

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apexelsin 5 mg/ml milteliai dispersinei infuzijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 100 mg su albuminu sujungto nanodalelių paklitakselio.

Kiekviename paruoštos dispersijos mililitre yra 5 mg su albuminu sujungto nanodalelių paklitakselio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai dispersinei infuzijai.

Paruoštos dispersijos pH yra 6,0–7,5, o osmolališkumas 300–360 mOsm/kg.

Produktas yra nuo baltos iki geltonos spalvos liofilizuoti milteliai ar miltelių gumulėlis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Monoterapija vaistiniu preparatu Apexelsin skirta išplitusiam krūties vėžiui gydyti suaugusiems pacientams, kuriems standartinis pirmaeilis išplitusios ligos gydymas buvo nesėkmingas ir kuriems standartinis gydymas antraciklinų grupės vaistiniais preparatais neindikuotinas (žr. 4.4 skyrių).

Apexelsin kartu su gemcitabinu skirtas pirmaeiliam suaugusių pacientų išplitusios kasos adenokarcinomos gydymui.

Apexelsin kartu su karboplatina skirtas pirmaeiliam nesmulkiaūstelinio plaučių vėžio gydymui suaugusiems pacientams, kuriems negalima taikyti potencialiai gydomojo chirurginio ir (arba) spindulinio gydymo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Apexelsin reikia skirti specialiai citotoksinių medžiagų skyrimui pritaikytose patalpose ir tik prižiūrint kvalifikuotam onkologui. Šio vaistinio preparato negalima vartoti vietoj kitų paklitakselio vaistinių preparatų arba kartu su jais.

Dozavimas

Krūties vėžys

Rekomenduojama Apexelsin dozė yra 260 mg/m², leidžiant į veną po 30 minučių kas 3 savaites.

Dozės koregavimas krūties vėžio gydymo metu

Pacientams, kuriems Apexelsin terapijos laikotarpiu pasireiškia sunki neutropenija (neutrofilų skaičius < 500 ląstelių/mm³ vieną savaitę ar ilgiau) arba sunki sensorinė neuropatija, tolesnių gydymo kursų dozę reikia sumažinti iki 220 mg/m². Sunkiai neutropenijai ar sunkiai sensorinei neuropatijai pasikartojus, dozę reikia dar kartą sumažinti iki 180 mg/m². Apexelsin skirti negalima tol, kol neutrofilų skaičius neatsistatys iki > 1 500 ląstelių/mm³. Esant 3 sunkumo laipsnio sensorinei neuropatijai, gydymą būtina sustabdyti, kol būklė pagerės iki 1 arba 2 sunkumo laipsnio, po to visų tolesnių gydymo kursų dozę reikia sumažinti.

Kasos adenokarcinoma

Rekomenduojama Apexelsin, vartojamo kartu su gemcitabinu, dozė yra 125 mg/m², suleidžiama į veną per 30 minučių 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją kiekvieno 28 dienų ciklo dienomis. Tuo pat metu vartoti rekomenduojama gemcitabino dozė yra 1 000 mg/m², suleidžiama į veną per 30 minučių iš karto po to, kai baigiama leisti Apexelsin 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją kiekvieno 28 dienų ciklo dienomis.

Dozių koregavimas gydant kasos adenokarcinomą

1 lentelė. Dozės koregavimas pacientams, sergantiems kasos adenokarcinoma

Dozė	Apexelsin dozė (mg/m²)	Gemcitabino dozė (mg/m²)
Visa dozė	125	1 000
1-asis dozės sumažinimas	100	800
2-asis dozės sumažinimas	75	600
Jei reikalingas papildomas dozės sumažinimas	Nutraukti gydymą	Nutraukti gydymą

2 lentelė. Dozių koregavimas pasireiškus neutropenijai ir (arba) trombocitopenijai ciklo pradžioje ar ciklo metu pacientams, sergantiems kasos adenokarcinoma

Ciklo diena	ANS (ląstelių/mm ³)		Trombocitų skaičius (ląstelių/mm ³)	Apexelsin dozė	Gemcitabino dozė
1-oji diena	< 1 500	ARBA	< 100 000	Atidėti dozių vartojimą, kol skaičius atsistatys	
8-oji diena	≥ 500, bet < 1 000	ARBA	≥ 50 000, bet < 75 000	Sumažinti dozes 1 lygiu	
	< 500	ARBA	< 50 000	Sustabdyti vaistinio preparato vartojimą	
15-oji diena: Jei 8-osios dienos dozės buvo skiriamos nekoreguotos:					
15-oji diena	≥ 500, bet < 1 000	ARBA	≥ 50 000, bet < 75 000	Gydyti skiriant 8-osios dienos dozę, po to skirti WBC augimo faktorius ARBA sumažinti 8-osios dienos dozes 1 lygiu	
	< 500	ARBA	< 50 000	Sustabdyti vaistinio preparato vartojimą	
15-oji diena: Jei 8-osios dienos dozės buvo sumažintos:					
15-oji diena	≥ 1 000	IR	≥ 75 000	Vėl skirti 1-osios dienos dozes, po to skirti WBC augimo faktorius ARBA gydyti tomis pačiomis dozėmis kaip 8-ąją dieną	
	≥ 500, bet < 1 000	ARBA	≥ 50 000, bet < 75 000	Gydyti 8-osios dienos dozėmis, po to skirti WBC augimo faktorius ARBA Sumažinti 8-osios dienos dozes 1 lygiu	
	< 500	ARBA	< 50 000	Sustabdyti vaistinio preparato vartojimą	

Ciklo diena	ANS (ląstelių/mm ³)		Trombocitų skaičius (ląstelių/mm ³)	Apexelsin dozė	Gemcitabino dozė
15-oji diena: Jei 8-osios dienos vaistinio preparato vartojimas buvo sustabdytas:					
15-oji diena	≥ 1 000	IR	≥ 75 000	Vėl skirti 1-osios dienos dozes, po to skirti WBC augimo faktorius ARBA sumažinti 1-osios dienos dozes 1 lygiu	
	≥ 500, bet < 1 000	ARBA	≥ 50 000, bet < 75 000	Sumažinti dozes 1 lygiu, po to skirti WBC augimo faktorius ARBA sumažinti 1-osios dienos dozes 2 lygiais	
	< 500	ARBA	< 50 000	Sustabdyti vaistinio preparato vartojimą	

Santrumpos: ANS = absoliutus neutrofilų skaičius (*ANC = Absolute Neutrophil Count*); WBC = baltieji kraujo kūneliai (*WBC = white blood cell*)

3 lentelė. Dozių koregavimas pasireiškus kitoms nepageidaujamoms reakcijoms į vaistą pacientams, sergantiems kasos adenokarcinoma

Nepageidaujama reakcija į vaistą (NRV)	Apexelsin dozė	Gemcitabino dozė
Febrili neutropenija: 3 ar 4 sunkumo laipsnio	Sustabdyti vaistinio preparato vartojimą, kol nepraeis karščiavimas ir ANS nebus ≥ 1 500; tęsti vartojimą skiriant vienu lygiu mažesnes dozes ^a	
Periferinė neuropatija: 3 ar 4 sunkumo laipsnio	Sustabdyti vaistinio preparato vartojimą, kol būklė pagerės iki ≤ 1 sunkumo laipsnio; tęsti vartojimą skiriant vienu lygiu mažesnes dozes ^a	Gydyti ta pačia doze
Toksinis poveikis odai: 2 ar 3 sunkumo laipsnio	Sumažinti dozes vienu lygiu ^a ; jei NRV nepraeina, nutraukti gydymą	
Toksinis poveikis virškinimo traktui: 3 sunkumo laipsnio mukozitas ar viduriavimas	Sustabdyti vaistinio preparato vartojimą, kol būklė pagerės iki ≤ 1 sunkumo laipsnio; tęsti vartojimą skiriant vienu lygiu mažesnes dozes ^a	

^a Dozių mažinimas nurodytas 1 lentelėje

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Rekomenduojama Apexelsin dozė yra 100 mg/m², intravenine infuzija per 30 minučių suleidžiama 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją kiekvieno 21 dienos ciklo dienomis. Rekomenduojama karboplatinos dozė yra AUC = 6 mg•min/ml, vartojama 1-ąją kiekvieno 21 dienos ciklo dieną, pradedant iš karto užbaigus Apexelsin vartojimą.

Dozės koregavimas nesmulkialąstelinio plaučių vėžio gydymo metu

Apexelsin 1-ąją ciklo dieną negalima skirti tol, kol absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) nebus ≥ 1 500 ląstelių/mm³ ir trombocitų skaičius nebus ≥ 100 000 ląstelių/mm³. Kiekvieną tolesnę savaitinę Apexelsin dozę galima vartoti tada, kai pacientų ANS bus ≥ 500 ląstelių/mm³ ir trombocitų skaičius bus > 50 000 ląstelių/mm³ arba dozės vartojimą reikia sustabdyti, kol šie skaičiai neatsistatys. Kai šie skaičiai atsistatys, kitą savaitę tęsti vartojimą pagal 4 lentelėje pateikiamus kriterijus. Sumažinti tolesnę dozę tik tada, jeigu rodikliai atitinka 4 lentelėje pateikiamus kriterijus.

4 lentelė. Dozės mažinimas nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kuriems pasireiškė hematologinis toksinis poveikis

Hematologinis toksinis poveikis	Pasireiškimas	Apexelsin dozė (mg/m ²) ¹	Karboplatinos dozė (AUC mg•min/ml) ¹
Didžiausias ANS sumažėjimas < 500/mm ³ su > 38 °C neutropeniniu karščiavimu ARBA Kito ciklo atidėjimas dėl išliekančios neutropenijos ² (didžiausias ANS sumažėjimas < 1 500/mm ³) ARBA Didžiausias ANS sumažėjimas < 500/mm ³ > 1 savaitę	Pirmasis	75	4,5
	Antrasis	50	3,0
	Trečiasis	Nutraukti gydymą	
Didžiausias trombocitų skaičiaus sumažėjimas < 50 000/mm ³	Pirmasis	75	4,5
	Antrasis	Nutraukti gydymą	

¹ 1-ąją 21 dienos ciklo dieną vienu metu sumažinkite Apexelsin ir karboplatinos dozę. 8-ąją arba 15-ąją 21 dienos ciklo dieną sumažinkite Apexelsin dozę; kito ciklo metu sumažinkite karboplatinos dozę.

² Ne ilgiau kaip 7 dienoms po numatytosios kito ciklo 1-osios dienos.

Jeigu pasireiškė 2 arba 3 sunkumo laipsnio toksinis poveikis odai, 3 sunkumo laipsnio viduriavimas arba 3 sunkumo laipsnio mukozitas, nutraukti gydymą, kol toksinis poveikis sumažės iki ≤ 1 sunkumo laipsnio, tada vėl pradėti gydymą pagal 5 lentelėje pateikiamas rekomendacijas. Esant ≥ 3 sunkumo laipsnio periferinei neuropatijai, gydymą būtina sustabdyti, kol būklė pagerės iki ≤ 1 sunkumo laipsnio. Gydymą galima tęsti tolesnių ciklų metu skiriant vienu lygiu mažesnes dozes pagal 5 lentelėje pateikiamas rekomendacijas. Esant bet kokiam kitam 3 ar 4 sunkumo laipsnio nehematologiniam toksiniam poveikiui, nutraukti gydymą, kol toksinis poveikis sumažės iki ≤ 2 sunkumo laipsnio, tada vėl pradėti gydymą pagal 5 lentelėje pateikiamas rekomendacijas.

5 lentelė. Dozės mažinimas nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kuriems pasireiškė nehematologinis toksinis poveikis

Nehematologinis toksinis poveikis	Pasireiškimas	Apexelsin dozė (mg/m ²) ¹	Karboplatinos dozė (AUC mg•min/ml) ¹
2 ar 3 sunkumo laipsnio toksinis poveikis odai 3 sunkumo laipsnio viduriavimas 3 sunkumo laipsnio mukozitas ≥ 3 sunkumo laipsnio periferinė neuropatija Bet koks kitas 3 ar 4 sunkumo laipsnio nehematologinis toksinis poveikis	Pirmasis	75	4,5
	Antrasis	50	3,0
	Trečiasis	Nutraukti gydymą	
4 sunkumo laipsnio toksinis poveikis odai, viduriavimas arba mukozitas	Pirmasis	Nutraukti gydymą	

¹ 1-ąją 21 dienos ciklo dieną vienu metu sumažinkite Apexelsin ir karboplatinos dozę. 8-ąją arba 15-ąją 21 dienos ciklo dieną sumažinkite Apexelsin dozę; kito ciklo metu sumažinkite karboplatinos dozę.

Tam tikros populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, sergantiems lengvu kepenų veiklos nepakankamumu (bendras bilirubino kiekis nuo > 1 iki ≤ 1,5 karto viršija VNR ir aspartataminotransferazės [AST] kiekis ≤ 10 kartų viršija VNR), dozės koreguoti nereikia, nepriklausomai nuo indikacijos. Gydyti tomis pačiomis dozėmis kaip ir pacientus, kurių kepenų veikla yra normali.

Metastaziniu krūties vėžiu sergantiems pacientams ir nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas (bendras bilirubino kiekis nuo > 1,5 iki ≤ 5 kartų viršija VNR ir AST kiekis ≤ 10 kartų viršija VNR),

rekomenduojama sumažinti dozę 20 %. Jei pacientas toleruoja gydymą mažiausiai du ciklus, sumažintą dozę galima padidinti iki dozės, skiriamos pacientams, kurių kepenų veikla yra normali (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nepakanka duomenų apie metastazinę kasos adenokarcinoma sergančius pacientus, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas, kuriais remiantis būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nepakanka duomenų apie pacientus, kurių bendras bilirubino kiekis > 5 kartus viršija VNR arba AST kiekis > 10 kartų viršija VNR, kuriais remiantis būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas, nepriklausomai nuo indikacijos (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas (apskaičiuotasis kreatinino klirensas yra nuo ≥ 30 iki < 90 ml/min.), pradinės Apexelsin dozės koreguoti nereikia. Nepakanka duomenų apie pacientus, kuriems nustatytas sunkus inkstų veiklos sutrikimas arba paskutinės stadijos inkstų liga (apskaičiuotasis kreatinino klirensas < 30 ml/min.), kuriais remiantis būtų galima rekomenduoti keisti Apexelsin dozavimą (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams

65 metų ir vyresniems pacientams papildomai dozių mažinti nereikia; reikia mažinti tik taip, kaip visiems pacientams.

Atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime 13 % iš 229 žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių monoterapija nuo krūties vėžio gydytų pacientų buvo 65 metų bei vyresni ir < 2 % buvo 75 metų ir vyresni. Tarp 65 metų ir vyresnių žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių gydytų pacientų daug dažnesnių toksinio poveikio atvejų nenustatyta. Tačiau tolesnė analizė, į kurią buvo įtrauktas 981 pacientas, kuriam taikoma žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių monoterapija metastaziniam krūties vėžiui gydyti, iš kurių 15 % buvo ≥ 65 metų ir 2 % buvo ≥ 75 metų, parodė didesnę kraujavimo iš nosies, viduriavimo, dehidratacijos, nuovargio ir periferinės edemos dažnį ≥ 65 metų pacientams.

Atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime iš 421 paciento, kuriam diagnozuota kasos adenokarcinoma, gydyto žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis kartu su gemcitabinu, 41 % pacientai buvo 65 metų ir vyresni, 10 % buvo 75 metų ir vyresni. Tarp 75 metų ar vyresnių pacientų, gydytų žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis kartu su gemcitabinu, dažniau nustatyta sunkių nepageidaujamų reakcijų ir nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą (žr. 4.4 skyrių). Prieš svarstant 75 metų ir vyresnių pacientų, kuriems diagnozuota kasos adenokarcinoma, gydymo galimybę, reikia atidžiai įvertinti jų būklę (žr. 4.4 skyrių).

Atsitiktinių imčių tyrimo metu iš 514 pacientų, sergančių nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu, kurie gydyti žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis kartu su karboplatina, 31 % buvo 65 metų arba vyresni ir 3,5 % buvo 75 metų arba vyresni. Mielosupresijos reiškiniai, periferinės neuropatijos reiškiniai ir artralgija dažniau nustatyti 65 metų ir vyresniems nei jaunesniems nei 65 metų pacientams. Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių / karboplatinos gydymo 75 metų ar vyresniems pacientams patirties nepakanka.

Farmakokinetikos / farmakodinamikos modeliavimas naudojant 125 pacientų, kuriems nustatyti pažengusių stadijų solidiniai navikai, duomenis, rodo, kad ≥ 65 metų pacientams gali dažniau pasireikšti neutropenija pirmojo gydymo ciklo metu.

Vaikų populiacija

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės nėra skirtos vaikų populiacijai metastazinio krūties vėžio, kasos adenokarcinomos arba nesmulkialąstelinio plaučių vėžio indikacijai.

Vartojimo metodas

Apexelsin skirtas leisti į veną. Paruoštą Apexelsin dispersiją reikia leisti į veną naudojant infuzinę sistemą, kurioje įtaisytas 15 µm filtras. Suleidus rekomenduojama praplauti intraveninę sistemą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, taip užtikrinant, kad būtų suleista visa dozė.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

Pacientai, kurių pradinis neutrofilų skaičius yra $< 1\,500$ ląstelių/mm³.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Apexelsin yra su albuminu sujungto paklitakselio nanodalelių vaistinis preparatas, kurio farmakologinės savybės gali iš esmės skirtis, palyginti su kitos sudėties paklitakselio vaistiniais preparatais (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Šio vaistinio preparato negalima vartoti vietoj kitų paklitakselio vaistinių preparatų arba kartu su jais.

Padidėjęs jautrumas

Buvo pranešta apie retus sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų atvejus, įskaitant labai retus mirtimi pasibaigusius anafilaktinių reakcijų atvejus. Įvykus jautrumo reakcijoms, gydymą šiuo vaistiniu preparatu būtina nedelsiant nutraukti, reikia pradėti simptominių gydymą ir pacientui dar kartą mėginti skirti paklitakselio negalima.

Hematologiniai sutrikimai

Kaulų čiulpų slopinimas (visų pirma neutropenija) gydant žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis pasireiškia dažnai. Neutropenija yra nuo dozės priklausantis ir dozę ribojantis toksinis poveikis. Gydymo Apexelsin metu reikia dažnai stebėti kraujo kūnelių kiekį. Tolesnių Apexelsin terapijos ciklų pacientams negalima skirti tol, kol neutrofilų skaičius neatsistatys iki $> 1\,500$ ląstelių/mm³, o trombocitų kiekis – iki $> 100\,000$ ląstelių/mm³ (žr. 4.2 skyrių).

Neuropatija

Gydant žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių vaistiniu preparatu, dažnai atsiranda sensorinė neuropatija, nors sunkių jos simptomų pasitaiko rečiau. Pasireiškus 1 arba 2 sunkumo laipsnio sensorinei neuropatijai, dozės sumažinti paprastai nereikia. Kai Apexelsin vartojamas vienas, atsiradus 3 sunkumo laipsnio sensorinei neuropatijai, gydymą būtina sustabdyti, kol būklė pagerės iki 1 arba 2 sunkumo laipsnio, po to visų tolesnių Apexelsin gydymo kursų dozę rekomenduojama sumažinti (žr. 4.2 skyrių). Vartojant Apexelsin kartu su gemcitabinu, jei pasireiškia 3 arba didesnio laipsnio periferinė neuropatija, sustabdykite Apexelsin vartojimą, tęskite gydymą ta pačia gemcitabino doze. Tęskite Apexelsin vartojimą sumažinta doze, kai periferinė neuropatija pagerės iki 0 ar 1 laipsnio (žr. 4.2 skyrių). Vartojant Apexelsin kartu su karboplatina, jei pasireiškia 3 arba didesnio laipsnio periferinė neuropatija, reikia nutraukti gydymą, kol būklė pagerės iki 0 arba 1 sunkumo laipsnio, po to visų tolesnių Apexelsin ir karboplatinės gydymo kursų dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

Sepsis

Sepsis nustatytas 5 % pacientų, su neutropenija arba be jos, vartojusių Apexelsin kartu su gemcitabinu. Kaip svarbūs prisidedantys veiksniai nustatytos komplikacijos dėl gretutinio kasos vėžio, ypač tulžies lataukų nepraeinamumas arba tulžies stento buvimas. Jei pacientas pradeda karščiuoti (nepriklausomai nuo neutrofilų skaičiaus), būtina pradėti gydymą plataus spektro antibiotikais. Esant febriliai neutropenijai, reikia nutraukti Apexelsin ir gemcitabino vartojimą, kol praeis karščiavimas ir ANS bus $\geq 1\,500$ ląstelių/mm³, tada tęsti gydymą sumažintomis dozėmis (žr. 4.2 skyrių).

Pneumonitas

Pneumonitas pasireiškė 1 % pacientų, kai žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės buvo vartojamos vienos, ir 4 % pacientų, kai Apexelsin buvo vartojamas kartu su gemcitabinu. Reikia atidžiai stebėti visus pacientus, ar nepasireiškia pneumonito požymiai ir simptomai. Atmetus galimybę, kad ligą sukėlė infekcija ir diagnozavus pneumonitą, reikia nutraukti gydymą Apexelsin ir gemcitabinu bei nedelsiant pradėti atitinkamą gydymą ir taikyti palaikomąsias priemones (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi sergant kepenų veiklos nepakankamumu gali sustiprėti toksinis paklitakselio poveikis, kepenų veiklos nepakankamumu sergančius pacientus Apexelsin reikia gydyti atsargiai. Kepenų veiklos nepakankamumu sergantiems pacientams gali būti didesnė toksinio poveikio, ypač dėl mielosupresijos, rizika; tokius pacientus būtina atidžiai stebėti, ar nepasireiškia gili mielosupresija.

Apexelsin nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių bendras bilirubino kiekis > 5 kartus viršija VNR arba AST kiekis > 10 kartų viršija VNR. Taip pat Apexelsin nerekomenduojama vartoti metastazine kasos adenokarcinoma sergantiems pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas (bendras bilirubino kiekis $> 1,5$ karto viršija VNR ir AST kiekis ≤ 10 kartų viršija VNR) (žr. 5.2 skyrių).

Toksinis poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai

Retai žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės vartojantiems pacientams nustatyta stazinio širdies nepakankamumo ir kairiojo skilvelio disfunkcijos atvejų. Dauguma pacientų anksčiau vartojo kardiotoksinių vaistinių preparatų, pvz., antraciklinų arba anksčiau sirgo širdies ligomis. Todėl Apexelsin vaistiniu preparatu gydomus pacientus gydytojas privalo budriai stebėti dėl širdies reiškinių požymių.

Centrinės nervų sistemos metastazės

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių veiksmingumas ir saugumas pacientams su metastazėmis, išplitusiomis į centrinę nervų sistemą (CNS), nėra nustatytas. CNS metastazės paprastai nėra veiksmingai kontroliuojamos sisteminės chemoterapijos būdu.

Virškinimo trakto sutrikimai

Jei po Apexelsin skyrimo pacientai patiria pykinimą, vėmimą ar viduriavimą, juos galima gydyti įprastiniais antiemetikais ar vidurius kietinančiais vaistiniais preparatais.

Akių sutrikimai

Gauta pranešimų apie cistinės geltonosios dėmės edemos (GDE) atvejus pacientams, gydytiems Apexelsin. Pacientams, kurių regėjimas sutrikęs, turi būti atliekama skubi ir pilna oftalmologinė apžiūra. Diagnozavus GDE, gydymas Apexelsin turi būti nutrauktas ir pradėtas kitas tinkamas gydymas (žr. 4.8 skyrių).

75 metų ir vyresni pacientai

Gydymo Apexelsin ir gemcitabinu pranašumo, palyginti su gydymu vien gemcitabinu, 75 metų ir vyresniems pacientams nenustatyta. Senyviems žmonėms (≥ 75 metų), vartojusiems Apexelsin ir gemcitabiną, dažniau nustatyta sunkių nepageidaujamų reakcijų ir nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, įskaitant hematologinį toksinį poveikį, periferinę neuropatiją, sumažėjusį apetitą ir dehidrataciją. Reikia atidžiai įvertinti 75 metų ir vyresnių pacientų, kuriems diagnozuota kasos adenokarcinoma, gebėjimą toleruoti Apexelsin vartojimą kartu su gemcitabinu, ypatingą dėmesį skiriant funkcinei būklei, lydinčioms ligoms ir padidėjusiai infekcijų rizikai (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Kiti

Nors duomenų nepakanka, kasos adenokarcinoma sergantiems pacientams, kurių CA 19-9 žymens rodiklis prieš pradedant gydymą Apexelsin ir gemcitabinu buvo normalus, aiškos naudos ilgalaikio bendro išgyvenamumo požiūriu nenustatyta (žr. 5.1 skyrių).

Erlotinibo negalima skirti kartu su Apexelsin ir gemcitabino deriniu (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. Y. Jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Paklitakselio metabolizmą iš dalies katalizuoja citochromo P450 izofermentai CYP2C8 ir CYP3A4 (žr. 5.2 skyrių). Todėl, kadangi farmakokinetinės vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimų neatlikta, reikia atsargiai paklitakselio skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra žinomi CYP2C8 arba CYP3A4 fermentų aktyvumo inhibitoriai (pvz., ketokonazolas ir kiti priešgrybeliniai imidazolo vaistiniai preparatai, eritromicinas, fluoksetinas, klopidoogrelis, gemfibrozilis, cimetidinas, ritonaviras, sakvinaviras, indinaviras ir nelfinaviras), nes paklitakselio toksiškumas gali padidėti dėl didesnės paklitakselio ekspozicijos. Skirti paklitakselio kartu su kitais vaistais, kurie yra žinomi CYP2C8 arba CYP3A4 fermentų induktoriai (pvz., rifampicinas, karbamazepinas, fenitoinas, efavirenzas, nevirapinas), nerekomenduojama, nes veiksmingumas gali būti mažesnis dėl mažesnės paklitakselio ekspozicijos.

Paklitakselis ir gemcitabinas metabolizuojami skirtingai. Paklitakselio klirensą daugiausiai lemia CYP2C8 ir CYP3A4 sąlygojamas metabolizmas ir tolesnis pašalinimas per tulžį, o gemcitabinas inaktyvuojamas citidino deaminazės ir toliau pašalinamas su šlapimu. Apexelsin ir gemcitabino farmakokinetinė sąveika žmonėms neiširta.

Buvo atliktas žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ir karboplatinės farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo nesmulkiaūsteliu plaučių vėžiu sergantys pacientai. Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ir karboplatinės sąveikos nenustatyta.

Apexelsin skirtas monoterapijai gydant krūties vėžį, vartoti kartu su gemcitabinu gydant kasos adenokarcinomą arba kartu su karboplatina gydant nesmulkiaūstelinį plaučių vėžį (žr. 4.1 skyrių). Apexelsin negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo vėžio.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir mažiausiai šešis mėnesius po paskutinės Apexelsin dozės. Vyrams, turintiems vaisingas partneres, rekomenduojama naudoti veiksmingą kontracepciją, siekiant išvengti moterų apvaisinimo gydymo Apexelsin metu ir mažiausiai tris mėnesius po paskutinės Apexelsin dozės.

Nėštumas

Duomenų apie paklitakselio vartojimą nėštumo metu nepakanka. Įtariama, kad nėštumo metu skiriamas paklitakselis sukelia sunkių apsigimimų. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Vaisingo amžiaus moterims prieš pradedant gydymą Apexelsin reikia atlikti nėštumo testą. Apexelsin nėštumo metu vartoti negalima, taip pat negalima skirti veiksmingo kontracepcijos metodo nenaudojančioms vaisingo amžiaus moterims, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti paklitakseliu.

