

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Apexelsin 5 mg/ml trab għal dispersjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal dispersjoni għall-infużjoni.

Id-dispersjoni rikostitwita għandha pH ta' 6.0-7.5 u osmolalità ta' 300-360 mOsm/kg.

Il-prodott hu sustanza jew trab abjad jagħti fl-isfar lajofilizzat.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bħala medicina waħidha, Apexelsin hu indikat għat-trattament ta' kanċer metastatiku tas-sider f'pazjenti adulti fejn it-trattament inizjali ikun falla u li għalihom it-terapija standard li jkun fiha anthracycline ma tkunx indikata (ara sezzjoni 4.4).

Apexelsin flimkien ma' gemcitabine huwa indikat għat-trattament primarju f'pazjenti adulti b'adenokarċinoma metastatika tal-frixa.

Apexelsin flimkien ma' carboplatin hu indikat għat-trattament primarju ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar f'pazjenti adulti li mhumiex kandidati għal operazzjoni potenzjalment kurattiva u/jew terapija ta' radjazzjoni.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Apexelsin għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' onkoloġista kkwalifikat f'ċentri speċjalizzati fil-għoti ta' sustanzi ċitotossiċi. M'għandux jintuża minflok jew ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel.

Pożoloġija

Kanċer tas-sider

Id-doża rrakkomandata ta' Apexelsin hi ta' 260 mg/m² li tingħata fil-vina fuq perijodu ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat.

Agġustamenti fid-doża matul it-trattament tal-kanċer tas-sider

Pazjenti li jkollhom newtopenija severa (għadd tan-newtrofili ta' < 500 ċelluli/mm³ għal ġimgħa jew aktar) jew newropatija sensorja severa waqt it-terapija b'Apexelsin, għandu jkollhom id-doża mnaqqsa għal 220 mg/m² għall-bqija tal-korsijiet. Wara r-rikorrenza ta' newtopenija severa jew newropatija sensorja severa, għandu jsir aktar tnaqqis fid-doża għal 180 mg/m². Apexelsin m'għandux jingħata sakemm l-għadd tan-newtrofili jirkupra għal > 1500 ċelluli/mm³. Għal newropatija sensorja ta' Grad 3,

waqqaf it-trattament sakemm il-marda ssir ta' Grad 1 jew 2, imbagħad naqqas id-doża għall-bqija tal- korsijiet kollha tat-trattament.

Adenokarċinoma tal-frixa

Id-doża rrakkomandata ta' Apexelsin flimkien ma' gemcitabine hi ta' 125 mg/m² li tingħata ġol-vina fuq 30 minuta fi Ġranet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28-ġurnata. Id-doża rrakkomandata fl-istess hin ta' gemcitabine hi ta' 1000 mg/m² li tingħata ġol-vina fuq 30 minuta eżatt wara li jingħata Apexelsin fi Ġranet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 ġurnata.

Aġġustamenti fid-doża matul it-trattament ta' adenokarċinoma tal-frixa

Tabella 1: Tnaqqis fil-livell tad-doża għal pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa

Livell tad-doża	Doża ta' Apexelsin (mg/m ²)	Doża ta' gemcitabine (mg/m ²)
Doża shiħa	125	1000
L-1 ^{el} tnaqqis fil-livell tad-doża	100	800
It-2 ⁿⁱ tnaqqis fil-livell tad-doża	75	600
Jekk ikun hemm bżonn tnaqqis addizzjonali fid-doża	Waqqaf it-trattament	Waqqaf it-trattament

Tabella 2: Modifikazzjonijiet tad-doża għal newtopenija u/jew tromboċitopenija fil-bidu ta' ċiklu jew matul ċiklu għal pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa

Ġurnatat aċ- Ċiklu	Ghadd ta' ANC (ċelluli/mm ³)		Ghadd ta' Plejtilts (ċelluli/mm ³)	Doża ta' Apexelsin	Doża ta' gemcitabine
Ġurnata 1	< 1500	JEW	< 100,000	Ittardja d-doži sal-irkupru	
Ġurnata 8	≥ 500 iżda < 1000	JEW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Naqqas id-doži, livell 1 ta' doża	
	< 500	JEW	< 50,000	Waqqaf id-doži	
Ġurnata 15: Jekk id-doži ta' Ġurnata 8 kienu ngħataw mingħajr tibdil:					
Ġurnata 15	≥ 500 iżda < 1000	JEW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Ittratta bil-livell tad-doża ta' Ġurnata 8 u kompli bil-Fatturi tat- Tkabbir WBC JEW Naqqas id-doži b'livell 1 ta' doża mid-doži ta' Ġurnata 8	
	< 500	JEW	< 50,000	Waqqaf id-doži	
Ġurnata 15: Jekk id-doži ta' Ġurnata 8 kienu ġew imnaqqsa:					
Ġurnata 15	≥ 1000	U	≥ 75,000	Erga' mur fil-livelli tad-doża ta' Ġurnata 1 u kompli bil-Fatturi tat- Tkabbir WBC JEW Ittratta bl-istess doži bħal ta' Ġurnata 8	
	≥ 500 iżda < 1000	JEW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Ittratta bil-livelli tad-doża ta' Ġurnata 8 u kompli bil-Fatturi tat- Tkabbir WBC JEW Naqqas livell 1 ta' doża mid-doži ta' Ġurnata 8	
	< 500	JEW	< 50,000	Waqqaf id-doži	

Ġurnatat aċ- Ċiklu	Ghadd ta' ANC (ċelluli/mm ³)		Ghadd ta' Plejtilts (ċelluli/mm ³)	Doża ta' Apexelsin	Doża ta' gemcitabine
Ġurnata 15: Jekk id-dożi ta' Ġurnata 8 kienu twaqqfu:					
Ġurnata 15	≥ 1000	U	≥ 75,000	Erga' mur fil-livelli tad-doża ta' Ġurnata 1 u kompli bil-Fatturi ta' Tkabbir WBC JEW	
	≥ 500 iżda < 1000	JEW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Naqqas id-dożi b'livell 1 ta' doża mid-dożi ta' Ġurnata 1	
	< 500	JEW	< 50,000	Naqqas livell 1 ta' doża u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC JEW	
				Naqqas id-dożi b'2 livelli ta' dożi mid-dożi ta' Ġurnata 1	
				Waqqaf id-dożi	

