elemzést a PFS-t és az OS-t illetően, melynek során a non-inferioritás előre meghatározott küszöbe 15% volt. A non-inferioritási kritérium a PFS és az OS esetében egyaránt teljesült, a vonatkozó relatív kockázatok tekintetében a 95%-os konfidencia-intervallum felső határa 1,176-nél alacsonyabb volt (11. táblázat).

11. táblázat: A progressziómentes túlélés és az összesített túlélés non-inferioritási elemzése nem kissejtes tüdőrákban végzett randomizált vizsgálatban (kezelésbe bevont - „intent-to-treat” populáció)

Hatásossági paraméter	Humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék (100 mg/m ² /hét) + karboplatin (n = 521)	Oldószeralapú paklitaxel 200 mg/m ² minden 3. héten + karboplatin (n = 531)
Progressziómentes túlélés ^a (független értékelés)		
Halálozás vagy progresszió, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Medián PFS (95%-os CI) (hónap)	6,8 (5,7, 7,7)	6,5 (5,7, 6,9)
HRA/T (95%-os CI)	0,949 (0,830, 1,086)	
Összesített túlélés		
Halálozások száma, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Medián OS (95%-os CI) (hónap)	12,1 (10,8, 12,9)	11,2 (10,3, 12,6)
HRA/T (95,1%-os CI)	0,922 (0,797, 1,066)	

CI = konfidencia-intervallum; HR_{AT} = a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske/karboplatin kombináció mellett tapasztalt hazard arány az oldószeralapú paklitaxel/karboplatin kombinációhoz képest; p_{A/P} = a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecske/karboplatin kombináció mellett tapasztalt válaszarány az oldószeralapú paklitaxel/karboplatin kombinációhoz.

^a Az EMA által a PFS végpont tekintetében megfogalmazott módszertani megfontolások alapján hiányzó adatok vagy a későbbiekben alkalmazott új terápia alapján nem végeztek kizárást.

Gyermekek és serdülők

A biztonságosságot és hatásosságot gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Az ABI-007-PST-001 számú, I/II. fázisú multicentrikus, nyílt elrendezésű, dóziskereső vizsgálatba, amelyet a hetente alkalmazott humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék biztonságosságának, tolerálhatóságának és előzetes hatásosságának értékelésére végeztek visszatérő vagy refrakter szolid daganatban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, összesen 106 beteget választottak be, akiknek életkora ≥ 6 hónap és ≤ 24 év közötti volt.

A vizsgálat I. fázisába összesen 64, hat hónapnál idősebb és 18 évnél fiatalabb beteget választottak be, és a maximális tolerálható dózist (MTD) 240 mg/m² dózisban határozták meg, az egyes 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján, intravénás infúzióban 30 perc alatt beadva.

A II. fázisba a Simon-féle kétlépcsős minimax elrendezéssel összesen 42, hat hónapnál idősebb, de legfeljebb 24 éves életkorú rekurrens vagy refrakter Ewing-szarkómában, neuroblastomában vagy rhabdomyosarcomában szenvedő beteget vontak be az általános válaszarány (ORR) alapján mért tumorelles aktivitás értékelésére. A 42 beteg közül 1 beteg < 2 éves, 27 beteg ≥ 2 - < 12 éves, 12 beteg ≥ 12 - < 18 éves és 2 beteg felnőttkorú ≥ 18 - 24 év közötti volt.

A betegeket átlagosan 2 cikluson keresztül kezelték az MTD dózissal. Az 1. fázis hatásossági értékelésére alkalmas 41 beteg közül a rhabdomyosarcoma csoport (N = 14) egyik betege megerősített részleges választ adott, amelynek következtében a teljes válaszarány-érték 7,1% volt (95% CI: 0,2, 33,9). Sem a Ewing-szarkómás csoportban (N = 13), sem a neuroblastoma csoportban (N = 14) nem jelentkezett igazolt teljes válasz vagy részleges válasz. Egyik vizsgálati kar sem lépett át a 2. fázisba, mivel nem teljesült az a protokollban meghatározott követelmény, hogy ≥ 2 beteg megerősített választ adjon a kezelésre.

Az átlagos túlélési eredmények, beleértve az 1 éves utánkövetési periódust is, az alábbiak voltak: 32,1 hét (95% CI: 21,4, 72,9) az Ewing-szarkóma, 32,0 hét (95% CI: 12, nincs meghatározva) a neuroblastoma és 19,6 hét (95% CI: 4, 25,7) a rhabdomyosarcoma csoportban.

A humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék általános biztonságossági profilja pediátriai betegek esetében megegyezett a humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék felnőtteknél megismert biztonságossági profiljával (lásd 4.8 pont). Az eredmények alapján az a következtetés vonható le, hogy a monoterápiaként alkalmazott humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskék

nem rendelkeznek klinikailag jelentős hatással vagy túlélési előnnyel, amely igazolná a gyermekkori betegek körében történő további fejlesztést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A klinikai vizsgálatokban meghatározták az összes paklitaxel farmakokinetikai tulajdonságait 30 és 180 perces 80-375 mg/m² dózisú humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske infúzió beadását követően. A paklitaxel expozíció (AUC) lineárisan nőtt 2653-16 736 ng óra/ml között 80-300 mg/m² dózis beadása után.

Egy előrehaladott szolid tumoros betegekkel elvégzett vizsgálatban a paklitaxel farmakokinetikai jellemzőit hasonlították össze az intravénásan, 30 perces infúzióban alkalmazott 260 mg/m² humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék beadása után, és a 3 óra alatt 175 mg/m² adagban beadott oldószeralapú paklitaxel injekció beadása után. Non-kompartmentális farmakokinetikai elemzés alapján a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskékben lévő paklitaxel plazmaclearance-e nagyobb volt (43%), mint az oldószeralapú paklitaxel injekcióé, és a megoszlási térfogata is nagyobb volt (53%).