Žindymas

Paklitakselis ir / ar jo metabolitai išsiskyrė į maitinančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Nežinoma, ar paklitakselis išsiskiria į moterų pieną. Dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams, Apexelsin negalima vartoti žindymo metu. Gydymo metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės žiurkių patinams sukėlė nevaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, vyrų ir moterų vaisingumas gali sumažėti. Pacientams vyrams prieš gydymo pradžią rekomenduojama pasikonsultuoti dėl spermos konservavimo, nes Apexelsin terapija gali sukelti negrįžtamą nevaisingumą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Apexelsin gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Apexelsin gali sukelti nepageidaujamų reakcijų, pvz., nuovargį (labai dažnas) ir svaigulį (dažnas); tai gali pakenkti Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientus reikia įspėti, kad nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, jei jaučiasi pavargę ar apsvaigę.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių vartojimu, buvo neutropenija, periferinė neuropatija, artralgija/mialgija ir virškinimo trakto sutrikimai.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

6 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių monoterapija įvairiomis dozėmis, esant bet kokioms indikacijoms, klinikinių tyrimų metu (n = 789); žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės kartu su gemcitabinu vartojamos sergant kasos adenokarcinoma III fazės klinikinio tyrimo metu (n = 421); žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės kartu su karboplatina vartojamos sergant nesmulkialastelinio plaučių vėžiu III fazės klinikinio tyrimo metu (n = 514) ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, skiriant žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodaleles

	Monoterapija (n = 789)	Derinio su gemcitabinu terapija (n = 421)	Derinio su karboplatina terapija (n = 514)
Infekcijos ir infestacijos			
<i>Dažnas:</i>	Infekcija, šlapimo takų infekcija, folikulitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, kandidozė, sinusitas	Sepsis, pneumonija, burnos kandidozė	Pneumonija, bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija
<i>Nedažnas:</i>	Sepsis ¹ , neutropeninis sepsis ¹ , pneumonija, burnos kandidozė, nazofaringitas, celiulitas, paprastoji pūslelinė, virusinė infekcija, juostinė pūslelinė, grybelinė infekcija, kateterio sukelta infekcija, injekcijos vietos infekcija		Sepsis, burnos kandidozė
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			
<i>Nedažnas:</i>	Naviko nekrozė, metastazių sukeltas skausmas		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
<i>Labai dažnas:</i>	Kaulų čiulpų veiklos slopinimas, neutropenija,	Neutropenija, trombocitopenija, anemija	Neutropenija ³ , trombocitopenija ³ ,

	Monoterapija (n = 789)	Derinio su gemcitabinu terapija (n = 421)	Derinio su karboplatina terapija (n = 514)
	trombocitopenija, anemija, leukopenija, limfopenija		anemija ³ , leukopenija ³
<i>Dažnas:</i>	Febrili neutropenija	Pancitopenija	Febrili neutropenija, limfopenija
<i>Nedažnas:</i>		Trombozinė trombocitopeninė purpura	Pancitopenija
<i>Retas:</i>	Pancitopenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			
<i>Nedažnas:</i>	Padidėjęs jautrumas		Padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui, padidėjęs jautrumas
<i>Retas:</i>	Labai padidėjęs jautrumas ¹		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
<i>Labai dažnas:</i>	Anoreksija	Dehidracija, apetito sumažėjimas, hipokalemija	Apetito sumažėjimas
<i>Dažnas:</i>	Dehidracija, apetito sumažėjimas, hipokalemija		Dehidracija
<i>Nedažnas:</i>	Hipofosfatemija, skysčių susilaikymas organizme, hipalbuminemija, polidipsija, hiperglikemija, hipokalcemija, hipoglikemija, hiponatremija		
<i>Nežinomas:</i>	Naviko lizės sindromas ¹		
Psichikos sutrikimai			
<i>Labai dažnas:</i>		Depresija, nemiga	
<i>Dažnas:</i>	Depresija, nemiga, nerimas	Nerimas	Nemiga
<i>Nedažnas:</i>	Neramumas		
Nervų sistemos sutrikimai			
<i>Labai dažnas:</i>	Periferinė neuropatija, neuropatija, hipoestezija, parestezija	Periferinė neuropatija, svaigulys, galvos skausmas, disgeuzija	Periferinė neuropatija
<i>Dažnas:</i>	Periferinė sensorinė neuropatija, svaigulys, periferinė motorinė neuropatija, ataksija, galvos skausmas, jutiminiai sutrikimai, mieguistumas, disgeuzija		Svaigulys, galvos skausmas, disgeuzija
<i>Nedažnas:</i>	Polineuropatija, arefleksija, sinkopė, ortostatinis svaigulys, diskinezija, hiporefleksija, neuralgija, neuropatinis skausmas, drebulys, jutimų praradimas	VII-ojo nervo paralyžius	
<i>Nežinomas:</i>	Daugybinis kranialinio nervo paralyžius ¹		

	Monoterapija (n = 789)	Derinio su gemcitabinu terapija (n = 421)	Derinio su karboplatina terapija (n = 514)
Akių sutrikimai			
<i>Dažnas:</i>	Regėjimo miglotumas, padidėjęs ašarojimas, akių sausėjimas, sausasis keratokonjunktyvitas, madarozė	Padidėjęs ašarojimas	Regėjimo miglotumas
<i>Nedažnas:</i>	Regėjimo aštrumo pablogėjimas, sutrikusi rega, akių dirginimas, akių skausmas, konjunktyvitas, regėjimo sutrikimai, akių niežėjimas, keratitas	Cistinė geltonosios dėmės edema	
<i>Retas:</i>	Cistinė geltonosios dėmės edema ¹		
Ausų ir labirintų sutrikimai			
<i>Dažnas:</i>	Vertigo tipo galvos svaigimas		
<i>Nedažnas:</i>	Spengimas ausyse, ausies skausmas		
Širdies sutrikimai			
<i>Dažnas:</i>	Aritmija, tachikardija, supraventrikulinė tachikardija	Stazinis širdies nepakankamumas, tachikardija	
<i>Retas:</i>	Širdies sustojimas, stazinis širdies nepakankamumas, kairiojo skilvelio disfunkcija, atrioventrikulinė blokada ¹ , bradikardija		
Kraujagyslių sutrikimai			
<i>Dažnas:</i>	Hipertenzija, limfoedema, paraudimas, karščio pylimas	Hipotenzija, hipertenzija	Hipotenzija, hipertenzija
<i>Nedažnas:</i>	Hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, galūnių šaltumas	Paraudimas	Paraudimas
<i>Retas:</i>	Trombozė		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
<i>Labai dažnas:</i>		Dispėja, kraujavimas iš nosies, kosulys	Dispėja
<i>Dažnas:</i>	Intersticinis pneumonitas ² , dispėja, kraujavimas iš nosies, ryklės ir gerklų skausmas, kosulys, rinitas, rinorėja	Pneumonitas, nosies užburkimas	Atsikosėjimas krauju, kraujavimas iš nosies, kosulys
<i>Nedažnas:</i>	Plaučių embolai, plaučių tromboembolija, skystis pleuros ertmėje, fizinio krūvio sukelta dispėja, prienosiniu ančių gleivinės paburkimas, kvėpavimo garso nusilpimas, produktyvus kosulys, alerginis rinitas, užkimimas, nosies užburkimas, nosies sausumas, švokščiantis alsavimas	Gerklės sausumas, nosies sausumas	Pneumonitas
<i>Nežinomas:</i>	Balso stygų paralyžius ¹		

	Monoterapija (n = 789)	Derinio su gemcitabinu terapija (n = 421)	Derinio su karboplatina terapija (n = 514)
Virškinimo trakto sutrikimai			
<i>Labai dažnas:</i>	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, stomatitas	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, viršutinės pilvo srities skausmas	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas
<i>Dažnas:</i>	Gastroezofaginio reflukso liga, dispepsija, pilvo skausmas, vidurių pūtimas, viršutinės pilvo srities skausmas, burnos hiposteziacija	Žarnyno nepraeinamumas, kolitas, stomatitas, burnos sausumas	Stomatitas, dispepsija, disfagija, pilvo skausmas
<i>Nedažnas:</i>	Kraujavimas iš tiesiosios žarnos, disfagija, gausus dujų išėjimas, liežuvio skausmas, burnos sausumas, dantenų skausmas, laisvi viduriai, ezofagitas, apatinės pilvo srities skausmas, burnos gleivinės išopėjimas, skausmas burnoje		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
<i>Dažnas:</i>		Cholangitas	Hiperbilirubinemija
<i>Nedažnas:</i>	Hepatomegalija		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
<i>Labai dažnas:</i>	Alopecija, bėrimas	Alopecija, bėrimas	Alopecija, bėrimas
<i>Dažnas:</i>	Niežėjimas, odos sausumas, nagų sutrikimai, eritema, nagų pigmentacija ir (arba) spalvos pokyčiai, padidėjusi odos pigmentacija, onicholizė, nagų pakitimai	Niežėjimas, odos sausumas, nagų sutrikimai	Niežėjimas, nagų sutrikimai
<i>Nedažnas:</i>	Jautrumo šviesai reakcija, urtikarija, odos skausmas, bendras niežulys, niežintis bėrimas, odos sutrikimas, pigmentacijos sutrikimas, hiperhidrozė, onichomadezė, eriteminis bėrimas, generalizuotas bėrimas, dermatitas, naktinis prakaitavimas, makulopapulinis bėrimas, vitiligas, hipotrichozė, nagų guolio skausmingumas, nagų diskomfortas, bėrimas dėmėmis, bėrimas papulėmis, odos pažeidimas, veido paburkimas		Odos lupimasis, alerginis dermatitas, dilgėlinė
<i>Labai retas:</i>	Stivenso–Džonsono sindromas ¹ , toksinė epidermio nekrolizė ¹		

	Monoterapija (n = 789)	Derinio su gemcitabinu terapija (n = 421)	Derinio su karboplatina terapija (n = 514)
<i>Nežinomas:</i>	Delnų ir padų eritrodizesteizijos sindromas ^{1,4} , skleroderma ¹		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
<i>Labai dažnas:</i>	Artralgija, mialgija	Artralgija, mialgija, skausmas galūnėse	Artralgija, mialgija
<i>Dažnas:</i>	Nugaros skausmas, skausmas galūnėse, kaulų maudimas, mėšlungis, galūnių skausmas	Raumenų silpnumas, kaulų maudimas	Nugaros skausmas, skausmas galūnėse, skeleto ir raumenų skausmas
<i>Nedažnas:</i>	Krūtinės ląstos skausmas, raumenų silpnumas, kaklo skausmas, skausmas kirkšnių srityje, mėšlungis, raumenų ir kaulų skausmas, skausmas pilvo šone, galūnių diskomfortas, raumenų silpnumas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
<i>Dažnas:</i>		Ūminis inkstų nepakankamumas	
<i>Nedažnas:</i>	Hematurija, dizurija, poliakiurija, nikturija, poliurija, šlapimo nelaikymas	Hemolizinis ureminis sindromas	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			
<i>Nedažnas:</i>	Krūčių skausmas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
<i>Labai dažnas:</i>	Nuovargis, astenija, pireksija	Nuovargis, astenija, pireksija, periferinė edema, šaltkrėtis	Nuovargis, astenija, periferinė edema
<i>Dažnas:</i>	Negalavimas, letargija, silpnumas, periferinė edema, gleivinės uždegimas, skausmas, stingulys, edema, pablogėjusi funkcinė būklė, skausmas krūtinės srityje, į gripą panašūs simptomai, hiperpireksija (smarkus karščiavimas)	Reakcijos infuzijos vietoje	Karščiavimas, krūtinės skausmas
<i>Nedažnas:</i>	Diskomfortas krūtinės srityje, eisenos sutrikimai, patinimas, injekcijos vietos reakcijos		Gleivinės uždegimas, ekstravazacija infuzijos vietoje, uždegimas infuzijos vietoje, išbėrimas infuzijos vietoje
<i>Retas:</i>	Ekstravazacija		

	Monoterapija (n = 789)	Derinio su gemcitabinu terapija (n = 421)	Derinio su karboplatina terapija (n = 514)
Tyrimai			
<i>Labai dažnas:</i>		Sumažėjęs svoris, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	
<i>Dažnas:</i>	Svorio sumažėjimas, alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, hematokrito rodiklio sumažėjimas, eritrocitų skaičiaus sumažėjimas, kūno temperatūros pakilimas, gama glutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas, šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	Sumažėjęs svoris, padidėjęs alanininės aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje,
<i>Nedažnas:</i>	Kraujospūdžio padidėjimas, svorio padidėjimas, laktatdehidrogenazės aktyvumo kraujyje padidėjimas, kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas, gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas, fosforo kiekio kraujyje padidėjimas, kalio kiekio kraujyje sumažėjimas, bilirubino kiekio padidėjimas		
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			
<i>Nedažnas:</i>	Kontūzija		
<i>Retas:</i>	Spindulinio gydymo sukeltų reakcijų atsinaujinimo fenomenas, spindulinio gydymo sukeltas pneumonitas		

¹ Kaip nustatyta stebėjimo laikotarpiu po žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių pateikimo į rinką.

² Pneumonito dažnis apskaičiuotas naudojant jungtinius duomenis apie 1 310 pacientų, klinikinių tyrimų metu vartojusių vien žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodaleles krūties vėžio ir kitoms indikacijoms.

³ Remiantis laboratorinių duomenų vertinimais: didžiausias mielosupresijos laipsnis (gydyta populiacija).

⁴ Kai kuriems pacientams, anksčiau vartojusiems kapecitabiną.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Šiame skyriuje išvardytos dažniausios ir svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis.

Nepageidaujamos reakcijos buvo vertinamos 229 išplitusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams, kuriems kartą kas tris savaites buvo skiriama 260 mg/m² žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių III fazės pagrindinio klinikinio tyrimo metu (žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių monoterapija).

Nepageidaujamos reakcijos buvo vertinamos 421 metastazavusiu kasos vėžiu sergančiam pacientui, gydytam žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis kartu su gemcitabinu (125 mg/m² žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių kartu su gemcitabinu skiriant 1 000 mg/m² 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją kiekvieno 28- dienų ciklo), ir 402 pacientams, gydytiems vien gemcitabinu, kuriems buvo taikomas pirmaeilis sisteminis metastazavusios kasos adenokarcinomos gydymas (žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės / gemcitabinas).

Nepageidaujamos reakcijos buvo vertinamos 514 nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu sergantiems pacientams, gydomiems žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis kartu su karboplatina (100 mg/m² žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių skiriant 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją kiekvieno 21 dienos ciklo dieną ir karboplatina skiriant 1-ąją kiekvieno ciklo dieną), III fazės atsitiktinių imčių, kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu (žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės / karboplatina). Paciento praneštas toksinis poveikis buvo vertinamas naudojant Funkcinio vėžio gydymo vertinimo (angl. *Functional Assessment of Cancer Therapy*, FACT) – taksanų klausimyno 4 poskales. Naudojant kartotinę išsamią analizę, 3 iš 4 poskalių (periferinės neuropatijos, skausmingų plauštų / pėdų ir klausos) rezultatai buvo palankūs žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis ir karboplatinai ($p \leq 0,002$). Kitos poskalės (edemos) rezultatai skirtumų tarp gydymo grupių neparodė.