Abbrevjazzjonijiet: ANC = Ghadd Assolut tan-Newtrofili (ANC = Absolute Neutrophil Count); WBC = ghadd ta' ċelluli bojod (WBC = white blood cell)

Tabella 3: Modifikazzjonijiet fid-doża ghal reazzjonijiet avversi ohrajn ghall-mediċini f'pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa

Reazzjoni Avversa ghall-Mediċina (ADR)	Doża ta' Apexelsin	Doża ta' gemcitabine
Newtopenija bid-deni: Grad 3 jew 4	Waqqaf id-dożi sakemm id-deni jinżel u ANC ≥ 1500; erga' ibda fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a	
Newropatija Periferali: Grad 3 jew 4	Waqqaf id-doża sakemm titjeb għal ≤ Grad 1; erga' ibda fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a	Ittratta bl-istess doża
Tossiċità tal-Ġilda: Grad 2 jew 3	Naqqas għal-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a ; waqqaf it-trattament jekk l-ADR tippersisti	
Tossiċità Gastrointestinali: Mukożite ta' Grad 3 jew dijarea	Waqqaf id-dożi sakemm titjeb għal ≤ Grad 1; erga' ibda fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a	

^aAra Tabella 1 għat-tnaqqis fil-livelli ta' doża

Kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar:

Id-doża rakkomandata ta' Apexelsin hi ta' 100 mg/m² li tinghata bhala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Id-doża rakkomandata ta' carboplatin hi AUC = 6 mg•min/mL f'Jum 1 biss ta' kull ċiklu ta' 21 jum, li jibda immedjatament wara t-tmiem tal-ġhoti ta' Apexelsin.

Aġġustamenti fid-doża matul it-trattament ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar:

Apexelsin m'għandux jinghata f'Jum 1 ta' ċiklu sakemm l-ghadd assolut tan-newtrofili (ANC - absolute neutrophil count) ikun ta' ≥ 1500 ċellula/mm³ u l-ghadd tal-plejtilts ikun ta' ≥ 100,000 ċellula/mm³. Għal kull doża sussegwenti ta' Apexelsin ta' kull ġimgħa, il-pazjenti jrid ikollhom ANC ta' ≥ 500 ċellula/mm³ u plejtilts ta' > 50,000 ċellula/mm³ jew id-doża trid titwaqqaf sakemm l-ghadd jirkupra. Meta l-ghadd jirkupra, kompli d-dożagħ il-ġimgħa ta' wara skont il-kriterji f'Tabella 4. Naqqas id-doża sussegwenti biss jekk il-kriterji f'Tabella 4 jiġu ssodisfati.

Tabella 4: Tnaqqis fid-doża għal tossiċitajiet ematoloġiċi f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Tossiċità Ematoloġika	Okkorrenza	Doża ta' Apexelsin (mg/m ²) ¹	Doża ta' carboplatin (AUC mg•min/mL) ¹
Livell minimu ta' ANC ta' < 500/mm ³ b'deni newtopeniku ta' > 38 °C JEW Dewmien taċ-ċiklu li jkun imiss	L-ewwel	75	4.5
	It-tieni	50	3.0
minhabba newtopenija persistenti ² (livell minimu ta' ANC ta' < 1500/mm ³) JEW Livell minimu ta' ANC ta' < 500/mm ³ għal > 1 ġimgħa	It-tielet	Waqqaf it-Trattament	
Livell minimu ta' plejtlits ta' < 50,000/mm ³	L-ewwel	75	4.5
	It-tieni	Waqqaf it-Trattament	

¹F'Jum 1 taċ-ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Apexelsin u carboplatin fl-istess ħin. F'Jiem 8 jew 15 taċ-ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Apexelsin; naqqas id-doża ta' carboplatin fiċ-ċiklu sussegwenti.

²Massimu ta' 7 ijiem wara d-doża skedata ta' Jum 1 taċ-ċiklu li jkun imiss.

Għal tossiċità tal-ġilda ta' Grad 2 jew 3, dijarea ta' Grad 3, jew mukożite ta' Grad 3, waqqaf it-trattament sakemm it-tossiċità titjeb għal ≤ Grad 1, imbagħad ibda t-trattament mill-ġdid skont il-linji gwida f'Tabella 5. Għal newropatija periferali ta' ≥ Grad 3, waqqaf it-trattament sakemm ikun hemm titjeb għal ≤ Grad 1. It-trattament jista' jitkompla fil-livell iktar baxx li jkun imiss f'ċikli sussegwenti skont il-linji gwida f'Tabella 5. Għal kwalunkwe tossiċità mhux ematoloġika ohra ta' Grad 3 jew 4, waqqaf it-trattament sakemm it-tossiċità titjeb għal ≤ Grad 2, imbagħad ibda t-trattament mill-ġdid skont il-linji gwida f'Tabella 5.

Tabella 5: Tnaqqis fid-doża għal tossiċitajiet mhux ematoloġiċi f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Tossiċità mhux Ematoloġika	Okkorrenza	Doża ta' Apexelsin (mg/m ²) ¹	Doża ta' carboplatin (AUC mg•min/mL) ¹
Tossiċità tal-ġilda ta' Grad 2 jew 3 Dijarea ta' Grad 3 Mukożite ta' Grad 3 Newropatija periferali ta' ≥ Grad 3	L-ewwel	75	4.5
	It-tieni	50	3.0
	It-tielet	Waqqaf it-Trattament	
Tossiċità tal-ġilda, dijarea, jew mukożite ta' Grad 4	L-ewwel	Waqqaf it-Trattament	

¹F'Jum 1 taċ-ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Apexelsin u carboplatin fl-istess ħin. F'Jiem 8 jew 15 taċ-ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Apexelsin; naqqas id-doża ta' carboplatin fiċ-ċiklu sussegwenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali ta' > 1 sa ≤ 1.5 x ULN u aspartate aminotransferase [AST] ta' ≤ 10 x ULN), l-ebda aġġustamenti fid-doża mhuma meħtieġa, irrISPettivament mill-indikazzjoni. Itratta bl-istess doži bħal pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied.

