

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Apexelsin 5 mg/ml innrennslisstofn, ördreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af ördreifunni 5 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, ördreifa.

Blandaða ördreifan hefur sýrustig (pH) 6,0-7,5 og osmólalstyrk 300-360 mOsm/kg.

Lyfið er hvítur til gulur frostþurrkaður kökkur eða stofn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Apexelsin einlyfjameðferð er ætluð til meðferðar á brjóstakrabbameini með meinvörpum hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað fyrsta meðferðarvalkosti við sjúkdómi með meinvörpum og þar sem hefðbundin meðferð sem inniheldur antracyklín hentar ekki (sjá kafla 4.4).

Apexelsin í samsettri meðferð með gemcítabíni er ætluð til meðferðar sem fyrsti valkostur fyrir fullorðna sjúklinga með kirtilfrumukrabbamein í brisi ásamt meinvörpum.

Apexelsin í samsettri meðferð með karbóplatíni er ætluð til meðferðar sem fyrsti valkostur við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð hjá fullorðnum sjúklingum þar sem hugsanleg lækning með skurðaðgerð og/eða geislameðferð kemur ekki til greina.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Apexelsin skal aðeins gefa undir eftirliti krabbameinslæknis á deildum sem sérhæfðar eru til gjafar frumudrepandi lyfja. Það má ekki skipta því út fyrir önnur paclitaxel lyf.

Skammtar

Brjóstakrabbamein

Ráðlagður skammtur af Apexelsin er 260 mg/m² sem er gefið í æð á 30 mínútum á 3 vikna fresti.

Aðlögun skammtastærðar meðan á meðferð við brjóstakrabbameini stendur

Hjá sjúklingum sem sýna alvarlega dauðkyrningafæð (dauðkyrningafjöldi < 500 frumur/mm³ í viku eða lengur) eða alvarlega skyntaugakvilla meðan á Apexelsin meðferð stendur, ætti að minnka skammtinn niður í 220 mg/m² í áframhaldandi meðferðarlotum. Ef dauðkyrningafæð eða skyntaugakvilli endurtekur sig á að minnka skammtinn niður í 180 mg/m². Apexelsin ætti ekki að gefa fyrir en dauðkyrningar hafa náð > 1.500 frumur/mm³. Við 3. gráðu skyntaugakvilla skal hætta meðferð uns gráðu 1 eða 2 er náð og skal í framhaldinu minnka skammtastærð í öllum meðferðarlotum þar á eftir.

Kirtilfrumukrabbamein í brisi

Ráðlagður skammtur af Apexelsin í samsettri meðferð með gemcítabíni er 125 mg/m² sem gefinn er í bláæð á 30 mínútum á 1., 8. og 15. degi hverrar 28 daga lotu. Ráðlagður samhliða skammtur af gemcítabíni er 1.000 mg/m² sem gefinn er í bláæð á 30 mínútum strax eftir að gjöf Apexelsin er lokið, á 1. 8. og 15. degi hverrar 28 daga lotu.

Aðlögun skammta meðan á meðferð við kirtilfrumukrabbameini í brisi stendur

Tafla 1: Minnkun skammta hjá sjúklingum með kirtilfrumukrabbamein í brisi

Skammtastærð	Apexelsin skammtur (mg/m ²)	Gemcítabín skammtur (mg/m ²)
Fullur skammtur	125	1.000
1. stigs skammtaminnkun	100	800
2. stigs skammtaminnkun	75	600
Ef þörf er á að minnka skammt enn meira	Hætta skal meðferð	Hætta skal meðferð

Tafla 2: Breyting á skömmtum við daufkyrningafæð og/eða blóðflagnafæð í upphafi lotu eða meðan á lotu stendur hjá sjúklingum með kirtilfrumukrabbamein í brisi

Dagur í lotu	Heildarfjöldi daufkyrninga (frumur/mm ³)		Blóðflagnafjöldi (frumur/mm ³)	Apexelsin skammtur	Gemcítabín skammtur
1. dagur	< 1.500	EÐA	< 100.000	Fresta skal skömmtum þar til frumum hefur fjölgað aftur	
8. dagur	≥ 500 en < 1.000	EÐA	≥ 50.000 en < 75.000	Minnka skal skammta um 1. stig	
	< 500	EÐA	< 50.000	Ekki skal gefa neina skammta	
15. dagur: Ef skammtar á 8. degi voru gefnir án breytinga:					
15. dagur	≥ 500 en < 1.000	EÐA	≥ 50.000 en < 75.000	Gefa skal 8. dags skammtastærðir og fylgja því eftir með vaxtarþáttum hvítra blóðkorna EÐA Minnka skammta um eitt stig frá 8. dags skömmtum	
	< 500	EÐA	< 50.000	Ekki skal gefa neina skammta	
15. dagur: Ef skammtar á 8. degi voru minnkaðir:					
15. dagur	≥ 1.000	OG	≥ 75.000	Gefa skal 1. dags skammtastærðir og fylgja því eftir með vaxtarþáttum hvítra blóðkorna EÐA Gefa sömu skammta og á 8. degi	
	≥ 500 en < 1.000	EÐA	≥ 50.000 en < 75.000	Gefa skal 8. dags skammtastærðir og fylgja því eftir með vaxtarþáttum hvítra blóðkorna EÐA Minnka skammta um eitt stig frá 8. dags skömmtum	
	< 500	EÐA	< 50.000	Ekki skal gefa neina skammta	

Dagur í lotu	Heildarfjöldi daufkyrninga (frumur/mm ³)		Blóðflagnafjöldi (frumur/mm ³)	Apexelsin skammtur	Gemcítabín skammtur
15. dagur: Ef engir skammtar voru gefnir á 8. degi:					
15. dagur	≥ 1.000	OG	≥ 75.000	Gefa skal 1. dags skammtastærðir og fylgja því eftir með vaxtarþáttum hvítra blóðkorna EÐA Minnka skammta um eitt stig frá 1. dags skömmtum	
	≥ 500 en < 1.000	EÐA	≥ 50.000 en < 75.000	Minnka skal skammta um eitt stig og fylgja því eftir með vaxtarþáttum hvítra blóðkorna EÐA Minnka skammta um tvö stig frá 1. dags skömmtum	
	< 500	EÐA	< 50.000	Ekki skal gefa neina skammta	

Skammstafanir: Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC = Absolute Neutrophil Count); hvít blóðkorn (WBC = white blood cells)

Tafla 3: Breytingar á skömmtum vegna annarra aukaverkana hjá sjúklingum með kirtilfrumukrabbamein í brisi

Aukaverkun	Apexelsin skammtur	Gemcítabín skammtur
Daufkyrningafæð með hita: 3. eða 4. gráðu	Ekki skal gefa skammt fyrir en hiti lækkar aftur og heildarfjöldi daufkyrninga er orðinn ≥ 1.500; halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan ^a	
Úttaugakvillar: 3. eða 4. gráðu	Ekki skal gefa skammt fyrir en úttaugakvillar eru orðnir ≤ 1. gráðu; halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan ^a	Veita skal meðferð með sama skammti
Eiturverkanir á húð: 2. eða 3. gráðu	Minnka skal skammta um eitt stig ^a ; hætta skal meðferð ef aukaverkanir eru viðvarandi	
Eiturverkanir á meltingarfæri: 3. gráðu slímhúðarbólga eða niðurgangur	Ekki skal gefa skammta fyrir en eiturverkanir eru orðnar ≤ 1. gráðu; halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan ^a	

^aSjá töflu 1 um minnkun skammta

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð:

Ráðlagður skammtur af Apexelsin er 100 mg/m² sem gefinn er með innrennslisgjöf í bláæð á 30 mínútum á 1., 8. og 15. degi hvernar 21 dags lotu. Ráðlagður skammtur af karbóplatíni er AUC = 6 mg•mín./ml, eingöngu á 1. degi hvernar 21 dags lotu, strax eftir að gjöf Apexelsin er lokið.

Aðlögun skammta meðan á meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð stendur:

Apexelsin ætti ekki að gefa á 1. degi lotu fyrir en heildarfjöldi daufkyrninga er ≥ 1.500 frumur/mm³ og blóðflagnafjöldi er ≥ 100.000 frumur/mm³. Fyrir hvern vikulegan skammt af Apexelsin eftir það verða sjúklingar að hafa heildarfjölda daufkyrninga ≥ 500 frumur/mm³ og blóðflögur > 50.000 frumur/mm³ annars á að biða með skammtinn þar til frumufjöldinn hefur aukist aftur. Þegar frumufjöldinn hefur aukist aftur skal hefja lyfjagjöf að nýju í vikunni á eftir samkvæmt skilyrðunum í töflu 4. Minnkið skammtinn eingöngu ef skilyrði í töflu eru uppfyllt.

Tafla 4: Minnkun skammta vegna eiturvekana á blóð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Eiturverkun á blóð	Tilvik	Skammtur af Apexelsin (mg/m ²) ¹	Skammtur af karbóplatíni (AUC mg·mín./ml) ¹
Lággildi heildarfjölda daufkyrninga (ANC) < 500/mm ³ , daufkyrningafæð með hita > 38 °C EDA Seinkun næstu lotu vegna viðvarandi daufkyrningafæðar ² (lággildi ANC < 1.500/mm ³) EDA	Fyrsta	75	4,5
	Annað	50	3,0
	Þriðja	Hætta skal meðferð	
Lággildi ANC < 500/mm ³ í > 1 viku			
Lággildi blóðflagna < 50.000/mm ³	Fyrsta	75	4,5
	Annað	Hætta skal meðferð	

¹ Á 1. degi 21 dags lotunnar á að minnka skammta Apexelsin og karbóplatíns samtímis. Á 8. degi eða 15. degi 21 dags lotunnar á að minnka skammtinn af Apexelsin; minnka skal skammtinn af karbóplatíni í næstu lotu á eftir.

² Að hámarki 7 dagar eftir áætlaðan skammt á 1. degi næstu lotu.

Ef um er að ræða eiturvekanir á húð af 2. eða 3. gráðu, niðurgang af 3. gráðu eða slímhúðarbólgu af 3. gráðu, skal gera hlé á meðferð þar til eiturvekanir verða ≤ 1. gráðu, þá skal hefja meðferð að nýju samkvæmt leiðbeiningunum í töflu 5. Ef um ≥ 3. gráðu úttaugakvilla er að ræða skal gera hlé á meðferð þar til þeir ganga til baka í ≤ 1. gráðu. Meðferð má hefja að nýju á næsta skammtastigi fyrir neðan í lotunum þar á eftir samkvæmt leiðbeiningunum í töflu 5. Ef um einhverjar aðrar eiturvekanir af 3. eða 4. gráðu er að ræða, aðrar en eiturvekanir á blóð, skal gera hlé á meðferð þar til eiturvekanir eru af ≤ 2. gráðu, þá skal hefja meðferð að nýju samkvæmt leiðbeiningunum í töflu 5.

Tafla 5: Minnkun skammta vegna eiturvekana, annarra en á blóð, hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Eiturverkanir, aðrar en á blóð	Tilvik	Skammtur af Apexelsin (mg/m ²) ¹	Skammtur af karbóplatíni (AUC mg·mín./ml) ¹
2. eða 3. gráðu eiturvekanir á húð 3. gráðu niðurgangur 3. gráðu slímhúðarbólga ≥ 3. gráðu úttaugakvillar Allar aðrar 3. eða 4. gráðu eiturvekanir, aðrar en á blóð	Fyrsta	75	4,5
	Annað	50	3,0
	Þriðja	Hætta skal meðferð	
4. gráðu eiturvekanir á húð, niðurgangur eða slímhúðarbólga	Fyrsta	Hætta skal meðferð	

¹ Á 1. degi 21 dags lotunnar á að minnka skammta Apexelsin og karbóplatíns samtímis. Á 8. degi eða 15. degi 21 dags lotunnar á að minnka skammtinn af Apexelsin; minnka skal skammtinn af karbóplatíni í næstu lotu á eftir.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirubin > 1 til ≤ 1,5föld eðlileg efri mörk og aspartat amínótransferasa [AST] ≤ 10föld eðlileg efri mörk) er ekki þörf á aðlögun skammta og er það óháð því hver ábendingin er. Notið sömu skammta og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum og sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem hafa miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (heildarbilirubin > 1,5 til < 5föld eðlileg efri mörk og AST ≤ 10föld eðlileg efri mörk) er mælt með að skammturinn sé minnkaður um 20%. Auka má þennan skammt í sama skammt og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi ef sjúklingurinn hefur þolað að minnsta kosti tvær lotur af meðferðinni (sjá

kafla 4.4 og 5.2).

Fyrir sjúklinga með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum sem hafa miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi, eru ekki nægileg gögn fyrirbyggjandi til að ráðleggja ákveðna skammta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Fyrir sjúklinga með heildarbilirubin > 5föld eðlileg efri mörk eða AST > 10föld eðlileg efri mörk eru ekki nægileg gögn fyrirbyggjandi til að ráðleggja ákveðna skammta og er það óháð því hver ábendingin er (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun byrjunarskammts Apexelsin hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun ≥ 30 til < 90 ml/mín.). Ekki eru nægileg gögn fyrirbyggjandi til að ráðleggja breytingar á skömmtum Apexelsin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Fyrir sjúklinga 65 ára og eldri er ekki ráðlögð nein minnkun á skömmtum önnur en sú sem á við um alla sjúklinga.

