

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apexelsin 5 mg/ml pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg paklitaksela (*paclitaxel*) ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Pēc sagatavošanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai.

Sagatavotajai dispersijai pH ir 6,0-7,5 un osmolalitāte ir apmēram 300-360 mOsm/kg.

Produkts ir balts līdz dzeltens liofilizēts pulveris vai pulvera masa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Apexelsin monoterapija ir paredzēta metastātiska krūts vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem metastātiskās slimības pirmās izvēles terapija ir bijusi neveiksmīga un kuriem nav indicēta antraciklīnu saturoša standarta terapija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Apexelsin kombinācijā ar gemcitabīnu ir paredzēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu.

Apexelsin kombinācijā ar karboplatīnu ir paredzēts nesīkšņu plaušu vēža pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem, kuri nav potenciāli radikālas ķirurģiskas un/vai staru terapijas kandidāti.

4.2. Devas un lietošanas veids

Apexelsin jāievada tikai kvalificēta onkologa uzraudzībā nodaļās, kas ir specializējušās citotoksisko līdzekļu ievadīšanā. To nedrīkst aizstāt ar kādu citu paklitaksela zāļu formu.

Devas

Krūts vēzis

Ieteicamā Apexelsin deva ir 260 mg/m², ievadot intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām.

Devas pielāgošana krūts vēža ārstēšanas laikā

Pacientiem, kuriem Apexelsin terapijas laikā novērota smaga neitropēnija (neitrofilo leukocītu skaits < 500 šūnas/mm³ nedēļu vai ilgāk) vai smaga sensorā neiropātija, deva nākamajos terapijasursos jāsamazina līdz 220 mg/m². Ja atkārtoti vērojama smaga neitropēnija vai smaga sensora neiropātija, atkārtoti jāsamazina deva līdz 180 mg/m². Apexelsin nedrīkst ievadīt, kamēr neitrofilo leukocītu skaits nav sasniedzis > 1 500 šūnas/mm³. 3. pakāpes sensoras neiropātijas gadījumā jāpārtrauc ārstēšana, līdz sasniegta 1. vai 2. pakāpe, un jāsamazina deva visos nākamajosursos.

Aizkuņģa dziedzera adenokarcinoma

Apexelsin ieteicamā deva kombinācijā ar gemcitabīnu ir 125 mg/m², ko ievada intravenozi 30 minūtēs katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā. Vienlaikus lietotā gemcitabīna ieteicamā deva ir 1 000 mg/m², ko tūlīt pēc Apexelsin ievadīšanas ievada intravenozi 30 minūtēs katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā.

Devas pielāgošana aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ārstēšanas laikā

1. tabula. Devas līmeņa pazemināšana pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu

Devas līmenis	Apexelsin deva (mg/m ²)	Gemcitabīna deva (mg/m ²)
Pilna deva	125	1 000
1. devas līmeņa pazemināšana	100	800
2. devas līmeņa pazemināšana	75	600
Ja nepieciešama devas papildu samazināšana	Pārtraukt ārstēšanu	Pārtraukt ārstēšanu

2. tabula. Devas pielāgošana neitropēnijas un/vai trombocitopēnijas gadījumā cikla sākumā vai cikla laikā pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu

Cikla diena	ANS skaits (šūnas/mm ³)		Trombocītu skaits (šūnas/mm ³)	Apexelsin deva	Gemcitabīna deva
1. diena	<1 500	VAI	<100 000	Atlikt devu ievadīšanu, līdz skaits atjaunojas	
8. diena	≥500, bet <1 000	VAI	≥50 000, bet <75 000	Devas samazināt par 1 devas līmeni	
	<500	VAI	<50 000	Devas neievadīt	
15. diena: ja 8. dienas devas ievadītas, tās nepielāgojot:					
15. diena	≥500, bet <1 000	VAI	≥50 000, bet <75 000	Lietot 8. dienas devas līmeni un tad WBC augšanas faktorus VAI Devas samazināt par 1 devas līmeni no 8. dienas devām	
	<500	VAI	<50 000	Devas neievadīt	
15. diena: ja 8. dienas devas samazinātas:					
15. diena	≥1 000	UN	≥75 000	Atgriezties pie 1. dienas devu līmeņiem un tad lietot WBC augšanas faktorus VAI Lietot tādas pašas devas kā 8. dienā	
	≥500, bet <1 000	VAI	≥50 000, bet <75 000	Lietot 8. dienas devu līmeņus un tad WBC augšanas faktorus VAI Devas samazināt par 1 devas līmeni no 8. dienas devām	
	<500	VAI	<50 000	Devas neievadīt	
15. diena: ja 8. dienas devas netika ievadītas:					
15. diena	≥1 000	UN	≥75 000	Atgriezties pie 1. dienas devu līmeņiem un tad lietot WBC augšanas faktorus VAI Devas samazināt par 1 devas līmeni no 1. dienas devām	
	≥500, bet <1 000	VAI	≥50 000, bet <75 000	Samazināt par 1 devas līmeni un tad lietot WBC augšanas faktorus VAI Devas samazināt par 2 devas līmeņiem no 1. dienas devām	

Cikla diena	ANS skaits (šūnas/mm ³)		Trombocītu skaits (šūnas/mm ³)	Apexelsin deva	Gemcitabīna deva
15. diena: ja 8. dienas devas netika ievadītas:					
	<500	VAI	<50 000	Devas neievadīt	

Saīsinājumi: ANS = absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (*ANC = Absolute Neutrophil Count*); WBC = leikocīti (*WBC = white blood cell*).

3. tabula. Devas pielāgošana citu blakusparādību gadījumā pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu

Blakusparādība (BP)	Apexelsin deva	Gemcitabīna deva
Febrilā neitropēnija: 3. vai 4. pakāpe	Devas neievadīt, līdz pāriet drudzis un ANS $\geq 1\ 500$; atsākt ievadīšanu nākamajā zemākajā devas līmenī ^a	
Perifēriskā neiropātija: 3. vai 4. pakāpe	Devu neievadīt, līdz uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei; atsākt ievadīšanu nākamajā zemākajā devas līmenī ^a	Lietot tādu pašu devu
Ādas toksicitāte: 2. vai 3. pakāpe	Samazināt līdz nākamam zemākajam devas līmenim ^a ; ārstēšanu pārtraukt, ja BP saglabājas	
Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte: 3. pakāpes mukozīts vai caureja	Devas neievadīt, līdz uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei; atsākt ievadīšanu nākamajā zemākajā devas līmenī ^a	

^a Devas līmeņu pazemināšanu skatīt 1. tabulā.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Ieteicamā Apexelsin deva ir 100 mg/m², ko intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs ievada katra 21 dienas cikla 1., 8. un 15. dienā. Ieteicamā karboplatīna deva ir AUC = 6 mg•min/ml katra 21 dienas cikla 1. dienā, sākot uzreiz pēc Apexelsin ievadīšanas pabeigšanas.

Devas pielāgošana nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanas laikā

Cikla 1. dienā Apexelsin nedrīkst ievadīt līdz brīdim, kad absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) ir $\geq 1\ 500$ šūnas/mm³ un trombocītu skaits ir $\geq 100\ 000$ šūnas/mm³. Katrā nākamajā Apexelsin nedēļas devas saņemšanas reizē pacientu ANS jābūt ≥ 500 šūnas/mm³ un trombocītu skaitam $> 50\ 000$ šūnas/mm³, vai arī devas ievadīšana jāatliek līdz brīdim, kad šūnu skaits atjaunojies. Kad šūnu skaits atjaunojies, nākamajā nedēļā dozēšanu atsāk atbilstoši 4. tabulā norādītajiem kritērijiem. Nākamo devu samazina tikai tad, ja sasniegti 4. tabulā norādītie kritēriji.

4. tabula. Devu samazināšana hematoloģiskas toksicitātes gadījumā pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi

Hematoloģiska toksicitāte	Sastopamība	Apexelsin deva (mg/m ²) ¹	Karboplatīna deva (AUC mg•min/ml) ¹
Viszemākais ANS < 500 /mm ³ ar neitropēnisku drudzi $> 38\ ^\circ\text{C}$ VAI Nākamā cikla atlikšana pastāvīgas neitropēnijas dēļ ² (viszemākais ANS $< 1\ 500$ /mm ³) VAI Viszemākais ANS < 500 /mm ³ > 1 nedēļu	Pirmoreiz	75	4,5
	Otrreiz	50	3,0
	Trešoreiz	Pārtraukt ārstēšanu	
Viszemākais trombocītu skaits $< 50\ 000$ /mm ³	Pirmoreiz	75	4,5
	Otrreiz	Pārtraukt ārstēšanu	

¹ 21 dienas cikla 1. dienā vienlaikus samaziniet Apexelsin un karboplatīna devu. 21 dienas cikla 8. vai 15. dienā samaziniet Apexelsin devu; nākamajā ciklā samaziniet karboplatīna devu.

² Ne vairāk kā 7 dienas pēc ieplānotā nākamā cikla 1. dienas devas.

2. vai 3. pakāpes ādas toksicitātes, 3. pakāpes caurejas vai 3. pakāpes mukozīta gadījumā ārstēšanu pārtrauc, līdz sasniegta ≤ 1 . pakāpe, tad ārstēšanu atsāk saskaņā ar vadlīnijām 5. tabulā. ≥ 3 . pakāpes perifēriskās neiropātijas gadījumā ārstēšanu pārtrauc līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei. Ārstēšanu var atsākt ar nākamā zemākā līmeņa devu sekojošajos ciklos saskaņā ar vadlīnijām 5. tabulā. Jebkuras citas 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā ārstēšanu pārtrauc, līdz toksicitāte uzlabojas līdz ≤ 2 . pakāpei, tad ārstēšanu atsāk saskaņā ar vadlīnijām 5. tabulā.

5 tabula. Devu samazināšana nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi

Nehematoloģiska toksicitāte	Sastopamība	Apexelsin deva (mg/m ²) ¹	Karboplatīna deva (AUC mg•min/ml) ¹
2. vai 3. pakāpes ādas toksicitāte 3. pakāpes caureja 3. pakāpes mukozīts ≥ 3 . pakāpes perifēriska neiropātija Jebkura cita 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte	Pirmoreiz	75	4,5
	Otrreiz	50	3,0
	Trešoreiz	Pārtraukt ārstēšanu	
4. pakāpes ādas toksicitāte, caureja vai mukozīts	Pirmoreiz	Pārtraukt ārstēšanu	

¹ 21 dienas cikla 1. dienā vienlaikus samazināt Apexelsin un karboplatīna devu. 21 dienas cikla 8. vai 15. dienā samazināt Apexelsin devu; nākamajā ciklā samazināt karboplatīna devu.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $\text{no} > 1$ līdz $\leq 1,5 \times \text{NAR}$ (normas augšējā robeža) un aspartātaminotransferāze [ASAT] $\leq 10 \times \text{NAR}$) neatkarīgi no indikācijas devu pielāgošana nav nepieciešama. Ārstēt ar tādām pašām devām kā pacientus ar normālu aknu darbību.

Pacientiem ar metastātisku krūts vēzi un nesīkšūnu plaušu vēža pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $\text{no} > 1,5$ līdz $\leq 5 \times \text{NAR}$ un ASAT $\leq 10 \times \text{NAR}$) ieteicama devas samazināšana par 20%. Samazināto devu var palielināt līdz tādai devai, kāda paredzēta pacientiem ar normālu aknu darbību, ja pacients ārstēšanu panes vismaz divus ciklus (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kuriem ir vidēji smagi līdz smagi aknu darbības traucējumi, dati devu ieteikšanai nav pietiekami (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem kopējais bilirubīns $> 5 \times \text{NAR}$ vai ASAT $> 10 \times \text{NAR}$, neatkarīgi no indikācijas dati devu ieteikšanai nav pietiekami (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais kreatinīna klīrenss $\text{no} \geq 30$ līdz $< 90 \text{ ml/min}$) Apexelsin sākuma deva nav jāpielāgo. Dati, lai varētu ieteikt Apexelsin devu pielāgošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (aprēķinātais kreatinīna klīrenss $< 30 \text{ ml/min}$) nav pietiekami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma nav citu ieteikumu devu papildu samazināšanai, kā vien tie paši, kas visiem pacientiem.

Randomizētajā pētījumā no 229 pacientiem, kas saņēma paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā monoterapijā krūts vēža ārstēšanai, 13% bija vismaz 65 gadus veci un $< 2\%$ bija 75 gadus veci un vecāki. Pacientiem, kuru vecums bija vismaz 65 gadi un kuri saņēma paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā, toksiskā iedarbība nebija

ievērojami biežāka. Tomēr turpmākā datu analīze par 981 pacientu, kas saņēma paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā monoterapijā metastātiska krūts vēža ārstēšanai, no kuriem 15% bija ≥ 65 gadus veci un 2% bija ≥ 75 gadus veci, liecināja, ka ≥ 65 gadus veciem pacientiem epistakses, caurejas, dehidratācijas, noguruma un perifēras tūskas sastopamība bija lielāka.

Randomizētajā pētījumā no 421 pacienta ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kas saņēma paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar gemcitabīnu, 41% bija vismaz 65 gadus veci un 10% bija 75 gadus veci un vecāki. Vismaz 75 gadus veciem pacientiem, kas saņēma paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā un gemcitabīnu, nopietnu blakusparādību un blakusparādību, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana, sastopamība bija lielāka (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas apsvēršanas 75 gadus veci un vecāki pacienti ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu ir rūpīgi jānovērtē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Randomizētā pētījumā no 514 pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi, kuri saņēma paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar karboplatīnu, 31% bija 65 gadus veci vai vecāki un 3,5% bija 75 gadus veci vai vecāki.