Għal pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar b'indeboliment moderat sa sever tal-fwied (bilirubina totali ta' > 1.5 sa ≤ 5 x ULN u AST ta' ≤ 10 x ULN), tnaqqis ta' 20% fid-doża hu rakkomandat. Id-doża mnaqqsa tista' tiżdied għad-doża għal pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied jekk il-pazjent ikun qed jittolera t-trattament għal mill-inqas żewġ ċikli (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Għal pazjenti b'adenokarċinoma metastatika tal-frixa u pazjenti li jkollhom indeboliment moderat sa sever tal-fwied, m'hemmx biżżejjed dejta biex tippermetti rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Għal pazjenti b'bilirubina totali ta' $> 5 \times \text{ULN}$ jew AST ta' $> 10 \times \text{ULN}$, m'hemmx biżżejjed dejta biex tippermetti rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ irrISPettivament mill-indikazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Aġġustament tad-doża tal-bidu ta' Apexelsin mhuwiex meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliwi (tneħħija stmata tal-krejinina minn ≥ 30 sa < 90 ml/min). M'hemmx dejta biżżejjed disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar modifikazzjonijiet fid-doża ta' Apexelsin f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi jew mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (tneħħija stmata tal-krejinina ta' < 30 ml/min) (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

L-ebda tnaqqis addizzjonali fid-doża, ħlief dawk għall-pazjenti kollha, m'hu rakkomandat f'pazjenti ta' 65 sena u iktar.

Mill-229 pazjent fl-istudju li fih il-partecipanti ntagħzlu b'mod każwali li rċiew monoterapija ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel għall-kanċer tas-sider, 13% kellhom mill-inqas 65 sena u $< 2\%$ kellhom 75 sena u aktar. Ma seħħew l-ebda tossiċitajiet b'mod notevoli iktar frekwentement fost pazjenti li kellhom mill-inqas 65 sena li rċiew nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel. Madankollu, analiżi sussegwenti fost 981 pazjent li rċiew monoterapija ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel għal kanċer tas-sider metastatiku, u li minnhom 15% kellhom ≥ 65 sena u 2% kellhom ≥ 75 sena, uriet inċidenza oġhla li tinfarag dijarea, deidrazzjoni, għajja u edema periferali f'pazjenti ≥ 65 sena.

Mill-421 pazjent b'adenokarċinoma tal-frixa fl-istudju li fih il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, li rċiew nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, 41% kellhom 65 sena u iktar u 10% kellhom 75 sena u iktar. F'pazjenti li kellhom 75 sena u iktar li rċiew nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u gemcitabine, kien hemm inċidenza oġhla ta' reazzjonijiet avversi serji u ta' reazzjonijiet avversi li wasslu għal waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa li jkollhom 75 sena u iktar għandhom jiġu evalwati bir-reqqa qabel it-trattament jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).

Mill-514-il pazjent b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar fi studju li fih il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali li rċiew nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' carboplatin, 31% kellhom 65 sena jew aktar u 3.5% kellhom 75 sena jew aktar. Avvenimenti ta' majelosoppressjoni, avvenimenti ta' newropatija periferali, u artralġia kienu iktar frekwenti f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar minn 65 sena. Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/carboplatin f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar.

Mudell ta' farmakokinetika/farmakodinamika bl-użu ta' dejta minn 125 pazjent b'tumuri solidi avvanzati jindika li pazjenti ≥ 65 sena jafu jkunu iktar suxxettibbli għall-iżvilupp ta' newtopenija matul l-ewwel ċiklu ta' trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel fit-tfal u adolexxenti minn età 0 sa inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni jiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjoni ta' kanċer metastatiku tas-sider jew adenokarċinoma tal-frixa jew kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Apexelsin qiegħed għall-użu ġol-vini. Id-dispersjoni rikostitwita ta' Apexelsin għandha tingħata ġol-vina bl-użu ta' sett tal-infużjoni li jinkorpora filtru ta' 15 µm. Wara l-ġhoti, hu rakkomandat li l-linja ġol-vina tiġi fflaxxjata b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura l-ġhoti tad-doża kompleta.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Pazjenti li jkollhom għadd tan-newtrofili fil-linja bażi ta' < 1500 ċelluli/mm³.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Apexelsin hu formulazzjoni ta' anopartikulnanopartikuli ta' paclitaxel marbut mal-albumina li jista' jkollu kwalitajiet farmakoloġiċi li huma differenti b'mod sostanzjali meta mqabbla ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'għandux jintuża minflok jew ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel.

Sensittività eċċessiva

Każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severa, li jinkludu każijiet rari ħafna ta' reazzjonijiet anafilattiċi b'riżultat fatali, ġew irrapportati. Jekk ikun hemm reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf immedjatament, trattament sintomatiku għandu jinbeda, u l-pazjent m'għandux jerġa' jingħata paclitaxel.

Ematoloġija

In-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel spiss irażżnu l-mudullun (speċjalment newtrogenija). In-newtrogenija tiddependi mid-doża u t-tossiċità tillimita d-doża. Monitoraġġ frekwenti tal-għadd taċ-ċelluli tad-demem għandu jitwettaq matul it-terapija b'Apexelsin. Il-pazjenti m'għandhomx ikunu trattati mill-ġdid b'ċikli oħra ta' Apexelsin sakemm in-newtrofili jirkupraw għal > 1500 ċellula/mm³ u l-plejtlits jirkupraw għal $> 100,000$ ċellula/mm³ (ara sezzjoni 4.2).