Af 229 sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum við brjóstakrabbameini í slembiröðuðu rannsókninni voru 13% að minnsta kosti 65 ára og $< 2\%$ voru 75 ára og eldri. Engar eiturvekanir voru greinilega tíðari hjá sjúklingum sem voru að minnsta kosti 65 ára og fengu mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir. Hins vegar sýndi síðari greining hjá 981 sjúklingi sem fékk mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir sem einlyfjameðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum, þar af voru $15\% \geq 65$ ára og $2\% \geq 75$ ára, hærri tíðni blóðnasa, niðurgangs, vökvaskorts, þreytu og bjúgs á útlimum hjá sjúklingum ≥ 65 ára.

Af 421 sjúklingi með kirtilfrumukrabbamein í brisi sem fékk mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir í samsettri meðferð með gemcítabíni voru 41% 65 ára og eldri og 10% voru 75 ára og eldri. Hjá sjúklingum 75 ára og eldri sem fengu mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir ásamt gemcítabíni var hærri tíðni alvarlegra aukaverkana og aukaverkana sem leiddu til þess að meðferð var hætt (sjá kafla 4.4). Sjúklinga með kirtilfrumukrabbamein í brisi á aldrinum 75 ára og eldri skal meta vandlega áður en meðferð er íhuguð (sjá kafla 4.4).

Af þeim 514 sjúklingum sem voru með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð í slembiröðuðu rannsókninni og fengu mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir í samsettri meðferð með karbóplatíni, var 31% 65 ára og eldri og 3,5% voru 75 ára og eldri. Tilvik mergbælingar, úttaugakvilla og liðverkja voru tíðari hjá sjúklingum 65 ára og eldri en hjá sjúklingum yngri en 65 ára. Takmörkuð reynsla er af notkun mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna/karbóplatíns hjá sjúklingum 75 ára og eldri.

Líkön af lyfjahlvörpum/lyfhrifum þar sem notaðar voru niðurstöður frá 125 sjúklingum með langt gengin æxli sýna að sjúklingar ≥ 65 ára geta verið móttækilegri fyrir þróun daufkyrningafæðar meðan á fyrstu meðferðarlotunni stendur.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 til allt að 18 ára. Fyrirbyggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra. Notkun mannasermisalbúmín paclitaxel nanóagna á ekki við hjá börnum við ábendingunum brjóstakrabbamein með meinvörpum, kirtilfrumukrabbamein í brisi og lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð.

Lyfjagjöf

Apexelin er til notkunar í bláæð. Gefið blandaða Apexelin ördreifur í bláæð með innrennslissetti sem er með 15 μ m síu. Eftir lyfjagjöfina er mælt með því að innrennslisslangan sem liggur í bláæðina sé

skoluð með natríumklóríð stungulyfi, lausn 9 mg/ml (0,9%) til þess að tryggja að allur skammturinn sé gefinn.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Sjúklingar með daufkyrningafjölda < 1.500 frumur/mm³ í upphafi meðferðar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Apexelsin er albúmín-tengd örkorna lyfjasamsetning paclitaxel sem getur haft lyfjafræðilega eiginleika sem eru verulega frábrugðnir eiginleikum annarra lyfjasamsetninga paclitaxel (sjá kafla 5.1 og 5.2). Það má ekki skipta því út fyrir önnur paclitaxel lyf.

Ofnæmi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. örsjaldan banvænum bráðaofnæmisviðbrögðum. Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skal samstundis hætta notkun lyfsins og hefja meðferð við einkennum ofnæmisins. Ekki á að gefa sjúklingnum paclitaxel á ný.

Blóðmeinafræði

Beinmergsbæling (einkum daufkyrningafæð) er algeng við notkun mannasermisalbúmín paclitaxel nanóagna. Daufkyrningafæð er skammtaháð og skammtatakmarkandi eiturvirkni. Gera skal tíðar blóðfrumutalningar meðan á Apexelsin meðferð stendur. Sjúklingar eiga ekki að fá Apexelsin að nýju fyrir en daufkyrningafjöldi er orðinn > 1.500 frumur/mm³ og blóðflögur > 100.000 frumur/mm³ (sjá kafla 4.2).

Taugakvillar

Skyntaugakvillar eru tíðir við notkun mannasermisalbúmín paclitaxel nanóagna þó alvarleg einkenni séu ekki eins algeng. Ef 1. og 2. gráðu skyntaugakvillar koma upp er það yfirleitt ekki ástæða til skammtalækkunar. Ef 3. gráðu skyntaugakvillar koma upp, þegar Apexelsin er notað sem einlyfjameðferð, á að stöðva meðferð þeir hafa hjaðnað niður í 1. eða 2. gráðu auk þess sem ráðlagt er að minnka skammt Apexelsin í öllum eftirfarandi meðferðarlotum (sjá kafla 4.2). Ef úttaugakvillar af gráðu 3 eða hærra koma fyrir þegar Apexelsin er gefið í samsettri meðferð með gemcítabíni skal hætta gjöf Apexelsin og halda áfram meðferð með óbreyttum skammti af gemcítabíni. Þegar úttaugavillarnir eru komnir niður í gráðu 0 eða gráðu 1 skal gefa Apexelsin aftur, en í minni skömmtum (sjá kafla 4.2). Ef úttaugakvillar af gráðu 3 eða hærra koma fyrir þegar Apexelsin er gefið í samsettri meðferð með karbóplatíni skal hætta meðferð þar til þeir eru komnir niður í gráðu 0 eða gráðu 1 og eftir það skal gefa minni skammta í öllum lotum af Apexelsin og karbóplatíni (sjá kafla 4.2).

Sýklasótt

Tíðni sýklasóttar með eða án daufkyrningafæðar var 5% hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með Apexelsin og gemcítabíni. Fylgikvillar vegna undirliggjandi briskrabbameins, einkum gallrennslishindrunar eða stoðnets í gallvegum, voru skilgreindir sem marktækir meðverkandi þættir. Ef sjúklingur fær hita (óháð fjölda daufkyrninga) skal hefja meðferð með breiðvirkum sýklalyfjum. Ef um daufkyrningafæð með hita er að ræða skal hætta gjöf Apexelsin og gemcítabíns þar til hitinn hefur lagast og daufkyrningafjöldi er orðinn ≥ 1.500 frumur/mm³; þá skal halda meðferð áfram, en með minni skömmtum (sjá kafla 4.2).

Lungnabólga

Lungnabólga kom fyrir hjá 1% sjúklinga þegar mannasermisalbúmín paclitaxel nanóagnir voru notaðar sem einlyfjameðferð og hjá 4% sjúklinga þegar Apexelsin var notað í samsettri meðferð með gemcítabíni. Hafa skal náið eftirlit með öllum sjúklingum með tilliti til einkenna um lungnabólgu. Ef lungnabólga greinist og útilokað hefur verið að hún sé af völdum sýkingar skal hætta meðferð með

Apexelsin og gemcítabíni til frambúðar og hefja viðeigandi meðferð ásamt stuðningsmeðferð án tafar (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem eiturverkanir paclitaxels geta aukist þegar um skerta lifrarstarfsemi er að ræða, skal gæta varúðar þegar Apexelsin er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi geta verið í meiri hættu vegna eiturvirkni, einkum mergbælingar og því ætti að fylgjast grannt með þróun alvarlegrar mergbælingar hjá slíkum sjúklingum.

Ekki er mælt með notkun Apexelsin hjá sjúklingum sem eru með heildarbilirubin > 5föld eðlileg efri mörk eða AST > 10föld eðlileg efri mörk. Auk þess er ekki mælt með notkun Apexelsin hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein í brisi með meinvörpum sem hafa miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (heildarbilirubin > 1,5föld eðlileg efri mörk og AST ≤ 10föld eðlileg efri mörk (sjá kafla 5.2).

Eiturverkanir á hjarta

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hafa hjartabilun og truflun á starfsemi vinstri slegils átt sér stað hjá einstaklingum á meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum. Flestir einstaklinganna höfðu áður fengið lyf með eiturverkanir á hjarta, svo sem anthracýklín, eða höfðu undirliggjandi sögu um hjartasjúkdóma. Því ættu sjúklingar sem eru á meðferð með Apexelsin að vera undir nánú eftirliti læknis með tilliti til mögulegra áhrifa á hjarta.

Meinvörp í miðtaugakerfi

Virkni og öryggi mannasermisalbúmín paclitaxel nanóagna hjá sjúklingum með meinvörp í miðtaugakerfi hefur ekki verið ákvörðuð. Meinvörp í miðtaugakerfi svara venjulega verr krabbameinslyfjameðferð.

Einkenni í meltingarvegi

Finni sjúklingar fyrir ógleði, uppköstum eða niðurgangi í kjölfar notkunar Apexelsin, má meðhöndla það með hefðbundnum ógleðistillandi- og stoppandi lyfjum.

Augu

Greint hefur verið frá blöðrusjónudepilsbjúgi (cystoid macular oedema) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Apexelsin. Sjúklingar með skerta sjón ættu tafarlaust að gangast undir ítarlega skoðun hjá augnlækni. Ef blöðrusjónudepilsbjúgur greinist, skal hætta meðferð með Apexelsin og hefja viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar 75 ára og eldri

Hjá sjúklingum 75 ára og eldri hefur ekki verið sýnt fram á neinn ávinning af samsettri meðferð með Apexelsin og gemcítabíni samanborið við einlyfjameðferð með gemcítabíni. Hjá þeim sem voru mjög aldraðir (≥ 75 ára) og fengu Apexelsin ásamt gemcítabíni var tíðni alvarlegra aukaverkana og aukaverkana sem leiddu til þess að meðferð var hætt hærri; þ. á m. voru eiturverkanir á blóð, úttaugakvillar, minnkuð matarlyst og vökvaskortur. Sjúklinga sem eru 75 ára og eldri og eru með kirtilfrumukrabbamein í brisi skal meta vandlega með tilliti til þess hve vel þeir þola Apexelsin í samsettri meðferð með gemcítabíni með sérstakri áherslu á frammistöðumat, samverkandi sjúkdóma og aukna hættu á sýkingum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Annað

Þó að fyrirliggjandi upplýsingar séu takmarkaðar, hefur ekki verið sýnt fram á greinilegan ávinning hvað varðar lengri lifun þegar á heildina er litið hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein í brisi og eðlileg CA 19-9 gildi áður en meðferð með Apexelsin og gemcítabíni hefst (sjá kafla 5.1).

Erlotinib á ekki að gefa samhliða samsettri meðferð með Apexelsin og gemcítabíni (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrot á paclitaxel eru hvötuð að hluta af cytochrome P450 samsætuensímunum CYP2C8 og CYP3A4 (sjá kafla 5.2). Þar sem lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á lyfjamilliverkunum liggja ekki fyrir ætti að sýna varúð þegar paclitaxel er gefið ásamt lyfjum sem vitað er að hindra annaðhvort CYP2C8 eða CYP3A4 (t.d. ketoconazole og önnur imidazole sveppalyf, erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinair, indinavir og nelfinavir) vegna þess að eiturvekanir paclitaxels kunna að aukast vegna aukinnar útsetningar paclitaxels. Ekki er mælt með samhliða gjöf paclitaxels með lyfjum sem vitað er að örva annaðhvort CYP2C8 eða CYP3A4 (t.d. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz, nevirapine) þar sem það kann að hafa áhrif á verkun vegna lægri útsetningar paclitaxels.

Paclitaxel og gemcítabín hafa ekki sameiginlega umbrotsleið. Úthreinsun paclitaxels ræðst aðallega af CYP2C8 og CYP3A4 miðluðu umbroti og síðan útskilnaði í galli, en gemcítabín verður óvirkt fyrir tilstilli cýtidíndeaminasa og skilst síðan út í þvagi. Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir milli Apexelsin og gemcítabíns hafa ekki verið metnar hjá mönnum.

Lyfjahvarfafræðileg rannsókn var gerð á mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum og karbóplatíni hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð. Engar klínískt mikilvægar milliverkanir komu fram milli sermisalbúmíns paclitaxels manna nanóagna og karbóplatíns.

Apexelsin er ætlað til meðferðar við brjóstakrabbameini sem einlyfjameðferð, til meðferðar við kirtilfrumukrabbameini í brisi í samsettri meðferð með gemcítabíni eða í samsettri meðferð með karbóplatíni við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (sjá kafla 4.1). Apexelsin á ekki að nota samhliða öðrum krabbameinslyfjum.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Apexelsin stendur og í að minnsta kosti sex mánuði eftir síðasta skammtinn. Karlar sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður ættu að nota örugga getnaðarvörn og forðast að geta börn meðan á meðferð með Apexelsin stendur og í að minnsta kosti þrjá mánuði eftir síðasta skammtinn.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun paclitaxel á meðgöngu. Paclitaxel er talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum ef það er notað á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Konur á barneignaraldri þurfa að gangast undir þungunarpróf áður en meðferð með Apexelsin er hafin. Ekki má nota Apexelsin á meðgöngu, eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn, nema meðferð með paclitaxel sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands móðurinnar.