Egy 12 beteg bevonásával végzett ismételt dózisú vizsgálatban, ahol a betegek a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskéket 260 mg/m² adagban, intravénásan kapták, az AUC intraindividuális variabilitása 19% volt (tartomány = 3,21%-37,70%). Többszöri kúrát követően a paklitaxel akkumulációjára utaló bizonyíték nem volt.

Eloszlás

A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék szolid tumorokban szenvedő betegeknek történő beadása után a paklitaxel egyenletesen eloszlik a vérsejtekbe és a plazmába, és erősen kötődik plazmafehérjékhez (94%).

Humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék adása után a paklitaxel fehérjekötődését ultrafiltrációval vizsgálták egy intraindividuális összehasonlító vizsgálat során. A szabad paklitaxel frakció szignifikánsan nagyobb volt humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék adása után (6,2%), mint oldószer alapú paklitaxel esetében (2,3%). Ez humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék esetében az oldószer alapú paklitaxelhez képest szignifikánsan nagyobb expozíciót eredményezett a nem kötődő paklitaxel tekintetében, bár az össz-expozíció hasonló volt. Ez talán annak köszönhető, hogy a paklitaxelt – az oldószer alapú paklitaxellel ellentétben – nem fogják be a Cremophor EL micellák.

A publikált szakirodalom alapján a 0,1 és 50 µg/ml közötti koncentrációjú paklitaxel humán szérumban fehérjéhez való kötődését tanulmányozó *in vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy cimetidin, ranitidin, dexametazon vagy difenhidramin jelenléte nem befolyásolja a paklitaxel fehérjekötődését.

Populáció-farmakokinetikai elemzés alapján a teljes eloszlási térfogat körülbelül 1741 l, a nagy eloszlási térfogat a paklitaxel nagymértékű extravascularis eloszlását és/vagy szöveti kötődését jelzi.

Biotranszformáció és elimináció

A publikált szakirodalom alapján a humán máj mikroszómákkal és szöveti metszetekkel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a paklitaxel elsősorban 6 α -hidroxi-paklitaxellé, és két kisebb jelentőségű metabolittá a 3'-*p*-hidroxi-paklitaxellé és a 6 α -3'-*p*-hidroxi-paklitaxellé metabolizálódik. Ezeknek a hidroxilezett metabolitoknak a képződését a 6 α -hidroxi-paklitaxel esetében a CYP2C8, a 3'-*p*-hidroxi-paklitaxel esetében a CYP3A4, a 6 α -3'-*p*-hidroxi-paklitaxel esetében pedig mindkét izoenzim katalizálja.

Metasztatikus emlőrákos betegeknél a 30 perces 260 mg/m² humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske infúzió beadása után a változatlan hatóanyag kumulatív, vizelettel történő ürülésének átlagértéke a teljes bevitt adag 4%-a volt, és kevesebb, mint 1% volt a 6 α -hidroxi-paklitaxel és a 3'-*p*-hidroxi-paklitaxel metabolitok aránya, amely kiterjedt nem renális clearance-re utal. A paklitaxel főként májmetabolizmus és az epével való kiválasztódás útján ürül ki a szervezetből.

A 80-tól 300 mg/m²-ig terjedő klinikai dózistartományban a paklitaxel átlagos plazmaclearance-e

13 és 30 l/óra/m² között, az átlagos terminális felezési idő pedig 13 és 27 óra között mozog.

Májkárosodás

A májkárosodásnak a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske populáció-farmakokinetikájára gyakorolt hatását előrehaladott szolid tumorokban szenvedő betegek esetében vizsgálták. Ebbe az elemzésbe normál májműködésű (n = 130), valamint eleve fennálló enyhe fokú (n = 8), közepesen súlyos fokú (n = 7), illetve súlyos fokú (n = 5) májkárosodásban szenvedő betegeket vontak be (az NCI Organ Dysfunction Working Group kritériumainak megfelelően). Az eredmények azt mutatják, hogy az enyhe májkárosodás (összbilirubin a normálérték felső határának > 1 és ≤ 1,5-szerese között) nem gyakorol klinikailag jelentős hatást a paklitaxel farmakokinetikájára. A közepesen súlyos fokú (összbilirubin a normálérték felső határának > 1,5-szerese és ≤ 3-szorosa között) és súlyos fokú (összbilirubin a normálérték felső határának > 3-szorosa és ≤ 5-szöröse között) májkárosodás a normál májműködésű betegekhez képest 22-26%-os csökkenést idézett elő a paklitaxel maximális eliminációs sebességében, és körülbelül 20%-os növekedést okozott a paklitaxel átlagos AUC-értékében. A májkárosodás a paklitaxel átlagos C_{max}-értékét nem befolyásolja. Ezenkívül a paklitaxel eliminációja fordított korrelációt mutat az összbilirubinszinttel, valamint pozitív korrelációt a szérumban albuminszinttel.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás modellezés azt mutatja, hogy a humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecske-expozícióra elvégzett korrekciót követően nincs összefüggés a májműködés (a kiindulási albuminszint vagy összbilirubinszint alapján meghatározva) és a neutropenia között.