Infekcijos ir infestacijos

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės ir gemcitabinas

Sepsis nustatytas 5 % pacientų, kuriems buvo arba nebuvo diagnozuota neutropenija ir kurie vartojo žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodaleles kartu su gemcitabinu atliekant kasos adenokarcinomos klinikinį tyrimą. Iš 22 sepsio atvejų, nustatytų pacientams, gydomiems žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis kartu su gemcitabinu, 5 atvejai baigėsi mirtimi. Kaip svarbūs prisidedantys veiksniai nustatytos komplikacijos dėl gretutinio kasos vėžio, ypač tulžies latakų nepraeinamumas arba tulžies stento buvimas. Jei pacientas pradeda karščiuoti (nepriklausomai nuo neutrofilų skaičiaus), pradėkite gydymą plataus spektro antibiotikais. Esant febriliai neutropenijai, reikia nutraukti žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ir gemcitabino vartojimą, kol praeis karščiavimas ir ANS bus $\geq 1\,500$ ląstelių/mm³, tada tęsti gydymą sumažintomis dozėmis (žr. 4.2 skyrių).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių monoterapija sergant metastazavusiu krūties vėžiu

Metastazavusiu krūties vėžiu sergančioms pacientėms neutropenija buvo ryškiausia reikšminga hematologinė toksinio poveikio reakcija (nustatyta 79 % pacientų); ji buvo greitai išgydyta ir priklausė nuo dozės, leukopenija buvo nustatyta 71 % pacientų. 4 sunkumo laipsnio neutropenija (< 500 ląstelių/mm³) pasireiškė 9 % pacientų, gydomų žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis. Febrili neutropenija pasireiškė keturiems žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis gydomiems pacientams. Anemija (Hb < 10 g/dl) buvo nustatyta 46 % žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis gydomų pacientų, tarp jų trys atvejai buvo sunkūs (Hb < 8 g/dl). Limfopenija buvo nustatyta 45 % pacientų.

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės ir gemcitabinas

7 lentelėje nurodytas laboratoriniais tyrimais aptiktų hematologinių pakitimų dažnis ir sunkumas pacientams, gydytiems žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis kartu su gemcitabinu arba vien gemcitabinu.

7 lentelė. Kasos adenokarcinomos tyrimo metu laboratoriniais tyrimais aptikti hematologiniai pakitimai

	Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės (125 mg/m ²) / gemcitabinas		Gemcitabinas	
	1-4 laipsnis (%)	3-4 laipsnis (%)	1-4 laipsnis (%)	3-4 laipsnis (%)
Anemija ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenija ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocitopenija ^{b,c}	74	13	70	9

^a Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis /gemcitabinu gydytoje grupėje vertinti 405 pacientai

^b gemcitabinu gydytoje grupėje vertinti 388 pacientai

^c Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis /gemcitabinu gydytoje grupėje vertinti 404 pacientai

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės ir karboplatina

Anemija ir trombocitopenija dažniau nustatyta žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ir karboplatinai nei Taxol ir karboplatinai grupėje (atitinkamai 54 % palyginus su 28 % ir 45 % palyginus su 27 %).

Nervų sistemos sutrikimai

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių monoterapija sergant metastazavusiu krūties vėžiu

Neurotoksinio poveikio žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis gydomiems pacientams dažnumas ir sunkumas daugiausiai priklausė nuo dozės. Periferinė neuropatija (daugiausia 1 ir 2 sunkumo laipsnio sensorinė neuropatija) pasireiškė 68 % žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis gydomų pacientų, iš jų 10 % buvo nustatytas 3 sunkumo laipsnis, 4 sunkumo laipsnio atvejų nenustatyta.

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės ir gemcitabinas

Pacientams, gydytiems žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis kartu su gemcitabinu, laiko iki 3 sunkumo laipsnio periferinės neuropatijos pirmojo pasireiškimo mediana buvo 140 dienų. Laiko iki pagerėjimo mažiausiai 1 sunkumo laipsniu mediana buvo 21 diena, laiko iki periferinės neuropatijos pagerėjimo nuo 3 sunkumo laipsnio iki 0 ar 1 sunkumo laipsnio mediana buvo 29 dienos. Iš pacientų, kuriems gydymas buvo nutrauktas dėl periferinės neuropatijos, 44 % (31 iš 70 pacientų) galėjo tęsti gydymą žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių sumažinta doze. Nė vienam pacientui, gydytam žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis kartu su gemcitabinu, nebuvo diagnozuota 4 sunkumo laipsnio periferinė neuropatija.

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės ir karboplatina

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis ir karboplatina gydomiems nesmulkiaūstelinio plaučių vėžio sergantiems pacientams laiko mediana iki pirmojo 3 sunkumo laipsnio su gydymu susijusios periferinės neuropatijos pasireiškimo buvo 121 diena, laiko mediana iki su gydymu susijusios periferinės neuropatijos pagerėjimo nuo 3 sunkumo laipsnio iki 1 sunkumo laipsnio buvo 38 dienos. Nė vienam žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės ir karboplatiną vartojusiam pacientui nepasireiškė 4 laipsnio periferinė neuropatija.

Akių sutrikimai

Stebėjimo laikotarpiu po pateikimo į rinką gydymo žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis metu nustatyti reti dėl cistinės geltonosios dėmės edemos sumažėjusio regėjimo aštrumo atvejai (žr. 4.4 skyrių).

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės ir gemcitabinas

Pneumonitas nustatytas 4 % pacientų, vartojusių žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodaleles kartu su gemcitabinu. 2 iš 17 pneumonito atvejų, nustatytų pacientams, gydytiems žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis kartu su gemcitabinu, baigėsi mirtimi. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia pneumonito požymiai ir simptomai. Atmetus galimybę, kad ligą sukėlė infekcija ir diagnozavus pneumonitą, reikia nutraukti gydymą žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis ir gemcitabinu bei nedelsiant pradėti atitinkamą gydymą ir taikyti palaikomąsias priemones (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių monoterapija sergant metastazavusiu krūties vėžiu

Pykinimas pasireiškė 29 % pacientų, o viduriavimas – 25 % pacientų.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių monoterapija sergant metastazavusiu krūties vėžiu

Nuplikimas buvo nustatytas > 80 % pacientų, gydytų žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis. Dauguma nuplikimo reiškinių pasireiškė praėjus mažiau nei mėnesiui nuo gydymo

žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis pradžios. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškia nuplikimas, tikėtinas sunkus, $\geq 50\%$ plaukų slinkimas.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių monoterapija sergant metastazavusiu krūties vėžiu

Artralgija pasireiškė 32 % žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis gydytų pacientų ir 6 % atvejų buvo sunkios formos. Mialgija pasireiškė 24 % žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis gydytų pacientų ir 7 % atvejų buvo sunkios formos. Simptomai paprastai buvo laikini, daugiausia pasireiškė trijų parų laikotarpiu po žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių infuzijos ir išnyko per savaitę.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių monoterapija sergant metastazavusiu krūties vėžiu

Astenija ir (arba) nuovargis buvo nustatytas 40 % pacientų.

Vaikų populiacija

Tyrime dalyvavo 106 pacientai, iš kurių 104 buvo vaikai nuo 6 mėnesių iki 18 metų amžiaus (žr. 5.1 skyriuje). Kiekvienam pacientui pasireiškė mažiausiai 1 nepageidaujama reakcija. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija, anemija, leukopenija ir pireksija. Sunkios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios daugiau kaip 2 pacientams buvo pireksija, nugaros skausmai, periferinė edema ir vėmimas. Naujų saugumo signalų ribotam vaikų, gydytų žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis, skaičiui neidentifikuota. Saugumo profilis panašus į suaugusiųjų populiacijos.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Priešnuodžio perdozavus paklitakselio nežinoma. Vaistinio preparato perdozavus, pacientą būtina atidžiai prižiūrėti. Dėmesį reikia sutelkti į svarbiausių tikėtinų toksinio poveikio reakcijų, būtent kaulų čiulpų slopinimo, mukozito ir periferinės neuropatijos, gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistiniai preparatai, augaliniai alkaloidai ir kiti natūralūs vaistiniai preparatai, taksanai, ATC kodas – L01CD01

Veikimo mechanizmas

Paklitakselis yra mikrovamzdelių inhibitorius, kuris skatina mikrovamzdelių susidarymą iš tubulino dimerų ir stabilizuoja mikrovamzdelius neleisdamas jiems depolimerizuotis. Šis stabilumas sąlygoja normalios dina reorganizacijos, būtinos ląstelių interfazei ir funkcijomsmitozei funkcijoms, slopinimą. Be to, paklitakselis stimuliuoja nenormalių mikrovamzdelių verpsčių, arba „ryšulėlių“, susidarymą ląstelės ciklo metu, o mitozės metu – daugybinių mikrovamzdelių žvaigždžių susidarymą.

Apexelsin sudėtyje yra žmogaus serumo albumino ir paklitakselio maždaug 130 nm dydžio nanodalelių, kuriose paklitakselis yra nekristalinės amorfinės būsenos. Suleidus vaistinio preparato į veną, nanodalelės greitai disocijuojasi į tirpius, maždaug 10 nm dydžio su albuminu sujungto paklitakselio kompleksus. Žinoma, kad albuminas dalyvauja kraujo plazmos komponentų transcitozės

proceso metu, be to, *in vitro* tyrimų metu nustatyta, kad albumino buvimas Apexelsin vaistiniame preparate stimuliuoja paklitakselio pernašą per endotelio ląsteles. Spėjama, kad šią sustiprintą transendotelinę kaveolinę pernašą sąlygoja gp-60 albumino receptoriai ir kad paklitakselis daugiau kaupiasi naviko srityje dėl albuminą sujungiančio baltymo rūgštinio cisteino prisotinto sekrecijos baltymo (SPARC).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Krūties vėžys

Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių vartojimas išplitusiam krūties vėžiui gydyti yra grindžiamas 106 pacientų tyrimo duomenimis, sukauptais dviejų atvirų vienos gydymo grupės klinikinių tyrimų metu, ir 454 pacientų, gydytų III fazės atsitiktinių imčių lyginamojo klinikinio tyrimo metu, duomenimis. Ši informacija pateikiama toliau.

Atviri vienos gydymo grupės klinikiniai tyrimai

Vieno tyrimo metu 30 minučių trukmės 175 mg/m² žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių infuzija buvo skiriama 43 pacientams, sergantiems išplitusiu krūties vėžiu. Antrojo tyrimo metu 63 pacientams, sergantiems išplitusiu krūties vėžiu, 30 minučių trukmės infuzijos būdu buvo skiriama 300 mg/m² dozė. Pacientai buvo gydomi be išankstinio medikamentinio gydymo steroidais ir be planuojamo G-KSF skyrimo. Gydymo kursai buvo skiriami su 3 savaičių pertrauka. Gydomojo atsako dažnis tarp visų pacientų buvo atitinkamai 39,5 % (95 % PI: 24,9 %–54,2 %) ir 47,6 % (95 % PI: 35,3 %–60,0 %). Laiko iki ligos progresavimo mediana buvo 5,3 mėnesio (175 mg/m²; 95 % PI: 4,6–6,2 mėnesio) ir 6,1 mėnesio (300 mg/m²; 95 % PI: 4,2–9,8 mėnesio).

Atsitiktinių imčių lyginamasis tyrimas

Šis daugiacentris tyrimas buvo atliktas dalyvaujant išplitusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams, kuriems kas 3 savaites buvo taikoma vieno preparato paklitakselio chemoterapija skiriant 3 valandų trukmės 175 mg/m² tirpiklių pagrindo paklitakselio infuzijas su premedikacija padidėjusiam jautrumui išvengti (n = 225) arba skiriant 30 minučių trukmės 260 mg/m² žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių infuzijas be premedikacijos (n = 229).

Ištraukimo į tyrimą metu šešiasdešimt keturių procentų pacientų funkcinė onkologinė būklė buvo pablogėjusi (1 arba 2 lygis pagal ECOG skalę), 79 % buvo nustatytos metastazės vidaus organuose, o 76 % metastazės buvo išplitusios į daugiau (>) kaip 3 vietas. Keturiolika procentų pacientų anksčiau nebuvo gydyti chemoterapija, 27 % buvo taikyta tik adjuvantinė chemoterapija, chemoterapija taikyta 40 % tik esant metastazių, o 19 % taikyta tiek išplitusiai ligai gydyti, tiek kaip adjuvantinė terapija. Penkiasdešimt devyniems procentams pacientų tiriamasis vaistinis preparatas buvo skiriamas kaip antros eilės arba tolesnė kaip antros eilės terapija. Septyniasdešimt septyni procentai pacientų anksčiau buvo vartoję antraciklinų grupės vaistinius preparatus.

Toliau pateikiami bendro atsako dažnio rezultatai, laiko iki ligos progresavimo, išgyvenamumo neprogresuojant ligai ir išgyvenamumo rodikliai pacientams, kuriems buvo skiriama vėlesnė (> 1-oji) negu pirmos eilės terapija.

8 lentelė. Bendro gydymo veiksmingumo dažnio, laiko iki ligos progresavimo medianos ir išgyvenamumo ligai neprogresuojant rodikliai pagal tyrėjo įvertinimą

Veiksmingumo kintamieji	Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės (260 mg/m ²)	Tirpiklių pagrindo paklitakselis (175 mg/m ²)	p reikšmė
<i>Atsako dažnis [95 % PI] (%)</i>			
> 1-osios eilės terapija	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Laiko iki ligos progresavimo mediana [95 % PI] (savaitės)</i>			
> 1-osios eilės terapija	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Išgyvenamumo ligai neprogresuojant mediana [95 % PI] (savaitės)</i>			
> 1-osios eilės terapija	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Išgyvenamumas [95 % PI] (savaitės)</i>			
> 1-osios eilės terapija	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Šie rodikliai yra pagrįsti klinikinio tyrimo ataskaitos duomenimis: CA012-0 priedas, galutinis tekstas patvirtintas 2005 m. kovo 23 d.

^a Chi kvadratinis testas

^b Log-rank testas

Buvo įvertintas dviejų šimtų dvidešimt devynių pacientų, gydytų žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis randomizuoto, kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu, vartojimo saugumas. Paklitakselio neurotoksinis poveikis buvo vertinamas pagal pacientų, sergančių 3 sunkumo laipsnio periferine neuropatija, būklės pagerėjimą vienu sunkumo laipsniu bet kuriuo gydymo laikotarpio metu. Dėl bendro žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių toksinio poveikio natūrali periferinės neuropatijos eiga grįžtant į pradinę būklę po > 6 gydymo kursų nebuvo vertinama ir kol kas nenustatyta.