Brjóstagjöf

Paclitaxel og/eða umbrotsefni þess skildust út í mjólk hjá mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Ekki er þekkt hvort paclitaxel skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum í börnum á brjósti má ekki nota Apexelsin meðan brjóstagjöf varir. Hætta verður brjóstagjöf meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir valda ófrjósemi í karlkyns rottum (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir gefa til kynna að lyfið geti dregið úr frjósemi hjá bæði körlum og konum. Karlkyns sjúklingar eiga að leita ráðgjafar varðandi varðveislu sæðis áður en meðferð hefst vegna möguleika á óafturkræfri ófrjósemi í kjölfar meðferðar með Apexelsin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Apexelsin hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Apexelsin getur valdið aukaverkunum á borð við þreytu (mjög algengt) og sundl (algengt) sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að aka ekki eða nota vélar finni þeir fyrir þreytu eða sundli.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu klínískt mikilvægu aukaverkanirnar sem tengjast notkun mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna hafa verið daufkýrningafæð, úttaugakvillar, liðverkir/vöðvaverkir og truflun á starfsemi meltingarfæra.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 6 sýnir aukaverkanir sem tengjast mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum sem einlyfjameðferð óháð skammti og ábendingu í klínískum rannsóknum (N = 789), mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum í samsettri meðferð með gemcítabíni við kirtilfrumukrabbameini í brisi í III. stigs klínísku rannsókninni (N = 421), mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum í samsettri meðferð með karbóplatíni við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð í III. stigs klínísku rannsókninni (N = 514) og við notkun eftir markaðssetningu. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 6: Aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið vegna mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna

	Einlyfjameðferð (N = 789)	Samsett meðferð með gemcítabíni (N = 421)	Samsett meðferð með karbóplatíni (N = 514)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
<i>Algengar:</i>	Sýking, þvagfærasýking, hársliðursbólga, sýking í efri hluta öndunarvegna, hvítsveppasýking, skútabólga	Sýklasótt, lungnabólga, hvítsveppasýking í munni	Lungnabólga, berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarvegna, þvagfærasýking
<i>Sjaldgæfar:</i>	Sýklasótt ¹ , sýklasótt með daufkýrningafæð ¹ , lungnabólga, hvítsveppasýking í munni, nefkoksbólga, húðbeðsbólga, áblásturssótt, veirusýking, ristill, sveppasýking, sýking í tengslum við hollegg, sýking á stungustað		Sýklasótt, hvítsveppasýking í munni
Æxli, góðkynja illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)			
<i>Sjaldgæfar:</i>	Æxlisdrep, verkir vegna meinvarpa		
Blóð og eitlar			
<i>Mjög algengar:</i>	Beinmergsbæling, daufkýrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítkornafæð, eitilfrumnafæð	Daufkýrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi	Daufkýrningafæð ³ , blóðflagnafæð ³ , blóðleysi ³ , hvítkornafæð ³
<i>Algengar:</i>	Daufkýrningafæð með hita	Blóðfrumnafæð	Daufkýrningafæð með hita, eitilfrumnafæð

	Einlyfjameðferð (N = 789)	Samsett meðferð með gemcítabíni (N = 421)	Samsett meðferð með karbóplatíni (N = 514)
<i>Sjaldgæfar:</i>		Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun	Blóðfrumnafæð
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Blóðfrumnafæð		
Ónæmiskerfi			
<i>Sjaldgæfar:</i>	Ofnæmi		Lyfjaofnæmi, ofnæmi
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Alvarlegt ofnæmi ¹		
Efnaskipti og næring			
<i>Mjög algengar:</i>	Lystarleysi	Ofþornun, minnkuð matarlýst, blóðkalíumlækkun	Minnkuð matarlýst
<i>Algengar:</i>	Ofþornun, minnkuð matarlýst, blóðkalíumlækkun		Ofþornun
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðfosfatlækkun, vökvæðun, blóðalbúmínalækkun, ofþorsti, blóðsykurshækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðsykurslækkun,		
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Æxlislýsuheilkenni ¹		
Geðræn vandamál			
<i>Mjög algengar:</i>		Þunglyndi, svefnleysi	
<i>Algengar:</i>	Þunglyndi, svefnleysi, kvíði	Kvíði	Svefnleysi
<i>Sjaldgæfar:</i>	Eirðarleysi		
Taugakerfi			
<i>Mjög algengar:</i>	Úttaugakvilli, taugakvilli, snertiskynsminnkun, náladofi	Úttaugakvilli, sundl, höfuðverkur, bragðskynstruflun	Úttaugakvilli
<i>Algengar:</i>	Skyntaugakvilli, sundl, hreyfitaugakvilli, hreyfiglöp, höfuðverkur, skyntruflanir, svefnþrungi, bragðskynstruflun		Sundl, höfuðverkur, bragðskynstruflun
<i>Sjaldgæfar:</i>	Fjöлтаugakvilli, viðbragðaleysi, aðsvif, stöðusundl, hreyfibíllun, vanviðbrögð, taugahvot, verkir vegna taugakvilla, skjálfti, skyntap	Andlitstaugarlömun	
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Margfeldi heilataugakvilli ¹		
Augu			
<i>Algengar:</i>	Þokusýn, aukin táraseyting, augnþurrkur, glæru- og tárusigg, augnháramissir (madarosis)	Aukin táraseyting	Þokusýn
<i>Sjaldgæfar:</i>	Minnkuð sjónskerpa, óeðlileg sjón, erting í augum, augnverkur, tárubólga, sjóntruflanir, augnkláði, glærubólga	Blöðrusjónudepilsbjúgur	
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Blöðrusjónudepilsbjúgur ¹		

	Einlyfjameðferð (N = 789)	Samsett meðferð með gemcítabíni (N = 421)	Samsett meðferð með karbóplatíni (N = 514)
Eyru og völundarhús			
<i>Algengar:</i>	Svimi		
<i>Sjaldgæfar:</i>	Eyrnasuð, eyrnaveður		
Hjarta			
<i>Algengar:</i>	Hjartsláttaróregla, hraðtaktur, ofansleglahraðsláttur	Hjartabilun, hraðtaktur	
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Hjartastopp, hjartabilun, truflun á starfsemi vinstri slegils, gáttasleglarof ¹ , hægtaktur		
Æðar			
<i>Algengar:</i>	Háþrýstingur, vessabjúgur, roðnun, hitakóf	Lágþrýstingur, háþrýstingur	Lágþrýstingur, háþrýstingur
<i>Sjaldgæfar:</i>	Lágþrýstingur, réttstöðulágþrýstingur, kuldi í	Roðnun	Roðnun
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Segamyndun		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
<i>Mjög algengar:</i>		Andnauð, blóðnasir, hósti	Andnauð
<i>Algengar:</i>	Millivefslungnabólga ² , andnauð, blóðnasir, verkur í barkakýli og koki, hósti, nefslímubólga, nefrennsli	Lungnabólga, nefstíflur	Blóðhósti, blóðnasir, hósti
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðtappi í lungum vegna segareks, lungnasegarek, fleiðrúvökvi, áreynslumæði, stíflur í ennisholum, minnkuð öndunarhljóð, hósti með uppgangi, ofnæmisnefslímubólga, hæsi, nefstíflur, nasapurrkur, öngljóð	Þurrkur í koki, nasapurrkur	Lungnabólga
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Raddbandalömun ¹		
Meltingarfæri			
<i>Mjög algengar:</i>	Niðurgangur, uppköst, ógleði, hægðatregða, munnbólga	Niðurgangur, uppköst, ógleði, hægðatregða, kviðverkir, verkir í efri hluta kviðar	Niðurgangur, uppköst, ógleði, hægðatregða
<i>Algengar:</i>	Vélindabakflæði, meltingartruflanir, kviðverkir, þaninn kviður, verkir í efri hluta kviðar, minnkað skynnæmi í munni	Hindrun í meltingarvegi, ristilbólga, munnbólga, munnpurrkur	Munnbólga, meltingartruflanir, kyngingartregða, kviðverkir
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blæðing frá endaparmi, kyngingartregða, vindgangur, tungusviði, munnpurrkur, tannholdsverkir, lausar hægðir, vélindabólga, verkir í neðri hluta kviðar, sár í munni, munnverkir		
Lifur og gall			
<i>Algengar:</i>		Gallrásarbólga	Blóðbílirúbínhækk
<i>Sjaldgæfar:</i>	Lifrarstækkun		

	Einlyfjameðferð (N = 789)	Samsett meðferð með gemcítabíni (N = 421)	Samsett meðferð með karbóplatíni (N = 514)
Húð og undirhúð			
<i>Mjög algengar:</i>	Skalli, útbrot	Skalli, útbrot	Skalli, útbrot
<i>Algengar:</i>	Kláði, húðþurrkur, naglakvilli, roði, litun/aflitun nagla, ofurlitun húðar, naglarlos, breytingar á nöglum	Kláði, húðþurrkur, naglakvilli	Kláði, naglakvilli
<i>Sjaldgæfar:</i>	Ljósnaemi, ofsakláði, húðverkur, útbreiddur kláði, útbrot með kláða, húðkvillar, litakvillar, ofsvitnun, naglamissir, roðaútbrot, útbreidd útbrot, húðbólga, nætursviti, dröfnuörðuútbrot, skjallblettur, vanhæring, eymsli í naglbeði, óþægindi í nöglum, dröfnuútbrot, örðuútbrot, húðskemmd, þroti í andliti		Húðflögnun, ofnæmishúðbólga, ofsakláði
<i>Koma örsjaldan fyrir:</i>	Stevens-Johnson heilkenni ¹ , húðþekjudrepslos ¹		
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Handa-fóta heilkenni ^{1, 4} , herslishúð ¹		
Stoðkerfi og bandvefur			
<i>Mjög algengar:</i>	Liðverkir, vöðvaverkir	Liðverkir, vöðvaverkir, verkur í útlím	Liðverkir, vöðvaverkir
<i>Algengar:</i>	Bakverkir, verkur í útlím, beinverkir, sinadrættir, verkir í útlímum	Vöðvamáttleysi, beinverkir	Bakverkir, verkur í útlím, stoðkerfisverkir
<i>Sjaldgæfar:</i>	Verkur í brjóstvegg, vöðvamáttleysi, hálsverkir, verkir í nára, vöðvakippir, stoðkerfisverkir, verkur í síðu, óþægindi í útlímum, vöðvamáttleysi		
Nýru og þvagfæri			
<i>Algengar:</i>		Bráð nýrnabilun	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðmiga, þvaglátstregða, óeðlilega tíð þvaglát, náttlendni, ofsamiga, lausheldni á þvag	Blóðlýsuþvageitrunar-heilkenni	
Æxlunarfæri og brjóst			
<i>Sjaldgæfar:</i>	Verkir í brjóstum		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
<i>Mjög algengar:</i>	Þreyta, þróttleysi, sótthiti	Þreyta, þróttleysi, sótthiti, bjúgur á útlímum, kuldahrollur	Þreyta, þróttleysi, bjúgur á útlímum
<i>Algengar:</i>	Lasleiki, svefnhöfgi, máttleysi, bjúgur á útlímum, slímhúðarbólgur, verkir, stirðleiki, bjúgur, minnkuð verkleg frammistaða, brjóstverkur, flensulík einkenni, illkynja ofhiti	Viðbrögð á innrennslisstað	Sótthiti, brjóstverkur
<i>Sjaldgæfar:</i>	Óþægindi fyrir brjósti, óeðlilegt göngulag, bólga, viðbrögð á stungustað		Slímhúðarbólgur, lyf fer utan æðar á stungustað, bólga á stungustað, útbrot á stungustað

	Einlyfjameðferð (N = 789)	Samsett meðferð með gemcítabíni (N = 421)	Samsett meðferð með karbóplatíni (N = 514)
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Lyf fer utan æðar		
Rannsóknaniðurstöður			
<i>Mjög algengar:</i>		Þyngdartap, hækkun alanín amínótransferasa	
<i>Algengar:</i>	Þyngdartap, hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa, lækkuð blóðkornaskil, fækkun rauðra blóðkorna, hækkaður líkamshiti, hækkun gamma-glútamýltransferasa, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði	Hækkun aspartat amínótransferasa, blóðbílirúbínhækkun, blóðkreatínínhækkun	Þyngdartap, hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði
<i>Sjaldgæfar:</i>	Hækkaður blóðþrýstingur, þyngdaraukning, hækkun laktat dehydógenasa í blóði, blóðkreatínínhækkun, blóðsykurshækkun, blóðfosfórshækkun, blóðkalíumlækkun, bílirúbínhækkun		
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			
<i>Sjaldgæfar:</i>	Mar		
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Bráð bólgusvörun á svæðum sem hafa verið geisluð (radiation recall phenomenon), lungnabólga af völdum geislunar		

¹ Samkvæmt lyfjagátareftirliti eftir markaðssetningu mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna.

² Útreikningar á tíðni lungnabólgu byggjast á samanlögðum upplýsingum frá 1.310 sjúklingum í klínískum rannsóknum sem fengu einlyfjameðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum við brjóstakrabbameini og við öðrum ábendingum.

³ Samkvæmt mati á blóðrannsóknunum: hámarksstig beinmergsbælingar (meðferðarhópur).

⁴ Hjá sumum sjúklingum sem höfðu fengið kapecítabín áður.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Þessi kafli tekur til algengustu og klínískt mikilvægustu aukaverkananna hjá mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum.

Aukaverkanir voru metnar hjá 229 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem fengu meðferð með 260 mg/m² af mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum einu sinni á þriggja vikna fresti í klínísku III. stigs lykilrannsókninni (mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir sem einlyfjameðferð).

Aukaverkanir voru metnar hjá 421 sjúklingi með krabbamein í brisi með meinvörpum sem fengu meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum í samsettri meðferð með gemcítabíni (125 mg/m² af mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum í samsettri meðferð með gemcítabíni, 1.000 mg/m² skammti, sem var gefinn á 1., 8. og 15. degi hverrar 28 daga lotu) og 402 sjúklingum sem fengu gemcítabín einlyfjameðferð sem fyrsta valkost altækrar meðferðar við kirtilfrumukrabbameini í brisi með meinvörpum í III. stigs slembiráðaðri, opinni samanburðarrannsókn (mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir/gemcítabín).