Newropatija

Newropatija sensorja sseħħ b'mod frekwenti b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel, għalkemm l-iżvilupp ta' sintomi severi hu inqas komuni. L-okkorrenza ta' newropatija sensorja ta' Grad 1 jew 2, ġeneralment ma tkunx teħtieġ tnaqqis fid-doża. Meta Apexelsin jintuża bħala monoterapija, jekk tiżviluppa newropatija sensorja ta' Grad 3, hu rakkomandat li t-trattament għandu jitwaqqaf sakemm il-marda ssir ta' Grad 1 jew 2 segwita minn tnaqqis fid-doża għall-korsijiet l-oħra kollha ta' Apexelsin (ara sezzjoni 4.2). Għall-użu flimkien ta' Apexelsin ma' gemcitabine, jekk tiżviluppa newropatija periferali ta' Grad 3 jew oghla, waqqaf Apexelsin; kompli t-trattament b'gemcitabine bl-istess doża. Erga' kompli b'Apexelsin b'doża mnaqqsa meta n-newropatija periferali titjeb għal Grad 0 jew 1 (ara sezzjoni 4.2). Għal użu kombinat ta' Apexelsin u carboplatin, jekk tiżviluppa newropatija periferali ta' Grad 3 jew oghla, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm titjeb għal Grad 0 jew 1, segwit minn tnaqqis fid-doża għall-korsijiet sussegwenti kollha ta' Apexelsin u carboplatin (ara sezzjoni 4.2).

Sepsis

Sepsis ġiet irrapportata f'rata ta' 5% f'pazjenti bi jew mingħajr newtrogenija li rċivew Apexelsin flimkien ma' gemcitabine. Kumplikazzjonijiet minhabba l-kanċer sottostanti tal-frixa, b'mod speċjali l-ostruzzjoni tal-marrara jew il-preżenza ta' stent tal-marrara, ġew identifikati bħala fatturi sinifikanti li jikkontribwixxu. Jekk il-pazjent jitlagħlu d-deni (irrispettivament mill-għadd tan-newtrofili), ibda t-trattament b'antibijotiċi broad spectrum. Għal newtrogenija bid-deni, waqqaf Apexelsin u

gemcitabine sakemm jgħaddi d-deni u $ANC \geq 1500$ ċellula/mm³, imbagħad erga' ibda t-trattament b'livelli ta' doża mnaqqa (ara sezzjoni 4.2).

Pulmonite

Kien hemm pulmonite f'1% tal-pazjenti meta n-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel intużaw bħala monoterapija u f'4% meta Apexelsin intuża flimkien ma' gemcitabine. Immonitorja mill-qrib il-pazjenti kollha għal sinjali u sintomi ta' pulmonite. Wara li teskludi etjoloġija infettiva u wara li tagħmel dijanjosi ta' pulmonite, waqqaf it-trattament b'Apexelsin u gemcitabine b'mod permanenti u ibda mill-ewwel it-trattament u l-miżuri xierqa ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Minhabba li t-tossiċità ta' paclitaxel tista' tiżdied b'indeboliment tal-fwied, l-għoti ta' Apexelsin f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied għandu jsir b'attenzjoni. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tossiċità, partikularment minhabba majelosoppressjoni; dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' majelosoppressjoni profonda.

Apexelsin mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkollhom bilirubina totali ta' $> 5 \times ULN$ jew $AST > 10 \times ULN$. Flimkien ma' dan, Apexelsin mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'adenokarċinoma metastatika tal-frixa li jkollhom indeboliment moderat sa sever tal-fwied (bilirubina totali ta' $> 1.5 \times ULN$ u AST ta' $\leq 10 \times ULN$) (ara sezzjoni 5.2).

Kardjotossiċità

Rapporti rari ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u disfunzjoni tal-ventrikulu tax-xellug kienu osservati fost individwi li kienu qed jingħataw nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kienu esposti għal prodotti mediċinali kardjotossiċi fil-passat. Bħal anthracyclines jew kellhom storja medika kardijaka diġà eżistenti. Għaldaqstant, il-pazjenti li jkunu qed jingħataw Apexelsin, għandhom ikunu mmonitorjati bl-attenzjoni għal xi avvenimenti kardijaci.

Metastasi fis-sistema nervuża ċentrali

L-effettività u s-sigurtà ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel f'pazjenti b'metastasi fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) ma kinux stabbiliti. Il-metastasijiet tas-CNS mhumix ġeneralment ikkontrollati tajjeb bil-kimoterapija sistemika.

Sintomi gastrointestinali

Jekk il-pazjenti jkollhom dardir, rimettar u dijarea wara l-għoti ta' Apexelsin, jistgħu jkunu ttrattati b'anti-emetiċi jew sustanzi konstipanti li s-soltu wiehed juża.

Disturbi fl-għajnejn

Ġiet irrappurtata edima makulari ċistojde (CMO) f'pazjenti trattati b'Apexelsin. Pazjenti b'indeboliment fil-vista għandhom fil-pront jagħmlu eżami oftalmoloġiku komplet. F'każ li jinstab li qed ibatu minn CMO, it-trattament b'Apexelsin għandu jitwaqqaf u jinbeda trattament xieraq (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti ta' 75 sena jew iktar

Għal pazjenti ta' 75 sena jew iktar, ma ntwera l-ebda benefiċċju għal trattament kombinat b'Apexelsin u gemcitabine meta mqabbla ma' gemcitabine mogħti waħdu. F'pazjenti anzjani hafna (≥ 75 sena) li rċievew Apexelsin u gemcitabine, kien hemm incidenza oġġla ta' reazzjonijiet avversi serji u reazzjonijiet avversi li wasslu għall-waqfien tat-trattament, inklużi tossiċitajiet ematoloġiċi, newropatija periferali, nuqqas ta' aptit u deidrazzjoni. Pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa li għandhom 75 u iktar għandhom jiġu evalwati bir-reqqa għall-abbiltà tagħhom li jittolleraw Apexelsin flimkien ma' gemcitabine b'konsiderazzjoni speċjali għall-istat ta' prestazzjoni, komorbożitajiet u riskju oġġla ta' infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.2 u 4.8).

Oħrajn

Għalkemm dejta limitata hi disponibbli, ma ntwera l-ebda benefiċċju ċar f'termini ta' sopravivenza

globali fit-tul f'pazjenti b'adenokarcinoma pankreatika b'livelli normali ta' CA 19-9 qabel il-bidu tat-trattament b'Apexelsin u gemcitabine (ara sezzjoni 5.1).