A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó összbilirubinszinttel rendelkező, illetve metasztázisú pancreas adenocarcinómában szenvedő betegek esetén nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A populáció-farmakokinetikai elemzésbe normális veseműködésű (n = 65), valamint eleve fennálló enyhe fokú (n = 61), közepesen súlyos fokú (n = 23) vagy súlyos fokú (n = 1) vesekárosodásban szenvedő betegeket vontak be (az FDA 2010-es útmutatójában foglalt kritériumnak megfelelően). Az enyhe-közepesen súlyos fokú vesekárosodásnak (kreatinin-clearance ≥ 30 és < 90 ml/perc között) nincs klinikailag jelentős hatása a paklitaxel maximális eliminációs sebességére és szisztémás expozíciójára (AUC és C_{max}).

A farmakokinetikai adatok súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetében elégtelenek, végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél pedig nem állnak rendelkezésre.

Idősek

A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék esetében a 24-85 év közötti betegek bevonásával végzett populáció-farmakokinetikai elemzések azt mutatják, hogy az életkor nem befolyásolja jelentősen mértékben a paklitaxel maximális eliminációs sebességét és szisztémás expozícióját (AUC és C_{max}).

Egy farmakokinetikai/farmakodinámiás modellezés, amelyet előrehaladott szolid tumorban szenvedő 125 betegről származó adatok felhasználásával végeztek, azt mutatja, hogy a 65 éves és idősebb betegek hajlamosabbak lehetnek a neutropenia kialakulására az első kezelési ciklus során, bár az életkor nem befolyásolja a plazma paklitaxel-expozícióját.

Gyermekek és serdülők

A paklitaxel farmakokinetikáját 30 perces intravénás alkalmazás után a 120 mg/m² től 270 mg/m²-ig terjedő dózistartományban határozták meg egy I/II. fázisú vizsgálat I. fázisában 64 (2 és ≤ 18 év közötti) rekurrens vagy refrakter gyermekkori szolid daganatos betegnél. Az adagolás 120-ról 270 mg/m²-re való növelése után a paklitaxel átlagos AUC_(0-inf) értéke 8867 és 14361 ng*óra/ml közötti és C_{max} értékei 3488 és 8078 ng/ml közötti volt.

A dózissal normalizált csúcskoncentráció értékei összehasonlíthatók voltak a vizsgált dózis-tartományban; azonban a dózissal normalizált teljes gyógyszerexpozíciós értékek csak 120 mg/m² és 240 mg/m² között voltak összehasonlíthatók; az alacsonyabb dózissal normalizált AUC_∞ értékkel a 270 mg/m²-es dózisszinten. 240 mg/m² MTD érték mellett, az átlagos clearance 19,1 l/óra,

az átlagos terminális felezési idő 13,5 óra volt.

Gyermek és serdülőkorú betegeknél a paklitaxel expozíció növekedett a dózisok emelésével, és a heti gyógyszerexpozíció magasabb volt, mint a felnőtt betegeknél.

Egyéb intrinszik tényezők

A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskék esetében populáció-farmakokinetikai elemzések azt jelzik, hogy a nem, a rassz (ázsiai vs. fehérbőrű), valamint a szolid tumor típusa nem gyakorol klinikailag jelentős hatást a paklitaxel szisztémás expozíciójára (AUC és C_{max}). 50 kg testtömegű betegeknél a paklitaxel AUC-értéke körülbelül 25%-kal alacsonyabb volt, mint 75 kg-os betegeknél. Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége vitatott.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A paklitaxel karcinogén potenciálját nem vizsgálták. A publikált irodalom alapján azonban farmakodinámiai hatásmechanizmusa alapján a paklitaxel – klinikai adagokban alkalmazva – egy potenciálisan karcinogén és genotoxikus szer. A paklitaxel *in vitro* (kromoszóma aberrációk humán lymphocitákban) és *in vivo* (mikronukleusz teszt egerekben) vizsgálatokban klasztogénnek mutatkozott. A paklitaxel *in vivo* (mikronukleusz teszt egerekben) vizsgálatokban genotoxicitást mutatott, de nem volt mutagén hatású az Ames-teszt, illetve a kínai hörcsög petefészek/hipoxantin-guanin foszforibozil-transzferáz (CHO/HGPRT) génmutációs vizsgálatban.

A paklitaxel a humán terápiás dózis alatti adagokban csökkent fertilitást eredményezett, amikor hím és nőstény patkányoknak párosodás előtt és alatt adták be, és magzati toxicitást okozott patkányokban. A humán szérumban albumin-paklitaxel nanorészecskékkal végzett állatkísérletek klinikailag releváns expozíciós szintek mellett a férfi reprodukzív szervekre gyakorolt irreverzibilis toxikus hatást igazoltak.

A paklitaxel és/vagy metabolitjai kiválasztódtak a szoptató patkányok tejébe. Miután a radioaktívan jelzett paklitaxelt patkányoknak a szülés utáni 9–10. napon intravénásan adták be, a radioaktivitás koncentrációja nagyobb volt a tejben, mint a plazmában, és a plazmakoncentrációval párhuzamosan csökkent.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Humán albumin oldat (amely a következőket tartalmazza nátrium-kaprilát és N-acetil-L-triptofán).

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üvegek

3 év

Az elkészített diszperzió stabilitása az injekciós üvegben

Felbontás után kémiai és fizikai stabilitását 2 °C-8 °C-on, az eredeti dobozban, fénytől védetten tárolva 24 órán át bizonyítottan megőrzi.

Az elkészített diszperzió stabilitása az infúziós zsákban

Felbontás után kémiai és fizikai stabilitását 2 °C-8 °C-on 24 órán át, ezt követően 25 °C-on 4 órán át fénytől védetten tárolva bizonyítottan megőrzi.

Mikrobiológiai szempontból azonban a terméket rögtön az elkészítés és az infúziós zsákba történő áttöltés után fel kell használni, kivéve, ha az elkészítés és az infúziós zsákba történő áttöltés módszere kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát.