Pacientiem, kas bija 65 gadus veci vai vecāki, mielosupresijas gadījumi, perifēriskās neiropātijas gadījumi un artralģija bija biežāk nekā pacientiem, kas bija jaunāki par 65 gadiem. Pieredze par paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā /karboplatīna lietošanu pacientiem no 75 gadu vecuma ir ierobežota.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā modelēšana, izmantojot datus par 125 pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem, liecina, ka ≥ 65 gadus veciem pacientiem pirmajā terapijas ciklā var vieglāk veidoties neitropēnija.

Pediatriskā populācija

Paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt. Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā metastātiska krūts vēža vai aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas, vai nesīkšūnu plaušu vēža indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Apexelsin ir paredzēts intravenozai lietošanai. Sagatavotā Apexelsin dispersija jāievada intravenozi, izmantojot infūzijas komplektu ar iestrādātu 15 μm filtru. Pēc ievadīšanas intravenozo sistēmu ieteicams izskalot ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Bērna barošanas ar krūti periods (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem sākotnējais neitrofilo leukocītu skaits ir $< 1\,500$ šūnas/ mm^3 .

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Apexelsin ir ar albumīnu saistīta paklitaksela nanodaļiņu zāļu forma, kurai var būt ievērojami atšķirīgas farmakoloģiskās īpašības, salīdzinot ar citām paklitakselu saturošām zāļu formām (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). To nedrīkst aizstāt ar kādu citu paklitaksela zāļu formu.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par retām smagas pakāpes paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp ļoti reti anafilaktiskas reakcijas gadījumiem ar letālu iznākumu. Ja rodas paaugstinātas jutības reakcija, zāļu ievadīšana

nekavējoties jāpārtrauc, jāuzsāk simptomātiska ārstēšana, un šim pacientam nedrīkst atkārtoti ievadīt paklitakselu.

Hematoloģija

Lietojot paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā, bieži rodas kaula smadzeņu nomākums (galvenokārt neitropēnija). Neitropēnija ir no devas atkarīga un devu ierobežojoša toksicitāte. Apexelsin terapijas laikā bieži jākontrolē asinsaina. Pacienti nedrīkst uzsākt nākamās Apexelsin ārstēšanas kursus, kamēr neitrofilo leikocītu skaits nav sasniedzis $> 1\,500$ šūnas/mm³ un trombocītu skaits nav sasniedzis $> 100\,000$ šūnas/mm³ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neiropātija

Lietojot paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā, bieži rodas sensora neiropātija, kaut gan smagi simptomi rodas retāk. 1. vai 2. pakāpes sensora neiropātijas gadījumā parasti nav vajadzīga devas samazināšana. Ja Apexelsin lieto monoterapijā un attīstās 3. pakāpes sensora neiropātija, ārstēšana jāpārtrauc, līdz tiek sasniegta 1. vai 2. pakāpe, un turpmāk ieteicams samazināt Apexelsin devu visos nākamajosursos (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja Apexelsin lieto kombinācijā ar gemcitabīnu un attīstās vismaz 3. pakāpes perifēriskā neiropātija, neievadīt Apexelsin; turpināt ārstēšanu ar gemcitabīnu tādā pašā devā. Apexelsin ievadišanu mazākā devā atsākt, kad perifēriskā neiropātija uzlabojusies līdz 0. vai 1. pakāpei (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja kombinētas Apexelsin un karboplatīna lietošanas gadījumā rodas 3. vai augstākas pakāpes perifēriskā neiropātija, ārstēšana jāpārtrauc līdz stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei, kam seko devas samazināšana visos sekojošajos Apexelsin un karboplatīnaursos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sepse

Pacienti ar neitropēniju vai bez tās, kuri saņēma Apexelsin kombinācijā ar gemcitabīnu, ziņotais sepse rādītājs bija 5%. Aizkuņģa dziedzerā vēža pamatslimības izraisītas komplikācijas, īpaši žultsvadu nosprostošanās vai ievietots žults stents, atzītas par nozīmīgiem veicinošiem faktoriem. Ja pacientam paaugstinās temperatūra (neatkarīgi no neitrofilo leikocītu skaita), sākt ārstēšanu ar plaša spektra antibiotikām. Ja ir febrilā neitropēnija, jāpārtrauc Apexelsin un gemcitabīna lietošana, līdz pāriet drudzis un $ANS \geq 1\,500$ šūnas/mm³, tad jāatsāk ārstēšana ar pazeminātu devu līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pneimonīts

Pneimonīts radās 1% pacientu, ja paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā lietoja monoterapijā, un 4% pacientu, ja Apexelsin lietoja kombinācijā ar gemcitabīnu. Rūpīgi novērojiet visus pacientus, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi. Pēc infekciozā izraisītāja izslēgšanas un pneimonīta diagnozes noteikšanas pilnībā jāpārtrauc ārstēšana ar Apexelsin un gemcitabīnu un nekavējoties jāuzsāk piemērota ārstēšana un atbilstoši pasākumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tā kā paklitaksela toksicitāte aknu darbības traucējumu gadījumā pieaug, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem Apexelsin jāievada piesardzīgi. Pacienti ar aknu darbības traucējumiem ir iespējams paaugstināts toksicitātes risks, īpaši mielosupresijas risks; šādi pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai novērstu izteiktas mielosupresijas veidošanos.

Apexelsin nav ieteicams pacientiem, kuriem kopējais bilirubīns $> 5 \times \text{NAR}$ vai ASAT $> 10 \times \text{NAR}$. Turklāt Apexelsin nav ieteicams pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzerā adenokarcinomu, kuriem ir vidēji smagi un smagi aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīns $> 1,5 \times \text{NAR}$ un ASAT $\leq 10 \times \text{NAR}$) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kardiotoksicitāte

Ir saņemti atsevišķi ziņojumi par sastrēguma sirds mazspēju un kreisā kambara disfunkciju pacientiem, kas saņem paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā. Lielākā daļa šo pacientu iepriekš ir bijuši pakļauti kardiotoksiskai zāļu, piemēram, antraciklīnu, iedarbībai vai arī ir slimību ar sirds slimībām. Tāpēc ārstiem rūpīgi jānovēro pacienti, kuri saņem Apexelsin, vai nerodas sirdsdarbības traucējumi.

Metastāzes centrālajā nervu sistēmā

Paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā efektivitāte un drošums pacientiem ar metastāzēm centrālajā nervu sistēmā (CNS) nav noteikts. Parasti sistēmiska ķīmijterapija nenodrošina labu CNS metastāžu kontroli.

Kuņģa-zarnu trakta simptomi

Ja pacientiem pēc Apexelsin lietošanas rodas slikta dūša, vemšana un caureja, ārstēšanai var lietot parasti izmantotās zāles pret vemšanu un caureju.

Acu bojājumi

Ir ziņots par cistoīdu makulas tūsku (CMT) pacientiem, kuri ārstēti ar Apexelsin. Pacientiem ar redzes traucējumiem nekavējoties jāveic pilna oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ja tiek diagnosticēta CMT, ārstēšana ar Apexelsin jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

75 gadus veci un vecāki pacienti

75 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav konstatēts Apexelsin un gemcitabīna kombinētās terapijas ieguvums salīdzinājumā ar gemcitabīna monoterapiju. Gados ļoti veciem pacientiem (≥ 75 gadus veciem), kas saņēma Apexelsin un gemcitabīnu, nopietnu blakusparādību un blakusparādību, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana, ieskaitot hematoloģiskas toksicitātes, perifēro neiropātiju, samazinātu ēstgribu un dehidratāciju, sastopamība bija lielāka. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu rūpīgi jānovērtē viņu Apexelsin kombinācijas ar gemcitabīnu panesības spējas, īpaši ņemot vērā funkcionālo stāvokli, blakusslimības un paaugstinātu infekciju risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Citi

Lai gan ir pieejami ierobežoti dati, pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kuriem CA 19-9 līmenis pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Apexelsin un gemcitabīnu bija normāls, skaidrs ieguvums attiecībā uz kopējās dzīvildzes pagarināšanos nav pierādīts (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Erlotinibu nedrīkst lietot vienlaikus ar Apexelsin plus gemcitabīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Paklitaksela metabolismu daļēji katalizē citohroma P450 izoenzīmi CYP2C8 un CYP3A4 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc, tā kā nav farmakokinētiska zāļu–zāļu mijiedarbības pētījuma, jāievēro piesardzība, lietojot paklitakselu vienlaikus ar zālēm, kas ir vai nu CYP2C8, vai CYP3A4 inhibitori (piemēram, ketokonazols un citi imidazola grupas pretsēnīšu līdzekļi, eritromicīns, fluoksetīns, gemfibrozils, klopidoģrels, cimetidīns, ritonavīrs, sahinavīrs, indinavīrs un nelfinavīrs), jo paklitaksela iedarbības dēļ var paaugstināties paklitaksela toksicitāte. Nav ieteicama paklitaksela lietošana vienlaikus ar zālēm, kas ir vai nu CYP2C8, vai CYP3A4 induktori (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns, efavirenzs, nevirapīns), jo zemākas paklitaksela iedarbības dēļ var pasliktināties efektivitāte.

Paklitakselam un gemcitabīnam nav kopīgu metabolisko ceļu. Paklitaksela klīrensu galvenokārt nosaka CYP2C8 un CYP3A4 mediēts metabolisms, kam seko izdalīšanās ar žulti, bet gemcitabīnu inaktivē citidīna deamināze, kam seko izdalīšanās ar urīnu. Apexelsin un gemcitabīna farmakokinētiskā mijiedarbība cilvēkiem nav vērtēta.

Pacientiem ar nesīksūnu plaušu vēzi tika veikts farmakokinētikas pētījums ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā un karboplatīnu. Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā un karboplatīna mijiedarbības nebija.

Apexelsin ir paredzēts monoterapijā krūts vēža ārstēšanai, kombinācijā ar gemcitabīnu – aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ārstēšanai vai kombinācijā ar karboplatīnu – nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai (skatīt 4.1. apakšpunktu). Apexelsin nedrīkst lietot kopā ar citiem pretvēža preparātiem.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās Apexelsin devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, ir ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi un izvairīties kļūt par bērna tēvu ārstēšanas ar Apexelsin laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās Apexelsin devas lietošanas.

Grūtniecība

Ir pieejami ļoti ierobežoti dati par paklitaksela lietošanu cilvēkiem grūtniecības laikā. Paklitaksels, ja to lieto grūtniecības laikā, iespējams, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Apexelsin ir jāveic grūtniecības tests. Apexelsin nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietes ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto efektīvu kontracepciju, ja vien mātes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar paklitakselu.

Barošana ar krūti

Paklitaksels un/vai tā metabolīti izdalījās laktējošu žurku mātišu pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai paklitaksels izdalās cilvēka pienā. Tā kā pastāv nopietnu blakusparādību risks ar krūti barotiem zīdaiņiem, Apexelsin ir kontrindicēts krūts barošanas laikā. Paklitaksela terapijas laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā izraisīja neauglību žurku tēviņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz atradēm dzīvniekiem, var būt nevēlama ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti. Vīriešu dzimuma pacientiem pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas konservāciju, jo pēc Apexelsin terapijas iespējama neatgriezeniska neauglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Apexelsin maz ietekmē vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Apexelsin var izraisīt tādas nevēlamas blakusparādības kā nogurums (ļoti bieži) un reibonis (bieži), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti ir jābrīdina, ka viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja izjūt nogurumu vai reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās klīniski nozīmīgās ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā lietošanu saistītās blakusparādības bija neitropēnija, perifēriskā neiropātija, artralģija/mialģija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

6. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā monoterapiju jebkādā devā un jebkuras indikācijas gadījumā klīniskos pētījumos (N = 789), paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar gemcitabīnu aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas gadījumā no III fāzes klīniskā pētījuma (N = 421), paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar

karboplatīnu nesīkšūnu plaušu vēža gadījumā no III fāzes klīniskā pētījuma (N = 514) un no lietošanas pēcreģistrācijas laikā.