Kasos adenokarcinoma

Buvo atliktas daugiacentris, daugiatautis, atsitiktinių imčių atvirasis tyrimas, kuriame dalyvavo 861 pacientas, siekiant palyginti gydymą žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelėmis kartu su gemcitabinu ir vien gemcitabinu, taikant pirmaeilį gydymą pacientams, kuriems diagnozuota metastazavusi kasos adenokarcinoma. Pacientams (N = 431) intravenine infuzija per 30-40 minučių buvo suleidžiama 125 mg/m² žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių dozė, po to intravenine infuzija per 30-40 minučių buvo suleidžiama 1 000 mg/m² gemcitabino dozė 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją kiekvieno 28 dienų ciklo dienomis. Lyginamuoju preparatu gydytų tiriamųjų grupėje gydymas vien gemcitabinu buvo skiriamas pacientams (N = 430) taikant rekomenduojamas dozes ir gydymo režimą. Gydymas buvo skiriamas, iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Iš 431 paciento, kuriam diagnozuota kasos adenokarcinoma ir kuriam atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodaleles kartu su gemcitabinu, dauguma (93 %) buvo baltieji, 4 % buvo juodaodžiai ir 2 % buvo azijiečiai. Pagal Karnovskio indeksą 16 % pacientų funkcinė būklė įvertinta 100 balų; 42 % – 90 balų; 35 % – 80 balų; 7 % – 70 balų ir < 1 % pacientų – mažiau nei 70 balų. Pacientai, kuriems yra didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika, kuriems anksčiau pasireiškė periferinių arterijų liga ir (arba) jungiamojo audinio sutrikimai ir (arba) intersticinė plaučių liga, į šį tyrimą įtraukti nebuvo.

Pacientams skiriamo gydymo trukmės mediana buvo 3,9 mėnesio žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ir gemcitabino derinio grupėje bei 2,8 mėnesio gemcitabino grupėje. 32 % pacientų žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ir gemcitabino derinio grupėje, palyginti su 15 % pacientų gemcitabino grupėje, buvo gydomi 6 mėnesius arba ilgiau. Gydytai populiacijai santykinio gemcitabino dozės intensyvumo mediana buvo 75 % žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ir gemcitabino derinio grupėje bei 85 % gemcitabino grupėje. Santykinio žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių dozės intensyvumo mediana buvo 81 %.

Skiriamos kaupiamosios gemcitabino dozės mediana didesnė buvo žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ir gemcitabino derinio grupėje (11 400 mg/m²) nei gemcitabino grupėje (9 000 mg/m²).

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas (BI). Pagrindinės antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas ligai neprogresuojant (angl. *progression-free survival*, PFS) ir bendras atsako dažnis (angl. *overall response rate*, ORR), kurios buvo vertinamos atliekant nepriklausomą, centrinę, aklą radiologinę analizę pagal RECIST rekomendacijas (1.0 versiją).

9 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, gauti atliekant atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems diagnozuota kasos adenokarcinoma (ketinama gydyti populiacija)

	Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės (125 mg/m ²) / gemcitabinas (N = 431)	Gemcitabinas (N = 430)
Bendras išgyvenamumas		
Mirčių skaičius (%)	333 (77)	359 (83)
Bendro išgyvenamumo mediana, mėnesiai (95 % PI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
SR _{A+G/G} (95 % PI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P vertė ^b	< 0,0001	
Išgyvenamumo dažnis % (95 % PI) po		
1 metų	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
2 metų	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75-os procentilės bendras išgyvenamumas (mėnesiai)	14,8	11,4
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant		
Mirtis arba ligos progresavimas, n (%)	277 (64)	265 (62)
Išgyvenamumo ligai neprogresuojant mediana, mėnesiai (95 % PI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
SR _{A+G/G} (95 % PI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P vertė ^b	<0,0001	
Bendras atsako dažnis		
Patvirtintas visiškas ar dalinis atsakas, n (%)	99 (23)	31 (7)
95 % PI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G/pG} (95 % PI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P vertė (Chi kvadratinis testas)	< 0,0001	

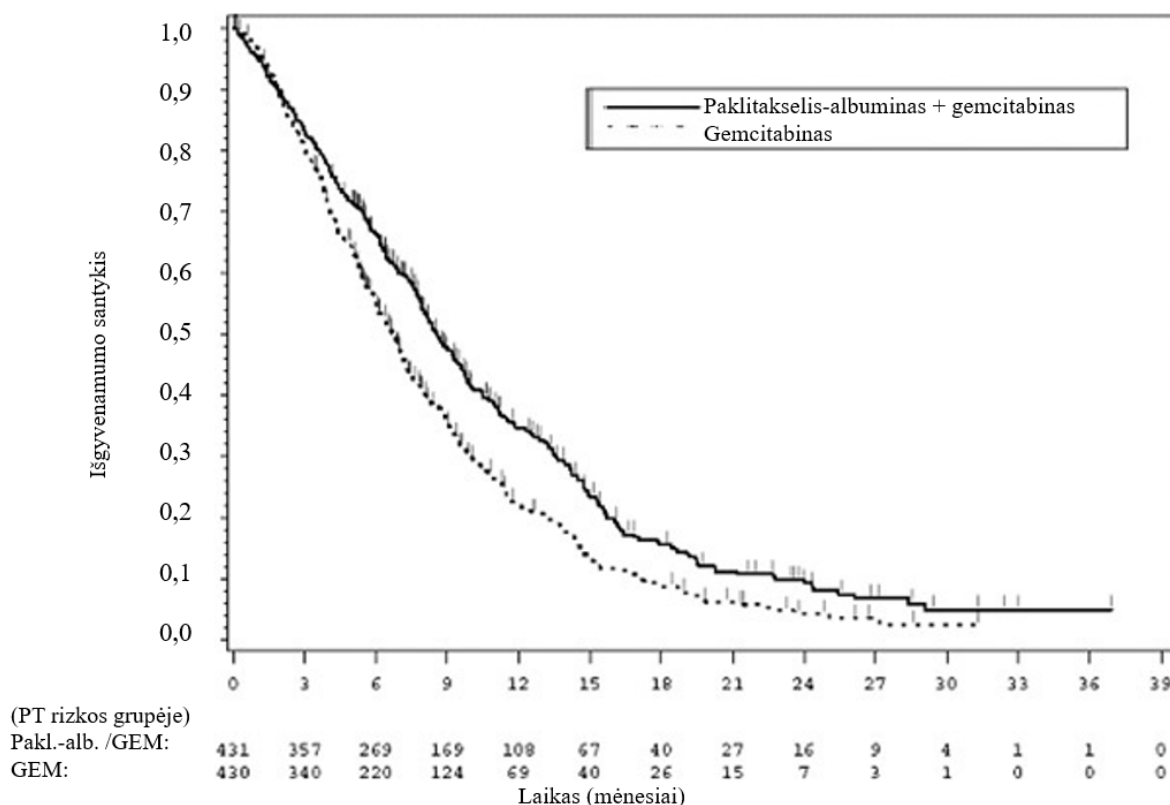
PI = patikimumo intervalas, SR_{A+G/G} = žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ir gemcitabino derinio / gemcitabino santykinė rizika, p_{A+G/pG} = žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ir gemcitabino derinio / gemcitabino atsako dažnio santykis

^a stratifikuotas Kokso proporcingosios rizikos modelis

^b stratifikuotas Log-rank testas, stratifikuotas pagal geografinį regioną (Šiaurės Amerika plg su kitais), Karnovskio funkcinės būklės indeksas (angl. *Karnofsky performance score*, KPS) (70-80 plg. su 90-100) ir kepenų metastazių buvimas („taip“ plg.s su „ne“).

Nustatytas statistškai reikšmingas BI pagerėjimas pacientams, gydytiems žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ir gemcitabino deriniu plg. su vien gemcitabinu: BI mediana padidėjo 1,8 mėnesio, mirties rizika sumažėjo iš viso 28 %, 1 metų išgyvenamumo dažnis padidėjo 59 %, 2 metų išgyvenamumo dažnis padidėjo 125 %.

1 pav. Bendro išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivė (ketinama gydyti populiacija)



Geresnis gydymo poveikis BI nustatytas žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ir gemcitabino derinio grupėje daugumoje iš anksto nurodytų pogrupių (įskaitant lytį, KPS, geografinį regioną, pirmonę kasos vėžio vietą, diagnozės stadiją, kepenų metastazių buvimą, peritoninės karcinomatозės buvimą, anksčiau atliktą *Whipple* procedūrą, tulžies stento buvimą pradinio įvertinimo metu, plaučių metastazių buvimą ir vietų su metastazėmis skaičių). ≥ 75 metų pacientams žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ir gemcitabino derinio bei gemcitabino grupėse išgyvenamumo santykinė rizika (SR) buvo 1,08 (95 % PI 0,653; 1,797). Pacientams, kurių pradinis CA 19-9 rodiklis buvo normalus, išgyvenamumo SR buvo 1,07 (95 % PI 0,692; 1,661).

Nustatytas statistiškai reikšmingas PFS pagerėjimas pacientams, gydytiems žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ir gemcitabino deriniu plg. su vien gemcitabinu: PFS mediana padidėjo 1,8 mėnesio.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Buvo atliktas daugiacentris, atsitiktinių imčių, atvirasis tyrimas, kuriame dalyvavo 1 052 IIIb/IV stadijos nesmulkialąstelinis plaučių vėžiu sergantys pacientai. Tyrimo metu buvo lyginamas žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių vartojimas kartu su karboplatina ir tirpiklio pagrindo paklitakselio vartojimas kartu su karboplatina pirmaeiliam pacientų, sergančių pažengusiu nesmulkialąstelinis plaučių vėžiu, gydymui. Daugiau nei 99 % pacientų funkcinė būklė buvo 0 arba 1 pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę. Pacientai, kuriems nustatyta jau esama ≥ 2 sunkumo laipsnio neuropatija arba turintiems sunkių medicininių rizikos veiksnių, susijusių su bet kuria iš pagrindinių organų sistemų, į tyrimą įtraukti nebuvo. Pacientams (N = 521) intravenine infuzija per 30 minučių buvo suleidžiama 100 mg/m² žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių dozė 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją kiekvieno 21 dienos ciklo dienomis be steroidų premedikacijos ir neskiriant profilaktiškai vartoti granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus. Nedelsiant po žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių vartojimo pabaigos 1-ąją kiekvieno 21 dienos ciklo dieną į veną buvo suleidžiama AUC = 6 mg•min/ml karboplatinės dozė. Pacientams (N = 531) intravenine infuzija per 3 valandas buvo suleidžiama 200 mg/m² tirpiklio pagrindo paklitakselio dozė su standartine premedikacija, po to nedelsiant suleidžiant į veną AUC = 6 mg•min/ml karboplatinės dozė. Kiekvienas vaistinis preparatas

buvo skiriamas kiekvieno 21 dienos ciklo 1-ąją dieną. Abiejose tyrimo grupėse gydymas buvo skiriamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Abiejose tyrimo grupėse pacientams buvo skiriama vidutiniškai 6 gydymo ciklai.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras atsako dažnis, apibrėžiamas kaip pacientų, kurie pasiekė objektyvų patvirtintą visišką atsaką arba dalinį atsaką, procentinė dalis, remiantis nepriklausoma, centrine, akla radiologine analize pagal RECIST rekomendacijas (1.0 versiją). Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių / karboplatinės grupės pacientams bendras atsako dažnis buvo reikšmingai didesnis nei kontrolinės grupės pacientams: 33 % palyginus su 25 %, $p = 0,005$ (10 lentelė). Nustatytas reikšmingas bendro atsako dažnio skirtumas žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių / karboplatinės grupėje, palyginti su kontroline grupe, pacientams, sergantiems žvyninių lastelių histologijos nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu ($N = 450$, 41 %, plg. 24 %, $p < 0,001$), tačiau šis skirtumas nesąlygojo IBP ar BI skirtumo. ORR skirtumo tarp gydymo grupių pacientams, kuriems yra ne žvyninių lastelių histologija, nenustatyta ($N = 602$, 26 %, plg. 25 %, $p = 0,808$).

10 lentelė. Bendras atsako dažnis atsitiktinių imčių nesmulkialąstelinio plaučių vėžio tyrimo metu (ketinama gydyti populiacija)

Veiksmingumo parametras	Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės (100 mg/m ² per savaitę) + karboplatina (N = 521)	Tirpiklio pagrindo paklitakselis (200 mg/m ² kas 3 savaites) + karboplatina (N = 531)
Bendras atsako dažnis (nepriklausoma analizė)		
Patvirtintas visiškas arba dalinis bendras atsakas, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95 % PI (%)	28,6, 36,7	21,2, 28,5
p_A/p_T (95,1 % PI)	1,313 (1,082, 1,593)	
P vertė	0,005	

PI = patikimumo intervalas; $SR_{A/T}$ = žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių / karboplatinės ir tirpiklio pagrindo paklitakselio/ karboplatinės santykinė rizika; p_A/p_T = žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių / karboplatinės ir tirpiklio pagrindo paklitakselio / karboplatinės atsako dažnio santykis.

^a P vertė paremta Chi kvadrato kriterijumi.

Statistiškai reikšmingų išgyvenamumo neprogresuojant ligai (pagal aklą radiologo įvertinimą) ir bendro išgyvenamumo rodiklių skirtumų tarp dviejų gydymo grupių nenustatyta. Buvo atlikta tolesnė ne mažesnio veiksmingumo analizė pagal PFS ir BI, iš anksto numatyta ne mažesnio veiksmingumo riba buvo 15 %. PFS ir BI atitiko ne mažesnio veiksmingumo kriterijų, susijusios santykinės rizikos viršutinė 95 % patikimumo intervalo riba buvo mažesnė nei 1,176 (11 lentelė).

11 lentelė. Išgyvenamumo ligai neprogresuojant ir bendro išgyvenamumo ne mažesnio veiksmingumo analizės atsitiktinių imčių nesmulkialąstelinio plaučių vėžio tyrimo metu (ketinama gydyti populiacija)

Veiksmingumo parametras	Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelės (100 mg/m ² per savaitę) + karboplatina (N = 521)	Tirpiklio pagrindo paklitakselis (200 mg/m ² kas 3 savaites) + karboplatina (N = 531)
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant^a (nepriklausoma analizė)		
Mirtis arba ligos progresavimas, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
PFS mediana (95 % PI) (mėnesiai)	6,8 (5,7, 7,7)	6,5 (5,7, 6,9)

SR _{A/T} (95 % PI)	0,949 (0,830, 1,086)	
Bendras išgyvenamumas		
Mirčių skaičius, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
BI mediana (95 % PI) (mėnesiai)	12,1 (10,8, 12,9)	11,2 (10,3, 12,6)
SR _{A/T} (95,1 % PI)	0,922 (0,797, 1,066)	

PI = patikimumo intervalas; SR_{A/T} = žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių / karboplatinės ir tirpiklio pagrindo paklitakselio/ karboplatinės santykinė rizika; p_A/p_T = žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių / karboplatinės ir tirpiklio pagrindo paklitakselio / karboplatinės atsako dažnio santykis.