Ha nem használják fel azonnal, az elkészítés utáni tárolási időtartamokért és körülményekért a felhasználó a felelős.

Az elkészített gyógyszer összesített tárolási időtartama az injekciós üvegben és az infúziós zsákban 24 óra, hűtőszekrényben és fénytől védetten tárolva. Ezt követően az infúziós zsákban legfeljebb 25 °C-on 4 órán át tárolható.

6.4 Különleges tárolási előírások

Felbontatlan injekciós üvegek

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában. Sem a fagyasztás, sem a hűtés nem befolyásolja károsan a készítmény stabilitását. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Elkészített diszperzió

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

100 mg paklitaxelt albuminhoz kötött nanorészecskés formulában tartalmazó 50 ml-es injekciós üveg (1-es típusú üveg) 20 mm-es (brómbutil-gumi) dugóval és 20 mm-es lepattintható (alumínium) kupakkal lezárva.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az elkészítésre és a beadásra vonatkozó óvintézkedések

A paklitaxel egy citosztatikus daganatellenes szer és – más potenciálisan toxikus anyagokhoz hasonlóan – az Apexelsin-kezelés esetén is óvatosan kell eljárni. Védőkesztyű, védőszemüveg és védőruházat viselése ajánlott. Ha a diszperzió a bőrre kerül, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha nyálkahártyára kerül, akkor a nyálkahártyát azonnal alaposan le kell öblíteni vízzel. Az Apexelsint kizárólag a citosztatikus gyógyszerek kezelésére megfelelően kiképzett személy készítheti el és adhatja be. Terhes munkatársak nem dolgozhatnak az Apexelsinnel.

Tekintettel az extravasatio lehetőségére, az infúzió beadása során tanácsos gyakran ellenőrizni az infúzió beadásának helyén a lehetséges infiltráció kialakulását. Az Apexelsin-infúzió – utasításoknak megfelelően – 30 percre történő korlátozása csökkenti az infúzióval kapcsolatos reakciók valószínűségét.

A készítmény feloldása és beadása

Az Apexelsin steril liofilizált por, amelyet használat előtt fel kell oldani. Feloldás után a diszperzió milliliterenként 5 mg paklitaxelt tartalmaz albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

Egy steril fecskendő segítségével lassan, legalább 1 perc alatt be kell fecskendezni 20 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót az Apexelsin injekciós üvegébe.

Az oldatot az injekciós üveg belső fala felé kell irányítani. Az oldatot nem szabad közvetlenül a porra fecskendezni, mert az felhabzást okozhat.

A hozzáadás után az injekciós üveget legalább 5 percig állni kell hagyni, hogy a szilárd anyag megfelelően átnedvesedjen. Ezután az injekciós üveget óvatosan és lassan körkörösén kell mozgatni

és/vagy legalább két percig fel-le kell fordítani, amíg a por teljesen diszpergálódik. Kerülni kell a habképződést. Ha a diszperzió felhabzik vagy becsomósodik, akkor az oldatnak legalább 15 percig állnia kell, amíg a habzás megszűnik.

Az elkészített diszperzióknak tejszerűnek és homogénnek kell lennie, látható csapadék nélkül. Az elkészített diszperzióknál előfordulhat kismértékű üledékképződés. Ha csapadék vagy üledék látható, akkor az injekciós üveget használat előtt óvatosan újra fel-le kell forgatni a teljes szuszpendálódásig.

Szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy az injekciós üvegben lévő diszperzióban látható-e szemcsés anyag. Az elkészített diszperzió nem adható be, amennyiben az injekciós üvegben szemcsés anyag észlelhető.

Az adott beteg adagjához pontosan ki kell számítani, mekkora összterfogatnyi, 5 mg/ml koncentrációjú diszperzióra van szükség, és be kell fecskendezni a feloldott Apexelsin megfelelő mennyiségét egy üres, steril, PVC vagy nem PVC típusú infúziós zsákba.

Az Apexelsin feloldásához és beadásához kenőanyagként szilikonolajat tartalmazó orvostechikai eszközök (vagyis fecskendők és iv. zsákok) használata fehérjeszálak képződését eredményezheti. A szálak bejutásának elkerülése érdekében az Apexelsint 15 µm-es szűrőt tartalmazó infúziós szerelék használatával kell beadni. 15 mikrométeres szűrő használatával eltávolíthatók a szálak, és a szűrő használata nem befolyásolja a feloldott készítmény fizikai vagy kémiai jellemzőit.

15 mikrométernél kisebb pórusméretű szűrők használata a szűrő eltömődését eredményezheti.

Az Apexelsin infúzió elkészítéséhez illetve beadásához nem szükséges speciális di(2-etilhexil)ftalát (DEHP)-mentes tartályt vagy beadó szettet használni.

A beadást követően, a teljes adag beadásának biztosítása érdekében ajánlott az infúziós szerelék 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) NaCl oldatos injekcióval átmosni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1835/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. július 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varsóban
Lengyelország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apexelsin 5 mg/ml por diszperziós infúzióhoz
paklitaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg paklitaxelt tartalmaz injekciós üvegenként, albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

Feloldás után a diszperzió milliliterenként 5 mg paklitaxelt tartalmaz albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Humán albumin oldat (amely a következőket tartalmazza: nátrium-kaprilát és N-acetil- L-triptofán).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por diszperziós infúzióhoz

1 injekciós üveg

100 mg/20 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Az Apexelsin kizárólag a paklitaxel olyan más gyógyszerformáival helyettesíthető és a paklitaxel olyan más gyógyszerformái helyett alkalmazható, amelyek albuminhoz kötött nanorészecskékből állnak.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Felbontatlan injekciós üveg: A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az elkészített gyógyszer tárolási feltételeit lásd a betegtájékoztatóban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1835/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