Erlotinib m'ghandux jinghata flimkien ma' Apexelsin u gemcitabine (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Il-metaboliżmu ta' paclitaxel hu kkatalizzat, parzjalment, mill-isoenzimi CYP2C8 u CYP3A4 ta' ċitokrom P450 (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, fl-assenza ta' studju PK dwar interazzjoni bejn medicina u oħra, wieħed għandu joqgħod attent meta jagħti paclitaxel fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li huma magħrufa li jinibixxu jew CYP2C8 jew CYP3A4 (eż. ketoconazole u antifungali oħrajn ta' imidazole, erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir, u nelfinavir) minhabba li t-tossiċità ta' paclitaxel tista' tiżdied minhabba esponiment ta' paclitaxel ikbar. Meta paclitaxel jinghata fl-istess hin ma' mediċini li huma magħrufa li jinduċu jew CYP2C8 jew CYP3A4 (eż. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz, nevirapine) mhuwiex rakkomandat minhabba li l-effikaċja tista' tigi compromessa minhabba esponimenti ta' paclitaxel iktar baxxi.

Paclitaxel u gemcitabine ma' jużawx l-istess passagġ metaboliku. It-tneħħija ta' Paclitaxel tigi stabbilita primarjament mill-metaboliżmu medjat minn CYP2C8 u CYP3A4 segwita mit-tneħħija mill-marrara, filwaqt li gemcitabine jiġi ddiżattivat minn cytidine deaminase segwit mit-tneħħija mill-awrina. Interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn Apexelsin u gemcitabine ma' ġewx evalwati fil-bnedmin.

Twettaq studju farmakokinetiku b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u carboplatin f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar. Ma kien hemm l-ebda interazzjonijiet klinikament rilevanti bejn in-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u carboplatin.

Apexelsin hu indikat bħala monoterapija għal kanċer tas-sider, flimkien ma' gemcitabine għal adenokarcinoma tal-frixa, jew flimkien ma' carboplatin għal kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar (ara sezzjoni 4.1). Apexelsin m'ghandux jintuza flimkien ma' sustanzi oħra ta' kontra l-kanċer.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv matul l-kura u għal mill-inqas sitt xhur wara l-aħħar doża ta' Apexelsin. Pazjenti rġiel bi shab nisa li jista' jkollhom it-tfal huma mwissija biex jużaw kontraċezzjoni effettiva u biex jevitaw li jnisslu t-tfal waqt it-trattament b'Apexelsin u għal mill-inqas tliet xhur wara l-aħħar doża ta' Apexelsin.

Tqala

Hemm *data* limitata ħafna dwar l-użu ta' paclitaxel waqt it-tqala fil-bniedem. Paclitaxel hu ssuspettat li jista' jikkawza difetti serji tat-twelid meta jinghata waqt it-tqala. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandu jsirihom test tat-tqala qabel ma jibdwu it-trattament b'Apexelsin. Apexelsin m'ghandux jintuza waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorgu tqal u li ma jkunux qed jużaw kontraċettiv effettiv, hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'paclitaxel minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Paclitaxel u/jew il-metaboliti tiegħu ġew eliminati fil-ħalib ta' firien li jkunu qed iredgħu (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf jekk paclitaxel jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider fil-bniedem. Minhabba li jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li jkunu qed jerdgħu, Apexelsin hu kontra-indikat waqt it-treddigh. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament.

Fertilità

In-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel jikkagunaw infertilità fil-firien maskili (ara sezzjoni 5.3). Abbazi ta' sejbiet fl-animali, il-fertilità fl-irġiel u n-nisa tista' tiġi compromessa. Il-pazjenti rġiel għandhom jieħdu parir dwar il-ħażna tal-isperma qabel it-trattament minhabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minhabba t-terapija b'Apexelsin.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Apexelsin f'it li xejn għandu effett jew għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Apexelsin jista' jikkawża reazzjonijiet avversi bħal għeja (komuni hafna) u sturdament (komuni) li jistgħu jkollhom effett hażin fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom ikunu mwissija biex la jsuqu u l-anqas ihaddmu magni jekk ihossuhom għajjenin jew storduti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni assoċjati mal-użu ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel kienu newtopenija, newropatija periferali, artralġja/mijalġja u disturbi gastrointestinali.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 6 telenka reazzjonijiet avversi man-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel bħala monoterapija fi kwalunkwe doża fi kwalunkwe indikazzjoni matul il-provi kliniċi (N = 789), nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine għal adenokarcinoma tal-frixa mill-prova klinika ta' fażi III (N = 421), nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' carboplatin għal kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar mill-prova klinika ta' fażi III (N = 514) u mill-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari hafna (< 1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-rezzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi rrappurtati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel

	Monoterapija (N = 789)	Terapija flimkien ma' gemcitabine (N = 421)	Terapija flimkien ma' carboplatin (N = 514)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
<i>Komuni:</i>	Infezzjoni, infezzjoni fl-apparat urinarju, follikulite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, kandidjażi, sinusite	Sepsis, pnemonja, kandidjażi tal-ħalq	Pnemonja, bronkite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjoni fl-apparat urinarju
<i>Mhux komuni:</i>	Sepsis ¹ , sepsis newtopenika ¹ , pnemonja, kandidjażi tal-ħalq, nażofaringite, ċellulite, herpes simplex, infezzjoni virali, herpes zoster, infezzjoni fungali, infezzjoni marbuta mal-kateter, infezzjoni fis- sit tal-injezzjoni		Sepsis, kandidjażi tal-ħalq