Aukaverkanir voru metnar hjá 514 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem fengu meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum í samsettri meðferð með karbóplatíni (100 mg/m² skammtur af mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum gefinn 1., 8. og 15. degi hverrar 21 daga lotu í samsettri meðferð með karbóplatíni sem gefið var á 1. degi hverrar lotu) í III. stigs, slembiröðuðu, klínísku samanburðarrannsókninni (mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir/karbóplatín). Eiturverkanir af völdum taxans sem sjúklingar greindu frá voru metnar með 4

undirmælikvörðum FACT-Taxan spurningalistans (Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Taxane questionnaire). Greining á endurteknum mælingum var mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum og karbóplatíni í vil ($p \leq 0,002$) á 3 af þessum 4 undirmælikvörðum (úttaugakvillar, verkir í höndum/fótum og heyrn). Á fjórða mælikvarðanum (bjúgur) var enginn munur á milli meðferðararmanna.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir/gemcítabín

Tíðni sýklasóttar með eða án daufkyrningafæðar 5% hjá sjúklingum sem fengu mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir í samsettri meðferð með gemcítabíni meðan á rannsókn á kirtilfrumukrabbameini í brisi stóð. Greint var frá 22 tilfellum sýklasóttar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum í samsettri meðferð með gemcítabíni og af þeim létust 5 sjúklingar. Fylgikvillar vegna undirliggjandi briskrabbameins, einkum gallrennslishindrunar eða stoðnets í gallvegum, voru skilgreindir sem marktækir meðverkandi þættir. Ef sjúklingur fær hita (óháð fjölda daufkyrninga) skal hefja meðferð með breiðvirkum sýklalyfjum. Ef um daufkyrningafæð með hita er að ræða skal hætta gjöf mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna og gemcítabíns þar til hitinn hefur lagast og daufkyrningafjöldi er orðinn ≥ 1.500 frumur/ mm^3 ; þá skal halda meðferð áfram, en með minni skömmtum (sjá kafla 4.2).

Blóð og eitlar

Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir sem einlyffjameðferð-brjóstakrabbamein með meinvörpum

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum var daufkyrningafæð þýðingarmesta eiturvekunin á blóð (kom fram hjá 79% sjúklinga) en gekk fljótt til baka og var skammtaháð; hvítkornafæð kom fram hjá 71% sjúklinga. Daufkyrningafæð af 4. gráðu (< 500 frumur/ mm^3) kom fram hjá 9% þeirra sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum. Daufkyrningafæð með hita kom fram í fjórum sjúklingum á mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum. Blóðleysi ($\text{Hb} < 10$ g/dl) fannst hjá 46% sjúklinga á meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum og var alvarlegt ($\text{Hb} < 8$ g/dl) í þremur tilfellum. Eitilfrumufæð kom fram í 45% sjúklinga.

Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir/gemcítabín

Tafla 7 sýnir tíðni og alvarleika óeðlilegra niðurstæðna blóðmeinafræðilegra rannsókna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum í samsettri meðferð með gemcítabíni eða meðferð með gemcítabíni einu sér.

Tafla 7: Óeðlilegar niðurstöður blóðmeinafræðilegra rannsókna á kirtilfrumukrabbameini í brisi

	Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir (125 mg/m ²)/ Gemcítabín		Gemcítabín	
	Gráða 1-4 (%)	Gráða 3-4 (%)	Gráða 1-4 (%)	Gráða 3-4 (%)
Blóðleysi ^{a,b}	97	13	96	12
Daufkyrningafæð ^{a,b}	73	38	58	27
Blóðflagnafæð ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 sjúklingar metnir í hópnum sem fékk meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum / gemcítabíni

^b 388 sjúklingar metnir í hópnum sem fékk meðferð með gemcítabíni

^c 404 sjúklingar metnir í hópnum sem fékk meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum / gemcítabíni

Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir /karbóplatín

Blóðleysi og blóðflagnafæð voru algengari í mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum og karbóplatín arminum en í Taxol og karbóplatín arminum (54% samanborið við 28% og 45% samanborið við 27%, í hvoru tilviki fyrir sig).

Taugakerfi

Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir sem einlyfjameðferð-brjóstakrabbamein með meinvörpum
Almennt var tíðni og alvarleiki eiturvekana á taugar skammtaháð hjá sjúklingum sem fengu mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir. Úttaugakvillar (einkum skyntaugakvillar af 1. og 2. gráðu) komu fram hjá 68% sjúklinga á mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum og þar af voru 10% af 3. gráðu en ekkert tilfelli af 4. gráðu.

Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir /gemcítabín

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum í samsettri meðferð með gemcítabíni var miðgildi tímans fram að fyrsta tilviki taugakvilla af 3. gráðu 140 dagar. Miðgildi tímans fram að bata um að minnsta kosti 1 gráðu var 21 dagur og miðgildi tímans fram að bata frá úttaugakvilla af gráðu 3 í gráðu 1 eða 0 var 29 dagar. Af þeim sjúklingum sem þurftu að hætta í meðferð vegna úttaugakvilla gátu 44% (31 af 70 sjúklingum) byrjað aftur í meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum með minni skammti. Enginn sjúklinganna sem fengu meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum í samsettri meðferð með gemcítabíni fékk úttaugakvilla af gráðu 4.

Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir /karbóplatín

Hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð sem fengu meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum í samsettri meðferð með karbóplatíni var miðgildi tímans fram að fyrsta tilviki úttaugakvilla af 3. gráðu 121 dagur og miðgildi tímans fram að bata frá 3. gráðu meðferðartengds úttaugakvilla í 1. gráðu var 38 dagar. Enginn sjúklinganna sem fengu meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum í samsettri meðferð með karbóplatíni fékk úttaugakvilla af gráðu 4.

Augu

Við eftirfylgni eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá minnkaðri sjónskerpu vegna blöðrusjónudepilsbjúgs meðan á meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum hefur staðið (sjá kafla 4.4).

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir /gemcítabín

Lungnabólga kom fyrir hjá 4% sjúklinga þegar mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir voru notaðar í samsettri meðferð með gemcítabíni. Greint var frá lungnabólgu hjá 17 sjúklingum sem voru á meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum í samsettri meðferð með gemcítabíni og þar af létust 2 sjúklingar. Hafa skal náði eftirlit með öllum sjúklingum með tilliti til einkenna um lungnabólgu. Ef lungnabólga greinist og útilokað hefur verið að hún sé af völdum sýkingar skal hætta meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum og gemcítabíni til frambúðar og hefja viðeigandi meðferð ásamt stuðningsmeðferð án tafar (sjá kafla 4.2).

Meltingarfæri

Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir sem einlyfjameðferð-brjóstakrabbamein með meinvörpum
Ógleði kom fram hjá 29% sjúklinga og niðurgangur hjá 25% þeirra.

Húð og undirhúð

Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir sem einlyfjameðferð-brjóstakrabbamein með meinvörpum
Hárlos kom fram hjá > 80% sjúklinga sem fengu mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir. Í flestum tilvikum kom hárlos fram innan mánaðar eftir að meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum hófst. Búast má við verulegu hárlosi, þ.e. $\geq 50\%$ hjá meirihluta sjúklinga sem fá hárlos.

Stoðkerfi og bandvefur

Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir sem einlyfjameðferð-brjóstakrabbamein með meinvörpum
Liðverkir komu fram hjá 32% sjúklinga sem fengu mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir og þar af voru þeir alvarlegir í 6% tilfella. Vöðvaþrautir komu fyrir hjá 24% sjúklinga á mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum og voru alvarlegar í 7% tilfella. Einkennin voru oftast skammvinn, komu iðulega fram þremur dögum eftir gjöf mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna og hurfu innan viku.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir sem einlyfjameðferð-brjóstakrabbamein með meinvörpum Þróttleysi/preyta greindist hjá 40% sjúklinga.

Börn

Rannsóknin tók til 106 sjúklinga, 104 þeirra voru börn á aldrinum 6 mánaða til allt að 18 ára (sjá kafla 5.1). Hver sjúklingur fékk að minnsta kosti 1 aukaverkun. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru daufkyrningafæð, blóðleysi, hvítornafæð og hiti. Alvarlegar aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá fleiri en 2 sjúklingum voru hiti, bakverkir, bjúgur á útlimum og uppköst. Engar nýjar vísbendingar varðandi öryggi komu fram hjá þeim takmarkaða fjölda barna sem fengu meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum og upplýsingar um öryggi voru svipaðar og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert þekkt mótefni er til við ofskömmun paclitaxel. Við ofskömmun skal fylgjast náið með sjúklingi. Meðferð skal beinast að helstu væntanlegu eitrunaráhrifum, sem eru beinmergsbæling, slímbólga og úttaugakvillar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, jurtaalkalóíðar og önnur náttúruæfni, taxön, ATC-flokkur: L01CD01.

Verkunarháttur

Paclitaxel er örpípluhemjandi efni sem hvetur samsetningu örpípla úr tubulintvenndum og gerir örpíplurnar stöðugar með því að koma í veg fyrir affjölliðun. Þessi stöðugleiki veldur hindrun á eðlilegri endurröðun örpíplunetsins sem er nauðsynlegt í interfasa og mítósu frumuvirkni. Að auki örvar paclitaxel myndun óeðlilegra fylkja eða vöndla örpípla í gegnum frumuhringinn og geislakerfi örpípla meðan á mítósu stendur.

Apexelsin inniheldur mannasermisalbúmín-paclitaxel öragnir sem eru um það bil 130 nm að stærð, þar sem paclitaxel er í ókristölluðu, formlausu ástandi. Þegar lyfið er gefið í bláæð aðskiljast nanóagnirnar hratt í leysanlegar, albúmínbundnar paclitaxel-fléttur sem eru um það bil 10 nm að stærð. Albúmín er þekkt fyrir að miðla gegnfrumun plasma eininga um örholrúm í innanþekjufrumum og *in vitro* rannsóknir hafa sýnt fram á að albúmín í Apexelsin örvar flutning á paclitaxeli yfir innanþekjufrumum. Sú kenning er uppi að þessi örvaði þekjufrumuflutningur um örholrúm sé gerður mögulegur af gp-60 albúmín viðtakanum og að aukin uppsöfnun paclitaxels í nágrenni æxla sé vegna albúmínbindipróteinsins „Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine“ (SPARC).

Verkun og öryggi

Brjóstakrabbamein

Gögn frá 106 sjúklingum, safnað í tveimur opnum rannsóknum með einum meðferðarhópi og frá 454 sjúklingum sem fengu meðferð í slembiraðaðri rannsókn í fasa 3 samanburðarrannsókn, eru til staðar til að styðja notkun mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna við brjóstakrabbameini með meinvörpum. Þessar upplýsingar eru settar fram hér fyrir neðan.

Opnar rannsóknir með einum meðferðarhópi

Í einni rannsókn voru mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir gefnar 43 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum, sem 30 mínútna innrennslislyf með skammtastærðina 175 mg/m². Í síðari rannsókninni var skammtastærðin 300 mg/m² sem 30 mínútna innrennslislyf hjá 63 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum. Sjúklingar voru meðhöndlaðir án stera forlyfja eða kyrningavaxtarþáttar (G-CSF). Lyfið var gefið á 3 vikna fresti. Svörun í öllum sjúklingum var 39,5% (95% CI: 24,9%-54,2%) og 47,6% (95% CI: 35,3%-60,0%). Miðgildi tíma að versnun sjúkdóms var 5,3 mánuðir (175 mg/m²; 95% CI: 4,6-6,2 mánuðir) og 6,1 mánuður (300 mg/m²; 95% CI: 4,29,8 mánuðir).

Slembiröðuð samanburðarrannsókn

Þessi samanburðarrannsókn var gerð á sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum, sem fengu paclitaxel á 3 vikna fresti, ýmist sem uppleyst paclitaxel, 175 mg/m² gefið sem 3 klst. innrennslislyf með forlyfjum til að hindra ofnæmi (N = 225), eða sem mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir 260 mg/m² gefið sem 30 mín. innrennslislyf án forlyfja (N = 229).

Sextíu og fjögur prósent sjúklinganna voru með ECOG 1 eða 2 þegar rannsóknin hófst; 79% voru með meinvörp í iðrum og 76% höfðu meinvörp á > 3 stöðum. Fjórtán prósent sjúklinganna höfðu ekki áður fengið krabbameinslyfjameðferð; 27% höfðu eingöngu fengið viðbótar krabbameinslyfjameðferð, 40% við meinvörpum og 19% bæði sem viðbótar lyfjameðferð og vegna brjóstakrabbameins með meinvörpum. Fimmtíu og níu prósent fengu meðferð með rannsóknarlyfi sem annan eða hærri valkost. Sjötíu og sjö prósent sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð sem innihélt antracyclín.

Niðurstöður sem sýna heildarsvörun og tíma að versnun sjúkdóms og lifun án versunar og lifun sjúklinga sem fengu > meðferð sem fyrsta valkost eru sýndar hér að neðan.

Tafla 8: Niðurstöður heildarsvörunar, miðtíma að versnun sjúkdóms og miðtíma lifunar án versunar, metið af rannsakanda

Virknibreyta	Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir (260 mg/m ²)	Uppleyst paclitaxel (175 mg/m ²)	p-gildi
<i>Svörunartíðni [95% CI] (%)</i>			
> meðferð sem fyrsti valkostur	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Miðtími að versnun sjúkdóms [95% CI] (vikur)</i>			
> meðferð sem fyrsti valkostur	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Miðgildi lifunar án versunar [95% CI] (vikur)</i>			
> meðferð sem fyrsti valkostur	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Lifun [95% CI] (vikur)</i>			
> meðferð sem fyrsti valkostur	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Þessi gögn eru byggð á skýrslu um klínísku rannsókn: CA012-0 Viðauki með lokadagsetningu (23. mars-2005)

^a Chi-kvaðrat próf

^b Log-rank próf

Tvö hundruð tuttugu og níu sjúklingar, meðhöndlaðir með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum í slembiröðuð klínísku samanburðarrannsókninni, voru metnir m.t.t. öryggis. Taugaeituráhrif paclitaxel voru metin út frá framförum um eina gráðu hjá sjúklingum með 3. gráðu úttaugakvilla meðan á meðferð stóð. Þróun úttaugavandamála eftir meira en 6 meðferðir með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum var ekki metin og er því óþekkt.