<Braille-írás feltüntetése alól felmentve.>

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apexelsin 5 mg/ml por diszperziós infúzióhoz
paklitaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg paklitaxelt tartalmaz injekciós üvegenként, albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

Feloldás után a diszperzió milliliterenként 5 mg paklitaxelt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Humán albumin oldat (amely a következőket tartalmazza: nátrium-kaprilát és N-acetil- L-triptofán).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por diszperziós infúzióhoz

1 injekciós üveg

100 mg/20 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

iv.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Az Apexelsin nem helyettesíthető egyéb paklitaxel készítményekkel, illetve az Apexelsinnel nem helyettesíthetők egyéb paklitaxel készítmények.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Felbontatlan injekciós üveg: A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1835/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Apexelsin 5 mg/ml por diszperziós infúzióhoz paklitaxel

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Apexelsin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Apexelsin beadása előtt
3. Hogyan kell beadni az Apexelsin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Apexelsin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Apexelsin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Apexelsin?

Az Apexelsin az albumin nevű emberi fehérjéhez kötött paklitaxelt tartalmazza hatóanyagként, amely apró részecskék, úgynevezett nanorészecskék formájában található. A paklitaxel a „taxán” elnevezésű gyógyszerek csoportjába tartozik, melyeket rákos megbetegedések kezelésére alkalmaznak.

- A paklitaxel a gyógyszer azon része, amely a rákos megbetegedésre hat oly módon, hogy meggátolja a daganatsejtek szaporodását – ami azt jelenti, hogy a daganatsejtek elpusztulnak.
- Az albumin a gyógyszer azon alkotórésze, amely elősegíti a paklitaxel vérben való eloszlását és bejutását az erek falán át a daganatba. Ezt azt jelenti, hogy nincs szükség olyan egyéb vegyi anyagokra, amelyek akár életet veszélyeztető mellékhatásokat okozhatnak. Ilyen mellékhatások az Apexelsin alkalmazása mellett sokkal kisebb gyakorisággal fordulnak elő.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Apexelsin?

Az Apexelsin a rák alábbi típusainak kezelésére szolgál:

- **Emlőrák**
 - A szervezet egyéb részeire is áttért emlőrák (ezt „áttétes” emlőráknak nevezik).
 - Az Apexelsin-t áttétes emlőrákban akkor alkalmazzák, ha már legalább egy másik kezelést kipróbáltak, de az sikertelennek bizonyult és, ha Önnél nem alkalmazható az úgynevezett „antraciklinek” csoportjába tartozó gyógyszerekkel végzett kezelés.
 - Azoknál az áttétes emlőrákban szenvedőbetegeknél, akik egyéb sikertelen terápia után humán albuminhoz kötött paklitaxel-kezelésben részesültek, nagyobb eséllyel értek el csökkentést a daganat méretében, és hosszabb ideig éltek azokhoz a betegekhez képest, akik más terápiát kaptak.
- **Hasnyálmirigyrák**
 - Ha Ön áttétes hasnyálmirigyrákban szenved, az Apexelsin-t egy gemcitabin nevű gyógyszerrel együtt alkalmazzák. Azok az áttétes hasnyálmirigyrákban (olyan hasnyálmirigyrák, ami a szervezet egyéb részeire is áttért) szenvedő betegek, akik egy klinikai vizsgálat során humán albuminhoz kötött paklitaxel-t kaptak gemcitabinnal, hosszabb ideig éltek, mint azok, akik csak gemcitabint kaptak.

- **Tüdőrák**
 - Az Apexelsin-t a karboplatin nevű gyógyszerrel együtt is alkalmazzák, amennyiben a tüdőrák leggyakoribb típusa, az úgynevezett „nem kissejtes tüdőrák” áll fenn.
 - Az Apexelsin-t akkor alkalmazzák nem kissejtes tüdőrák esetén, ha műtét vagy sugárkezelés nem lenne megfelelő a betegség kezelésére.

2. Tudnivalók az Apexelsin beadása előtt

Az Apexelsin nem adható:

- ha allergiás a paklitaxelre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha szoptat;
- ha alacsony a fehérvérsejtszáma (a kiindulási neutrofilszáma kevesebb, mint 1500 sejt/mm^3 – kezelőorvosa megfelelő felvilágosítást ad majd ezzel kapcsolatban).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Apexelsin beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- ha vesekárosodása van;
- ha súlyos májkárosodása van;
- ha szívpanaszai vannak;

Ha az Apexelsin-kezelés során e problémák bármelyike jelentkezik Önnél, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mert, kezelőorvosa leállíthatja a kezelést, vagy lecsökkentheti az adagot:

- ha bármilyen furcsa véraláfutást, vérzést vagy fertőzés jeleit, például torokfájást vagy lázat tapasztal;
- ha zsibbadást, szúró, bizsergő érzést, érintéssel szembeni érzékenységet vagy izomgyengeséget tapasztal;
- ha légzési problémákat, például légszomjat vagy száraz köhögést tapasztal.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer csak felnőtteknél alkalmazható, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek nem adható.

Egyéb gyógyszerek és az Apexelsin

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. Beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és gyógynövénykészítményeket is. Erre azért van szükség, mert az Apexelsin befolyásolhatja bizonyos gyógyszerek hatásmódját. Egyes gyógyszerek pedig az Apexelsin hatásmódját befolyásolhatják.