	Monoterapija (N = 789)	Terapija flimkien ma' gemcitabine (N = 421)	Terapija flimkien ma' carboplatin (N = 514)
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			
<i>Mhux komuni:</i>	Nekrozi tat-tumur, uġiġh metastatiku		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika			
<i>Komuni ħafna:</i>	Soppressjoni tal-mudullun, newtopenija, tromboċitopenija, anemija, lewkopenija, limfopenija	Newtopenija, tromboċitopenija, anemija	Newtopenija ³ , tromboċitopenija ³ , anemija ³ , lewkopenija ³
<i>Komuni:</i>	Newtopenija bid-deni	Panċitopenija	Newtopenija bid-deni, limfopenija
<i>Mhux komuni:</i>		Purpura trombotika tromboċitopenika	Panċitopenija
<i>Rari:</i>	Panċitopenija		
Disturbi fis-sistema immunitarja			
<i>Mhux komuni:</i>	Sensittività eċċessiva		Sensittività eċċessiva għall-medicina, sensittività eċċessiva
<i>Rari:</i>	Sensittività eċċessiva severa ¹		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
<i>Komuni ħafna:</i>	Anoressija	Deidrazzjoni, nuqqas ta' aptit, ipokalmija	Nuqqas ta' aptit
<i>Komuni:</i>	Deidrazzjoni, nuqqas ta' aptit, ipokalmija		Deidrazzjoni
<i>Mhux komuni:</i>	Ipofofatemija, żamma tal-fluwidu, ipoalbuminemja, polidipsja, ipergliċemja, ipokalcimja, ipogliċemja, iponatremja		
<i>Mhux magħruf:</i>	Sindrome ta' lisi tat-tumur ¹		
Disturbi psikjatriċi			
<i>Komuni ħafna:</i>		Dipressjoni, insomnija	
<i>Komuni:</i>	Dipressjoni, insomnija, ansjetà	Ansjetà	Insomnija
<i>Mhux komuni:</i>	Irrekwitezza		
Disturbi fis-sistema nervuża			
<i>Komuni ħafna:</i>	Newropatija periferali, newropatija, ipoestesija, parasteżija	Newropatija periferali, sturdament, uġiġh ta' ras, disgewżja	Newropatija periferali
<i>Komuni:</i>	Newropatija sensorja periferali, sturdament, newropatija tal-moviment tad-dirġajn u s-saqajn, atassja, uġiġh ta' ras, disturb tas-sensi, ngħas tqil, disgewżja		Sturdament, uġiġh ta' ras, disgewżja,
<i>Mhux komuni:</i>	Polinewropatija, assenza ta' riflessi, sinkope, sturdament li jiddependi mill-pożizzjoni, diskinesja, hyporeflexia, newralġija, uġiġh newropatiku, roġħda, ma tibqax thoss normali	Paralisi tas-VII nerv	
<i>Mhux magħruf:</i>	Palsi multipli tan-nervituri tal-kranju ¹		

	Monoterapija (N = 789)	Terapija flimkien ma' gemcitabine (N = 421)	Terapija flimkien ma' carboplatin (N = 514)
Disturbi fl-ghajnejn			
<i>Komuni:</i>	Vista mċajpra, žieda fl-ammont ta' dmugh, għajnejn xotti, keratoconjunctivitis sicca, madarosis	Žieda fl-ammont ta' dmugh	Vista mċajpra
<i>Mhux komuni:</i>	Tara inqas ċar, vista mhix normali, irritazzjoni fl-ghajnejn, uġiġh fl-ghajnejn, konguntivite, disturb tal-vista, ħakk fl-ghajnejn, keratite	Edema makulari ċistojde	
<i>Rari:</i>	Edema makulari ċistojde ¹		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			
<i>Komuni:</i>	Vertiġni		
<i>Mhux komuni:</i>	Žanżin fil-widnejn, uġiġh fil-widnejn		
Disturbi fil-qalb			
<i>Komuni:</i>	Arritmija, takikardija, takikardija supraventrikulari	Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, takikardija	
<i>Rari:</i>	Waqfien kardijaku, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, disfunzjoni ventrikulari fuq ix-xellug, imblokk atriyoventrikulari ¹ , bradikardija		
Disturbi vaskulari			
<i>Komuni:</i>	Pressjoni għolja, limfoedema, fwawar, fwawar bis-sħana	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja
<i>Mhux komuni:</i>	Pressjoni baxxa, pressjoni tad-demmm taqa' meta wiehed iqum bilwieqfa, kesha periferali	Fwawar	Fwawar
<i>Rari:</i>	Trombożi		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
<i>Komuni ħafna:</i>		Qtuġh ta' nifs, tinfaraġ, sogħla	Qtuġh ta' nifs
<i>Komuni:</i>	Pulmonite interstizjali ² , qtuġh ta' nifs, tinfaraġ, uġiġh faringolarinġejali, sogħla, rinite, tnixxija żejda mill-imnieher	Pulmonite, kongestjoni nażali	Emoptisi, tinfaraġ, sogħla
<i>Mhux komuni:</i>	Emboli pulmonari, tromboemboliżmu pulmonari, ħruġ ta' likwidu mill-plewra, qtuġh ta' nifs bl-istrapazz, kongestjoni tas-sinus, tnaqqis fil-ħsejjes tan-nifs, sogħla bil-katarru, rinite allergika, tinħanaq, kongestjoni nażali, nixfa nażali, tharħir	Gerżuma xotta, nixfa nażali	Pulmonite
<i>Mhux magħruf:</i>	Paresi tal-kordi vokali ¹		