Kirtilfrumukrabbamein í brisi

Gerð var fjölsetra, fjölþjóða, slembiröðuð opin rannsókn hjá 861 sjúklingi, til að bera saman mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir /gemcítabín annars vegar og gemcítabín einlyfjameðferð hins vegar sem fyrsta valkost fyrir sjúklinga með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum. Sjúklingar (N = 431) fengu 125 mg/m² af mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum með innrennslisgjöf í bláæð á 30-40 mínútum, sem fylgt var eftir með 1.000 mg/m² af gemcítabíni sem gefið var með innrennslisgjöf í bláæð á 30-40 mínútum á 1., 8. og 15. degi hverrar 28 daga lotu. Í samanburðararmi rannsóknarinnar fengu sjúklingarnir (N = 430) gemcítabín einlyfjameðferð samkvæmt ráðlögðum skammtastærðum og skammtaáætlun. Meðferð var veitt þar til sjúkdómurinn ágerðist eða óásættanlegar eiturvekanir áttu sér stað. Af 431 sjúklingi með kirtilfrumukrabbamein í brisi sem fékk mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir í samsettri meðferð með gemcítabíni samkvæmt slembiröðun var meirihluti sjúklinga (93%) af hvíta kynstofninum, 4% af þeim svartir og 2% asískir. Hjá 16% sjúklinga var gildi á KPS kvarða (Karnofsky Performance Status) 100, 42% voru með KPS 90, 35% voru með KPS 80, 7% voru með KPS 70 og < 1% sjúklinga var með KPS undir 70. Sjúklingar sem voru með mikla hættu á hjarta- og æðasjúkdómum, höfðu sögu um útæðasjúkdóma í slagæðum og/eða bandvefssjúkdóma og/eða millivefslungnasjúkdóma voru ekki teknir inn í rannsóknina.

Miðgildi tímalengdar þeirrar meðferðar sem sjúklingar fengu var 3,9 mánuðir í mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna/gemcítabín arminum og 2,8 mánuðir í gemcítabín arminum. Í mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna /gemcítabín arminum fengu 32% sjúklinga meðferð í 6 mánuði eða lengur samanborið við 15% sjúklinga í gemcítabín arminum. Hjá hópnum sem fékk meðferð var miðgildi hlutfallslegs styrkleika gemcítabín skammtsins 75% í mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna/gemcítabín arminum samanborið við 85% í gemcítabín arminum. Miðgildi hlutfallslegs styrkleika mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna var 81%. Miðgildi heildarskammts af gemcítabíni var hærra í mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna/gemcítabín arminum (11.400 mg/m²) samanborið við gemcítabín arminn (9.000 mg/m²).

Aðalendapunktur verkunar var heildarlifun. Aðrir lykilendapunktur voru lifun án versnunar og heildarsvörun, hvort tveggja metið með óháðri, miðlægri, blindaðri myndgreiningu samkvæmt RECIST leiðbeiningum (útgáfu 1.0).

Tafla 9: Niðurstöður fyrir virkni úr slembiraðaðri rannsókn hjá sjúklingum með kirtilfrumukrabbamein í brisi (heildarfjöldinn sem ætlunin var að meðhöndla)

	Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir (125 mg/m ² / gemcítabín (N = 431)	Gemcítabín (N = 430)
Heildarlifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	333 (77)	359 (83)
Miðgildi heildarlifunar, mánuðir (95% CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-gildi ^b	< 0,0001	
Lifunarhlutfall % (95% CI) eftir:		
1 ár	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 ár	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75% heildarlifun (mánuðir)	14,8	11,4
Lifun án versnunar		
Dauðsfall eða versnun, n (%)	277 (64)	265 (62)
Miðgildi lifunar án versnunar, mánuðir (95% CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)

	Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir (125 mg/m²)/ gemcítabín (N = 431)	Gemcítabín (N = 430)
HRA+G/G (95% CI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P-gildi ^b	< 0,0001	
Heildartíðni svörunar		
Staðfest heildarsvörun, alger eða að hluta til, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G} /p _G (95% CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-gildi (chi-kvaðrat	< 0,0001	

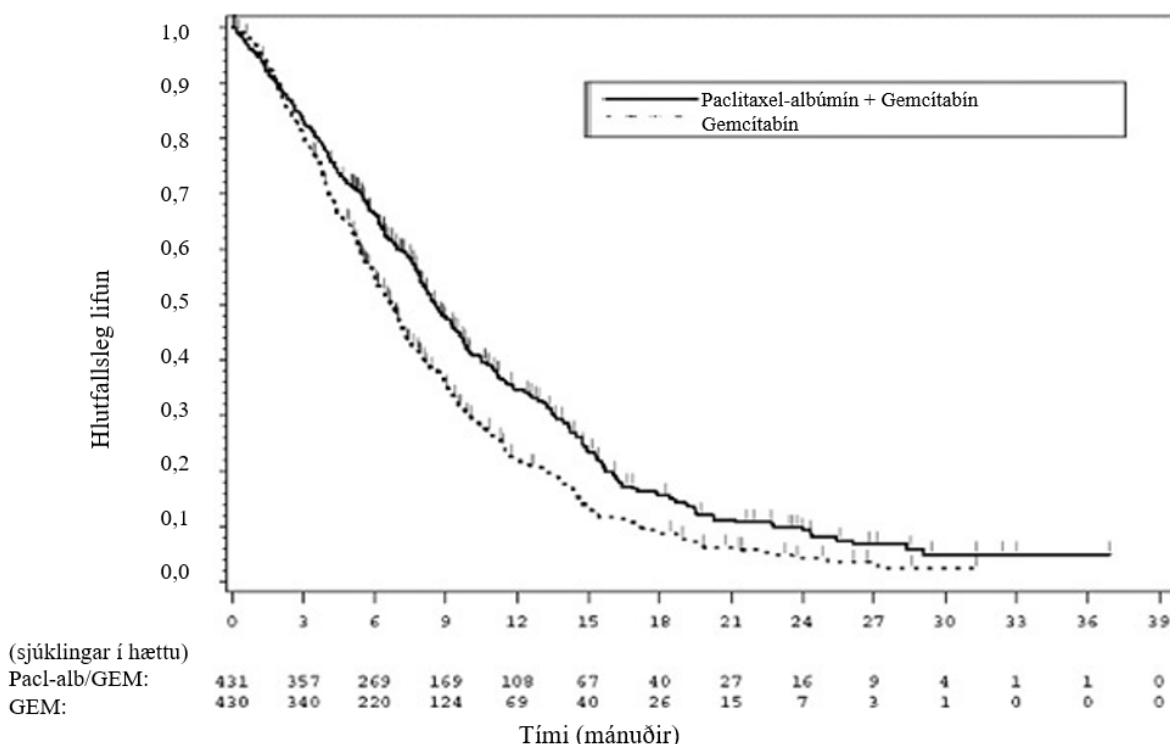
CI = öryggisbil, HRA+G/G = áhættuhlutfall fyrir mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir +gemcítabín/gemcítabín, p_{A+G}/p_G=hlutfall svörunartíðni mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna +gemcítabín/gemcítabín

^alagskipt Cox líkan fyrir hlutfallslega áhættu

^b lagskipt log-rank próf, lagskipt eftir landfræðilegri staðsetningu (Norður-Ameríka í samanburði við önnur svæði), KPS (70 til 80 samanborið við 90 til 100) og tilvist meinvarpa í lifur (já eða nei).

Tölfræðilega marktæk aukning varð á heildarlifun hjá sjúklingum sem fengu mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir/gemcítabín, samanborið við gemcítabín eitt sér. Hækkun á miðgildi heildarlifunar var 1,8 mánuðir, heildarminnkun hættu á dauðsföllum var 28%, 1 árs lifun jókst um 59% og tíðni 2 ára lifunar jókst um 125%.

Mynd 1: Kaplan-Meier kúrfa yfir heildarlifun (hópsins sem ætlunin var að fengi meðferð [intent-to-treat population])



Áhrif meðferðar á heildarlifun voru mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna /gemcítabín arminum í hag í meirihluta fyrirfram skilgreindu undirhópanna (þ.m.t. eftir kyni, KPS, landfræðilegri staðsetningu, upphaflegri staðsetningu brisrabbameins, stigi við greiningu, tilvist meinvarpa í lifur, tilvist krabbameinsgers í lífhimnu, fyrri Whipple aðgerð, tilvist stoðnets í gallvegum í upphafi rannsóknar, tilvist meinvarpa í lungum og fjölda staða með meinvörpum). Hjá sjúklingum ≥ 75 ára í mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna /gemcítabín og gemcítabín örmunum var áhættuhlutfall lifunar 1,08 (95% CI 0,653; 1,797). Hjá sjúklingum með eðlileg CA19-9 gildi í upphafi var áhættuhlutfall lifunar 1,07 (95% CI 0,692; 1,661).

Tölfræðilega marktæk aukning á lifun án versnunar átti sér stað hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum /gemcítabíni samanborið við gemcítabín eitt sér, með 1,8 mánaða lengingu á miðgildi lifunar án versnunar.

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Gerð var fjölsetra, slembiröðuð, opin rannsókn hjá 1.052 sjúklingum sem ekki höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð áður og sem höfðu lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð á stigi IIIb/IV. Rannsóknin var gerð til að bera saman mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir í samsettri meðferð með karbóplatíni annars vegar og uppleyst paclitaxel í samsettri meðferð með karbóplatíni hins vegar, sem fyrsta valkost meðferðar hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð. Yfir 99% sjúklinga voru með frammistöðugildi 0 eða 1 samkvæmt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Sjúklingar sem fyrir höfðu taugakvilla af gráðu ≥ 2 eða alvarlega lækisfræðilega áhættuþætti m.t.t. einhvers af helstu líffærakerfunum voru útilokaðir. Sjúklingar (N = 521) fengu 100 mg/m² af mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum með innrennslisgjöf í bláæð á 30 mínútum á 1., 8. og 15. degi hverrar 21 dags lotu án stera í lyfjaforgjöf og án fyrirbyggjandi meðferðar með kynningavaxtarþætti (G-CSF). Strax eftir að gjöf mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna var lokið var gjöf karbóplatíns í bláæð hafin í skammtinum AUC = 6 mg•mín./ml, eingöngu á 1. degi hverrar 21 dags lotu. Sjúklingar (N = 531) fengu uppleyst paclitaxel í skammtinum 200 mg/m² með innrennslisgjöf í bláæð á 3 klukkustundum ásamt hefðbundinni lyfjaforgjöf, sem strax var fylgt eftir með karbóplatíni í bláæð, AUC = 6 mg•mín./ml. Bæði lyfin voru gefin á 1. degi hverrar 21 dags lotu. Í báðum rannsóknarörmunum var meðferð veitt þar til sjúkdómurinn ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir áttu sér stað. Miðgildi fjölda meðferða var 6 meðferðarlotur í báðum meðferðarörmunum.

Aðalendapunktur verkunar var heildartíðni svörunar skilgreind sem hundraðshlutfall sjúklinga sem náðu hlutlægri, staðfestri fullkominni svörun eða hlutasvörun samkvæmt óháðri, miðlægri, blindaðri myndgreiningu samkvæmt RECIST leiðbeiningum (útgáfu 1,0). Sjúklingar í mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna/karbóplatín arminum höfðu marktækt hærri heildartíðni svörunar samanborið við sjúklinga í samanburðararminum: 33% samanborið við 25%, $p = 0,005$ (tafla 10). Marktækur munur var á heildartíðni svörunar í mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna/karbóplatín arminum miðað við samanburðarhópinn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð en er vefjafræðilega af flöguþekjufrumugerð (N = 450, 41% samanborið við 24%, $p < 0,001$). Hins vegar kom þessi munur ekki fram í mismun á lifun án versnunar eða heildarlifun. Enginn munur var á heildartíðni svörunar milli meðferðararmanna hjá sjúklingum þar sem ekki var vefjafræðilega um flöguþekjufrumugerð að ræða (N = 602, 26% samanborið við 25%, $p = 0,808$).

Tafla 10: Heildartíðni svörunar í slembiraðaðri rannsókn á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (hópurinn sem ætlunin var að fengi meðferð)

Verkunarbreyta	Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir (100 mg/m ² /viku) + karbóplatín (N = 521)	Uppleyst paclitaxel (200 mg/m ² á 3 vikna fresti) + karbóplatín (N = 531)
Heildartíðni svörunar (óháð greining)		
Staðfest heildarsvörun, fullkomin svörun eða hlutasvörun, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p_A/p_T (95,1% CI)	1,313 (1,082; 1,593)	
P-gildi ^a	0,005	

CI = öryggisbil; HRA/T = áhættuhlutfall fyrir mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir/karbóplatín og uppleyst paclitaxel/karbóplatín; p_A/p_T = hlutfall svörunartíðni fyrir mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir/karbóplatín og uppleyst paclitaxel/karbóplatín.

^a P-gildi er byggt á chi-kvaðrat prófi.

Enginn tölfræðilega marktækur munur var á lifun án versnunar (samkvæmt blinduðu mati

geislafræðings) og heildarlifun milli meðferðararmanna tveggja. Gerð var síðari greining á jafngildi fyrir lifun án versnunar og heildarlifun, með fyrirfram skilgreindum mörkum fyrir jafngildi upp á 15%. Skilyrði fyrir jafngildi voru uppfyllt bæði fyrir lifun án versnunar og heildarlifun og voru efri mörk 95% öryggisbilsins fyrir tengd áhættuhlutföll innan við 1,176 (tafla 11).