Amennyiben az alábbi gyógyszerek valamelyikét az Apexelsin-nel azonos időben szedi, legyen óvatos, és beszéljen kezelőorvosával:

- fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (vagyis antibiotikumok, például eritromicin, rifampicin, stb.; amennyiben nem biztos abban, hogy a gyógyszer, amit szed antibiotikum-e vagy sem, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert), valamint gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például ketokonazol),
- a hangulat javítására alkalmazott gyógyszerek, melyeket antidepresszánsoknak is neveznek (például fluoxetin),
- görcsrohamok (epilepszia) kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például karbamazepin, fenitoin),
- a vér zsírszintjének csökkentését elősegítő gyógyszerek (például gemfibrozil),
- gyomorfekély vagy gyomorfekély kezelésére szolgáló gyógyszerek (például cimetidin),
- a HIV és az AIDS kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például ritonavir, szakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin),

- klopido-rel hatóanyagú gyógyszer vérrögződzés megelőzésére.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A paklitaxel súlyos születési rendellenességeket okozhat, ezért terhesség idején nem alkalmazható. Kezelőorvosa terhességi tesztet fog végeztetni a gyógyszerrel történő kezelés megkezdése előtt.

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az Apexelsin-kezelés alatt és azt követően még 6 hónapig.

A gyógyszer szedése ideje alatt ne szoptasson, mivel nem ismert, hogy a hatóanyag, a paklitaxel átkerül-e az anyatejbe.

Férfi betegek számára a kezelés idején és azt követően 3 hónapig hatékony fogamzásgátlás alkalmazása ajánlott, és nem javasolt a gyermeknemzés, valamint a kezelés előtt ajánlatos tanácsot kérniük ondósejtjeik konzerválásával kapcsolatban, a gyógyszer terápia lehetséges meddőséget okozó hatása miatt.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdené szedni, beszélje meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszeres kezelésben részesülő bizonyos betegek fáradtságot vagy szédülést tapasztalhatnak. Amennyiben ez előfordul, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

Ha a kezelése részeként más gyógyszereket is kap, akkor kérje ki orvosa tanácsát azzal kapcsolatban, hogy vezethet-e vagy kezelhet-e gépeket.

Az Apexelsin nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell beadni az Apexelsin-t?

A gyógyszert egy orvos vagy egy nővér adja be Önnek intravénás infúzió formájában. Az Ön adagját testfelületének nagysága és a vérvizsgálat eredményei határozzák meg.

- A készítmény szokásos adagja emlőrák kezelésére 260 mg/testfelület m^2 , 30 perc alatt beadva.
- A készítmény szokásos adagja hasnyálmirigyrák kezelésére 125 mg/testfelület m^2 , 30 perc alatt beadva. Nem kissejtes tüdőrák kezelésére a szokásos adag 100 mg/ m^2 testfelület, 30 perc alatt beadva.

Milyen gyakran kapja majd az Apexelsin-t?

- Áttétes emlőrák kezelésére az Apexelsin-t általában háromhetente egyszer adják (egy 21 napos ciklus 1. napján).
- Előrehaladott hasnyálmirigyrák kezelésére az Apexelsin-t minden egyes 28 napos kezelési ciklus 1., 8. és 15. napján alkalmazzák gemcitabinnal együtt, melyet közvetlenül az Apexelsin után adnak be.
- Nem kissejtes tüdőrák kezelésére az Apexelsin-t hetente egyszer (vagyis 21 napos kezelési ciklus 1., 8. és 15. napján) alkalmazzák karboplatinval együtt, melyet háromhetente (vagyis a 21 napos kezelési ciklusnak csak az 1. napján), közvetlenül az Apexelsin-adag beadása után adnak be.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek

- hajhullás (a hajhullással járó esetek többsége a paklitaxel-kezelés megkezdése után kevesebb mint egy hónappal jelentkezett. Előfordulása esetén a legtöbb betegnél kifejezett (több mint 50%-os) a hajhullás mértéke.)
- bőrkiütés
- a vérben lévő fehérvérsejt fajták (neutrofil, limfocita vagy leukocita) számának kóros csökkenése
- alacsony vörösvértest szám
- a vérben lévő vérlemezkék számának csökkenése
- a perifériás idegekre gyakorolt hatás (fájdalom, zsibbadás, bizsergés vagy érzéskiesés)
- ízületi fájdalom egy vagy több ízületben
- izomfájdalom
- hányinger, hasmenés, székrekedés, szájnyalkahártya-gyulladás, étvágytalanság
- hányás
- gyengeség és fáradtság, láz
- kiszáradás, az érzés zavara, testtömeg-csökkenés
- alacsony káliumszint a vérben
- depresszió, alvási problémák
- fejfájás
- hidegrázás
- légzési nehézség
- szédülés
- a nyálkahártya és a légúti részek vizenyője
- a májműködést jelző vérvizsgálati eredmények emelkedett értékei
- fájdalom a végtagokban
- köhögés
- hasi fájdalom
- orrvérzés

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- viszketés, bőrszárazság, körömváltozás
- fertőzés, az egyik fehérvérsejt fajta (neutrofil vérsejtek) számának csökkenésével járó láz, kivörösödés, szájpenész, a vér súlyos fertőzése, melyet az alacsony fehérvérsejtszám okoz
- az összes vérsejt számának csökkenése
- mellkasi fájdalom vagy torokfájás
- emésztési zavar, hasi diszkomfort
- orrdugulás
- a hát fájdalma vagy csontfájdalom
- gyengült izomkoordináció vagy olvasási nehézség, fokozott vagy csökkent könnyképződés, a szempillák kihullása
- a szívritmus változása, szívelégtelenség
- csökkent vagy emelkedett vérnyomás
- pirosság vagy duzzanat a tüdő beszűrődésének helyén
- szorongás
- tüdőfertőzés
- húgyúti fertőzés
- bélelzáródás, a vastagbelek gyulladása, az epeutak gyulladása
- heveny veseelégtelenség
- emelkedett bilirubinszint a vérben