^a Pagal EMA metodologines rekomendacijas dėl PFS vertinamosios baigties, trūkstanti stebėjimai arba tolesnio naujo gydymo pradžia cenzūravimui nebuvo naudojami.

Vaikų populiacija

Saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti (žr. 4.2 skyriuje).

ABI-007-PST-001 1/2 fazės daugiacentris, atviras dozės nustatymo tyrimas, skirtas įvertinti vaikams pacientams kas savaitę skiriamų žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių saugumą, toleravimą ir preliminarų veiksmingumą, gydant recidyvinius ar gydymui atsparius solidinius navikus. Iš viso tyrime dalyvavo 106 pacientai nuo 6 mėnesių iki 24 metų amžiaus.

Tyrimo 1 fazės dalyje iš viso dalyvavo 64 pacientai nuo 6 mėnesių iki 18 metų amžiaus ir buvo nustatyta, kad maksimali toleruojama dozė (MTD) yra 240 mg/m², vartojama atliekant 30 minučių trukmės infuziją į veną kiekvieno 28 dienų ciklo 1-ą, 8-ą ir 15-ą dienomis.

Tyrimo 2 fazės dalyje iš viso dalyvavo 42 pacientai nuo 6 mėnesių iki 24 metų amžiaus, sergantys recidyvine arba gydymui atsparia Ervingo (Erwing) sarkoma, neuroblastoma arba raudoniosios sarkomos. Taikytas Simono dviejų pakopų minimumo ir maksimumo metodas, siekiant įvertinti poveikį navikui pagal bendrą atsako greitį (ORR). Iš 42 pacientų 1 pacientas buvo < 2, 27 buvo ≥ 2 iki < 12, 12 buvo ≥ 12 iki < 18 ir 2 suaugę pacientai buvo ≥ 18 iki 24 metų amžiaus.

Pacientai vidutiniškai buvo gydomi 2 ciklus MTD. 1 etape iš 41 paciento, tinkamo vertinti efektyvumą, 1 raudoniosios sarkomos grupės (N = 14) pacientui buvo patvirtintas dalinis atsakas (angl. *partial response*, PR), todėl ORR buvo 7,1 % (95 % PI: 0,2, 33,9). Nei Ervingo sarkomos grupėje (N = 13), nei neuroblastomos grupėje (N = 14) patvirtinto visiško atsako (angl. *complete response*, CR) ar PR nenustatyta. Nė viena iš tyrimo krypčių 2 etape nebuvo tęsiama, nes nebuvo patenkintas protokole nurodytas reikalavimas, kad ≥ 2 pacientams būtų patvirtintas atsakas.

Vidutinis bendras išgyvenamumas, įskaitant 1 metus po gydymo atitinkamai buvo 32, 1 savaitė (95 % CI: 21,4, 72,9), 32 savaitės (95 % CI: 12, nenustatyta) ir 19,6 savaitės (95 % CI: 4, 25,7) Ervingo sarkomos, neuroblastomos ir raudoniosios sarkomos grupėse.

Bendras vaikų žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių saugumo profilis atitiko žinomą suaugusiųjų žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių saugumo profilį (žr. 4.8 skyriuje). Remiantis šiais rezultatais padaryta išvada, kad vien vartojant žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodaleles reikšmingo klinikinio aktyvumo ir teigiamos įtakos išgyvenamumui nėra ir neužtikrinamas tolesnis plėtojimas vaikų populiacijoje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendros paklitakselio koncentracijos po 30 ir 180 minučių trukmės žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių 80–375 mg/m² dozių infuzijų farmakokinetika buvo nustatyta klinikinių tyrimų metu. Skyrus 80–300 mg/m² dozes, paklitakselio koncentracijos kreivė (AUC) didėjo linijiniu būdu nuo 2 653 iki 16 736 ng.val./ml.

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys pažengusių stadijų solidiniais navikais, paklitakselio farmakokinetinės savybės į veną per 30 minučių suleidus 260 mg/m² žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių infuziją buvo palygintos su rodikliais, nustatytais po 175 mg/m² tirpiklių pagrindo paklitakselio infuzijos, trukusios 3 valandas. Remiantis bendrąja farmakokinetikos analize, po žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių infuzijos

paklitakselio klirensas plazmoje buvo didesnis (43 %) negu po kartu su tirpikliais vartojamo paklitakselio injekcijos, o jo pasiskirstymo tūris taip pat buvo didesnis (53 %). Skirtumų tarp galutinių pusinės eliminacijos periodų nebuvo.

Atliekant kartotinių dozių tyrimus, kuriuose dalyvavo 12 pacientų, kuriems patvirtintomis dozėmis į veną buvo leidžiama žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių 260 mg/m², AUC kintamumas tarp pacientų buvo 19 % (intervalas = 3,21 %–37,70 %). Duomenų apie paklitakselio kaupimąsi taikant kelis gydymo kursus nėra.

Pasiskirstymas

Suleidus žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių pacientams su solidiniais navikais, paklitakselis tolygiai pasiskirsto kraujo ląstelėse bei plazmoje ir gerai jungiasi su plazmos baltymais (94 %).

Paklitakselio jungimasis su baltymais po žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių infuzijos buvo įvertintas ultrafiltracijos būdu, atliekant paciento lyginamąjį tyrimą. Laisvojo paklitakselio frakcija buvo daug didesnė vartojant žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodaleles (6,2 %) nei tirpiklio pagrindo paklitakselį (2,3 %). Tai sąlygojo daug didesnę neprisijungusio paklitakselio ekspoziciją vartojant žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodaleles nei tirpiklio pagrindo paklitakselį, nors bendra ekspozicija buvo panaši. Galbūt taip yra dėl to, kad paklitakselis nesikaupė Cremophor EL micelėse, priešingai nei tirpiklio pagrindo paklitakselis.

Literatūros šaltinių duomenimis, *in vitro* tyrimų metu tiriant jungimąsi prie žmogaus serumo baltymų, (paklitakselio koncentracijos svyravo nuo 0,1 µg/ml iki 50 µg/ml) nustatyta, kad cimetidino, ranitidino, deksametasono ar difenhidramino vartojimas paklitakselio jungimuisi su baltymais poveikio neturėjo.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, bendras pasiskirstymo tūris yra maždaug 1 741 l; didelis pasiskirstymo tūris rodo platų pasiskirstymą ne kraujagyslių sistemoje ir (arba) paklitakselio jungimąsi prie audinių.

Biotransformacija ir eliminacija

Literatūros šaltinių duomenimis, *in vitro* tyrimų, atliktų tiriant žmogaus kepenų mikrosomas ir audinių pjūvius, rezultatai rodo, kad paklitakselis daugiausia metabolizuojamas į 6α-hidroksipaklitakselį ir du nereikšmingus metabolitus 3'-p-hidroksipaklitakselį ir 6α-3'-p-dihidroksipaklitakselį. Šių hidroksilintų metabolitų susidarymą, atitinkamai, katalizuoja CYP2C8, CYP3A4 bei CYP2C8 ir CYP3A4 izofermentai.

Pacientams, sergančioms išplitusiu krūties vėžiu, skyrus 30 minučių trukmės 260 mg/m² žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių infuziją, vidutinė bendra nepakitusios veikliosios medžiagos išsiskyrimo į šlapimą vertė sudarė 4 % nuo visos suleistos dozės, kur mažiau kaip 1 % teko metabolitams 6α-hidroksipaklitakseliui ir 3'-p-hidroksipaklitakseliui; tai byloja didžiosios dalies pasišalinimą iš organizmo ne per inkstus. Pagrindiniai paklitakselio pašalinimo būdai yra metabolizmas per kepenis ir išsiskyrimas su tulžimi.

Vartojant klinikinę 80-300 mg/m² dozę, vidutinis paklitakselio klirensas kraujo plazmoje yra 13-30 l/h/m², vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas yra 13-27 valandos.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų veiklos sutrikimo poveikis populiacijos žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių farmakokinetikai ištirta pacientams, kuriems nustatyti pažengusių stadijų solidiniai navikai. Į šią analizę buvo įtraukti pacientai, kurių kepenų veikla buvo normali (n = 130), ir pacientai, kuriems nustatytas jau esamas lengvas (n = 8), vidutinio sunkumo (n = 7) arba sunkus (n = 5) kepenų veiklos sutrikimas (pagal Nacionalinio vėžio instituto (angl. *National Cancer Institute*, NVI) Organų disfunkcijos darbinės grupės kriterijus). Rezultatai rodo, kad lengvas kepenų veiklos sutrikimas (bendras bilirubino kiekis nuo > 1 iki ≤ 1,5 karto viršija VNR) kliniškai svarbaus poveikio paklitakselio farmakokinetikai neturi. Pacientai, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo (bendras bilirubino kiekis nuo > 1,5 iki ≤ 3 kartų viršija VNR) arba sunkus (bendras bilirubino kiekis nuo > 3

iki ≤ 5 kartų viršija VNR) kepenų veiklos sutrikimas, 22-26 % sumažėjo didžiausias paklitakselio eliminacijos greitis ir maždaug 20 % padidėjo vidutinė paklitakselio AUC, palyginti su pacientais, kurių kepenų veikla buvo normali. Kepenų veiklos sutrikimas vidutinei paklitakselio $C_{\max}$ poveikio neturi. Taip pat paklitakselio eliminacijai būdinga atvirkštinė koreliacija su bendru bilirubino kiekiu ir teigiama koreliacija su albumino kiekiu kraujyje.

Farmakokinetikos / farmakodinamikos modeliavimas rodo, kad pakoregavus žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių ekspoziciją, koreliacijos tarp kepenų veiklos sutrikimo (kaip rodo pradinis albumino arba bendras bilirubino kiekis) ir neutropenijos nėra.

Pacientų, kurių bendras bilirubino kiekis > 5 kartus viršija VNR, arba pacientų, sergančių metastazine kasos adenokarcinoma (žr. 4.2 skyrių), farmakokinetikos duomenų nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija

Į populiacijos farmakokinetikos analizę buvo įtraukti pacientai, kurių inkstų veikla buvo normali ($n = 65$), ir pacientai, kuriems nustatytas jau esamas lengvas ($n = 61$), vidutinio sunkumo ($n = 23$) arba sunkus ($n = 1$) inkstų veiklos sutrikimas (pagal 2010 m. JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) rekomendacijų projekto kriterijus). Lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas (nuo ≥ 30 iki < 90 ml/min. kreatinino klirensas) kliniškai reikšmingo poveikio didžiausiam paklitakselio eliminacijos greičiui ir sistemei ekspozicijai (AUC ir $C_{\max}$) neturi.

Pacientų, kuriems nustatytas sunkus inkstų veiklos sutrikimas, farmakokinetikos duomenų nepakanka, pacientų, sergančių paskutinės stadijos inkstų liga, farmakokinetikos duomenų nėra.

Senyvi pacientai

Į populiacijos žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių farmakokinetikos analizę buvo įtraukti pacientai nuo 24 iki 85 metų, jos rodo, kad amžius reikšmingo poveikio didžiausiam paklitakselio eliminacijos greičiui ir sistemei ekspozicijai (AUC ir $C_{\max}$) neturi.

Farmakokinetikos / farmakodinamikos modeliavimas naudojant 125 pacientų, kuriems nustatyti pažengusių stadijų solidiniai navikai, duomenis, rodo, kad ≥ 65 metų pacientams gali dažniau pasireikšti neutropenija pirmojo gydymo ciklo metu, nors amžius neturi įtakos paklitakselio ekspozicijai plazmoje.

Vaikų populiacija

Paklitakselio farmakokinetika praėjus 30 minučių po suleidimo į veną, kai dozė buvo nuo 120 mg/m^2 iki 270 mg/m^2 , buvo nustatyta 64 pacientams (nuo 2 iki ≤ 18 metų), atliekant 1 fazės arba 1/2 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo recidyvinių arba gydymui atsparių solidinių navikų turintys vaikai. Dozę padidinus nuo 120 iki 270 mg/m^2 , paklitakselio vidutinis $AUC_{(0-\infty)}$ svyravo nuo 8 867 iki $14\,361 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$, o $C_{\max}$ – nuo 3 488 iki $8\,078 \text{ ng/ml}$.

Pagal dozę normalizuotos didžiausios vaistinio preparato ekspozicijos vertės buvo panašios visame tiriamųjų dozių intervale; tačiau pagal dozę normalizuotos bendrosios vaistinio preparato ekspozicijos vertės buvo panašios tik intervale nuo 120 mg/m^2 iki 240 mg/m^2 ; esant 270 mg/m^2 dozei, pagal dozę normalizuotas AUC_{∞} buvo mažesnis. Kai MTD buvo 240 mg/m^2 , vidutinis klirensas buvo $19,1 \text{ l/h}$, o vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo $13,5$ valandos.

Vaikams ir paaugliams skiriant didesnes paklitakselio dozes, jo ekspozicija padidėjo, o savaitinė vaistinio preparato ekspozicija buvo didesnė nei suaugusiesiems pacientams.

Kiti pagrindiniai veiksniai

Populiacijos žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių farmakokinetikos analizės rodo, kad lytis, rasė (azijiečius lyginant su baltaisiais) bei solidinių navikų tipas kliniškai reikšmingo poveikio sistemei ekspozicijai (AUC ir $C_{\max}$) neturi. Pacientų, sveriančių 50 kg , paklitakselio AUC buvo maždaug 25 % mažesnė nei sveriančių 75 kg . Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Galimas paklitakselio kancerogeniškumas netirtas. Visgi klinikinėmis dozėmis skiriamas paklitakselis literatūros šaltiniuose laikomas galimo kancerogeninio ir genotoksinio poveikio medžiaga, grindžiant išvadas jo farmakodinaminio veikimo mechanizmu. *In vitro* (žmogaus limfocitų chromosomų aberacijų tyrimas) ir *in vivo* (pelių mikrobranduolių bandymas) tyrimų metu nustatyta, kad paklitakselis turi klastogeninį poveikį. *In vivo* tyrimų (pelių mikrobranduolių bandymas) metu paklitakselis turėjo genotoksinį poveikį, bet atliekant Ames bandymą ir tiriant kininio žiurkėno kiaušidžių ir hipksantino guanino fosforiboziltransferazės (CHO/HGPRT) genų mutacijų nustatymo metodais, mutageninio poveikio nesukėlė.