Tafla 11: Greining á jafngildi fyrir lifun án versnunar og heildarlifun í slembiröðuðum rannsóknum á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (hópurinn sem ætlunin var að fengi meðferð)

	Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir (100 mg/m ² /viku) + karbóplatín (N = 521)	Uppleyst paclitaxel (200 mg/m ² á 3 vikna fresti) + karbóplatín (N = 531)
Verkunarbreypa		
Lifun án versnunar^a (óháð greining)		
Dauðsfall eða versnun, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Miðgildi lifunar án versnunar (95% CI)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HRA/T (95% CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Heildarlifun		
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Miðgildi heildarlifunar (95% CI) (mánuðir)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{A/T} (95,1% CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = öryggisbil; HRA/T = áhættuhlutfall fyrir mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir/karbóplatín og uppleyst paclitaxel/karbóplatín; p_A/p_T = hlutfall svörunartíðni fyrir

Mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir/karbóplatín og uppleyst paclitaxel/karbóplatín.

^a Með tilliti til aðferðarfræðilegra atriða sem hafa ber í huga samkvæmt EMA varðandi endapunktur lifunar án versnunar, voru athuganir sem vantaði eða upphaf eftirfarandi nýrrar meðferðar ekki notuð til ritskoðunar.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum (sjá kafla 4.2).

Rannsókn ABI-007-PST-001 er 1. og 2. stigs opin rannsókn gerð til að finna skammt og til þess að meta öryggi, þolanleika og frumverkun vikulegrar gjafar mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna hjá börnum með endurtekin eða þrálát föst æxli. Rannsóknin tók til 106 sjúklinga á aldrinum ≥ 6 mánaða til ≤ 24 ára.

Í 1. stigs hluta rannsóknarinnar sem tók alls til 64 sjúklinga á aldrinum 6 mánaða til allt að 18 ára var þolanlegur hámarksskammtur ákvarðaður og var hann 240 mg/m², gefinn með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á 1., 8. og 15. degi hverrar 28 daga lotu.

Í 2. stigs hlutanum voru 42 sjúklingar teknir inn með því að nota tveggja stiga lágmarks-hámarkshönnun Simons (Simon two-stage minimax design), á aldrinum 6 mánaða til allt að 24 ára með endurtekið eða þrálátt Ewings sarkmein, taugakímsæxli eða rákvöðvasarkmein til þess að meta verkun gegn æxlisvirkni samkvæmt heildartíðni svörunar. Af þessum 42 sjúklingum var 1 sjúklingur < 2 ára, 27 sjúklingar voru á aldrinum ≥ 2 ára til < 12 ára, 12 sjúklingar voru á aldrinum ≥ 12 ára til < 18 ára og 2 fullorðnir sjúklingar voru á aldrinum ≥ 18 ára til 24 ára.

Miðgildi meðferðar sem sjúklingar fengu var 2 lotur af þolanlegum hámarksskammti. Af þeim 41 sjúklingi sem var hæfur til mats á verkun á 1. stigi náði 1 sjúklingur í rákvöðvasarkmeinshópnum (N = 14) staðfestri hlutasvörun sem leiddi til heildartíðni svörunar sem var 7,1% (95% CI: 0,2; 33,9). Staðfest fullkomin svörun eða hlutasvörun sást hvorki í hópnum sem var með Ewings sarkmein (N = 13) né í hópnum sem var með taugakímsæxli (N = 14). Enginn arma rannsóknarinnar hélt áfram á 2. stig vegna þess að skilyrði rannsóknaráætlunarinnar um ≥ 2 sjúklinga með staðfesta svörun var ekki uppfyllt.

Miðgildi heildarlifunar, að meðtöldu 1 árs eftirfylgnitímabilinu var 32,1 vika (95% CI: 21,4; 72,9), 32,0 vikur (95% CI: 12, ekki staðfest) og 19,6 vikur (95% CI: 4; 25,7) fyrir hópana með Ewings sarkmein, taugakímsæxli og rákvöðvasarkmein, talið upp í sömu röð.

Heildaröryggi notkunar mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna hjá börnum var í samræmi við þekkt öryggi notkunar mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8). Í ljósi þessara niðurstaðna var ályktað að einlyfjameðferð með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum hafi hvorki þýðingarmikla klínísku virkni né ávinning m.t.t. lifunar sem styðji áframhaldandi þróun fyrir börn.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf heildar paclitaxel í kjölfar 30 og 180 mínútna innrennslis af mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum í skammtastærðum frá 80 til 375 mg/m² voru ákvörðuð í klínískum rannsóknum. Blóðþéttni paclitaxels (AUC) jókst línulega frá 2.653 til 16.736 ng/klst/ml eftir skömmtun á bilinu 80 til 300 mg/m².

Í rannsókn á sjúklingum með langt gengin æxli voru lyfjahvörf paclitaxel í kjölfar innrennslis mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna í skammtastærðinni 260 mg/m² á 30 mínútum borin saman við 175 mg/m² af uppleystu paclitaxel á 3 klst. Samkvæmt lyfjahvarfafræðilegri greiningu, án tillits til hólfa (non-compartmental), var plasmaúthreinsun paclitaxels með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum meiri (43%) en með uppleystu paclitaxeli og rúmmálgildi dreifingar var einnig hærra (53%). Enginn munur var á helmingunartíma.

Í rannsókn þar sem 12 sjúklingum voru gefnar mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir í endurteknum skömmtum í bláæð, 260 mg/m² af mannasermisalbúmín paclitaxel nanóögnum, var breytileiki milli sjúklinga hvað varðar AUC 19% (á bilinu 3,21%-37,70%). Ekkert benti til uppsöfnunar paclitaxels eftir margar meðferðarlotur.

Dreifing

Eftir að sjúklingum með æxli eru gefnar mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir, dreifist paclitaxel jafnt inn í blóðfrumur og í plasma, og er binding þess við plasmaprótein mikil (94%).

Próteinbinding paclitaxels eftir gjöf mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna var metin með örsíun í rannsókn þar sem samanburður var gerður hjá sama sjúklingi. Hluti óbundins paclitaxels var marktækt meiri eftir gjöf mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna (6,2%) en eftir gjöf paclitaxels í leysi (2,3%). Það leiddi til marktækt meiri útsetningar fyrir óbundnu paclitaxel þegar mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagnir voru gefnar samanboreð við paclitaxel í leysi, jafnvel þótt heildarútsetningin væri sambærileg. Þetta er hugsanlega vegna þess að paclitaxel er ekki bundið í Cremophor EL sameindapýrpingu eins og paclitaxel í leysi.

Samkvæmt birtum greinum sýna *in vitro* rannsóknir á bindingu við mannasermiprótein (með styrk paclitaxels á bilinu 0,1 til 50 µg/ml) að cimetidín, ranitidín, dexametasón eða diphenhýDRAMÍN höfðu ekki áhrif á próteinbindingu paclitaxels.

Samkvæmt lyfjahvarfagreiningu á hópum er heildardreifingarrúmmál um það bil 1.741 lítri, en þetta mikla dreifingarrúmmál sýnir víðtæka dreifingu utan æðakerfisins og/eða bindingu paclitaxels í vefjum.

Umbrot og brotthvarf

Samkvæmt birtum greinum sýna *in vitro* rannsóknir á netbólum og vefjasýnum úr mannalífur, að paclitaxel er aðallega brotið niður í 6α-hydroxypaclitaxel; og tvö minni niðurbrotsefni, 3'-*p*-hydroxypaclitaxel og 6α-3'-*p*-dihydroxypaclitaxel. Myndun þessara hýdroxýleruðu niðurbrotsefna er hvötuð af CYP2C8, CYP3A4, og bæði CYP2C8 og CYP3A4 ísóensímum.

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum samsvarar meðalgildi uppsafnaðs þvagútskilnaðar á óbreyttu virka efninu, eftir 30 mínútna innrennsli mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna í styrknum 260 mg/m², 4% af heildarskammtinum með minna en 1% sem niðurbrotsefnin 6α-hydroxypaclitaxel og 3'-*p*-hydroxypaclitaxel, sem bendir til mikillar úthreinsunar framhjá nýrum. Paclitaxel er einkum fjarlægt með umbrotum í lifur og útskilnaði með galli.

Á klínísku skammtabilinu, 80 til 300 mg/m², er meðalúthreinsun paclitaxels úr plasma á bilinu 13 til

30 l/klst./m² og helmingunartími brotthvarfs að meðaltali á bilinu 13 til 27 klukkustundir.

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna hjá hópum voru rannsökuð hjá sjúklingum með langt gengin æxli. Greiningin tók til sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (n = 130) og sjúklinga sem voru fyrir með væga (n = 8), miðlungsmikla (n = 7), eða verulega skerta (n = 5) lifrarstarfsemi (samkvæmt viðmiðum „NCI Organ Dysfunction Working Group“). Niðurstöðurnar sýna að væg skerðing á lifrarstarfsemi (heildarbilirubin > 1 til ≤ 1,5föld eðlileg efri mörk) hefur engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf paclitaxels. Sjúklingar með miðlungsmikla (heildarbilirubin > 1,5 til ≤ 3föld eðlileg efri mörk) eða verulega (heildarbilirubin > 3 til ≤ 5föld eðlileg efri mörk) skerðingu á lifrarstarfsemi, hafa 22% til 26% minni hámarkshraða brotthvarfs paclitaxels og um það bil 20% aukningu á meðalgildi AUC fyrir paclitaxel samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Skert lifrarstarfsemi hefur engin áhrif á meðalgildi C_{max} fyrir paclitaxel. Auk þess er brotthvarf paclitaxels í öfugu hlutfalli við heildarbilirubin og í réttu hlutfalli við albúmín í sermi.

Líkön af lyfjahvörfum/lyfhrifum sýna að engin fylgni er milli lifrarstarfsemi (samkvæmt upphafsgildi albúmíns eða heildarbilirubini) og daufkyrningafæðar, eftir leiðréttingu fyrir útsetningu fyrir mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum.

Upplýsingar um lyfjahvörf eru hvorki fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga með heildarbilirubin > 5föld eðlileg efri mörk né sjúklinga með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Greining á lyfjahvörfum hópa tók til sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (n = 65) og sjúklinga sem voru fyrir með væga (n = 61), miðlungsmikla (n = 23), eða verulega skerta (n = 1) nýrnastarfsemi (samkvæmt drögum FDA 2010 að skilyrðum til leiðbeiningar [FDA guidance criteria 2010]). Væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 30 til < 90 ml/mín.) hefur engin klínískt mikilvæg áhrif á hámarkshraða brotthvarfs paclitaxels og ekki heldur á altæka útsetningu (AUC og C_{max}) fyrir paclitaxeli.

Upplýsingar um lyfjahvörf eru ófullnægjandi fyrir sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi og eru ekki fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Aldraðir

Greining á lyfjahvörfum mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna hjá hópum tók til sjúklinga á aldursbilinu 24 til 85 ára og sýnir að aldur hefur ekki marktæk áhrif á hámarkshraða brotthvarfs og ekki heldur á altæka útsetningu (AUC og C_{max}) fyrir paclitaxeli.

Líkön af lyfjahvörfum/lyfhrifum þar sem notaðar voru niðurstöður frá 125 sjúklingum með langt gengin æxli sýna að sjúklingar ≥ 65 ára geta verið móttækilegri fyrir þróun daufkyrningafæðar meðan á fyrstu meðferðarlotunni stendur, þó að aldur hafi ekki áhrif á útsetningu fyrir paclitaxeli í plasma.

Börn

Lyfjahvörf paclitaxels eftir 30 mínútna innrennslisgjöf í bláæð í skömmtum sem voru 120 mg/m² til 270 mg/m² voru ákvörðuð hjá 64 sjúklingum (2 til ≤ 18 ára) í 1. stigs hluta 1. og 2. stigs rannsóknar á endurteknum eða þrálátum föstum æxlum hjá börnum. Eftir aukningu skammta úr 120 í 270 mg/m², var meðaltal AUC_(0-inf) á bilinu 8.867 til 14.361 ng*klst./ml og meðaltal C_{max} á bilinu 3.488 til 8.078 ng/ml.

Hámarksútsetning fyrir lyfinu við staðlaða skammta var sambærileg á öllu skammtabilinu sem rannsakað var, en heildarútsetning fyrir lyfinu við staðlaða skammta var hins vega aðeins sambærileg á bilinu 120 mg/m² til 240 mg/m²; AUC_∞ gildi við staðlaða skammta var lægra af 270 mg/m² skammti. Við hámarksskammt sem þoldist 240 mg/m² var meðalúthreinsun 19,1 l/klst. og lokahelmingunartími að meðaltali 13,5 klukkustundir.

Hjá börnum og unglingum jókst útsetning fyrir paclitaxeli með aukningu skammta og vikuleg útsetning fyrir lyfinu var meiri en hjá fullorðnum sjúklingum.

Aðrir eðlislægir þættir

Greining á lyfjahvörfum mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóagna hjá hópum bendir til þess að kyn, kynþáttur (asískur samanborið við hvítan) og tegund æxla hafi ekki klínískt mikilvæg áhrif á altæka útsetningu (AUC og C_{max}) fyrir paclitaxeli. Sjúklingar sem voru 50 kg að þyngd höfðu um það bil 25% lægra AUC gildi paclitaxels en sjúklingar sem voru 75 kg að þyngd. Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu er óvíst.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif paclitaxel hafa ekki verið rannsökuð. Þó benda birtar rannsóknir til þess að paclitaxel sé mögulega krabbameinsvaldandi og hafi eiturverkanir á æxlun í klínískum skömmtum miðað við hvernig lyfið verkar. Sýnt hefur verið fram á að paclitaxel hefur frumubreytandi áhrif *in vitro* (litningabreytingar í manna eítílfrumum) og *in vivo* (kjarnadepilspróf í músunum). Sýnt hefur verið fram á frumudrepandi áhrif *in vivo*, en paclitaxel örvaði ekki stökkbreytingar í Ames prófi eða Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT) stökkbreytingaprófinu.