- vér felköhögése
- szájszárazság, nyelési nehézség
- izomgyengeség
- homályos látás

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- testtömegnövekedés, a vér laktát-dehidrogenáz szintjének emelkedése, csökkent veseműködés, fokozott vércukorszint, a vér foszforszintjének emelkedése
- csökkent vagy hiányzó reflexek, akaratlan mozgások, fájdalom az idegek mentén, ájulás, szédülés felálláskor, remegés, az arcideg bénulása
- szemirritáció, szemfájdalom, vörös szem, szemviszketés, kettőslátás, csökkent látás, illetve villódzó fények látása, homályos látás az ideghártya vizenyője miatt (cisztoid makuláris ödéma)
- fül-fájdalom, fülcsengés
- váladékos köhögés, járás, illetve lépcsőzés közben jelentkező légszomj, orrfolyás, orrkiszáradás, csökkent légzési hangok, tüdővizesezés, rekedtség, vérrög kialakulása a tüdőben, a torok kiszáradása
- bélgázképződés, gyomorgörccsök, fájdalmas vagy érzékeny íny, végbélvérzés
- fájdalmas vizelet, gyakori vizelet, vér a vizeletben, vizelettartási képtelenség
- körömfájdalom, kellemetlenség érzése a körömök területén, körömleesés, csalánkiütés, bőrfájdalom, napfényre bevörösödő bőr, bőrszíneződés, fokozott izzadás, éjszakai izzadás, fehér területek a bőrön, fájdalom, duzzadt arc
- a vér foszforszintjének csökkenése, folyadékretenció, a vér albuminszintjének csökkenése, fokozott szomjúság, a vér kalciumszintjének csökkenése, a vér cukorszintjének csökkenése, a vér nátriumszintjének csökkenése
- fájdalom és gyulladás az orrban, bőrfertőzések, katéter okozta fertőzés
- véraláfutás
- fájdalom a daganat helyén, a daganat elhalásának helyén
- a vérnyomás csökkenése felálláskor, hidegség a kéz és a láb területén
- járási nehézség, duzzanat
- allergiás reakció
- Májkárosodás, a májméret növekedése
- fájdalom az emlőkben
- nyugtalanság
- kisebb vérzések a bőrben, melyet véralvadékok okoznak
- a vörösvértestek lebomlásával és heveny veseelégtelenséggel járó állapot

Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- más anyag kiváltotta bőrreakció vagy tüdőgyulladás a besugárzás után
- vérrögződés
- nagyon lassú pulzus, szívroham
- a gyógyszer vénán kívülre történő kiszivárgása
- a szív elektromos vezetési rendszerének zavara (atrioventrikuláris blokk)

Nagyon ritka: 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- a bőr és a nyálkahártyák súlyos gyulladása/kiütése (Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis)

Nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg

- a bőr megkeményedése/megvastagodása (szkleroderma)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy

minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Apexelsin-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Felbontatlan injekciós üveg: A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az első feloldást követően a diszperziót azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor az injekciós üvegben lévő diszperzió dobozban, fénytől védetten, legfeljebb 24 órán át tárolható hűtőszekrényben (2 °C–8 °C).

Az infúziós zsákba töltött, elkészített diszperzió hűtőszekrényben (2 °C–8 °C hőmérsékleten), fénytől védetten, legfeljebb 24 órán át tárolható.

Az elkészített gyógyszer összesített tárolási időtartama az injekciós üvegben és az infúziós zsákban 24 óra, hűtőszekrényben és fénytől védetten tárolva. Ezt követően az infúziós zsákban legfeljebb 25 °C-on 4 órán át tárolható.

A fel nem használt Apexelsin előírásoknak megfelelően történő megsemmisítése a kezelőorvos vagy a gyógyszerész feladata.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Apexelsin?

- A készítmény hatóanyaga a paklitaxel.
Egy injekciós üveg 100 mg paklitaxelt tartalmaz albuminhoz kötött nanorészecskés formulában. Feloldás után a diszperzió milliliterenként 5 mg paklitaxelt tartalmaz, albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.
- Egyéb összetevő: emberi albumin oldat (amely a következőket tartalmazza: nátrium-kaprilát és N-acetil-L-triptofán), lásd 2. pont „Az Apexelsin nátriumot tartalmaz”.

Milyen az Apexelsin külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Apexelsin fehér vagy sárga liofilizált korong vagy por diszperziós infúzióhoz. Az Apexelsin 100 mg paklitaxelt albuminhoz kötött nanorészecskés formulában tartalmazó injekciós üvegekben kerül forgalomba.

Egy darab injekciós üveget tartalmaz csomagonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varsóban
Lengyelország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 24417136

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267241111

Danmark

FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

Deutschland

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

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 5270308

Ελλάδα

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Τηλ: +31 202255118

España

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

France

Zentiva France
Tél: +33 800089219

Hrvatska

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

Ireland

Caragen Limited
Tel: +353 15688566

Ísland

FrostPharma AB
Sími: +46 82436 60

Italia

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Malta

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Nederland

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 320798100

Norge

FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

Österreich

IHCS Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 171728861

Polska

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

Portugal

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +351 300505995

România

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Slovenija

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

Slovenská republika

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +42 123325144

Suomi/Finland

FrostPharma AB
Puh/Tel: + 46 8243660

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

Sverige
FrostPharma AB
Tel: + 46 8243660

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások

Az elkészítésre és a beadásra vonatkozó óvintézkedések

A paklitaxel egy citosztatikus daganatellenes szer és – más lehetségesen mérgező anyagokhoz hasonlóan – az Apexelsin kezelése esetén is óvatosan kell eljárni. Védőkesztyű, védőszemüveg és védőruházat viselése kötelező. Ha az Apexelsin diszperzió a bőrre kerül, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha az Apexelsin a nyálkahártyára kerül, akkor a nyálkahártyát azonnal alaposan le kell öblíteni vízzel. Az Apexelsin-t kizárólag a citosztatikus gyógyszerek kezelésére megfelelően kiképzett személy készítheti el és adhatja be. Terhes munkatársak nem dolgozhatnak az Apexelsin-nel.