Paklitakselio mažesnių nei žmogui rekomenduojamų terapinių dozių skyrimas žiurkių patinėliams ir patelėms prieš poravimąsi ir poravimosi metu buvo susijęs su vaisingumo sumažėjimu ir toksiniu poveikiu vaisiui. Žmogaus serumo albumino ir paklitakselio nanodalelių bandymų su gyvūnais metu esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai nustatytas negrįžtamas toksinis poveikis patinų reprodukcinės sistemos organams.

Paklitakselis ir/ar jo metabolitai išsiskyrė į maitinančių žiurkių pieną. Žiurkėms į veną leidžiant radioaktyviai žymėtą paklitakselį 9-10 dienomis po gimdymo, radioaktyvių žymenų koncentracija piene buvo didesnė nei plazmoje ir proporcingai mažėjo, mažėjant koncentracijai plazmoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Žmogaus albumino tirpalas (sudėtyje yra natrio kaprilato ir N-acetil-L-triptofano).

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

3 metai

Paruoštos dispersijos stabilumas flakone

Laikant 2 °C–8 °C temperatūroje, gamintojo dėžutėje ir saugant nuo šviesos, vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas.

Paruoštos dispersijos stabilumas infuzijų maišelyje

Laikant 2 °C–8 °C temperatūroje ir saugant nuo šviesos, vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas, o tada galima laikyti 25 °C temperatūroje 4 valandas.

Tačiau mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant po paruošimo ir infuzijų maišelių užpildymo, nebent paruošimo ir infuzijų maišelių užpildymo metodas padeda išvengti mikrobiologinio užteršimo pavojaus.

Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Bendra paruošto vaistinio preparato flakone ir infuzijų maišelyje laikymo trukmė atšaldžius ir saugant nuo šviesos yra 24 valandos. Tada galima laikyti 4 valandas infuzijų maišelyje žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neatidaryti flakonai

Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Vaistinio preparato stabilumui nekenkia nei užšaldymas, nei laikymas šaldytuve. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Paruošta dispersija

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

50 ml talpos flakonas (1 tipo stiklo) su 20 mm kamščiu (bromobutilo gumos) ir 20 mm nuplėšiama plomba (aliuminio); flakone yra 100 mg su albuminu sujungto nanodalelių paklitakselio.

Pakuotėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Reikalavimai vaistiniam preparatui ruošti ir vartoti

Paklitakselis yra citotoksinis priešvėžinis vaistinis preparatas, todėl su Apexelsin, kaip ir su kitais potencialiai toksiniais cheminiais junginiais, reikia elgtis atsargiai. Rekomenduojama dėvėti pirštines, akinius ir apsauginius drabužius. Dispersijai patekus ant odos, odą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu su muilu. Vaistiniam preparatui patekus ant gleivinės, gleivinę reikia gerai praplauti vandeniu. Apexelsin ruošti ir leisti gali tiksliai tinkamai su citotoksinėmis medžiagomis dirbti apmokytas personalas. Nėščiosioms darbuotojoms Apexelsin liesti negalima.

Atsižvelgiant į ekstravazacijos galimybę, patartina atidžiai stebėti, ar leidžiant vaistinį preparatą infuzijos vietoje nėra infiltracijos. Apribojant Apexelsin infuziją iki 30 minučių, kaip nurodyta, sumažėja su infuzija susijusių reakcijų tikimybė.

Vaistinio preparato ruošimas ir skyrimas

Apexelsin į rinką tiekiamas sterilių liofilizuotų miltelių, kuriuos prieš vartojimą reikia paruošti, formos. Kiekviename paruoštos dispersijos mililitre yra 5 mg su albuminu sujungto nanodalelių paklitakselio.

Steriliu švirkštu lėtai, mažiausiai per 1 minutę į Apexelsin flakoną suleiskite 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo.

Tirpalo srovelę reikia nukreipti į vidinę flakono sienelę. Tirpalo negalima leisti tiesiai ant miltelių, nes tai sukels putojimą.

Pridėjus tirpalo, flakoną reikia palikti mažiausiai 5 minutes pastovėti, garantuojant tinkamą kietosios medžiagos sudrėkimą. Tuomet flakoną atsargiai ir lėtai, mažiausiai 2 minutes pasukiokite ir (arba) pavartykite, kol visi milteliai visiškai ištirps dispersijoje. Negalima sukelti putų. Atsiradus putų arba drumzlių, palikite tirpalą bent 15 minučių pastovėti, kol putos išnyks.

Paruošta dispersija turi būti panaši į pieną ir vienalytė, be matomų nuosėdų. Paruošta dispersija gali šiek tiek susisluoksniuoti. Jei matyti nuosėdų ar nusistojusių sluoksnių, flakoną reikia atsargiai vėl pavartyti, kad prieš vartojimą dispersija taptų vienalytė.

Apžiūrėkite flakone esančią dispersiją, ar joje nėra dalelių. Jei flakone yra dalelių, paruoštos dispersijos nevartokite.

Apskaičiuokite paciento infuzijai reikalingą tikslų bendrą 5 mg/ml dispersijos tūrį ir atitinkamą paruošto Apexelsin tirpalo kiekį suleiskite į tuščią, sterilią PVC arba ne PVC medžiagos intraveninių infuzijų maišelį.

Jeigu ruošiant ir leidžiant Apexelsin naudojamos medicinos priemonės, kurių sudėtyje yra silikoninio aliejaus (pvz., švirkštai ir i.v. maišeliai), gali susidaryti baltyminių dalelių. Siekiant išvengti šių dalelių patekimo, leiskite Apexelsin per infuzinę sistemą, kurioje įtaisytas 15 µm filtras. Naudojant 15 µm filtrą, dalelės pašalinamos, o paruošto vaistinio preparato fizinės ir cheminės savybės nepakinta.

Naudojant mažesnes nei 15 µm poras turinčius filtrus, jie gali užsikimšti.

Ruošiant ar leidžiant Apexelsin vaistinio preparato infuzijas, nebūtina naudoti specialių tirpalų talpyklių ar infuzinių sistemų, kurių sudėtyje nėra di-(2-etilheksil)ftalato (DEHF).

Suleidus, rekomenduojama praplauti intraveninę sistemą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, taip užtikrinant, kad būtų suleista visa dozė.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1835/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2024 m. liepos 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Warszawa
Lenkija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apexelsin 5 mg/ml milteliai dispersinei infuzijai
paklitakselis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg su albuminu sujungto nanodalelių paklitakselio.

Kiekviename paruoštos dispersijos mililitre yra 5 mg su albuminu sujungto nanodalelių paklitakselio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: žmogaus albumino tirpalas (sudėtyje yra natrio kaprilato ir N-acetil-L-triptofano).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai dispersinei infuzijai.

1 flakonas

100 mg/20 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Apexelsin galima vartoti tik vietoje kitų paklitakselio vaistų, kurie yra su albuminu sujungtos nanodalelės, arba kartu su jais.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Neatidaryti flakonai: Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaisto laikymo sąlygos pateikiamos pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1835/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

<Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.>

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apexelsin 5 mg/ml milteliai dispersinei infuzijai
paklitakselis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg su albuminu sujungto nanodalelių paklitakselio.

Kiekviename paruoštos dispersijos mililitre yra 5 mg paklitakselio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: žmogaus albumino tirpalas (sudėtyje yra natrio kaprilato ir N-acetil-L-triptofano).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai dispersinei infuzijai.

1 flakonas

100 mg/20 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

i.v.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Apexelsin negalima vartoti vietoje kitų paklitakselio vaistų arba kartu su jais.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Neatidaryti flakonai: Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1835/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Apexelsin 5 mg/ml milteliai dispersinei infuzijai paklitakselis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, iki Jums paskiriamas vaistas, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Apexelsin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Apexelsin
3. Kaip vartoti Apexelsin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Apexelsin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Apexelsin ir kam jis vartojamas

Kas yra Apexelsin

Apexelsin sudėtyje yra veikliosios medžiagos paklitakselio, sujungto su žmogaus baltymu albuminu, mažų dalelių, vadinamų nanodalelėmis, forma. Paklitakselis priklauso vaistų grupei, vadinamai „taksanais“, kurie yra vartojami vėžiui gydyti.

- Paklitakselis yra vaisto dalis, veikianti vėžį, jis veikia stabdydamas vėžinių ląstelių dalijimąsi – tai reiškia, kad jos žūsta.
- Albuminas yra vaisto dalis, padedanti paklitakseliui ištirpti kraujyje ir per kraujagyslių sienelės prasiskverbti į naviką. Tai reiškia, kad kitos cheminės medžiagos, galinčios sukelti šalutinį poveikį, kuris gali būti pavojingas gyvybei, nereikalingos. Vartojant Apexelsin, toks šalutinis poveikis pasireiškia daug rečiau.

Kam Apexelsin vartojamas

Apexelsin vartojamas šių tipų vėžiui gydyti:

- **Krūties vėžys**
 - Krūties vėžiui, išplitusiam į kitas kūno dalis, gydyti (toks krūties vėžys vadinamas „metastaziniu“).
 - Apexelsin vartojamas metastaziniui krūties vėžiui gydyti, kai bent vienas kitas taikytas gydymas nebuvo veiksmingas ir kai Jums negalima taikyti gydymo vaistų, vadinamų „antraciklinais“, grupės preparatais.
 - Paklitakselio, sujungto su žmogaus baltymu albuminu, vartojusiems metastazavusiu krūties vėžiu sergantiems žmonėms, kuriems kitas taikytas gydymas nebuvo veiksmingas, buvo didesnė naviko dydžio sumažėjimo tikimybė, jie gyveno ilgiau nei žmonės, kuriems buvo taikomas kitas gydymas.
- **Kasos vėžys**
 - Jeigu Jums yra metastazavęs kasos vėžys, Apexelsin vartojamas kartu su kitu vaistu, vadinamu gemcitabinu. Žmonės, kuriems diagnozuotas metastazavęs kasos vėžys (kasos vėžys, išplitęs į kitus organus), klinikinio tyrimo metu vartoję paklitakselio, sujungto su žmogaus baltymu albuminu, kartu su gemcitabinu, gyveno ilgiau nei žmonės, vartoję vien gemcitabino.
- **Plaučių vėžys**
 - Jeigu sergate dažniausio tipo plaučių vėžiu, vadinamu „nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu“, Apexelsin taip pat vartojamas kartu su vaistu, vadinamu karboplatina.

- Apexelsin vartojamas sergant nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu, kai operacija arba spindulinis gydymas nebūtų tinkami šiai ligai gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Apexelsin

Apexelsin vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija paklitakseliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote (maitinate krūtimi);
- jeigu Jums nustatyta maža baltųjų kraujo kūnelių koncentracija (pradedant gydymą neutrofilų skaičius yra mažiau nei 1 500 ląstelių/mm³; paaiškins gydytojas).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Apexelsin:

- jeigu sutrikusi Jūsų inkstų veikla;
- jeigu pasireiškia sunkių kepenų sutrikimų;
- jeigu pasireiškia širdies sutrikimų.

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, jeigu gydymo Apexelsin metu pasireiškia bet kuri iš šių būklių, Jūsų gydytojas gali pageidauti nutraukti gydymą arba sumažinti dozę:

- jeigu Jums pasireiškė neįprastos kraujosruvos, kraujavimas arba infekcijų požymiai, pvz., gerklės skausmas ar karščiavimas;
- jeigu Jūs patiriate tirpimo, dilgčiojimo, bado pojūčius, jautrumą prisilietimui arba raumenų silpnumą;
- jeigu patiriate kvėpavimo problemų, pvz., dusulį arba sausą kosulį.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas skirtas tik suaugusiesiems ir jo negalima skirti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Apexelsin

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ir žolinius preparatus, apie tai pasakykite gydytojui. Tai svarbu dėl to, kad Apexelsin gali turėti įtakos kitų vaistų veikimui. Tam tikri kiti vaistai taip pat gali turėti įtakos Apexelsin veikimui.

Būkite atsargūs ir pasikalbėkite su gydytoju, jeigu vartojate Apexelsin kartu su bent vienu iš toliau nurodytų preparatų:

- vaistai, skirti infekcijoms gydyti (kaip antibiotikai, ertromicinas, rifampicinas ir kt.; jeigu abejojate, ar Jūsų vartojamas vaistas yra antibiotikas, paklauskite gydytojo, slaugytojo arba vaistininko), įskaitant vaistus, skirtus grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti (tokie kaip ketokonazolas);
- vaistai, vartojami nuotaikai stabilizuoti, dar vadinami antidepresantais (tokie kaip fluoksetinas);
- vaistai, vartojami priepuoliams (epilepsijai) gydyti (tokie kaip karbamazepinas, fenitoinas);
- vaistai, vartojami lipidų kiekiui kraujyje gydyti (tokie kaip gemfibrozilis);
- vaistai, vartojami rėmeniui arba skrandžio opoms gydyti (tokie kaip cimetidinas);
- vaistai, vartojami ŽIV ir AIDS gydyti (tokie kaip ritonaviras, sakvinaviras, indinaviras, nelfinaviras, efavirenza, nevirapinas);
- vaistas klopidoogrelis, vartojamas užkirsti kelią kraujo krešulių atsiradimui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Paklitakselis gali sukelti sunkius apsigimimus, todėl nėštumo metu jo vartoti negalima. Prieš pradėdami gydymą šiuo vaistu, gydytojas paskirs atlikti nėštumo testą.

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Apexelsin metu ir paskui mažiausiai 6 mėnesius.

Vartojant šį vaistą negalima žindyti, nes nežinoma, ar veiklioji medžiaga paklitakselis išsiskiria į motinos pieną.

Pacientams vyrams rekomenduojama naudoti veiksmingą kontracepciją, siekiant išvengti moterų apvaisinimo gydymo metu ir paskui mažiausiai 3 mėnesius, taip pat prieš gydymo pradžią rekomenduojama pasikonsultuoti dėl spermos konservavimo, nes gydymas šiuo vaistu gali sukelti negrįžtamą nevaisingumą.

Prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kurie žmonės po šio vaisto vartojimo gali jaustis pavargę arba apsvaigę. Jei Jums tai pasireiškė, nevairuokite ir nevaldykite jokių prietaisų ar mechanizmų.