Paclitaxel í skömmtum sem eru lægri en meðferðarskammtar hjá mönnum tengdist lágrí frjósemi og fóstureitrunum í rottum þegar það var gefið karlkyns og kvenkyns rottum fyrir mökun og meðan á mökun stóð. Dýraránnsóknir með mannasermisalbúmín-paclitaxel nanóögnum sýndu óafturkræfar eiturverkanir á æxlunarfæri karldýra í klínískum skömmtum.

Paclitaxel og/eða umbrotsefni þess skildust út í mjólk hjá rottum. Þegar mjólkandi rottum var gefið geislavirkt paclitaxel í bláæð á 9. – 10. degi eftir got mældist þéttni geislavirka efnisins í mjólk hærri en í plasma og lækkaði í hlutfalli við þéttni í plasma.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannaalbúmín lausn (inniheldur natríum caprýlat og N-acetyl-L-tryptófan).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofin hettuglös

3 ár.

Stöðugleiki blandaðrar ördreifur í hettuglasi

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 2 °C-8 °C í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Stöðugleiki blandaðrar ördreifur í innrennslispoka

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 2 °C-8 °C og eftir það í 4 klst. við 25 °C, varið gegn ljósi.

Þó ætti að nota lyfið strax eftir blöndun og áfyllingu innrennslispokanna, út frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema aðferðin sem beitt er við blöndun og áfyllingu pokanna útiloki hættu á örverumengun.

Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans.

Samanlagður geymslutími blandaða lyfsins í hettuglasinu og í innrennslispokanum þegar það er kælt og varið gegn ljósi er 24 klst. Eftir það má geyma blönduna í innrennslispokanum í 4 klst. við lægri hita en 25 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Órofin hettuglös

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi. Hvorki frysting né kæling kemur niður á stöðugleika vörunnar. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Eftir blöndun ördreifun

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

50 ml hettuglas (gler af gerð 1) með 20 mm tappa (brómóbútýl gúmmí) og 20 mm hettu (ál) með smelltu innsigli, sem inniheldur 100 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Pakkning með einu hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Aðgát við blöndun og lyfjagjöf

Paclitaxel er frumudrepandi krabbameinslyf og, eins og á við um önnur hugsanleg eiturefni, skal meðhöndla Apexelsin varlega. Mælt er með notkun hanska, gleraugna og hlífðarfata. Ef ördreifan kemst í snertingu við húð skal þvo húðina samstundis vel og vandlega með sápu og vatni. Ef hún kemst í snertingu við slímhimnu skal skola himnuna vel með vatni. Aðeins starfsfólk sem hlotið hefur viðeigandi þjálfun í meðhöndlun frumudrepandi efna á að blanda og gefa Apexelsin. Þungað starfsfólk á ekki að meðhöndla Apexelsin.

Þar sem hugsanlegt er að lyfið fari utan æðar er ráðlegt að hafa náðið eftirlit með innrennslisstaðnum, með tilliti til þess, meðan á lyfjagjöf stendur. Takmörkun innrennslistíma Apexelsin við 30 mínútur, eins og mælt er fyrir um, minnkar líkurnar á innrennslistengdum viðbrögðum við lyfjagjöfinni.

Blöndun og gjöf lyfsins

Apexelsin kemur sem dauðhreinsað frostþurrkað duft sem skal blanda fyrir notkun. Eftir blöndun inniheldur hver ml af ördreifunni 5 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Notið dauðhreinsaða sprautu til að sprauta 20 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn hægt í hettuglas með Apexelsin, á a.m.k. 1 mínútu.

Lausninni skal beina innan á vegg glassins. Lausninni á ekki að sprauta beint á duftið því þá myndast froða.

Þegar lausninni hefur verið sprautað í hettuglasið á að láta glasið standa í a.m.k. 5 mínútur til að tryggja að duftið blotni nægilega vel. Þá skal hvolfa og/eða hringsnúa glasinu varlega í a.m.k. 2 mínútur til að tryggja að duftið blandist fullkomlega áður en lyfið er notað. Varast skal að froða myndist. Ef froða eða kekkir myndast skal láta ördreifuna standa í a.m.k. 15 mínútur þar til froðan hefur hjaðnað.

Blönduð ördreifan á að vera mjólkurkennd og einsleit, án sýnilegs botnfalls. Hluti blandaða efnisins getur sest aftur. Ef botnfall er sýnilegt skal hvolfa glasinu varlega aftur til að tryggja að duftið blandist fullkomlega fyrir notkun.

Skoðið ördreifuna í hettuglasinu með tilliti til agna. Ekki má gefa blönduðu ördreifuna ef agnir eru sýnilegar í hettuglasinu.

Nákvæmt heildarmagn 5 mg/ml ördreifunnar sem þarf fyrir viðkomandi sjúkling skal reikna út og réttu magni af blönduðu Apexelsin sprautað í tóman, dauðhreinsaðan PVC (pólývínýlklóríð) innrennslispoka eða innrennslispoka sem ekki er gerður úr PVC.

Notkun lækningatækja sem í er sílíkon smurolía (þ.e. sprautna og innrennslispoka) til blöndunar og gjafar Apexelsin getur leitt til myndunar próteinkenndra þráða. Gefið Apexelsin með innrennslissetti sem er með 15 µm síu til þess að koma í veg fyrir að þessir þræðir berist í blóðrásina. Notkun 15 µm síu fjarlægir þræðina og breytir hvorki eðlis- né efnafræðilegum eiginleikum blandaðs lyfs.

Notkun síu með gatastærð sem er minni en 15 µm getur leitt til þess að sían stíflast.

Notkun sérstakra tví(2-etylhexýl)phtalat (DEHP)-frírra poka eða innrennslisbúnaðar er ekki nauðsynleg til að útbúa eða gefa Apexelsin.

Eftir lyfjagjöfina er mælt með því að innrennslisslangan sem liggur í bláæðina sé skoluð með natríumklóríð stungulyfi, lausn 9 mg/ml (0,9%) til þess að tryggja að allur skammturinn sé gefinn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1835/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. júlí 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Warsaw
Pólland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Apexelsin 5 mg/ml innrennslisstofn, ördreifa
paclitaxel

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af ördreifunni 5 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannaalbúmín lausn (inniheldur natríum kaprýlate og N-asetýl-L-tryptófan).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, ördreifa.

1 hettuglas

100 mg/20 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Apexelsin má eingöngu skipta út fyrir önnur paclitaxel-lyf sem eru á formi sermisalbúmíns-paclitaxels mannaalbúmínbundinna nanóagna.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Órofin hettuglös: Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins í fylgiseðli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1835/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

<Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.>

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Hettuglas

1. HEITI LYFS

Apexelsin 5 mg/ml innrennslisstofn, ördreifa
paclitaxel

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af ördreifu 5 mg af paclitaxeli.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannaalbúmín lausn (inniheldur natríum kaprýlate og N-asetýl-L-tryptófan).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, ördreifa.

1 hettuglas

100 mg/20 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

i.v.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Apexelsin má ekki skipta út fyrir önnur paclitaxel lyf.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Órofin hettuglös: Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1835/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Apexelsin 5 mg/ml innrennslisstofn, ördreifa paclitaxel

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en lyfið er gefið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Apexelsin og við hverju það er gefið
2. Áður en byrjað er að gefa Apexelsin
3. Hvernig gefa á Apexelsin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Apexelsin
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Apexelsin og við hverju það er gefið

Upplýsingar um Apexelsin

Apexelsin inniheldur virka efnið paclitaxel, bundið við mannapróteinið albúmín í örlitlum ögnum sem kallast nánóagnir. Paclitaxel tilheyrir flokki lyfja sem kallast taxön (taxanes) og er notað til að meðhöndla krabbamein.

- Paclitaxel er sá hluti lyfsins sem hefur áhrif á krabbameinið; það verkar með því að stöðva skiptingu krabbameinsfrumna – það þýðir að þær deyja.
- Albúmín er sá hluti lyfsins sem stuðlar að því að paclitaxel leysist upp í blóðinu og fer í gegnum vegg blóðæðanna út í æxlið. Það þýðir að önnur lyf sem geta valdið hugsanlega lífshættulegum aukaverkunum eru ekki nauðsynleg. Slíkar aukaverkanir eru mun sjaldgæfari við notkun Apexelsin.

Við hverju Apexelsin er gefið

Apexelsin er notað til meðferðar við eftirfarandi tegundum krabbameins:

• Brjóstakrabbamein

- Brjóstakrabbamein sem hefur dreift sér til annarra staða í líkamanum (það nefnist brjóstakrabbamein með meinvörpum).
- Apexelsin er notað við brjóstakrabbameini með meinvörpum þegar að minnsta kosti ein önnur meðferð hefur verið reynd án árangurs og meðferð sem inniheldur lyf af flokki „antracyklína“ hentar ekki.
- Hjá fólki með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem fékk paclitaxel tengt mannapróteininu albúmíni þegar önnur meðferð hafði brugðist var líklegra að æxli minnkuðu, og fólkið lifði lengur en það fólk sem var á annarri meðferð.

• Krabbamein í brisi

- Apexelsin er notað ásamt lyfi sem nefnist gemcítabín ef um er að ræða krabbamein í brisi með meinvörpum. Fólk með krabbamein í brisi með meinvörpum (briskrabbamein sem hefur dreift sér á aðra staði í líkamanum) sem fékk paclitaxel tengt mannapróteininu albúmíni ásamt gemcítabíni í klínískri rannsókn lifði lengur en fólk sem fékk eingöngu gemcítabín.

• Lungnakrabbamein

- Apexelsin er einnig notað ásamt lyfi sem nefnist karbóplatín hjá þeim sem eru með algengustu gerð lungnakrabbameins sem nefnist „lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð“.

- Apexelsin er notað við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð þegar skurðaðgerð eða geislameðferð er ekki viðeigandi meðferð við sjúkdómnum.

2. Áður en byrjað er að gefa Apexelsin

Ekki má gefa Apexelsin

- ef þú ert með ofnæmi fyrir paclitaxeli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þú ert með barn á brjósti;
- ef þú þjáist af lágu hvítkornagildi (grunngildi færri en 1.500 frumur/mm³ – lækinnirinn leiðbeinir þér með það).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Apexelsin er gefið

- ef þú hefur skerta nýrnastarfsemi;
- ef þú átt við alvarleg lifrarástand að stríða;
- ef þú átt við hjartasjúkdóm að stríða.

Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna meðan á meðferð með Apexelsin stendur láttu þá lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita. Læknirinn gæti viljað hætta meðferð eða minnka lyfjaskammtinn:

- ef þú færð óeðlilega marbletti, blæðingar eða einkenni um sýkingu, svo sem hálssærindi eða hita;
- ef þú finnur fyrir dofa, fiðringi, náladofa, næmara snertiskyni eða vöðvamáttleysi;
- ef þú finnur fyrir öndunarástandum, t.d. mæði eða þurrum hósta.

Börn og unglingar

Lyfið er eingöngu ætlað fullorðnum og það má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Apexelsin

Látið lækinn vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils, þ.m.t. jurtalyf. Þetta er vegna þess að Apexelsin getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á verkun Apexelsin.

Gætið varúðar og ræðið við lækinn ef Apexelsin er tekið á sama tíma og einhver af eftirfarandi lyfjum:

- lyf við sýkingum (t.d. sýklalyf svo sem erythromycin, rifampicin og svo framvegis; leitið upplýsinga hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef ekki er ljóst hvort lyf sem tekin eru séu sýklalyf), þ.m.t. lyf við sveppasýkingum (t.d. ketoconazol)
- lyf sem koma stöðugleika á geðsveiflur, einnig nefnd þunglyndislyf (t.d. fluoxetin)
- krampastillandi lyf (flogaveikilyf) (t.d. carbamazepin og phenytoin)
- lyf sem draga úr blóðfitu (t.d. gemfibrozil)
- lyf við brjóstviða eða magasárum (t.d. cimetidin)
- lyf við HIV-sýkingu og alnæmi (t.d. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz og nevirapin)
- lyf sem kallast clopidogrel sem er notað til að koma í veg fyrir blóðtappa.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Paclitaxel getur valdið alvarlegum fæðingargöllum og á því ekki að nota á meðgöngu. Læknirinn mun láta framkvæma þungunarpróf áður en meðferð með lyfinu er hafin.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð með Apexelsin lýkur.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með lyfinu stendur þar sem ekki er vitað hvort virka

efnið paclitaxel berst yfir í brjóstamjólk.

Karlar ættu að nota örugga getnaðarvörn og forðast að geta börn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð lýkur og eiga að leita ráðgjafar varðandi varðveislu sæðis áður en meðferð hefst vegna hættu á óafturkræfri ófrjósemi við notkun lyfsins.

Leitið ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Sumir einstaklingar geta fundið fyrir þreytu eða sundli eftir að þeir hafa fengið lyfið. Ef það gerist hjá þér máttu ekki aka eða nota tæki eða vélar.

Fáir þú önnur lyf sem hluta af meðferðinni skaltu leita ráða hjá læknum varðandi akstur og notkun véla.

Apexelsin inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig gefa á Apexelsin

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur lyfið með innrennsli í æð. Réttur skammtur er reiknaður út frá flatarmáli líkama og niðurstöðum blóðrannsóknna.