	Monoterapija (N = 789)	Terapija flimkien ma' gemcitabine (N = 421)	Terapija flimkien ma' carboplatin (N = 514)
Disturbi gastro-intestinali			
<i>Komuni hafna:</i>	Dijarea, rimettar, dardir, stitikezza, stomatite	Dijarea, rimettar, dardir, stitikezza, uġigh addominali, uġigh fin-naħa ta' fuq tal-addome	Dijarea, rimettar, dardir, stitikezza
<i>Komuni:</i>	Mard tar-rifluss gastroesofagali, dispepsja, uġigh addominali, nefha tal-addome, uġigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, ipoestesija orali	Ostruzzjoni intestinali, kolite, stomatite, ħalq xott	Stomatite, dispepsja, problemi biex tibra', uġigh addominali
<i>Mhux komuni:</i>	Emorraġija tar-rektum, problemi biex tibra', gass, glossodinġa, ħalq xott, uġigh tal-ħanek, ippurgar mahlul, esofaġite, uġigh fin-naħa t'isfel tal-addome, ulċeri fil-ħalq, uġigh fil-ħalq		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
<i>Komuni:</i>		Kolangite	Iperbilirubinemija
<i>Mhux komuni:</i>	Epatomegalija		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
<i>Komuni hafna:</i>	Alopeċja, raxx	Alopeċja, raxx	Alopeċja, raxx
<i>Komuni:</i>	Ħakk, ġilda xotta, disturbi fid-dwiefer, eritema, tibdil fil-kulur/pigmentazzjoni tad-dwiefer, il-ġilda tiskura, onikolisi, tibdil fid-dwiefer	Ħakk, ġilda xotta, disturbi fid-dwiefer	Ħakk, disturbi fid-dwiefer
<i>Mhux komuni:</i>	Reazzjoni tas-sensittività għadawl, urtikarja, uġigh fil-ġilda, ħakk ġeneralizzat, raxx pruritu, disturbi fil-ġilda, disturbi tal-pigmentazzjoni, iperidrosi, onikomadesi, raxx bil-ħmura, raxx ġeneralizzat, dermatite, għaraq matul il-lejl, raxx makulopapulari, vitiligo, ipotrikosi, sensittività fil-baži tad-dwiefer, skonfort fid-dwiefer, raxx makulari, raxx papulari, leżjonijiet fil-ġilda, wiċċ minfuħ		Il-ġilda titqaxxar, dermatite allergika, urtikarja
<i>Rari hafna:</i>	Sindrome ta' Stevens-Johnson ¹ , nekrolisi epidermali tossika ¹		
<i>Mhux magħruf:</i>	Sindromu tal-eritrodisasteżija palmari-plantari ^{1, 4} , skleroderma tal-ġilda ¹		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
<i>Komuni hafna:</i>	Artralġja, mijalġja	Artralġja, mijalġja, uġigh fl-estremittajiet	Artralġja, mijalġja
<i>Komuni:</i>	Uġigh fid-dahar, uġigh fl-estremittajiet, uġigh fl-għadam, bugħawwieġ fil-muskoli, uġigh fir-riġlejn jew fid-dirgħajn	Dghufija fil-muskoli, uġigh fl-għadam	Uġigh fid-dahar, uġigh fl-estremittajiet, uġigh muskuloskelettriku

	Monoterapija (N = 789)	Terapija flimkien ma' gemcitabine (N = 421)	Terapija flimkien ma' carboplatin (N = 514)
<i>Mhux komuni:</i>	Ugħigh fil-qafas tas-sider, dgħufija fil-muskoli, ugħigh fl-ghonq, ugħigh bejn il-koxxa u ż-żaqq, spażmi tal-muskoli, ugħigh muskuloskeletriku, ugħigh fil-ġenb tal-ġisem, skumdità fir-riglejn jew fid-dirghajn, dgħufija fil-muskoli		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria			
<i>Komuni:</i>		Insuffiċjenza akuta fil-kliewi	
<i>Mhux komuni:</i>	Demm fl-awrina, ugħigh u diffikultà biex tagħmel l-awrina, pollakijurja, tgħaddi awrina bil-lejl, tagħmel ammont eċċessiv ta' awrina, inkontinenza tal-awrina	Sindrome emolitiku uremiku	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			
<i>Mhux komuni:</i>	Ugħigh fis-sider		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
<i>Komuni hafna:</i>	Gheja kbira, telqa, deni	Gheja kbira, telqa, deni, edema periferali, tertir ta' bard	Gheja kbira, telqa, edema periferali
<i>Komuni:</i>	Thossok ma tiflahx, letargija, dgħufija, edema periferali, infjammazzjoni tal-mukoża, ugħigh, tkexxix ta' bard, edema, nuqqas ta' effiċjenza fix-xogħol, ugħigh fil-qafas tas-sider, mard jixbah l-influwenza, deni qawwi	Reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni	Deni, ugħigh fil-qafas tas-sider
<i>Mhux komuni:</i>	Skonfort fil-qafas tas-sider, timxi b'mod anormali, nefha, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni		Infjammazzjoni tal-mukoża, ħruġ tal-medicina mis-sit tal-infuzjoni, infjammazzjoni fis-sit tal-infuzjoni, raxx fis-sit tal-infuzjoni
<i>Rari:</i>	Ħruġ tal-medicina tal-infuzjoni mill-vina		
Investigazzjonijiet			
<i>Komuni hafna:</i>		Tnaqqis fil-piż, żieda fl-alanine aminotransferase	
<i>Komuni:</i>	Tnaqqis fil-piż, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, tnaqqis fl-ematokrit, tnaqqis fl-ghadd taċ-ċelluli ħomor tad-dem, żieda fit-temperatura tal-ġisem, żieda fil-gamma-glutamyltransferase, żieda fl-alkaline phosphatase fid-dem	Żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-bilirubina fid-dem, żieda fil-kreatininina fid-dem	Tnaqqis fil-piż, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda ta' alkaline phosphatase fid-dem

	Monoterapija (N = 789)	Terapija flimkien ma' gemcitabine (N = 421)	Terapija flimkien ma' carboplatin (N = 514)
<i>Mhux komuni:</i>	Żieda fil-pressjoni tad-demm, żieda fil-piż, żieda tal-lactate dehydrogenase fid-demm, żieda tal-kreatinina fid-demm, żieda tal-glucose fid-demm, żieda tal-phosphorus fid-demm, tnaqqis ta' potassium fid-demm, żieda fil-bilirubina		
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			
<i>Mhux komuni:</i>	Kontużjoni		
<i>Rari:</i>	Fenomeni tar- <i>recall</i> tar-radjażjoni; pulmonite tar-radjażjoni		

¹ Kif irrappurtat fis-sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel.

² Il-frekwenza ta' pulmonite hija kkalkulata fuq bażi ta' dejta f'1310 pazjent fi provi kliniċi li rċievw monoterapija b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel għall-kanċer fis-sider u għal indikazzjonijiet oħra.

³ Abbażi ta' evalwazzjonijiet li saru mil-laboratorju: Grad massimu ta' majelosoppressjoni (popolazzjoni ttrattata).