Jei Jums gydymo metu skiriama kitų vaistų, pasitarkite su gydytoju, ar galite vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Apexelsin sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. Y. Jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Apexelsin

Šį vaistą į veną lašeline Jums suleis gydytojas arba slaugytojas.

Jums skirtina dozė priklausys nuo Jūsų kūno paviršiaus ploto ir kraujo tyrimų rezultatų.

- Įprasta dozė gydant krūties vėžį yra 260 mg kvadratiniam metrui (m²) kūno paviršiaus ploto, suleidžiama per 30 minučių.
- Įprasta dozė gydant pažengusių stadijų kasos vėžį yra 125 mg/m² kūno paviršiaus ploto, suleidžiama per 30 minučių.
- Įprasta dozė gydant nesmulkialąstelinį plaučių vėžį yra 100 mg/m² kūno paviršiaus ploto, suleidžiama per 30 minučių.

Kaip dažnai man bus lašinamas Apexelsin?

- Gydant metastazavusį krūties vėžį, paprastai Apexelsin infuzija skiriama kartą kas tris savaites (1-ąją 21 dienos ciklo dieną).
- Gydant pažengusių stadijų kasos vėžį, Apexelsin skiriamas 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją kiekvieno 28 dienų gydymo ciklo dienomis, gemcitabinas skiriamas iš karto po Apexelsin.
- Gydant nesmulkialąstelinį plaučių vėžį, Apexelsin skiriamas kartą kas savaitę (t. y. 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją 21 dienos ciklo dienomis), karboplatina skiriama kartą kas tris savaites (t. y. Tik 1-ąją kiekvieno 21 dienos ciklo dieną), iš karto po Apexelsin dozės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaukų slinkimas (daugumoje atvejų plaukų slinkimas pasireiškė praėjus mažiau nei mėnesiui nuo paklitakselio vartojimo pradžios. Jeigu plaukų slinkimas pasireiškia, daugumai pacientų jis būna sunkus (daugiau nei 50 %));
- bėrimas;
- nenormalus baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilų, limfocitų ar leukocitų) skaičiaus kraujyje sumažėjimas;

- raudonųjų kraujo kūnelių stygius;
- trombocitų skaičiaus kraujyje sumažėjimas;
- periferinių nervų pakenkimas (skausmas, tirpimas, dilgčiojimas ar jutimų praradimas);
- sąnario ar sąnarių skausmas;
- raumenų skausmas;
- pykinimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, burnos skausmas, apetito netekimas;
- vėmimas;
- silpnumas ir nuovargis, karščiavimas;
- dehidratacija, skonio sutrikimas, svorio kritimas;
- mažas kalio kiekis kraujyje;
- depresija, miego sutrikimai;
- galvos skausmas;
- šaltkrėtis;
- sunkumas kvėpuojant;
- svaigulys;
- gleivinės ir minkštųjų audinių patinimas;
- tyrimais nustatytas kepenų veiklos padidėjimas;
- skausmas galūnėse;
- kosulys;
- pilvo skausmas;
- kraujavimas iš nosies.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- niežėjimas, odos sausumas, nagų sutrikimai;
- infekcija, karščiavimas su tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilų) skaičiaus kraujyje sumažėjimu, raudonis, išopėjimas, sunki infekcija kraujyje, kurią gali sukelti sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis;
- sumažėjęs visų kraujo kūnelių kiekis;
- krūtinės ar gerklės skausmas;
- nevirškinimas, pilvo diskomfortas;
- nosies užburkimas;
- skausmas nugaroje, kaulų skausmas;
- raumenų koordinacijos sumažėjimas arba sunkumas skaityti, ašarojimo padidėjimas ar sumažėjimas, blakstienų kritimas;
- širdies susitraukimų arba ritmo pakitimai, širdies nepakankamumas;
- kraujospūdžio sumažėjimas ar padidėjimas;
- paraudimas ar patinimas dūrio adato vietoje;
- nerimas;
- plaučių infekcija;
- šlapimo takų infekcija;
- žarnų nepraeinamumas, storosios žarnos uždegimas, tulžies latako uždegimas;
- ūminis inkstų nepakankamumas;
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje;
- kosėjimas krauju;
- burnos sausumas, rijimo pasunkėjimas;
- raumenų silpnumas;
- neryškus matymas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- svorio padidėjimas, laktato dehidrogenazės kraujyje padidėjimas, inkstų veiklos susilpnėjimas, gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas, fosforo kiekio kraujyje padidėjimas;
- refleksų susilpnėjimas ar nebuvimas, nevalingi judesiai, skausmas palei nervą, alpimas, galvos svaigimas stojantis, drebulys, veido nervo paralyžius;

- akių dirginimas, akių skausmas, akių paraudimas, akių niežėjimas, dvejinimasis akyse, regos susilpnėjimas ar mirksinčios švieselės akyse, neaiškus regėjimas dėl tinklainės patinimo (cistoidinės geltonosios dėmės edemos);
- ausies skausmas, spengesys ausyse;
- kosulys su skrepliais, dusulys vaikščiojant ar lipant laiptais, varvanti nosis ar nosies sausumas, kvėpavimo garso nusilpimas, vanduo plaučiuose, balso praradimas, kraujo krešulys plaučiuose, gerklės sausumas;
- dujų perteklius žarnyne, skrandžio spazmai, dantenų skausmas ar opėjimas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos;
- skausmingas šlapinimasis, dažnas šlapinimasis, kraujas šlapime, šlapimo nelaikymas;
- rankų pirštų nagų skausmas; nagų diskomfortas, nagų netekimas, dilgėlinė, odos skausmas, odos paraudimas nuo saulės šviesos, odos spalvos pokyčiai, pagausėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas, baltos dėmės ant odos, skauduliai, veido paburkimas;
- fosforo kiekio kraujyje sumažėjimas, skysčių susilaikymas organizme, mažas albumino kiekis kraujyje, padidėjęs troškulys, kalcio kiekio kraujyje sumažėjimas, gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimas, natrio kiekio kraujyje sumažėjimas;
- nosies skausmas ir paburkimas, odos infekcijos, infekcija dėl kateterio;
- kraujosruvos;
- skausmas naviko vietoje, naviko nekrozė;
- kraujospūdžio sumažėjimas stojantis, plaštakų ir pėdų šalimas
- apsunkintas vaikščiojimas, patinimas;
- alerginė reakcija;
- kepenų veiklos susilpnėjimas, kepenų padidėjimas;
- skausmas krūtinėje;
- neramumas;
- mažos odos kraujosruvos dėl kraujo krešulių;
- būklė, sukelianti raudonųjų kraujo kūnelių irimą ir ūminį inkstų nepakankamumą.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- odos reakcija į kitą medžiagą arba plaučių uždegimas po spinduliuotės;
- kraujo krešuliai;
- labai retas pulsas, infarktas;
- vaisto ištekėjimas šalia venos;
- širdies laidumo sistemos sutrikimas (atrioventrikulinė blokada).

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- sunkus odos bei gleivinės membranų uždegimas ir (arba) išbėrimas (Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė)

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- odos sukietėjimas/sustorėjimas (sklerodermija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Apexelsin

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidaryti flakonai: Flakoną laikyti kartono dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirminę paruoštą dispersiją reikia nedelsiant vartoti. Jei nedelsiant nevartojama, dispersiją galima laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C) iki 24 valandų flakone, laikant išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą dispersiją intraveninėje lašelinėje galima laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C) iki 24 valandų saugant nuo šviesos.

Bendra paruošto vaisto flakone ir infuzijų maišelyje laikymo trukmė šaldytuve ir saugant nuo šviesos yra 24 valandos. Tada galima laikyti 4 valandas infuzijų maišelyje žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Gydytojas arba vaistininkas atsako už tinkamą nesuvartoto Apexelsin sutvarkymą.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Apexelsin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra paklitakselis.
Kiekviename flakone yra 100 mg su albuminu sujungto nanodalelių paklitakselio.
Kiekviename paruoštos dispersijos mililitre yra 5 mg su albuminu sujungto nanodalelių paklitakselio.
- Pagalbinė medžiaga yra žmogaus albumino tirpalas (sudėtyje yra natrio kaprilato ir N-acetil-L-triptofano), žr. 2 skyrių „Apexelsin sudėtyje yra natrio“.

Apexelsin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Apexelsin yra nuo baltos iki geltonos spalvos liofilizuoti milteliai ar miltelių gumulėlis, skirti dispersinei infuzijai. Apexelsin tiekiamas stikliniuose flakonuose, kuriuose yra 100 mg su albuminu sujungto nanodalelių paklitakselio.

Vienoje pakuotėje yra 1 flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Warszawa
Lenkija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

България
Zentiva, k.s.
Тел: + 359 24417136

Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267241111

Danmark
FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

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

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 5270308

Ελλάδα
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Τηλ: +31 202255118

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

France
Zentiva France
Tél: +33 800089219

Hrvatska
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

Ireland
Caragen Limited
Tel: +353 15688566

Ísland
FrostPharma AB
Sími: +46 82436 60

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

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

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

Magyarország
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Malta
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Nederland
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 320798100

Norge
FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

Österreich
IHCS Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 171728861

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

Portugal
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +351 300505995

România
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Slovenija
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

Slovenská republika
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +42 123325144

Suomi/Finland
FrostPharma AB
Puh/Tel: + 46 8243660

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

Sverige
FrostPharma AB
Tel: + 46 8243660

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Reikalavimai vaistiniam preparatui ruošti ir vartoti

Paklitakselis yra citotoksinis priešvėžinis vaistinis preparatas, todėl su Apexelsin, kaip ir su kitais potencialiai toksiniais cheminiais junginiais, reikia elgtis atsargiai. Reikia naudoti pirštines, akinius ir apsauginius drabužius. Apexelsin dispersijai patekus ant odos, odą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu su muilu. Apexelsin patekus ant gleivinės, gleivinę reikia gerai praplauti vandeniu. Apexelsin ruošti ir leisti gali tiksliai tinkamai su citotoksinėmis medžiagomis dirbti apmokytas personalas. Nėščiosioms darbuotojoms su Apexelsin dirbti negalima.

Atsižvelgiant į ekstravazacijos galimybę, patartina atidžiai stebėti, ar leidžiant vaistinį preparatą infuzijos vietoje nėra infiltracijos. Apribojant Apexelsin infuziją iki 30 minučių, kaip nurodyta, sumažėja su infuzija susijusių reakcijų tikimybė.

Vaistinio preparato ruošimas ir vartojimas

Apexelsin reikia vartoti specialiai citotoksinių medžiagų skyrimui pritaikytose patalpose prižiūrint kvalifikuotam onkologui.

Apexelsin į rinką tiekiamas sterilių liofilizuotų miltelių, kuriuos prieš vartojimą reikia paruošti, forma. Kiekviename paruoštos dispersijos mililitre yra 5 mg su albuminu sujungto paklitakselio nanodalelių vaistinio preparato. Paruošta Apexelsin dispersija leidžiama į veną, naudojant infuzinę sistemą, kurioje įtaisytas 15 µm filtras.

Steriliu švirkštu lėtai, mažiausiai per 1 minutę į 100 mg Apexelsin flakoną suleiskite 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo.

Tirpalo srovėlę reikia nukreipti į vidinę flakono sienelę. Tirpalo negalima leisti tiesiai ant miltelių, nes tai sukels putojimą.

Pridėjus tirpalo, flakoną reikia palikti mažiausiai 5 minutes pastovėti, garantuojant tinkamą kietosios medžiagos sudrėkimą. Tuomet flakoną atsargiai, lėtai mažiausiai 2 minutes pasukiokite ir (arba) pavartykite, kol visi milteliai visiškai ištirps dispersijoje. Negalima sukelti putų. Atsiradus putų arba dribsnių, palikite dispersiją bent 15 minučių pastovėti, kol putos išnyks.

Paruošta dispersija turi būti panaši į pieną ir vienalytė, be matomų nuosėdų. Paruošta dispersija gali šiek tiek susisluoksniuoti. Jei matyti nuosėdų ar nusistojusių sluoksnių, flakoną reikia atsargiai vėl pavartyti, kad prieš vartojimą dispersija taptų vienalytė.

Apžiūrėkite flakone esančią dispersiją, ar joje nėra dalelių. Jei flakone yra dalelių, paruoštos dispersijos nevartokite.

Apskaičiuokite paciento infuzijai reikalingą tikslų bendrą 5 mg/ml dispersijos tūrį ir atitinkamą paruošto Apexelsin tirpalo kiekį suleiskite į tuščią, sterilų PVC arba ne PVC medžiagos intraveninių infuzijų maišelį.

Jeigu ruošiant ir leidžiant Apexelsin naudojamos medicinos priemonės, kurių sudėtyje yra silikoninio aliejaus (pvz., švirkštai ir i.v. maišeliai), gali susidaryti baltyminių dalelių. Siekiant išvengti šių dalelių patekimo, leiskite Apexelsin per infuzinę sistemą, kurioje įtaisytas 15 µm filtras. Naudojant 15 µm filtrą, dalelės pašalinamos, o paruošto vaistinio preparato fizinės ir cheminės savybės nepakinta.

Naudojant mažesnes nei 15 µm poras turinčius filtrus, jie gali užsikimšti.

Ruošiant ar leidžiant Apexelsin vaistinio preparato infuzijas, nebūtina naudoti specialių tirpalų talpyklių ar infuzinių sistemų, kurių sudėtyje nėra di-(2-etilheksil)ftalato (DEHF).

Suleidus, rekomenduojama praplauti intraveninę sistemą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, taip užtikrinant, kad būtų suleista visa dozė.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Stabilumas

Laikant išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos, neatidarytuose Apexelsin flakonuose vaistinis preparatas išlieka stabilus iki ant pakuotės nurodytos datos. Vaistinio preparato stabilumui nekenkia nei užšaldymas, nei laikymas šaldytuve. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Paruoštos dispersijos stabilumas flakone

Laikant 2 °C–8 °C temperatūroje gamintojo dėžutėje ir saugant nuo šviesos, vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas.

Paruoštos dispersijos stabilumas infuzijų maišelyje

Laikant 2 °C–8 °C temperatūroje ir saugant nuo šviesos, vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas, o tada galima laikyti 25 °C temperatūroje 4 valandas.

Tačiau mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant po paruošimo ir infuzijų maišelių užpildymo, nebent paruošimo ir infuzijų maišelių užpildymo metodas padeda išvengti mikrobiologinio užteršimo pavojaus.

Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Bendra paruošto vaistinio preparato flakone ir infuzijų maišelyje laikymo trukmė šaldytuve ir saugant nuo šviesos yra 24 valandos. Tada galima laikyti 4 valandas infuzijų maišelyje žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.