Biezums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

6. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā

	Monoterapija (N = 789)	Kombinācijas terapija ar gemcitabīnu (N = 421)	Kombinācijas terapija ar karboplatīnu (N = 514)
Infekcijas un infestācijas			
<i>Bieži:</i>	Infekcija, urīnceļu infekcija, folikulīts, augšējo elpceļu infekcija, kandidoze, sinusīts	Sepse, pneimonija, mutes kandidoze	Pneimonija, bronhīts, augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija
<i>Retāk:</i>	Sepse ¹ , neitropēniska sepsē ¹ , pneimonija, mutes kandidoze, nazofaringīts, celulīts, <i>herpes simplex</i> , vīrusu infekcija, <i>herpes zoster</i> , sēnīšu infekcija, ar katetru saistīta infekcija, infekcija injekcijas vietā		Sepse, mutes kandidoze
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			
<i>Retāk:</i>	Audzēja nekroze, metastātiskas sāpes		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija, leikopēnija, limfopēnija	Neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija	Neitropēnija ³ , trombocitopēnija ³ , anēmija ³ , leikopēnija ³
<i>Bieži:</i>	Febrīlā neitropēnija	Pancitopēnija	Febrila neitropēnija, limfopēnija
<i>Retāk:</i>		Trombotiskā trombocitopēniskā purpura	Pancitopēnija
<i>Reti:</i>	Pancitopēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			
<i>Retāk:</i>	Paaugstināta jutība		Paaugstināta jutība pret zālēm, paaugstināta jutība
<i>Reti:</i>	Smagas pakāpes paaugstināta jutība ¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Anoreksija	Dehidratācija, samazināta ēstgriba, hipokalēmija	Samazināta ēstgriba
<i>Bieži:</i>	Dehidratācija, samazināta ēstgriba, hipokalēmija		Dehidratācija
<i>Retāk:</i>	Hipofosfatēmija, šķidruma aizture, hypoalbuminēmija, polidipsija, hiperglikēmija, hipokalcēmija, hipoglikēmija, hiponatrēmija		
<i>Nav zināms:</i>	Audzēja sabrukšanas sindroms ¹		

	Monoterapija (N = 789)	Kombinācijas terapija ar gemcitabīnu (N = 421)	Kombinācijas terapija ar karboplatīnu (N = 514)
Psihiskie traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>		Depresija, bezmiegs	
<i>Bieži:</i>	Depresija, bezmiegs, trauksme	Trauksme	Bezmiegs
<i>Retāk:</i>	Nemiers		
Nervu sistēmas traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Perifēriskā neiropātija, neiropātija, hipestēzija, parestēzija	Perifēriskā neiropātija, reibonis, galvassāpes, disgeizija	Perifēriskā neiropātija
<i>Bieži:</i>	Perifēriskā sensoriska neiropātija, reibonis, perifēriskā motoriskā neiropātija, ataksija, galvassāpes, sensori traucējumi, miegainība, disgeizija		Reibonis, galvassāpes, disgeizija
<i>Retāk:</i>	Polineiropātija, arefleksija, sinkope, ar ķermeņa stāvokli saistīts reibonis, diskinēzija, hiporefleksija, neiralģija, neiropātiskas sāpes, trīce, jutības zudums	VII nerva paralīze	
<i>Nav zināms:</i>	Multiplas kraniālo nervu paralīzes ¹		
Acu bojājumi			
<i>Bieži:</i>	Neskaidra redze, pastiprināta asarošana, sausās acs sindroms, <i>keratoconjunctivitis sicca</i> , madaroze	Pastiprināta asarošana	Neskaidra redze
<i>Retāk:</i>	Samazināts redzes asums, redzes traucējumi, acs kairinājums, sāpes acī, konjunktivīts, vizuāli traucējumi, niezoša sajūta acī, keratīts	Cistoīda makulas tūska	
<i>Reti:</i>	Cistoīda makulas tūska ¹		
Ausu un labirinta bojājumi			
<i>Bieži:</i>	Vertigo		
<i>Reti:</i>	Tinnīts, sāpes ausī		
Sirds funkcijas traucējumi			
<i>Bieži:</i>	Aritmija, tahikardija, supraventrikulāra tahikardija	Sastrēguma sirds mazspēja, tahikardija	
<i>Reti:</i>	Sirds blokāde, sastrēguma sirds mazspēja, kreisā kambara disfunkcija, atrioventrikulāra blokāde ¹ , bradikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
<i>Bieži:</i>	Hipertensija, limfātiskā tūska, pietvīkums, karstuma viļņi	Hipotensija, hipertensija	Hipotensija, hipertensija

	Monoterapija (N = 789)	Kombinācijas terapija ar gemcitabīnu (N = 421)	Kombinācijas terapija ar karboplatīnu (N = 514)
<i>Retāk:</i>	Hipotensija, ortostatiska hipotensija, ķermeņa perifēro daļu salšana	Pietvīkums	Pietvīkums
<i>Reti:</i>	Tromboze		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
<i>Ļoti bieži:</i>		Aizdusa, epistakse, klepus	Aizdusa
<i>Bieži:</i>	Intersticiāls pneimonīts ² , aizdusa, epistakse, sāpes rīklē un balsenē, klepus, rinīts, rinoreja	Pneimonīts, aizlikts deguns	Hemoptīze, epistakse, klepus
<i>Retāk:</i>	Plaušu embolija, plaušu trombembolija, izsvīdums pleirā, aizdusa pēc slodzes, aizlikti deguna blakusdobumi, novājināta elpošana, produktīvs klepus, alerģisks rinīts, aizsmakums, aizlikts deguns, deguna gļotādas sausums, sēkšana	Sausa rīkle, deguna gļotādas sausums	Pneimonīts
<i>Nav zināms:</i>	Balss saišu parēze ¹		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, stomatīts	Caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā	Caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums
<i>Bieži:</i>	Gastroezofageālā atvēršana slimība, dispepsija, sāpes vēderā, vēdera izplešanās, sāpes vēdera augšdaļā, mutes dobuma hipestēzija	Zarnu nosprostošanās, kolīts, stomatīts, sausa mute	Stomatīts, dispepsija, disfāģija, sāpes vēderā
<i>Retāk:</i>	Asināšana no taisnās zarnas, disfāģija, flatulences, sāpīga mēle, sausa mute, sāpīgas smaganas, šķidra vēdera izeja, ezofagīts, sāpes vēdera lejasdaļā, izčūlojumi mutē, mutes dobuma sāpes		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
<i>Bieži:</i>		Holangīts	Hiperbilirubinēmija
<i>Retāk:</i>	Hepatomegālija		
Ādas un zemādas audu bojājumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Alopēcija, izsitumi	Alopēcija, izsitumi	Alopēcija, izsitumi
<i>Bieži:</i>	Nieze, sausa āda, nagu bojājumi, eritēma, nagu pigmentācija/krāsas izmaiņas, ādas hiperpigmentācija, oniholīze, nagu izmaiņas	Nieze, sausa āda, nagu bojājumi	Nieze, nagu bojājumi

	Monoterapija (N = 789)	Kombinācijas terapija ar gemcitabīnu (N = 421)	Kombinācijas terapija ar karboplatīnu (N = 514)
<i>Retāk:</i>	Fotosensitīva reakcija, nātrene, ādas sāpīgums, ģeneralizēta nieze, niezoši izsitumi, ādas bojājumi, pigmentācijas traucējumi, hiperhidroze, onihomadēze, eritematozi izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, dermatīts, nakts svīšana, makulopapulozi izsitumi, vitiligo, hipotrihoze, naga gultnes jutīgums, nagu diskomforts, makulāri izsitumi, papulozi izsitumi, ādas bojājumi, sejas tūska		Ādas eksfoliācija, alerģisks dermatīts, nātrene
<i>Ļoti reti:</i>	Stīvensa–Džonsona sindroms ¹ , toksiska epidermas nekrolīze ¹		
<i>Nav zināms:</i>	Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms ^{1,4} , sklerodermija ¹		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Artralģija, mialģija	Artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātēs	Artralģija, mialģija
<i>Bieži:</i>	Muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs, kaulu sāpes, muskuļu krampji, locekļu sāpes	Muskuļu vājums, kaulu sāpes	Muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes
<i>Retāk:</i>	Sāpes krūškurvja sienā, muskuļu vājums, sāpes kaklā, sāpes cirkšņos, muskuļu spazmas, skeleta- muskuļu sāpes, sāpes sānos, diskomforta sajūta ekstremitātēs, muskuļu vājums		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
<i>Bieži:</i>		Akūta nieru mazspēja	
<i>Retāk:</i>	Hematūrija, dizūrija, polakiūrija, niktūrija, poliūrija, urīna nesaturēšana	Hemolītiski urēmiskais sindroms	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			
<i>Retāk:</i>	Sāpes krūtīs		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			
<i>Ļoti bieži:</i>	Nogurums, astēnija, pireksija	Nogurums, astēnija, pireksija, perifēra tūska, drebuļi	Nogurums, astēnija, perifēra tūska

	Monoterapija (N = 789)	Kombinācijas terapija ar gemcitabīnu (N = 421)	Kombinācijas terapija ar karboplatīnu (N = 514)
<i>Bieži:</i>	Nespēks, letargija, vājums, perifēra tūska, gļotādas iekaisums, sāpes, drebuļi, tūska, samazinātas funkcionālās spējas, sāpes krūtīs, gripai līdzīgi simptomi, hiperpireksija	Reakcija infūzijas vietā	Pireksija, sāpes krūtīs
<i>Retāk:</i>	Diskomforts krūtīs, gaitas traucējumi, pietūkums, reakcija injekcijas vietā		Gļotādu iekaisums, ekstravazācija infūzijas vietā, iekaisums infūzijas vietā, izsitumi infūzijas vietā
<i>Reti:</i>	Ekstravazācija		
Izmeklējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>		Svara samazināšanās, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	
<i>Bieži:</i>	Svara samazināšanās, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, samazināts hematokrīts, samazināts eritrocītu skaits, ķermeņa temperatūras paaugstināšanās, paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Samazināts svars, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs
<i>Retāk:</i>	Paaugstināts asinsspiediens, svara pieaugums, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts fosfora līmenis asinīs, pazemināts kālija līmenis asinīs, paaugstināts bilirubīna līmenis		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			
<i>Retāk:</i>	Kontūzija		
<i>Reti:</i>	Radiācijas izraisīts fenomens, starojuma izraisīts pneimonīts		

¹ Saskaņā ar ziņojumiem paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

² Pneimonīta sastopamības biežums aprēķināts, pamatojoties uz apkopotajiem datiem par 1 310 pacientiem, kas klīniskos pētījumos saņēma paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā monoterapijā krūts vēža un citu indikāciju gadījumā.

³ Pamatojoties uz laboratoriskiem novērtējumiem: maksimālā mielosupresijas pakāpe (ārstētajā populācijā).

⁴ Dažiem pacientiem, kuri iepriekš lietojuši kapecitabīnu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Šajā apakšpunktā norādītas visbiežāk sastopamās un klīniski nozīmīgākās blakusparādības, kas saistītas ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Nevēlamās blakusparādības tika izvērtētas 229 pacientiem ar metastātisku krūts vēzi, kurus ārstēja ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā 260 mg/m² reizi trīs nedēļās III fāzes pivotālajā klīniskajā pētījumā (paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā monoterapijā).

Blakusparādības novērtēja 421 pacientam ar metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi, ko ārstēja ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar gemcitabīnu (paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā 125 mg/m² kombinācijā ar gemcitabīnu 1 000 mg/m², ko lietoja katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā) un 402 pacientiem, ko ārstēja ar gemcitabīnu monoterapijā; ārstētie pacienti saņēma pirmās izvēles sistēmisku terapiju metastātiskas aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ārstēšanai (paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā /gemcitabīns).

Ziņots arī par nevēlamām blakusparādībām, kas tika novērtētas 514 pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi, ko ārstēja ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar karboplatīnu (100 mg/m² paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā ievadīts katra 21 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā kopā ar karboplatīnu, kas ievadīts katra cikla 1. dienā) III fāzes randomizētā, kontrolētā klīniskajā pētījumā (paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā /karboplatīns). Pacientu ziņotā taksānu toksicitāte tika novērtēta, izmantojot Vēža terapijas funkcionālā novērtējuma – taksāna (*Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) – Taxane*) anketas 4 apakšskalās. Izmantojot atkārtoto mērījumu analīzi, 3 apakšskalās (perifēriskā neiropātija, sāpes rokās/pēdās un dzirde) no 4 apakšskalām liecināja par labu paklitakselam ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā un karboplatīnam ($p \leq 0,002$). Citā apakšskalā (tūska) atšķirības ārstēšanas grupu rādītājos nebija.

Infekcijas un infestācijas

Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/gemcitabīns

Pētījumā aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu pacientiem ar neitropēniju vai bez tās, kuri saņēma paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar gemcitabīnu, ziņotais sepses rādītājs bija 5%. No 22 sepses gadījumiem, par kuriem ziņots pacientiem, kuri ārstēti ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar gemcitabīnu, 5 gadījumi bija ar letālu iznākumu. Aizkuņģa dziedzera vēža pamatslimības izraisītas komplikācijas, īpaši žultsvadu nosprostošanās vai ievietots žultsvadu stents, atzītas par nozīmīgiem veicinošiem faktoriem. Ja pacientam paaugstinās temperatūra (neatkarīgi no neitrofilo leukocītu skaita), jāsāk ārstēšana ar plaša spektra antibiotikām. Ja ir febrilā neitropēnija, jāpārtrauc paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā un gemcitabīna lietošana, līdz pāriet drudzis un ANS $\geq 1\,500$ šūnas/mm³, tad jāatsāk ārstēšana ar pazeminātu devu līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā monoterapijā – metastātisks krūts vēzis

Pacientiem ar metastātisku krūts vēzi neitropēnija bija svarīgākā novērotā hematoloģiskā toksicitāte (ziņota 79% pacientu), kas bija atgriezeniska īsā laikā un atkarīga no devas; leukopēnija tika ziņota 71% pacientu. 4. pakāpes neitropēniju (< 500 šūnas/mm³) novēroja 9% pacientu, kurus ārstēja ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā. Febrilā neitropēnija radās četriem pacientiem, kuri lietoja paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā. Anēmiju (Hb < 10 g/dl) novēroja 46% pacientu, kas lietoja paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā, un trijos gadījumos tā bija smaga (Hb < 8 g/dl). Limfopēniju novēroja 45% pacientu.

Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/gemcitabīns

7. tabulā norādīts laboratorijā konstatētu patoloģisku hematoloģisko rādītāju sastopamības biežums un smaguma pakāpe pacientiem, kas ārstēti ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar gemcitabīnu vai ar gemcitabīnu.

7. tabula. Laboratorijā konstatētie patoloģiskie hematoloģiskie rādītāji aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas pētījumā

	Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā (125 mg/m ²)/gemcitabīns		Gemcitabīns	
	1.–4. pakāpe (%)	3.–4. pakāpe (%)	1.–4. pakāpe (%)	3.–4. pakāpe (%)
Anēmija ^{a,b}	97	13	96	12
Neitropēnija ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocitopēnija ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 pacienti, kas novērtēti ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/gemcitabīnu ārstētā grupā.

^b 388 pacienti, kas novērtēti ar gemcitabīnu ārstētā grupā.

^c 404 pacienti, kas novērtēti ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/gemcitabīnu ārstētā grupā.

Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/karboplatīns

Par anēmiju un trombocitopēniju biežāk ziņoja paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā un karboplatīna grupā nekā Taxol un karboplatīna grupā (attiecīgi 54%, salīdzinot ar 28% un 45%, salīdzinot ar 27%).

Nervu sistēmas traucējumi

Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā monoterapijā – metastātisks krūts vēzis

Kopumā pacientiem, kuri saņēma paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā, neirotoksicitātes biežums un smagums bija atkarīgs no devas. Perifēro neiropātiju (galvenokārt 1. vai 2. pakāpes sensorisko neiropātiju) novēroja 68% pacientu, kuri saņēma paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā, savukārt 10% novēroja 3. pakāpes neiropātiju, bet 4. pakāpes gadījumu nebija.

Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/gemcitabīns

Pacientiem, ko ārstēja ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar gemcitabīnu, mediānais laiks līdz 3. pakāpes perifēriskās neiropātijas pirmajai epizodei bija 140 dienas. Mediānais laiks līdz uzlabojumam par vismaz 1 pakāpi bija 21 diena, un mediānais laiks līdz uzlabojumam no 3. pakāpes perifēriskās neiropātijas uz 0. vai 1. pakāpi bija 29 dienas. No pacientiem, kuriem ārstēšanu pārtrauca perifēriskās neiropātijas dēļ, 44% (31/70 pacientiem) varēja atsākt paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā lietošanu samazinātā devā. Nevienam pacientam, ko ārstēja ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar gemcitabīnu, nebija 4. pakāpes perifēriskās neiropātijas.

Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/karboplatīns

Pacientiem ar nesīkšņu plaušu vēzi, kurus ārstēja ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā un karboplatīnu, mediānais laiks līdz pirmajai 3. pakāpes perifēriskās neiropātijas izpausmei, kas saistīta ar ārstēšanu, bija 121 diena, un mediānais laiks no 3. pakāpes perifēriskās neiropātijas, kas saistīta ar ārstēšanu, līdz uzlabojumam 1. pakāpes līmenī bija 38 dienas. Nevienam pacientam, ko ārstēja ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā un karboplatīnu, nebija 4. pakāpes perifēriskās neiropātijas.

Acu bojājumi

Pēcregistrācijas uzraudzības periodā ārstēšanas laikā ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā ir bijuši reti ziņojumi par redzes asuma pasliktināšanos, ko izraisījusi cistoīda makulas tūska (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā /gemcitabīns

Lietojot paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar gemcitabīnu, ziņotais pneimonīta rādītājs bija 4%. No 17 ziņotajiem pneimonīta gadījumiem pacientiem, ko ārstēja ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar gemcitabīnu, 2 gadījumos iznākums bija letāls. Rūpīgi novērojiet pacientus, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi. Pēc infekciozā izraisītāja izslēgšanas un pneimonīta diagnozes noteikšanas pilnībā jāpārtrauc ārstēšana ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā un gemcitabīnu un nekavējoties jāuzsāk piemērota ārstēšana un atbilstoši pasākumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā monoterapijā – metastātisks krūts vēzis

Slikta dūša radās 29% pacientu, un caureja - 25% pacientu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā monoterapijā – metastātisks krūts vēzis

Alopēciju novēroja > 80% pacientu, kurus ārstēja ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā. Vairākums alopēcijas gadījumu radās nepilnu mēnesi pēc paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā lietošanas uzsākšanas. Lielākai daļai pacientu, kuriem ir alopēcija, paredzama izteikta ($\geq 50\%$) matu izkrišana.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā monoterapijā – metastātisks krūts vēzis

Artralģija radās 32% pacientu, kuri lietoja paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā, un 6% gadījumu tā bija smaga. Mialģija radās 24% pacientu, kuri lietoja paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā, un 7% gadījumu tā bija smaga. Simptomi parasti bija pārejoši, parasti parādījās trīs dienas pēc paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā ievadīšanas un izzuda nedēļas laikā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā monoterapijā – metastātisks krūts vēzis

Astēnija/nogurums tika ziņots 40% pacientu.

Pediatriskā populācija

Pētījumā piedalījās 106 pacienti, no kuriem 104 bija pediatriski pacienti vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Katram pacientam novēroja vismaz vienu nevēlamu blakusparādību. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija, anēmija, leukopēnija un pireksija. Nopietnas nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja vairāk nekā 2 pacientiem, bija pireksija, muguras sāpes, perifērā tūska un vemšana. Ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā ārstēto pediatrisko pacientu ierobežotajā skaitā netika identificēti jauni drošuma signāli, un drošuma profils bija līdzīgs pieaugušo populācijā novērotajam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Antidots paklitaksela pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro. Ārstēšana jāvērs pret nozīmīgākajām paredzamām toksicitātēm, kas ir kaula smadzeņu supresija, mukozīts un perifēra neiropātija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, augu alkaloīdi un citi dabiskas izcelsmes līdzekļi, taksāni, ATĶ kods: L01CD01

Darbības mehānisms

Paklitaksels ir antimikrotubulu līdzeklis, kas veicina mikrotubulu veidošanos no tubulīna dimēriem un stabilizē mikrotubulus, aizkavējot depolimerizāciju. Šī stabilitāte rada mikrotubulu tīkla normālās dinamiskās reorganizācijas kavēšanu, kas nepieciešama vitālai interfāzei un mitotiskām šūnas funkcijām. Turklāt paklitaksels inducē mikrotubulu patoloģisku izkārtojumu jeb „kūlīšus” visā šūnas dzīves cikla laikā un dažādus mikrotubulu kopojumus mitozes laikā.

Apexelsin satur apmēram 130 nm lielas cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas, kurās paklitaksels ir nekristāliskā, amorfā formā. Pēc intravenozas ievadīšanas nanodaļiņas ātri disociējas apmēram 10 nm lielos šķīstošos, ar albumīnu saistītos paklitaksela kompleksos. Ir zināms, ka albumīns veicina plazmas sastāvdaļu endoteliālo kaveolu transcitozi, un *in vitro* pētījumos tika konstatēts, ka albumīna klātbūtne Apexelsin uzlabo paklitaksela transportu cauri endoteliāla šūnām. Pastāv hipotēze, ka transendoteliālais kaveolu transports notiek ar gp-60 albumīna receptora starpniecību un ka notiek paklitaksela pastiprināta akumulācija audzēja apvidū, ko veicina albumīnu-saistošais proteīns (sekretētais skābes proteīns ar lielu cisteīna daudzumu (SPARC).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Krūts vēzis

Ir pieejami dati, kas savākti divos vienas grupas atklātos pētījumos par 106 pacientiem, un dati par 454 pacientiem, kuri piedalījās randomizētā III fāzes salīdzinošā pētījumā, lai noskaidrotu sīkāku informāciju par paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā lietošanu pacientiem ar metastātisku krūts vēzi. Šī informācija ir norādīta turpmāk.

Vienas grupas atklātie pētījumi

Vienā no pētījumiem 43 pacientiem ar metastātisku krūts vēzi paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā tika ievadīts 30 minūšu ilgas infūzijas veidā, lietojot devu 175 mg/m². Otrā pētījumā izmantotā deva bija 300 mg/m² 30 minūšu ilgas infūzijas veidā 63 pacientiem ar metastātisku krūts vēzi. Pacienti netika pielietota premedikācija ar steroīdiem vai ieplānota ārstēšana ar G-CSF. Ārstēšanas kursi notika ar 3 nedēļu intervālu. Kopējā pacientu atbildes reakcija bija attiecīgi 39,5% (95% TI: 24,9–54,2%) un 47,6% (95% TI: 35,3–60,0%). Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai bija 5,3 mēneši (175 mg/m²; 95% TI: 4,6–6,2 mēneši) un 6,1 mēneši (300 mg/m²; 95% TI: 4,2–9,8 mēneši).

Randomizēts salīdzinošais pētījums

Šajā daudzcentru pētījumā piedalījās pacienti ar metastātisku krūts vēzi, kuri ik pēc 3 nedēļām saņēma paklitakselu monoterapijā vai nu kā paklitakselu uz šķīdinātāja bāzes 175 mg/m² devā 3 stundu ilgas infūzijas veidā ar premedikāciju, lai novērstu paaugstinātas jutības reakciju (N = 225), vai arī kā paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā 260 mg/m² devā 30 minūšu ilgas infūzijas veidā bez premedikācijas (N = 229).

Sešdesmit četriem procentiem pacientu pētījuma sākumā bija samazinātas funkcionālās spējas (ECOG 1 vai 2); 79% bija viscerālas metastāzes; un 76% metastāzes bija > nekā 3 vietās. Četrpadsmit

procenti pacientu iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju; 27% bija saņēmuši ķīmijterapiju tikai adjuvantas terapijas shēmā, 40% saņēma tikai metastāžu ārstēšanai un 19% saņēma gan metastāžu ārstēšanai, gan kā adjuvantas terapijas shēmu. Piecdesmit deviņi procenti saņēma pētījuma zāles kā otrās vai tālākas izvēles terapiju. Septiņdesmit septiņi procenti no pacientiem iepriekš ir saņēmuši antraciklīnus.

Turpmāk norādīti vispārējās atbildes reakcijas un laika līdz slimības progresēšanai rezultāti, kā arī dzīvildzes bez slimības progresēšanas un dzīvildzes pacientiem, kas ir saņēmuši > 1 izvēles terapiju, rezultāti.

8. tabula. Pētnieka novērtētie vispārējās atbildes reakcijas, mediānā laika līdz slimības progresēšanai un dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultāti

Efektivitātes rādītājs	Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā (260 mg/m ²)	Paklitaksels uz šķīdinātāja bāzes (175 mg/m ²)	p vērtība
<i>Atbildes reakcijas rādītājs [95% TI] (%)</i>			
>1. izvēles terapija	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai [95% TI] (nedēļas)</i>			
>1. izvēles terapija	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Mediānā dzīvildze bez slimības progresēšanas [95% TI] (nedēļas)</i>			
>1. izvēles terapija	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Dzīvildze [95% TI] (nedēļas)</i>			
>1. izvēles terapija	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

* Šie dati pamatojas uz klīniskā pētījuma ziņojumu: CA012-0 pielikums, kas datēts kā galīgā versija (2005. gada 23. marts).

^a Hī kvadrāta tests.

^b Log-rank novērtējuma tests.

Paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā drošums tika izvērtēts divsimt divdesmit deviņiem pacientiem randomizētā kontrolētā klīniskā pētījumā. Paklitaksela neirotoksicitāte tika izvērtēta, novērojot uzlabošanos par vienu pakāpi pacientiem, kuriem jebkurā terapijas laikā bija 3. pakāpes perifēriskā neiropātija. Perifēriskās neiropātijas dabiskā izzušanas gaita līdz sākotnējam līmenim netika izvērtēta un joprojām nav zināma sakarā ar paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kumulatīvo toksicitāti pēc > 6 ārstēšanas kursiem.

Aizkuņģa dziedzera adenokarcinoma

Daudzcentru, starptautisks, randomizēts, atklāts pētījums tika veikts, iesaistot 861 pacientu, lai salīdzinātu terapiju ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā /gemcitabīnu un monoterapiju ar gemcitabīnu kā pirmās izvēles terapiju pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu. Paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā devā 125 mg/m² pacientiem (N = 431) ievadīja intravenozas infūzijas veidā 30–40 minūtēs, tad intravenozas infūzijas veidā 30–40 minūtēs ievadīja gemcitabīnu devā 1 000 mg/m² katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā. Terapijas salīdzināšanas grupā pacienti (N = 430) saņēma gemcitabīna monoterapiju saskaņā ar ieteicamo devu un shēmu. Ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad toksicitāte kļuva nepieņemama. No 431 pacienta ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kas tika randomizēti, lai saņemtu paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar gemcitabīnu, lielākā daļa (93%) bija baltās rases, 4% – melnās rases un 2% – aziāti. 16% pacientu funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska (KVS – *Karnofsky Performance Status*) skalas bija 100; 42% KVS bija 90; 35% KVS bija 80; 7% KVS bija 70 un < 1% pacientu KVS

bija mazāk par 70. Pacientus ar augstu kardiovaskulāro risku, perifēro artēriju slimību un/vai saistaudu bojājumiem, un/vai intersticiālu plaušu slimību anamnēzē izslēdza no pētījuma.

Paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/gemcitabīna grupā pacientu ārstēšanas mediānais ilgums bija 3,9 mēneši un gemcitabīna grupā – 2,8 mēneši. 32% pacientu paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/gemcitabīna grupā salīdzinājumā ar 15% pacientu gemcitabīna grupā tika ārstēti 6 mēnešus vai ilgāk. Ārstētajiem pacientiem mediānā relatīvā gemcitabīna devas intensitāte bija 75% paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/gemcitabīna grupā un gemcitabīna grupā – 85%. Mediānā relatīvā paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā devas intensitāte bija 81%. Lielāka mediānā gemcitabīna kumulatīvā deva tika lietota paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/gemcitabīna grupā (11 400 mg/m²), salīdzinot ar gemcitabīna grupu (9 000 mg/m²).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*overall survival – OS*). Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival – PFS*) un kopējās atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate – ORR*) – abus šos kritērijus novērtēja neatkarīgā, centrālā, maskētā radioloģiskā pārbaudē atbilstoši *RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)* vadlīnijām (1.0. versija).

9. tabula. Randomizētā pētījuma efektivitātes rezultāti pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu (terapijai paredzēto pacientu grupa)

	Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā (125 mg/m ²)/gemcitabīns (N = 431)	Gemcitabīns (N = 430)
Kopējā dzīvildze		
Letālu iznākumu skaits (%)	333 (77)	359 (83)
Mediānā kopējā dzīvildze, mēneši (95% TI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
RA _{A+G/G} (95% TI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P vērtība ^b	<0,0001	
Dzīvildzes rādītājs, % (95% TI) pēc		
1 gada	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 gadiem	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75. procentīles kopējā dzīvildze (mēneši)	14,8	11,4
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Letāls iznākums vai progresēšana, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediānā dzīvildze bez progresēšanas, mēneši (95% TI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
RA _{A+G/G} (95% TI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P vērtība ^b	<0,0001	
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs		
Apstiprināta pilnīga vai daļēja kopējā atbildes reakcija, n (%)	99 (23)	31 (7)
95 % TI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G/p_G} (95% TI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P vērtība (Hī kvadrāta tests)	<0,0001	

TI = ticamības intervāls, RA_{A+G/G} = paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā+gemcitabīna/gemcitabīna riska attiecība,

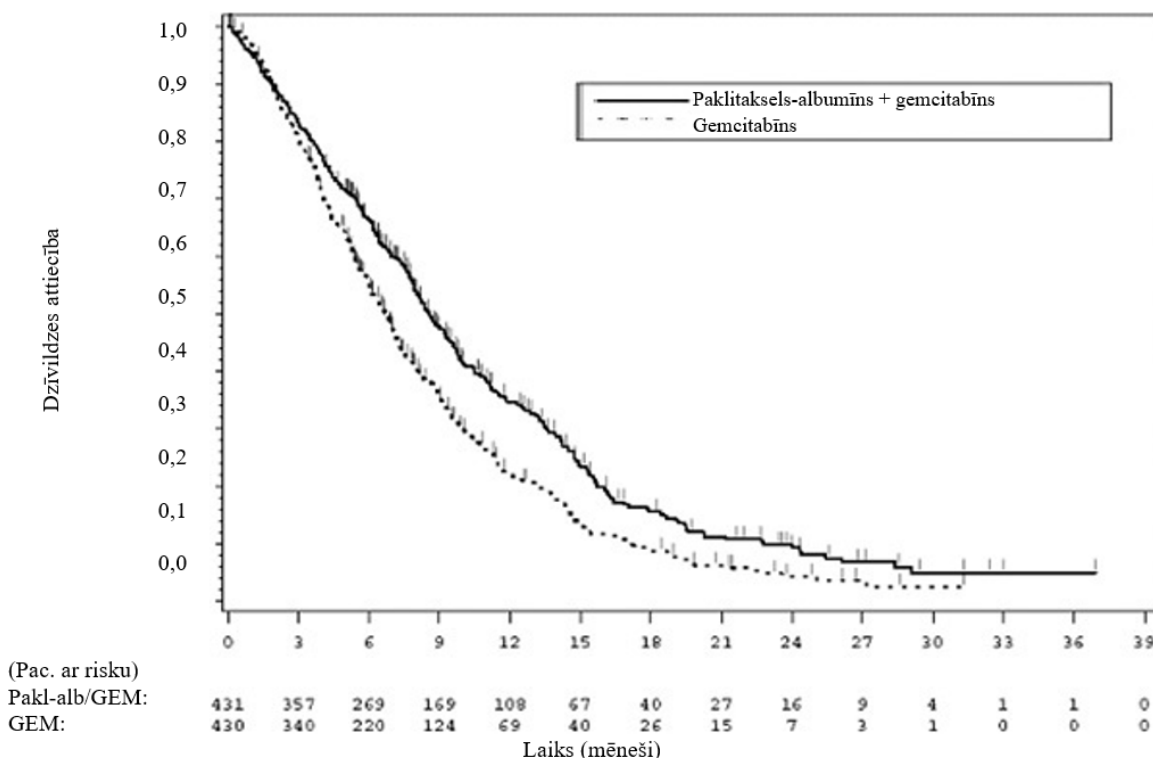
p_{A+G}/p_G = paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā+gemcitabīna/gemcitabīna atbildes reakcijas rādītājs.

^a stratificēts Koks (Cox) proporcionālā riska modelis.

^b stratificēts *log-rank* tests, stratificēts pēc ģeogrāfiskā reģiona (Ziemeļamerika salīdzinājumā ar citiem), KFS skalas (70–80 vai 90–100) un metastāzes aknās (jā vai nē).

OS uzlabošanās pacientiem, ko ārstēja ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/gemcitabīnu, salīdzinot ar vienu pašu gemcitabīnu, bija statistiski nozīmīga, ar mediānās OS palielināšanos par 1,8 mēnešiem, nāves riska kopējo samazināšanos par 28%, 1 gada dzīvildzes uzlabošanās par 59% un 2 gadu dzīvildzes rādītāju uzlabošanās par 125%.

1. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes līkne (terapijai paredzēto pacientu grupa)



Ārstēšanas ietekme uz OS bija labāka paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/gemcitabīna grupā lielākajā daļā iepriekš noteikto apakšgrupu (ieskaitot dzimumu, KFS, ģeogrāfisko reģionu, aizkuņģa dziedzera vēža primāro lokalizāciju, stadiju diagnozes noteikšanas laikā, metastāzes aknās, peritoneālo karcinomatozi, Vipla (*Whipple*) operāciju anamnēzē, jau pētījuma sākumā ievietotu žults stentu, metastāzes plaušās un vairākas metastātiskas vietas). Pacientiem ≥ 75 gadu vecumā paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/gemcitabīna un gemcitabīna grupā dzīvildzes riska attiecība (RA) bija 1,08 (95% TI 0,653; 1,797). Pacientiem ar normālu sākotnējo CA 19-9 līmeni dzīvildzes RA bija 1,07 (95% TI 0,692; 1,661).

PFS uzlabošanās pacientiem, ko ārstēja ar paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/gemcitabīnu, salīdzinot ar vienu pašu gemcitabīnu, bija statistiski nozīmīga, mediānā PFS pagarinājās par 1,8 mēnešiem.

Nesīkšņu plaušu vēzis

1052 ķīmijterapiju nesaņēmušiem pacientiem ar IIIb/IV stadijas nesīkšņu plaušu vēzi tika veikts daudzcentru, randomizēts, atklāts pētījums. Pētījumā salīdzināja paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā kombinācijā ar karboplatīnu un šķīdinātāju saturošu paklitakselu kombinācijā ar karboplatīnu kā pirmās izvēles ārstēšanu pacientiem ar progresējušu nesīkšņu plaušu vēzi. Vairāk nekā 99% pacientu ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group* – Austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas) funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1. Pacienti ar jau esošu ≥ 2 . pakāpes neiropatiju vai nopietniem medicīniskiem riska faktoriem kādā no galvenajām orgānu sistēmām tika izslēgti. Pacientiem (N = 521) katra 21 dienas cikla 1., 8. un 15. dienā ievadīja

paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā 100 mg/m² devā intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, iepriekš neordinējot nedz steroīdus, nedz profilaktiski granulocītu koloniju stimulējošo faktoru. Sākot ievadīšanu uzreiz pēc paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā infūzijas pabeigšanas, karboplatīnu intravenozi ievadīja devā AUC = 6 mg•min/ml tikai katra 21 dienas cikla 1. dienā. Šķīdinātāju saturošu paklitakselu pacientiem (N = 531) ievadīja 200 mg/m² devā intravenozas infūzijas veidā 3 stundās līdz ar iepriekšēju standarta ārstēšanu, kam uzreiz sekoja intravenoza karboplatīna ievadīšana devā AUC = 6 mg•min/ml. Katras zāles tika ievadītas katra 21 dienas cikla 1. dienā. Abās pētījuma grupās zāles tika ievadītas līdz slimības progresēšanai vai nevēlamai toksicitātei. Abās pētījuma grupās pacienti saņēma mediāni 6 ārstēšanas ciklus.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējās atbildes reakcijas rādītājs, definēts kā pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza objektīvi apstiprinātu pilnīgu atbildes reakciju vai daļēju atbildes reakciju, pamatojoties uz neatkarīgu, centralizētu, maskētu radioloģisku pārskatu, izmantojot *RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versiju 1.0)*. Pacientiem paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/karboplatīna grupā bija nozīmīgi lielāks kopējais atbildes reakcijas rādītājs, salīdzinot ar pacientiem kontroles grupā: 33%, salīdzinot ar 25%, $p = 0,005$ (10. tabula). Pacientiem paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/karboplatīna grupā bija nozīmīga kopējās atbildes reakcijas rādītāja atšķirība salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem ar plakanšūnu histoloģijas nesīkšūnu plaušu vēzi (N = 450, 41% salīdzinājumā ar 24%, $p < 0,001$), taču šī atšķirība neizpaudās kā *PFS* vai *OS* atšķirība. Pacientiem ar audzēja neplakanšūnu histoloģiju *ORR* atšķirību ārstēšanas grupās nebija (N = 602; 26% salīdzinājumā ar 25%, $p = 0,808$).

10. tabula. Kopējās atbildes reakcijas rādītājs randomizētā nesīkšūnu plaušu vēža pētījumā (terapijai paredzēto pacientu grupa)

Efektivitātes rādītājs	Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā (100 mg/m ² /nedēļā) + karboplatīns (N = 521)	Šķīdinātāju saturošs paklitaksels (200 mg/m ² ik pēc 3 nedēļām) + karboplatīns (N = 531)
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs (neatkarīgs pārskats)		
Apstiprināta pilna vai daļēja kopējā atbildes reakcija, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% TI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p_A/p_T (95,1% TI)	1,313 (1,082; 1,593)	
P vērtība ^a	0,005	

TI = ticamības intervāls; $RA_{A/T}$ = Paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā /karboplatīna un šķīdinātāju saturoša paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/karboplatīna riska attiecība;

p_A/p_T = paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/karboplatīna un šķīdinātāju saturoša paklitaksela/karboplatīna atbildes reakcijas rādītāju attiecība.

^a P vērtība, pamatojoties uz hī kvadrāta testu.

Statistiski nozīmīgas dzīvildzes bez slimības progresēšanas (pēc radiologa maskēta novērtējuma) un kopējās dzīvildzes atšķirības starp divām terapijas grupām nebija. *PFS* un *OS* tika veikta līdzvērtības analīze, iepriekš nosakot 15% līdzvērtības robežu. Līdzvērtības kritēriju sasniedza gan *PFS*, gan *OS* ar ticamības intervāla augšējo robežu 95%, saistītajām riska attiecībām esot mazākām par 1,176 (11. tabula).

11. tabula. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas un kopējās dzīvildzes līdzvērtības analīze randomizētā nesīkšūnu plaušu vēža pētījumā (terapijai paredzēto pacientu grupa)

Efektivitātes rādītājs	Paklitaksels ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā (100 mg/m ² /nedēļā) + karboplatīns (N = 521)	Šķīdinātāju saturošs paklitaksels (200 mg/m ² ik pēc 3 nedēļām) + karboplatīns (N = 531)	
	Dzīvildze bez slimības progresēšanas ^a (neatkarīgs pārskats)		
	Nāve vai slimības progresēšana, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
	Mediānā PFS (95% TI) (mēneši)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
	RA _{A/T} (95% TI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Kopējā dzīvildze			
Nāves gadījumi, n (%)	360 (69%)	384 (72%)	
Mediānā OS (95% TI) (mēneši)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)	
RA _{A/T} (95,1% TI)	0,922 (0,797; 1,066)		

TI = ticamības intervāls; RA_{A/T} = paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/karboplatīna un šķīdinātāju saturoša paklitaksela/karboplatīna riska attiecība;

p_A/p_T = paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā/karboplatīna un šķīdinātāju saturoša paklitaksela/karboplatīna atbildes reakcijas rādītāju attiecība.

a Pēc EMA metodoloģiskajiem apsvērumiem PFS mērķa kritērija cenvēšanai netika izmantoti izlaisti novērojumi vai turpmākās jaunas terapijas uzsākšana.