Tekintettel az extravasatio lehetőségére, az infúzió beadása során tanácsos gyakran ellenőrizni az infúzió beadásának helyén a lehetséges infiltráció kialakulását. Az Apexelsin-infúzió – utasításoknak megfelelően – 30 percre történő korlátozása csökkenti az infúzióval kapcsolatos reakciók valószínűségét.

A készítmény feloldása és beadása

Az Apexelsin csak szakképzett onkológus felügyelete mellett, citotoxikus szerek adására specializálódott osztályokon adható.

Az Apexelsin steril liofilizált por, amelyet használat előtt fel kell oldani. Feloldás után az elkészített diszperzió milliliterenként 5 mg paklitaxelt tartalmaz albuminhoz kötött nanorészecskés formulában. Az elkészített Apexelsin diszperziót intravénásan, 15 µm-es szűrőt tartalmazó infúziós szerelék használatával kell beadni.

Egy steril fecskendő segítségével lassan, minimum 1 perc alatt lassan be kell fecskendezni 20 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót az Apexelsin 100 mg-os injekciós üvegébe.

Az oldatot az injekciós üveg belső fala felé kell irányítani. Az oldatot nem szabad közvetlenül a porra fecskendezni, mert az felhabzást okozhat.

A hozzáadás befejezése után az injekciós üveget legalább 5 percig állni kell hagyni, így biztosítva a szilárd anyag megfelelő átnedvesedését. Ezután óvatosan és lassan kevergetni kell az injekciós üveget és/vagy fel-le kell forgatni legalább 2 percen keresztül, amíg a por teljesen szuszpendálódik. Kerülni kell a habképződést. Ha a diszperzió felhabzik vagy becsomósodik, akkor az oldatot hagyni kell állni legalább 15 percig, amíg a hab eltűnik.

Az elkészített szuszpenzióknak tejszerűnek és homogénnek kell lennie, látható csapadék nélkül. Az elkészített diszperzióknál előfordulhat kismértékű üledékképződés. Ha csapadék vagy üledék látható, akkor az injekciós üveget használat előtt óvatosan újra fel-le kell forgatni a teljes szuszpendálódásig.

Szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy az injekciós üvegben lévő szuszpenzióban látható-e szemcsés anyag. Az elkészített szuszpenzió nem adható be, amennyiben az injekciós üvegben szemcsés anyag észlelhető.

Az adott beteg adagjához pontosan ki kell számítani, mekkora össztérfogatnyi, 5 mg/ml koncentrációjú szuszpenzióra van szükség, és be kell fecskendezni a feloldott Apexelsin megfelelő mennyiségét egy üres, steril, PVC vagy nem PVC típusú infúziós zsákba.

Az Apexelsin feloldásához és beadásához kenőanyagként szilikonolajat tartalmazó orvostechnikai eszközök (vagyis fecskendők és iv. zsákok) használata fehérjeszálak képződését eredményezheti. A szálak bejutásának elkerülése érdekében az Apexelsin-t 15 mikrométeres szűrőt tartalmazó infúziós szerelék használatával kell beadni. 15 mikrométeres szűrő használatával eltávolíthatók a szálak, és a szűrő használata nem befolyásolja a feloldott készítmény fizikai vagy kémiai jellemzőit.

15 mikrométernél kisebb pórusméretű szűrők használata a szűrő eltömődését eredményezheti.

Az Apexelsin infúzió elkészítéséhez, illetve beadásához nem szükséges speciális DEHP-mentes tartályt vagy beadó szettet használni.

A beadást követően, a teljes adag beadásának biztosítása érdekében ajánlott az infúziós szerelék 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) NaCl oldatos injekcióval átmosni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Stabilitás

A felbontatlan Apexelsin injekciós üvegek – a külső dobozban, fénytől védetten tárolva – a csomagoláson jelzett időpontig stabilak. Sem a fagyasztás, sem a hűtés nem befolyásolja károsan a készítmény stabilitását. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Az elkészített diszperzió stabilitása az injekciós üvegben

Felbontás után kémiai és fizikai stabilitását 2 °C-8 °C-on, az eredeti dobozban, fénytől védetten tárolva 24 órán át bizonyítottan megőrzi.

Az elkészített diszperzió stabilitása az infúziós zsákban

Felbontás után kémiai és fizikai stabilitását 2 °C-8 °C-on 24 órán át, ezt követően 25 °C-on 4 órán át fénytől védetten tárolva bizonyítottan megőrzi.

Mikrobiológiai szempontból azonban a terméket rögtön az elkészítés és az infúziós zsákba történő áttöltés után fel kell használni, kivéve, ha az elkészítés és az infúziós zsákba történő áttöltés módszere kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát.

Ha nem használják fel azonnal, az elkészítés utáni tárolási időtartamokért és körülményekért a felhasználó a felelős.

Az elkészített gyógyszer összesített tárolási időtartama az injekciós üvegben és az infúziós zsákban 24 óra, hűtőszekrényben és fénytől védetten tárolva. Ezt követően az infúziós zsákban legfeljebb 25 °C-on 4 órán át tárolható.