- Venjulegur skammtur við brjóstakrabbameini er 260 mg/m² af líkamsflatarmáli, sem gefinn er á 30 mínútum.
- Venjulegur skammtur við langt gengnu brískrabbameini er 125 mg/m² af líkamsflatarmáli, sem gefinn er á 30 mínútum.
- Venjulegur skammtur við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð er 100 mg/m² af líkamsflatarmáli, sem gefinn er á 30 mínútum.

Hversu oft færðu Apexelsin?

- Til meðferðar við brjóstakrabbameini með meinvörpum er Apexelsin venjulega gefið á þriggja vikna fresti (á 1. degi 21. dags lotu).
- Til meðferðar við langt gengnu brískrabbameini er Apexelsin gefið á 1., 8. og 15. degi hverrar 28 daga lotu ásamt gemcítabíni sem er gefið strax á eftir Apexelsin.
- Til meðferðar við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð er Apexelsin gefið einu sinni í viku (þ.e. á 1., 8. og 15. degi hverrar 21 dags lotu), ásamt karbóplatíni sem er gefið einu sinni á þriggja vikna fresti (þ.e. eingöngu á 1. degi hverrar 21 dags lotu), strax eftir að Apexelsin skammturinn hefur verið gefinn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- Hárlos (skalli) (í flestum tilvikum átti hárlos sér stað innan mánaðar eftir að meðferð með paclitaxeli hófst. Þegar hárlos kemur fyrir er það í miklum mæli (yfir 50%) hjá meirihluta sjúklinga)
- Útbrot
- Óeðlileg fækkun ákveðinna tegunda hvítra blóðkorna (daufkyrninga, eitilfrumna eða hvítra blóðkorna) í blóði
- Fækkun rauðra blóðkorna

- Fækkun blóðflagna í blóði
- Áhrif á úttaugakerfi (verkir, dofi, náladofi eða minnkuð tilfinning)
- Liðverkir
- Vöðvaverkir
- Ógleði, niðurgangur, hægðatregða, særindi í munni, lystarleysi
- Uppköst
- Þreyta og magnleysi, hiti
- Vökvaskortur, bragðskynstruflanir og þyngdartap
- Lítið magn kalíums í blóði
- Þunglyndi, svefnvandamál
- Höfuðverkur
- Kuldahrollur
- Öndunarerfiðleikar
- Sundl
- Þroti í slímhúð og mjúkvefjum
- Hækkun gildi í niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi
- Verkir í útlimum
- Hósti
- Kviðverkir
- Blóðnasir.

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- Kláði, þurrkur, naglakvillar
- Sýkingar, hiti með fækkun ákveðinnar tegundar hvítra blóðkorna (daufkyrninga) í blóði, roði, þruska, alvarleg sýking í blóði sem getur verið af völdum fækkunar hvítra blóðkorna
- Fækkun allra tegunda blóðkorna
- Verkir í brjósti eða hálsi
- Meltingartruflanir, óþægindi í kvið
- Nefstífla
- Verkir í baki, beinverkir
- Skert vöðvasamhæfing eða lestrarörðugleikar, aukin eða minnkuð táramyndun, missir augnhára
- Breytingar á hjartslætti, hjartabilun
- Blóðþrýstingslækkun eða blóðþrýstingshækkun
- Roði eða þroti á stungustað nálar
- Kvíði
- Sýking í lungum
- Sýking í þvagfærum
- Stífla í meltingarvegi, ristilbólga, gallrásarbólga
- Bráð nýrnabilun
- Bilirubinhækkun í blóði
- Blóði hóstað upp
- Munnþurrkur, kyngingarerfiðleikar
- Vöðvamáttleysi
- Óskýr sjón.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum:

- Þyngdaraukning, aukning laktat dehydógenasa í blóði, skert nýrnastarfsemi, hækkaður blóðsykur, aukinn fosfór í blóði
- Minnkun eða skortur á viðbrögðum, ósjálfráðar hreyfingar, verkir í taugum, yfirlið, sundl þegar staðið er upp, skjálfti, andlitstaugarlömun
- Óþægindi í augum, verkur í augum, rauð augu, kláði í augum, tvöföld sjón, minnkuð sjón, bjartir glampar fyrir augum, þokusýn vegna bjúgs í sjónu (blöðrusjónudepilsbjúgs)
- Eyrnaverkur, suð í eyrum
- Slímugur hósti, mæði á göngu eða þegar farið er upp stiga, nefrennsli, þurrkur í nefi, minnkuð

- öndunarhljóð, vatn í lungum, raddleysi, blóðtappi í lungum, þurrkur í koki
- Vindgangur, magakrampi, verkur eða særindi í gómum, blæðingar úr endaparmi
- Verkur við þvaglát, tíð þvaglát, blóð í þvagi, þvagleki
- Verkur í nögnum, óþægindi í nögnum, tap á nögnum, ofsakláði, verkur í húð, roði eftir sólarljós, aflitun á húð, aukinn sviti, nætursviti, hvítir blettir á húð, sár, bólgur í andliti
- Minnkaður fosfór í blóði, vökvasöfnun, lágt magn albúmins í blóði, aukinn þorsti, minnkað kalsíum í blóði, minnkaður sykur í blóði, minnkað natríum í blóði
- Verkur og bólgur í nefi, húðsýkingar, sýkingar vegna holleggs
- Mar
- Verkur við æxli, dauði æxlis
- Minnkaður blóðþrýstingur þegar staðið er upp, kuldi á höndum og fótum
- Erfiðleikar við gang, bólgur
- Ofnæmisviðbrögð
- Minnkuð lifrarstarfsemi, stækkuð lifur
- Verkur í brjósti
- Óróleiki
- Litlar blæðingar í húð vegna blóðtappa
- Ástand sem felur í sér eyðileggingu rauðra blóðkorna og bráða nýrnabilun.

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum:

- Húðviðbrögð við öðrum efnum eða bólgur í lungum eftir geislameðferð
- Blóðtappi
- Mjög hægur púls, hjartaáfall
- Leki lyfs utan bláæðar
- Truflanir á rafleiðslukerfi hjartans (gáttasleglarof).

Koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- Alvarleg bólgur/útbrot á húð og slímhúð (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Hörð/þykk húð (herslishúð).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Apexelsin

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Órofin hettuglös: Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun skal nota ördreifuna strax. Ef ördreifan er ekki notuð strax, má geyma hana í kælskáp (2 °C-8 °C) í allt að 24 klst. í hettuglasinu, ef það er geymt í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blandaða ördreifunni í innrennslispoka má geyma í kælskáp (2 °C-8 °C) í allt að 24 klst., varið gegn ljósi.

Samanlagður geymslutími blandaða lyfsins í hettuglasinu og í innrennslispokanum þegar það er kælt og varið gegn ljósi er 24 klst. Eftir það má geyma blönduna í innrennslispokanum í 4 klst. við lægri

hita en 25 °C.

Læknirinn eða lyfjafræðingurinn bera ábyrgð á réttri förgun ónotaðs Apexelsin.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Apexelsin inniheldur

- Virka innihaldsefnið er paclitaxel.
Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna. Eftir blöndun inniheldur hver ml af ördreifunni 5 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.
- Önnur innihaldsefni eru mannaalbúmín lausn (inniheldur natríum caprýlate og N-acetyl-L-tryptófan), sjá kafla 2 „Abraxan inniheldur natríum“.

Útlit Apexelsin og pakkningastærðir

Apexelsin er hvítur eða gulur frostþurrkaður kökkur eða innrennslisstofn, ördreifa. Apexelsin er fáanlegt í glerhettuglögum sem innihalda 100 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Warsaw
Pólland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 24417136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267241111

Magyarország

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Danmark

FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

Malta

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Deutschland

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

Nederland

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 320798100

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 5270308

Ελλάδα

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Τηλ: +31 202255118

España

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

France

Zentiva France
Tél: +33 800089219

Hrvatska

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

Ireland

Caragen Limited
Tel: +353 15688566

Ísland

FrostPharma AB
Sími: +46 82436 60

Italia

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

Κύπρος

C.A.Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Norge

FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

Österreich

IHCS Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 171728861

Polska

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

Portugal

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +351 300505995

România

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Slovenija

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

Slovenská republika

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +42 123325144

Suomi/Finland

FrostPharma AB
Puh/Tel: + 46 8243660

Sverige

FrostPharma AB
Tel: + 46 8243660

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar fyrir notkun, meðhöndlun og förgun

Varúð við blöndun og gjöf

Paclitaxel er frumudrepandi krabbameinslyf og, eins og á við um önnur hugsanleg eiturefni, skal meðhöndla Apexelsin varlega. Hanskar, gleraugu og hlífðarföt skulu notuð. Ef Apexelsin ördreifan kemst í snertingu við húð skal þvo húðina samstundis vel og vandlega með sápu og vatni. Ef Apexelsin ördreifan kemst í snertingu við slímhimnu skal skola himnuna vel með vatni. Aðeins starfsfólk sem hlotið hefur viðeigandi þjálfun í meðhöndlun frumudrepandi lyfja á að blanda og gefa Apexelsin. Þungað starfsfólk á ekki að meðhöndla Apexelsin.

Þar sem hugsanlegt er að lyfið fari utan æðar er ráðlegt að hafa náíð eftirlit með innrennslisstaðnum, með tilliti til þess, meðan á lyfjagjöf stendur. Takmörkun innrennslistíma Apexelsin við 30 mínútur, eins og mælt er fyrir um, minnkar líkurnar á innrennslistengdum viðbrögðum við lyfjagjöfinni.

Blöndun og gjöf lyfsins

Apexelsin á að gefa undir eftirliti krabbameinslæknis á deildum sem sérhæfðar eru til gjafar frumudrepandi lyfja.

Apexelsin kemur sem dauðhreinsað frostþurrkað duft sem skal blanda fyrir notkun. Eftir blöndun inniheldur hver ml af ördreifunni 5 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna. Blönduð Apexelsin ördreifa er gefin í bláæð með innrennslissetti sem er með 15 µm síu.

Notið dauðhreinsaða sprautu til að sprauta 20 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn rólega í 100 mg hettuglasið með Apexelsin, á a.m.k. 1 mínútu.

Lausninni skal beina innan á vegg glassins. Lausninni á ekki að sprauta beint á duftið því þá myndast froða.

Þegar lausninni hefur verið sprautað í hettuglasið á að láta glasið standa í a.m.k. 5 mínútur til að tryggja að duftið blotni nægilega vel. Þá skal hvolfra og/eða hringsnúa glasinu varlega í a.m.k. 2 mínútur til að tryggja að duftið blandist fullkomlega áður en lyfið er notað. Varast skal að froða myndist. Ef froða eða kekkir myndast skal láta ördreifuna standa í a.m.k. 15 mínútur þar til froðan hefur hjaðnað.

Blönduð ördreifan á að vera mjólkurkennd og einsleit, án sýnilegs botnfalls. Hluti blandaða efnisins getur sest aftur. Ef botnfall er sýnilegt skal hvolfra glasinu varlega aftur til að tryggja að duftið blandist fullkomlega fyrir notkun.

Skoðið ördreifuna í hettuglasinu með tilliti til agna. Ekki má gefa blönduðu ördreifuna ef agnir eru sýnilegar í hettuglasinu.

Nákvæmt heildarmagn 5 mg/ml ördreifunnar sem þarf fyrir viðkomandi sjúkling skal reikna út og réttu magni af blönduðu Apexelsin sprautað í tóman, dauðhreinsaðan PVC (pólývínýlklóríð) innrennslispoka eða innrennslispoka sem ekki er gerður úr PVC.

Notkun lækningatækja sem í er sílíkon smurolía (þ.e. sprautna og innrennslispoka) til blöndunar og gjafar Apexelsin getur leitt til myndunar próteinkenndra þráða. Gefið Apexelsin með innrennslissetti sem er með 15 µm síu til þess að koma í veg fyrir að þessir þræðir berist í blóðrásina. Notkun 15 µm síu fjarlægir þræðina og breytir hvorki eðlis- né efnafræðilegum eiginleikum blandaðs lyfs.

Notkun síu með gatastærð sem er minni en 15 µm getur leitt til þess að sían stíflast.

Notkun sérstakra DEHP-frírra poka eða innrennslisbúnaðar er ekki nauðsynleg til að útbúa eða gefa Apexelsin.

Eftir lyfjagjöfina er mælt með því að innrennslisslangan sem liggur í bláæðina sé skoluð með natríumklóríð stungulyfi, lausn 9 mg/ml (0,9%) til þess að tryggja að allur skammturinn sé gefinn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Stöðugleiki

Órofin hettuglös með Apexelsin eru stöðug fram að fyrningardagsetningu sem kemur fram á umbúðum þegar þau eru geymd í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi. Hvorki frysting né kæling kemur niður á stöðugleika vörunnar. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Stöðugleiki blandaðrar ördreifur í hettuglasi

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 2 °C-8 °C í upprunalegum umbúðum og varið gegn ljósi.

Stöðugleiki blandaðrar ördreifur í innrennslispoka

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 2 °C-8 °C og eftir það í 4 klst. við 25 °C, varið gegn ljósi.

Þó ætti að nota lyfið strax eftir blöndun og áfyllingu innrennslispokanna, út frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema aðferðin sem beitt er við blöndun og áfyllingu pokanna útiloki hættu á örverumengun.

Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans.

Samanlagður geymslutími blandaða lyfsins í hettuglasinu og í innrennslispokanum þegar það er kælt og varið gegn ljósi er 24 klst. Eftir það má geyma blönduna í innrennslispokanum í 4 klst. við lægri hita en 25 °C.