Pediātriskā populācija

Drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

1./2. fāzes, daudzcentru, atklātā, devas noteikšanas pētījumā ABI-007-PST-001, kurā novērtēja vienreiz nedēļā ievadīta paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā drošumu, panesamību un provizorisko efektivitāti pediātriskiem pacientiem ar atkārtotiem vai refraktāriem norobežotiem audzējiem, piedalījās 106 pacienti vecumā no ≥ 6 mēnešiem līdz ≤ 24 gadiem.

Pētījuma 1. fāzes daļā, kurā piedalījās kopā 64 pacienti vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem, tika noteikts, ka maksimālā panesamā deva (MTD) ir 240 mg/m², ko ievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā.

Pētījuma 2. fāzes daļā, izmantojot Saimona (Simon) divu posmu minimāli-maksimālo plānu, piedalījās kopā 42 pacienti, vecumā no 6 mēnešiem līdz 24 gadiem, ar atkārtotu vai refraktāru Evinga sarkomu, neiroblastomu un rabdomiosarkomu, lai novērtētu pretvēža aktivitāti, ko noteica pēc kopējās atbildes reakcijas rādītāja (*overall response rate*, ORR). No 42 pacientiem, viena pacienta vecums bija < 2 gadiem, 27 pacienti bija vecumā no ≥ 2 līdz < 12 gadiem, 12 pacienti bija vecumā no ≥ 12 līdz < 18 gadiem, un 2 pieaugušie pacienti bija vecumā no ≥ 18 līdz 24 gadiem.

Pacientu ārstēšanas ar MTD mediāna bija 2 cikli. No 41 pacienta, kas bija piemērots efektivitātes novērtēšanai 1. posmā, 1 pacientam rabdomiosarkomas grupā (N = 14) bija apstiprināta daļēja atbildes reakcija (*partial response*, PR), kā rezultātā ORR bija 7,1% (95% TI: 0,2; 33,9). Netika novērota apstiprināta pilnīga atbildes reakcija (*complete response*, CR) vai PR ne Evinga sarkomas grupā (N = 13), ne neiroblastomas grupā (N = 14). Neviena no pētījuma grupām netika iekļauta 2. posmā, jo netika apmierināta protokolā noteiktā prasība par ≥ 2 pacientiem ar apstiprinātu atbildes reakciju.

Kopējie mediānas dzīvildzes rezultāti, ieskaitot 1. gada novērošanas periodu, bija 32,1 nedēļa (95% TI: 21,4; 72,9), 32,0 nedēļas (95% TI: 12, netika noteikts) un 19,6 nedēļas (95% TI: 4; 25,7), attiecīgi Evinga sarkomas, neiroblastomas un rabdomiosarkomas grupā.

Paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā vispārējais drošuma profils pediātriskiem pacientiem bija līdzīgs zināmajam paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā drošuma profilam pieaugušiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pamatojoties uz šiem rezultātiem, tika secināts, ka paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā

monoterapijai nav nozīmīgas klīniskās aktivitātes vai ieguvuma dzīvildzē, kas attaisnotu tālāku attīstību pediatrikajā populācijā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klīniskos pētījumos tika noteikta kopējā paklitaksela farmakokinētika pēc 30 un 180 minūšu ilgām paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā infūzijām, izmantojot devu no 80 līdz 375 mg/m². Paklitaksela iedarbība (AUC), lietojot devas no 80 līdz 300 mg/m², pieauga lineāri no 2 653 līdz 16 736 ng.stundā/ml.

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējošiem norobežotiem audzējiem, paklitaksela farmakokinētiskais raksturojums pēc intravenozi ievadīta paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā 260 mg/m² devā 30 minūšu laikā tika salīdzināts ar rādītājiem pēc 175 mg/m² paklitaksela uz šķīdinātāja bāzes injekcijas, kas tika veikta 3 stundu laikā. Pamatojoties uz nenodalījumu farmakokinētikas analīzi, lietojot paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā, paklitaksela plazmas klīrenss bija lielāks (43%) nekā pēc paklitaksela injekcijas uz šķīdinātāja bāzes, turklāt arī izkļedes tilpums bija lielāks (53%). Terminālais eliminācijas pusperiods neatšķīrās.

Atkārtotas devas pētījumā, kur 12 pacienti intravenozi saņēma 260 mg/m² paklitakselu ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā, AUC variabilitāte starp pacientiem bija 19% (robežās no 3,21% līdz 37,70%). Vairākkārtēju ārstēšanas kursu laikā paklitaksela uzkrāšanos nenovēroja.

Izkļiede

Pēc paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā ievadīšanas pacientiem ar norobežotiem audzējiem paklitaksels vienmērīgi izkļiedējas asins šūnās un plazmā un izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām (94%).

Paklitaksela saistīšanos ar olbaltumvielām pēc paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā lietošanas novērtēja ar ultrafiltrācijas palīdzību salīdzinājuma pētījumā katram pacientam. Brīvā paklitaksela frakcija bija ievērojami lielāka paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā lietošanas gadījumā (6,2%), salīdzinot ar paklitaksela uz šķīdinātāja bāzes lietošanu (2,3%). Tas radīja ievērojami lielāku nesaistītā paklitaksela iedarbību paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā lietošanas gadījumā, salīdzinot ar paklitakselu uz šķīdinātāja bāzes, lai gan kopējā iedarbība bija līdzīga. Iespējams, tas ir tādēļ, ka paklitaksels netiek saistīts Cremophor EL micellās, kā tas notiek paklitaksela uz šķīdinātāja bāzes gadījumā. Pamatojoties uz publicētās literatūras datiem, *in vitro* pētījumi par piesaistīšanos cilvēka seruma proteīniem (izmantojot paklitaksela koncentrāciju no 0,1 līdz 50 µg/ml) liecina, ka cimetidīna, ranitidīna, deksametazona vai difenhidramīna klātbūtne neietekmē paklitaksela piesaistīšanos proteīniem.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kopējais izkļedes tilpums ir apmēram 1 741 l; lielais izkļedes tilpums liecina par izteiktu ekstravaskulāru izkļiedi un/vai paklitaksela piesaistīšanos audiem.

Biotransformācija un eliminācija

Pamatojoties uz publicētās literatūras datiem, *in vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām un audu paraugiem liecina, ka paklitaksels galvenokārt metabolizējas par 6α-hidroksipaklitakselu; un vēl diviem mazākiem metabolītiem, 3'-p-hidroksipaklitakselu un 6α-3'-p-dihidroksipaklitakselu. Šo hidroksilēto metabolītu veidošanos katalizē attiecīgi CYP2C8, CYP3A4 un gan CYP2C8, gan CYP3A4 izoenzīmi.

Pacientiem ar metastātisku krūts vēzi pēc paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā 260 mg/m² 30 minūšu ilgās infūzijas neizmainītas aktīvās vielas kumulatīvās urīna ekskrecijas vidējā vērtība bija 4% no kopējās ievadītās devas un metabolītu, 6α-hidroksipaklitaksela un 3'-p-hidroksipaklitaksela, bija mazāk nekā 1%, liecinot par izteiktu klīrensu, kas nenotiek caur nierēm. Paklitaksels galvenokārt eliminējas aknu metabolisma un žults ekskrecijas ceļā.

Klīniskās devas diapazonā no 80 līdz 300 mg/m² vidējais paklitaksela plazmas klīrenss ir no 13 līdz 30 l/h/m², un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir no 13 līdz 27 stundām.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekmi uz paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā populācijas farmakokinētiku pētīja pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem. Šajā analīzē ietilpa pacienti ar normālu aknu darbību (n = 130) un ar iepriekšējiem viegliem (n = 8), vidēji smagiem (n = 7) vai smagiem (n = 5) aknu darbības traucējumiem (saskaņā ar *NCI (National Cancer Institute)* Orgānu darbības traucējumu darba grupas kritērijiem). Rezultāti liecina, ka viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns no > 1 līdz ≤ 1,5 x NAR) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz paklitaksela farmakokinētiku. Pacientiem ar vidēji smagiem (kopējais bilirubīns no > 1,5 līdz ≤ 3 x NAR) vai smagiem (kopējais bilirubīns no > 3 līdz ≤ 5 x NAR) aknu darbības traucējumiem maksimālais paklitaksela eliminācijas ātrums ir par 22%- 26% mazāks, un vidējais paklitaksela AUC ir apmēram par 20% lielāks nekā pacientiem ar normālu aknu darbību. Aknu darbības traucējumiem nav ietekmes uz vidējo paklitaksela C_{max}. Turklāt paklitaksela eliminācija liecina par apgrieztu korelāciju ar kopējo bilirubīnu un pozitīvu korelāciju ar seruma albumīnu.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā modelēšana liecina, ka starp aknu darbību (par ko liecina albumīna vai kopējā bilirubīna līmeņa sākotnējie rādītāji) un neitropēniju pēc pielāgošanās paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā iedarbībai nav korelācijas.

Farmakokinētikas dati pacientiem ar kopējo bilirubīnu > 5 x NAR vai pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzē ietilpa pacienti ar normālu nieru darbību (n = 65) un ar iepriekšējiem viegliem (n = 61), vidēji smagiem (n = 23) vai smagiem (n = 1) nieru darbības traucējumiem (saskaņā ar *FDA (Food and Drug Administration)* 2010. gada vadlīniju kritērijiem). Viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no ≥ 30 līdz < 90 ml/min) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz paklitaksela maksimālo eliminācijas ātrumu un sistēmisko iedarbību (AUC un C_{max}). Farmakokinētikas dati pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pietiekami un pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā populācijas farmakokinētikas analīzē ietilpa pacienti vecumā no 24 līdz 85 gadiem, un tā liecina, ka vecumam nav nozīmīgas ietekmes uz paklitaksela maksimālo eliminācijas ātrumu un sistēmisko iedarbību (AUC un C_{max}) nozīmīgi.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā modelēšana, izmantojot datus par 125 pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem, liecina, ka ≥ 65 gadus veciem pacientiem pirmajā terapijas ciklā var vieglāk veidoties neitropēnija, lai gan vecums neietekmē paklitaksela koncentrāciju plazmā.

Pediatriiskā populācija

Paklitaksela farmakokinētika pēc 30 minūšu ilgas intravenozas ievadīšanas devā no 120 līdz 270 mg/m² tika noteikta 64 pacientiem (no 2 līdz ≤ 18 gadiem) 1/2. fāzes pētījuma 1. fāzē ar atkārtotiem vai refraktāriem norobežotiem audzējiem bērniem. Pēc devas palielināšanas no 120 līdz 270 mg/m², paklitaksela vidējais AUC_(0-inf) un C_{max} bija attiecīgi no 8867 līdz 14 361 ng* st/ml un no 3 488 līdz 8 078 ng/ml.

Devas normalizētās maksimālās zāļu iedarbības vērtības bija salīdzināmas visā pētītajā devu diapazonā; tomēr devas normalizētās kopējās zāļu iedarbības vērtības bija salīdzināmas no 120 mg/m² līdz 240 mg/m²; ar zemāku normalizētu devu AUC_∞ pie 270 mg/m² devas līmeņa. Pie MTD 240 mg/m² vidējais CL bija 19,1 l/st, bet vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 13,5 stundas.

Bērniem un pusaudžiem paklitaksela iedarbība pastiprinājās, palielinot devu, un zāļu iedarbība, lietojot vienu reizi nedēļā, bija spēcīgāka nekā pieaugušiem pacientiem.

Citi būtiski faktori

Populācijas paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā farmakokinētikas analīze liecina, ka dzimums, rase (aziātu salīdzinājumā ar baltu) un norobežotu audzēju veids klīniski nozīmīgi neietekmē paklitaksela sistēmisko iedarbību (AUC un C_{max}). Pacientiem ar 50 kg ķermeņa masu paklitaksela AUC bija apmēram par 25% mazāks nekā pacientiem ar 75 kg ķermeņa masu. Šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Paklitaksela kancerogenitātes potenciāls nav pētīts. Tomēr literatūras dati liecina, ka, ņemot vērā paklitaksela farmakodinamisko darbības mehānismu, paklitaksels klīniskās devās ir potenciāli kancerogēns un genotoksisks līdzeklis. Paklitakselam ir konstatēta klastogēna iedarbība *in vitro* (hromosomu aberācijas cilvēka limfocītos) un *in vivo* (mikrokodoliņu tests pelēm). Konstatēta paklitaksela genotoksicitāte *in vivo* (mikrokodoliņu tests pelēm), bet tam nav atklāta mutagēna ietekme Eimsa testā vai Ķīnas kāmjā olnīcu/hipoksantīna-guanīna fosforiboziltransferāzes (CHO/HGPRT) gēnu mutāciju raudzē.

Paklitaksels devās, kas bija mazākas nekā cilvēka terapeitiskā deva, tika saistīts ar žurku zemo auglību, kad to ievadīja žurku tēviņiem un mātītēm pirms pārošanās un tās laikā, un toksisku iedarbību uz augli. Paklitaksela ar cilvēka seruma albumīnu saistītu nanodaļiņu formā pētījumi ar dzīvniekiem liecina par neatgriezenisku toksisku ietekmi uz tēviņu dzimumorgāniem, lietojot klīniski nozīmīgas iedarbības devas.

Paklitaksels un/vai tā metabolīti izdalījās laktējošu žurku mātīšu pienā. Pēc radioaktīvi iezīmēta paklitaksela intravenozas ievadīšanas žurkām 9. un 10. dienā pēc dzemdībām radioaktivitātes koncentrācija pienā bija lielāka nekā plazmā un samazinājās līdztekus tās koncentrācijai plazmā.

6 FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cilvēka albumīna šķīdums (satur nātrija kaprilātu un N-acetil-L-triptofānu).

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

3 gadi.

Sagatavotas dispersijas stabilitāte flakonā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā oriģinālā iepakojumā, kas pasargāts no gaismas.

Sagatavotas dispersijas stabilitāte infūzijas maisā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, pēc tam to drīkst uzglabāt 4 stundas 25 °C, sargājot no gaismas.

Tomēr no mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien infūzijas maisu sagatavošanas un uzpildīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties pēc sagatavošanas un infūzijas maisu uzpildīšanas.

Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Kopējais sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks flakonā un infūzijas maisā, ja tās atdzesētas un pasargātas no gaismas, ir 24 stundas. Pēc tam drīkst uzglabāt infūzijas maisā 4 stundas līdz 25 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērti flakoni

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Ne sasaldēšana, ne atdzesēšana ledusskapī negatīvi neietekmē zāļu stabilitāti. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Sagatavota dispersija

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

50 ml flakons (1. klases stikls) ar 20 mm aizbāzni (brombutil gumija) un 20 mm vāciņu (alumīnija) ar noraujamu noslēgu, kas satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Iepakojumā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu

Paklitaksels ir citotoksiskas pretvēža zāles, un, tāpat kā citu potenciāli toksisku līdzekļu gadījumā, rīkojoties ar Apexelsin, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams izmantot cimdus, aizsargbrilles un aizsargtērpu. Ja dispersija nonāk saskarē ar ādu, nekavējoties rūpīgi nomazgājiet ādu ar ziepēm un ūdeni. Ja tā nonāk saskarē ar gļotādām, tās rūpīgi jānoskalo ar ūdeni. Apexelsin var sagatavot un ievadīt tikai personāls, kas ir īpaši apmācīts, lai rīkotos ar citotoksiskiem līdzekļiem. Ar Apexelsin nedrīkst rīkoties darbinieces, kurām ir grūtniecība.

Ņemot vērā ekstravazācijas iespēju, ieteicams rūpīgi kontrolēt infūzijas vietu, lai konstatētu iespējamo infiltrāciju zāļu ievadīšanas laikā. Ja saskaņā ar norādījumiem Apexelsin infūziju ierobežo līdz 30 minūtēm, ar infūziju saistītu reakciju iespējamība samazinās.

Zāļu sagatavošana un ievadīšana

Apexelsin ir pieejams kā sterils liofilizēts pulveris, kas pirms lietošanas jāizšķīdina. Pēc izšķīdināšanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Izmantojot sterilu šļirci, lēni injicējiet 20 ml nātrija hlorīda infūziju šķīduma 9 mg/ml (0,9%) Apexelsin flakonā ne ātrāk kā 1 minūtes laikā.

Šķīdums jāievada, virzot to uz flakona iekšējo sienīņu. Šķīdumu nedrīkst injicēt tieši pulverī, jo tas izraisīs putošanos.

Kad pievienošana pabeigta, flakonam jāļauj pastāvēt vismaz 5 minūtes, lai nodrošinātu pilnīgu cietvielu sasalpināšanu. Pēc tam saudzīgi un lēni groziet un/vai apvēršiet flakonu vismaz 2 minūtes, līdz pulveris ir pilnīgi disperģējies. Nedrīkst pieļaut putu veidošanos. Ja notikusi putošanās vai saķepšana, ļaujiet dispersijai pastāvēt vismaz 15 minūtes, līdz putas ir izzudušas.

Sagatavotajai dispersijai jābūt pienainai un homogēnai bez redzamām nogulsnēm. Sagatavotajai dispersijai var būt neliela noslāņošanās. Ja redzamas nogulsnes vai noslāņošanās, flakons vēlreiz saudzīgi jāpagroza, lai nodrošinātu pilnīgu disperģēšanos pirms lietošanas.

Pārbaudiet dispersiju, vai flakonā nav sīku daļiņu. Ja flakonā pamanāt sīkas daļiņas, neievadiet sagatavoto dispersiju.

Jāaprēķina precīzs kopējais 5 mg/ml dispersijas dozēšanas tilpums, kas nepieciešams pacientam, un atbilstošs sagatavotā Apexelsin daudzums jāinjicē tukšā, sterilā PVH vai ne-PVH tipa i.v. maisā.

Ja Apexelsin sagatavošanai un ievadīšanai izmanto medicīniskas ierīces (t.i., šļirces un i/v maisus), kas kā smērvielu satur silikona eļļu, var veidoties olbaltumvielu pavedieni. Lai izvairītos no šo pavedienu ievadīšanas, Apexelsin jāievada, izmantojot infūzijas komplektu ar iestrādātu 15 µm filtru. Ar 15 µm filtru pavedieni tiek atdalīti, bet sagatavoto zāļu fizikālās un ķīmiskās īpašības nemainās.

Ja lieto filtrus, kuru poras ir mazākas par 15 µm, filtrs var aizsprostoties.

Lai sagatavotu vai lietotu Apexelsin infūzijas, nav nepieciešami īpaši di(2-etilheksil)ftalātu (DEHP) nesaturoši šķīdumu trauki vai ievadīšanas komplekti.

Pēc ievadīšanas intravenozo sistēmu ieteicams izskalot ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1835/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024.gada 24.jūlijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS/-I, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS/-I, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja/-u, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apexelsin 5 mg/ml pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai
paclitaxel

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Pēc sagatavošanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: cilvēka albumīna šķīdums (satur nātrija kaprilātu un N-acetil-L-triptofānu)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai

1 flakons

100 mg/20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Apexelsin drīkst aizstāt tikai ar kādu citu paklitaksela zāļu formu, kas ir veidota albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatvērti flakoni: flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sīkāku informāciju par uzglabāšanas nosacījumiem pēc pagatavošanas skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1835/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

<Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.>

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Apexelsin 5 mg/ml pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai
paclitaxel

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Pēc sagatavošanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: cilvēka albumīna šķīdums (satur nātrija kaprilātu un N-acetil-L-triptofānu).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai

1 flakons

100 mg/20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

i.v.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Apexelsin nedrīkst aizstāt ar kādu citu paklitaksela zāļu formu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatvērti flakoni: flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1835/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Apexelsin 5 mg/ml pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai *paclitaxel*

Pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Apexelsin un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jums tiek ievadīts Apexelsin
3. Kā Apexelsin tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Apexelsin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Apexelsin un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Apexelsin

Apexelsin kā aktīvo vielu satur paklitakselu, kas ir piesaistīts cilvēka proteīnam albumīnam sīku, par nanodaļiņām sauktu daļiņu formā. Paklitaksels pieder zāļu grupai, ko sauc par taksāniem, kurus izmanto vēža ārstēšanai.

- Paklitaksels ir tā zāļu daļa, kas ietekmē vēzi, tas darbojas, apturot vēža šūnu dalīšanos – tas nozīmē, ka šūnas iet bojā.
- Albumīns ir tā zāļu daļa, kas palīdz paklitakselam izšķīst asinīs un šķērsot asinsvadu sienas, lai iekļūtu audzējā. Tas nozīmē, ka citas ķīmiskās vielas, kas var izraisīt blakusparādības, kuras var būt dzīvībai bīstamas, nav nepieciešamas. Lietojot Apexelsin, šādas blakusparādības rodas daudz retāk.

Kādam nolūkam Apexelsin lieto

Apexelsin lieto šādu vēžu veidu ārstēšanai.

- **Krūts vēzis**
 - Krūts vēzis, kas ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām (to sauc par metastātisku krūts vēzi).
 - Apexelsin lieto metastātiska krūts vēža ārstēšanai, ja ir izmēģināta vismaz viena cita terapija, bet tā ir bijusi neefektīva un Jums nav piemērota ārstēšana ar zāļu grupu, ko sauc par antraciklīniem.
 - Cilvēkiem ar metastātisku krūts vēzi, kas saņēma paklitakselu, kas ir piesaistīts cilvēka proteīnam albumīnam, kad cita terapija izrādījās neveiksmīga, audzēja izmēra samazināšanās iespējamība bija lielāka, un viņi dzīvoja ilgāk nekā cilvēki, kas saņēma alternatīvu terapiju.
- **Aizkuņģa dziedzera vēzis**
 - Ja ir metastātisks aizkuņģa dziedzera vēzis, Apexelsin lieto kopā ar zālēm, ko sauc par gemcitabīnu. Cilvēki ar metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi (aizkuņģa dziedzera vēzis, kas izplatījies uz citām organisma daļām), kuri klīniskā pētījumā saņēma paklitakselu, kas ir piesaistīts cilvēka proteīnam albumīnam, kopā ar gemcitabīnu, dzīvoja ilgāk nekā cilvēki, kas saņēma tikai gemcitabīnu.
- **Plaušu vēzis**
 - Visizplatītākā plaušu vēža veida, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi, gadījumā Apexelsin lieto arī kopā ar zālēm, ko sauc par karboplatīnu.

- Apexelsin lieto nesīkšūnu plaušu vēža gadījumā, kad slimības ārstēšanai nav piemērota ne operācija, ne staru terapija.

2. Kas Jums jāzina pirms Jums tiek ievadīts Apexelsin

Nelietojiet Apexelsin šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret paklitakselu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja barojat bērnu ar krūti,
- ja Jums ir zems balto asins šūnu skaits (sākotnējais neitrofilo leukocītu skaits mazāks nekā $1\,500$ šūnas/mm³ – Jūsu ārsts sniegs par to atbilstošu padomu).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Apexelsin lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir slikta nieru darbība,
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi,
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi.

Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja ārstēšanas laikā ar Apexelsin Jums rodas kāds no šiem stāvokļiem; ārsts varētu lemt par ārstēšanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu:

- ja Jums rodas neparasti zilumi, asiņošana vai infekciju pazīmes, piemēram, sāpīga rīkle vai drudzis,
- ja Jums ir tirpšana, durstīšanas sajūta, pastiprināta jutība pret pieskārieniem vai muskuļu vājums,
- ja Jums rodas elpošanas traucējumi, piemēram, elpas trūkums vai sauss klepus.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles ir paredzētas tikai pieaugušajiem, un tās nedrīkst lietot bērni un pusaudži, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Apexelsin

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, tostarp augu izcelsmes zālēm. Tas jā dara tāpēc, ka Apexelsin var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Apexelsin iedarbību.

Ievērojiet piesardzību un konsultējieties ar ārstu, ja lietojat Apexelsin vienlaicīgi ar kādu no šādām zālēm:

- zāles infekciju ārstēšanai (tādas antibiotikas kā eritromicīns, rifampicīns u.c.; ja nav skaidrs, vai lietotās zāles ir antibiotikas, jautājiet ārstam, medmācai vai farmaceitam) un arī zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (tādas kā ketokonazols);
- zāles, kas palīdz stabilizēt garastāvokli, ko dažkārt sauc par antidepresantiem (tādas kā fluoksetīns);
- zāles, ko lieto krampju (epilepsijas) ārstēšanai (tādas kā karbamazepīns, fenitoīns);
- zāles, kas palīdz pazemināt lipīdu līmeni asinīs (tādas kā gemfibrozils);
- zāles, ko lieto grēmu vai kuņģa čūlu ārstēšanai (tādas kā cimetidīns);
- zāles, ko lieto HIV un AIDS ārstēšanai (tādas kā ritonavīrs, sahinavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, efavirenzs, nevirapīns);
- zāles, ko sauc par klopidoģrelu un ko lieto, lai novērstu trombu veidošanos.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Paklitaksels var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus, tāpēc to nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar šīm zālēm Jūsu ārsts liks veikt grūtniecības testu.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu Apexelsin lietošanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar Apexelsin jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja lietojat šīs zāles, nebarojiet bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai aktīvā viela paklitaksels izdalās mātes pienā.

Vīriešu dzimuma pacientiem ir ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi un izvairīties kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc tās, un pirms ārstēšanas ir ieteicams konsultēties par spermas konservāciju, jo pēc šo zāļu terapijas ir iespējama neatgriezeniska neauglība.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem pēc šo zāļu lietošanas var būt nogurums vai reibonis. Ja tā notiek ar Jums, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet darbarīkus un neapkalpoiet mehānismus.

Ja Jūs kā daļu no ārstēšanas saņemat arī citas zāles, Jums jākonsultējas ar ārstu par spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Apexelsin satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā Apexelsin tiek ievadīts

Šīs zāles Jums vēnā ievadīs ārsts vai medmāsa ar intravenozās pilienvēda infūzijas sistēmas palīdzību.

Jūsu deva būs atkarīga no ķermeņa virsmas laukuma un asins analīžu rezultātiem.

- Parastā deva krūts vēža ārstēšanai ir 260 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada 30 minūtēs.
- Parastā deva progresējoša aizkuņģa dziedzera vēža ārstēšanai ir 125 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada 30 minūtēs.
- Parastā deva nesīkšņu plaušu vēža ārstēšanai ir 100 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada 30 minūtēs.

Cik bieži es saņemšu Apexelsin ?

- Metastātiska krūts vēža ārstēšanai Apexelsin parasti ievada vienu reizi ik pēc trim nedēļām (21 dienas cikla 1. dienā).
- Progresējoša aizkuņģa dziedzera vēža ārstēšanai Apexelsin ievada katra 28 dienu terapijas cikla 1., 8. un 15. dienā; tūlīt pēc Apexelsin ievada gemcitabīnu.
- Nesīkšņu plaušu vēža ārstēšanai Apexelsin ievada vienreiz nedēļā (piemēram, katra 21 dienas cikla 1., 8. un 15. dienā), karboplatīnu ievadot vienreiz ik pēc trim nedēļām (piemēram, tikai katra 21 dienas cikla 1. dienā) uzreiz pēc Apexelsin devas ievadīšanas.

Ja jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- matu izkrišana (lielākā daļā gadījumu mati izkrita agrāk par mēnesi pēc paklitaksela lietošanas uzsākšanas. Ja tā notiek, lielākai daļai pacientu ir izteikta (vairāk nekā 50%) matu izkrišana),
- izsitumi,
- patoloģiska balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu, limfocītu vai leukocītu) skaita samazināšanās asinīs,
- nepietiekams sarkano asins šūnu skaits asinīs,
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs,

- iedarbība uz perifērajiem nerviem (sāpes, nejutīgums, tirpšana vai jušanas zudums),
- sāpes vienā vai vairākās locītavās,
- sāpes muskuļos,
- slikta dūša, caureja, aizcietējums, sāpes mutes dobumā, ēstgribas zudums,
- vemšana,
- vājums un nogurums, drudzis,
- dehidratācija, garšas sajūtas izmaiņas, svara zudums,
- zems kālija līmenis asinīs,
- depresija, miega traucējumi,
- galvassāpes,
- drebuļi,
- apgrūtināta elpošana,
- reibonis,
- gļotādu un mīksto audu tūska,
- paaugstināti aknu funkcionālo testu rādītāji,
- sāpes ekstremitātēs,
- klepus,
- sāpes vēderā,
- deguna asiņošana.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- nieze, sausa āda, nagu bojājumi,
- infekcija, drudzis ar balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaita samazināšanos asinīs, pietvīkums, piena sēnīte, smaga asins infekcija, ko var izraisīt samazināts balto asins šūnu skaits,
- visu asins šūnu skaita samazināšanās,
- sāpes krūšu kurvī vai rīklē,
- gremošanas traucējumi, diskomforta sajūta vēderā,
- aizlikts deguns,
- sāpes mugurā, kaulu sāpes,
- samazināta muskuļu koordinācija vai grūtības lasīt, palielināts vai samazināts asaru daudzums, skropstu izkrišana,
- sirdsdarbības ātruma vai ritma izmaiņas, sirds mazspēja,
- pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens,
- apsārtums vai pietūkums vietā, kur adata tika iedurta ķermenī,
- trauksme,
- plaušu infekcija,
- urīnceļu infekcija,
- zarnu nosprostojums, resnās zarnas iekaisums, žultsvadu iekaisums,
- akūta nieru mazspēja,
- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs,
- asiņu atklepošana,
- sausa mute, apgrūtināta rīšana,
- muskuļu vājums,
- neskaidra redze.

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- svara pieaugums, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, nieru funkcijas pārvērtināšanās, cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs, fosfora līmeņa paaugstināšanās asinīs,
- refleksu samazināšanās vai izžušana, neapzinātas kustības, sāpes pa nerva gaitu, samaņas zaudēšana, reibonis pieceloties, drebēšana, sejas nerva paralīze,
- iekaisušas acis, sāpošas acis, piesarkušas acis, niezošas acis, redzes dubultošanās, redzes pasliktināšanās vai mirgojošu gaismas avotu redzēšana, neskaidra redze, ko izraisa tīklenes pietūkums (cistiska makulas tūska),

- sāpes ausīs, dzīkstēšana ausīs,
- klepus ar gļotām, elpas trūkums, staigājot vai kāpjot pa kāpnēm, iesnas vai sausums degunā, elpas trūkuma trokšņi, ūdens plaušās, aizsmakums, asins receklis plaušās, sausa rīkle,
- gāzu izdalīšanās, vēdera krampji, sāpīgas vai jēlas smaganas, asiņošana no taisnās zarnas,
- sāpīga urinācija, bieža urinācija, asinis urīnā, urīna nesaturēšana,
- sāpīgi nagi, nepatīkamas sajūtas nagos, nagu zaudēšana, nātrene, sāpīga āda, apsārtusi āda no saules gaismas, ādas krāsas izmaiņas, pastiprināta svīšana, svīšanā naktī, balti plankumi uz ādas, jēlumi, pietūkusi seja,
- samazināts fosfora daudzums asinīs, šķidruma uzkrāšanās, zems albumīna līmenis asinīs, pastiprinātas slāpes, kalcija daudzuma samazināšanās asinīs, cukura līmeņa pazemināšanās asinīs, nātrija daudzuma samazināšanās asinīs,
- sāpes un tūska degunā, ādas infekcijas, infekcija no katetra,
- zilumi,
- sāpes audzēja apvidū, audzēja atmiršana,
- pazemināts asinsspiediens piecēloties, aukstas rokas un kājas,
- grūtības staigāt, pietūkums,
- alerģiskas reakcijas,
- aknu funkciju pasliktināšanās, aknu palielināšanās,
- sāpēs krūtīs,
- nemiers,
- neliela ādas asiņošana asins trombu dēļ,
- stāvoklis, kas saistīts ar sarkano asins šūnu saīsināšanu, un akūta nieru mazspēja.

Reti: var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem

- ādas reakcija uz citu vielu vai plaušu iekaisums pēc apstarošanas,
- asins trombi,
- ļoti lēns pulss, sirdslēkme,
- zāļu noplūde ārpus vēnas,
- sirds elektrisko impulsu vadītājsistēmas traucējums (atrioventrikulāra blokāde).

Ļoti reti: var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

- smags ādas un gļotādu iekaisums/izsitumi (Stīvensa–Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- ādas sacietējums/sabiezējums (sklerodermija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Apexelsin

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni: flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pirmās sagatavošanas dispersija ir nekavējoties jāizlieto. Ja dispersija netiek tūlīt izlietota, to var uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C) līdz 24 stundām, ja flakons tiek uzglabāts ārējā iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

Sagatavotu dispersiju intravenozās ievadīšanas iekārtā var uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C) līdz 24 stundām, sargājot no gaismas.

Kopējais sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks flakonā un infūzijas maisā, ja tās atdzesētas un pasargātas no gaismas, ir 24 stundas. Pēc tam drīkst uzglabāt infūzijas maisā 4 stundas līdz 25 °C.

Ārsts vai farmaceits ir atbildīgs par neizlietotā Apexelsin pareizu iznīcināšanu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Apexelsin satur

- Aktīvā viela ir paklitaksels.
Katrs flakons satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.
Pēc sagatavošanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.
- Cita sastāvdaļa ir cilvēka albumīna šķīdums (satur nātrija kaprilātu un N-acetil-L-triptofānu), skatīt 2. apakšpunktu "Apexelsin satur nātriju".

Apexelsin ārējais izskats un iepakojums

Apexelsin ir balts līdz dzeltens liofilizēts pulveris vai pulvera masa infūziju dispersiju pagatavošanai. Apexelsin ir pieejams stikla flakonos, kuri satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 24417136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267241111

Magyarország

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Danmark

FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

Malta

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Deutschland

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

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 5270308

Ελλάδα

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Τηλ: +31 202255118

España

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

France

Zentiva France
Tél: +33 800089219

Hrvatska

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

Ireland

Caragen Limited
Tel: +353 15688566

Ísland

FrostPharma AB
Sími: +46 82436 60

Italia

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

Κύπρος

C.A.Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Nederland

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 320798100

Norge

FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

Österreich

IHCS Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 171728861

Polska

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

Portugal

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +351 300505995

România

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Slovenija

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

Slovenská republika

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +42 123325144

Suomi/Finland

FrostPharma AB
Puh/Tel: + 46 8243660

Sverige

FrostPharma AB
Tel: + 46 8243660

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par lietošanu, rīkošanos ar šīm zālēm un to likvidēšanu

Norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu

Paklitaksels ir citotoksiskas pretvēža zāles, un, tāpat kā citu potenciāli toksisku līdzekļu gadījumā, rīkojoties ar Apexelsin, ir jāievēro piesardzība. Ir jālieto aizsargcimdi, aizsargbrilles un aizsargtērps. Ja Apexelsin dispersija nonāk saskarē ar ādu, nekavējoties rūpīgi nomazgājiet ādu ar ziepēm un ūdeni. Ja Apexelsin nonāk saskarē ar gļotādām, tās rūpīgi jānoskalo ar ūdeni. Apexelsin var sagatavot un ievadīt tikai personāls, kas īpaši apmācīts, lai rīkotos ar citotoksiskiem līdzekļiem. Ar Apexelsin nedrīkst rīkoties darbinieces, kuras ir grūtnieces.

Ņemot vērā ekstravazācijas iespēju, ieteicams rūpīgi kontrolēt infūzijas vietu, lai konstatētu iespējamo infiltrāciju zāļu ievadīšanas laikā. Ja saskaņā ar norādījumiem Apexelsin infūziju ierobežo līdz 30 minūtēm, ar infūziju saistītu reakciju iespējamība samazinās.

Zāļu sagatavošana un ievadīšana

Apexelsin jāievada kvalificēta onkologa uzraudzībā nodaļās, kas ir specializējušās citotoksisko līdzekļu ievadīšanā.

Apexelsin ir pieejams kā sterils liofilizēts pulveris, kas pirms lietošanas jāizšķīdina. Pēc izšķīdināšanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā. Sagatavoto Apexelsin dispersiju ievada intravenozi, izmantojot infūzijas komplektu ar iestrādātu 15 µm filtru.

Izmantojot sterilu šļirci, lēni injicējiet 20 ml nātrija hlorīda infūziju šķīduma 9 mg/ml (0,9%) 100 mg Apexelsin flakonā ne ātrāk kā 1 minūtes laikā.

Šķīdums jāievada, virzot to uz flakona iekšējo sienīņu. Šķīdumu nedrīkst injicēt tieši pulverī, jo tas izraisīs putošanos.

Kad pievienošana pabeigta, flakonam jāļauj pastāvēt vismaz 5 minūtes, lai nodrošinātu pilnīgu cietvielu sasalpināšanu. Pēc tam saudzīgi un lēni groziet un/vai apvērsiet flakonu vismaz 2 minūtes, līdz pulveris ir pilnīgi disperģējies. Nedrīkst pieļaut putu veidošanos. Ja notikusi putošanās vai saķepšana, ļaujiet dispersijai pastāvēt vismaz 15 minūtes, līdz putas ir izzudušas.

Sagatavotajai dispersijai jābūt pienainai un homogēnai bez redzamām nogulsņēm. Sagatavotajai dispersijai var būt neliela noslāņošanās. Ja redzamas nogulsnes vai noslāņošanās, flakons vēlreiz saudzīgi jāpagroza, lai nodrošinātu pilnīgu disperģēšanos pirms lietošanas.

Pārbaudiet dispersiju, vai flakonā nav sīku daļiņu. Ja flakonā pamanāt sīkas daļiņas, neievadiet sagatavoto dispersiju.

Jāaprēķina precīzs kopējais 5 mg/ml dispersijas dozēšanas tilpums, kas nepieciešams pacientam, un atbilstošs sagatavotā Apexelsin daudzums jāinjicē tukšā, sterilā PVH vai ne-PVH tipa i.v. maisā.

Ja Apexelsin sagatavošanai un ievadīšanai izmanto medicīniskas ierīces (t.i., šļirci un i/v maisus), kas kā smērvielu satur silikona eļļu, var veidoties olbaltumvielu pavedieni. Lai izvairītos no šo pavedienu ievadīšanas, Apexelsin jāievada, izmantojot infūzijas komplektu ar iestrādātu 15 µm filtru. Ar 15 µm filtru pavedieni tiek atdalīti, bet sagatavoto zāļu fizikālās un ķīmiskās īpašības nemainās.

Ja lieto filtrus, kuru poras ir mazākas par 15 µm, filtrs var aizsprostoties.

Lai sagatavotu vai lietotu Apexelsin infūzijas, nav nepieciešami īpaši DEHP nesaturoši šķīdumu trauki vai ievadīšanas komplekti.

Pēc ievadīšanas intravenozo sistēmu ieteicams skalot ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Stabilitāte

Neatvērti Apexelsin flakoni ir stabili līdz datumam, kas norādīts uz iepakojuma, ja flakons tiek glabāts ārējā iepakojumā, kas pasargā no gaismas. Ne sasaldēšana, ne atdzesēšana ledusskapī negatīvi neietekmē zāļu stabilitāti. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Sagatavotās dispersijas stabilitāte flakonā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā oriģinālā iepakojumā, kas pasargāts no gaismas.

Sagatavotās dispersijas stabilitāte infūzijas maisā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, pēc tam to drīkst uzglabāt 4 stundas 25 °C, sargājot no gaismas.

Tomēr no mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien infūzijas maisu sagatavošanas un uzpildīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties pēc sagatavošanas un infūzijas maisu uzpildīšanas.

Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Kopējais sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks flakonā un infūzijas maisā, ja tās atdzesētas un pasargātas no gaismas, ir 24 stundas. Pēc tam drīkst uzglabāt infūzijas maisā 4 stundas līdz 25 °C.