⁴ F'xi pazjenti li kienu esposti għal capecitabine qabel.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Din it-taqsimha fiha l-iktar reazzjonijiet avversi komuni u klinikament rilevanti li huma marbuta ma' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel.

Reazzjonijiet avversi ġew evalwati f'229 pazjent b'kanċer metastatiku tas-sider li ġew ittrattati b'260 mg/m² ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel darba kull tliet ġimgħat fl-istudju kliniku importanti haġna ta' fażi III (Monoterapija b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel).

Reazzjonijiet avversi ġew evalwati f'421 pazjent b'kanċer metastatiku tal-frixa li ġew ittrattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine (125 mg/m² ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine b'doża ta' 1000 mg/m² li nġhatat fi Ġranet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28-ġurnata) u f'402 pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' gemcitabine li kienu qed jirċievu trattament sistemiku inizjali għal adenokarċinoma metastatika tal-frixa (nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine).

Reazzjonijiet avversi ġew evalwati f'514-il pazjent b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar li ġew trattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' carboplatin (100 mg/m² nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel mogħtija fil-Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum flimkien ma' carboplatin mogħti f'Jum 1 ta' kull ċiklu) fil-prova klinika ta' fażi III ikkontrollata li fiha l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/carboplatin). Tossicità għal taxane irrappurtata mill-pazjenti giet evalwata bl-użu tal-4 sottoskali tal-kwestjonarju dwar l-Evalwazzjoni Funzjonali tat-Terapija Kontra l-Kanċer (Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)) għal Taxane. Bl-użu ta' analiżi ta' kejl ripetut, 3 mill-4 sottoskali (newropatija periferali, ugiġh tal-idejn/saqajn, u smigħ) kienu favur in-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u carboplatin ($p \leq 0.002$). Għas-sottoskala l-oħra (edema), ma kien hemm l-ebda differenza fil-partijiet tal-istudju dwar it-trattament.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine

Sepsis kienet irrappurtata b'rata ta' 5% f'pazjenti, bi jew mingħajr newtrogenija, li rċew nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine waqt it-twertieq ta' prova dwar adenokarċinoma tal-frixa. Mit-22 każ ta' sepsis rrappurtat f'pazjenti trattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, 5 kellhom riżultat fatali. Kumplikazzjonijiet minhabba kanċer sottostanti tal-frixa, b'mod speċjali ostruzzjoni fil-marrara jew il-preżenza ta' stent fil-marrara, ġew identifikati bħala fatturi sinifikanti li jikkontribwixxu. Jekk il-pazjent jaqdbu d-deni (irrispettivament mill-ġhadd tan-newtrofili), ibda t-trattament b'antibjotiċi tat-tip broad spectrum. Għal newtrogenija bid-deni, waqqaf in-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u gemcitabine sakemm jgħaddi d-deni u $ANC \geq 1500$ ċellula/mm³, imbagħad erga' ibda t-trattament b'livelli ta' doża mnaqqsa (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Monoterapija b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider

F'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, in-newtrogenija kienet l-iktar tossiċità ematoloġika notevoli (irrappurtata f'79% tal-pazjenti) u kienet reversibbli fi żmien qasir u skont id-doża; il-lewkopenija kienet irrappurtata f'71% tal-pazjenti. Kien hemm newtrogenija ta' Grad 4 (< 500 ċellula/mm³) f'9% tal-pazjenti ttrattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel. Newtrogenija bid-deni seħhet f'erba' pazjenti fuq in-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel. L-anemija (Hb < 10 g/dl) kienet osservata f'46% tal-pazjenti li kienu fuq in-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u kienet severa (Hb < 8 g/dl) fi tliet każijiet. Il-limfopenija kienet osservata f'45% tal-pazjenti.

Nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine

Tabella 7 tipprovdi l-frekwenza u s-severità tal-anormalitajiet ematoloġiċi osservati fil-laboratorju għal pazjenti ttrattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine jew b'gemcitabine waħdu.

Tabella 7: Anormalitajiet ematoloġiċi osservati fil-laboratorju fil-prova dwar adenokarċinoma tal-frixa

	Nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel (125 mg/m ²)/gemcitabine		Gemcitabine	
	Gradi 1-4 (%)	Gradi 3-4 (%)	Gradi 1-4 (%)	Gradi 3-4 (%)
Anemija ^{a,b}	97	13	96	12
Newtrogenija ^{a,b}	73	38	58	27
Tromboċitopenija ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 pazjenti evalwati fil-grupp ittrattat b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine

^b 388 pazjenti evalwati fil-grupp ittrattat b'gemcitabine

^c 404 pazjenti evalwati fil-grupp ittrattat b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine

Nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/carboplatin

Anemija u tromboċitopenija kienu rrappurtati b'mod aktar komuni fil-parti tal-istudju dwar in-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u carboplatin milli fil-parti tal-istudju dwar Taxol u carboplatin (54% kontra 28% u 45% kontra 27% rispettivament).

Disturbi fis-sistema nervuża

Monoterapija b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider

B'mod ġenerali, il-frekwenza u s-severità tan-newrotossiċità kienet tiddependi mid-doża f'pazjenti li

kienu qed jingħataw nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel. Newropatija periferali (ġeneralment newropatija sensorja ta' Grad 1 jew 2) kienet osservata fi 68% tal-pazjenti li kienu fuq in-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel, b'10% li kienu ta' Grad 3, u l-ebda każ ta' Grad 4.

Nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine

Għal pazjenti ttrattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, il-hin medjan għall-ewwel okkorrenza ta' newropatija periferali ta' Grad 3 kienet ta' 140 ġurnata. Il-hin medjan għat-titjib b'mill-inqas Grad 1 kien ta' 21 ġurnata, u l-hin medjan biex titjeb minn newropatija ta' Grad 3 għal Grad 0 jew 1 kien ta' 29 ġurnata. Mill-pazjenti li kellhom it-trattament interrott minhabba newropatija periferali, 44% (31/70 pazjent) kienu kapaċi jkomplu bin-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel b'doża mnaqqa. L-ebda pazjent ittrattat b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine ma kellu newropatija periferali ta' Grad 4.

Nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/carboplatin

Għal pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux zġħar ittrattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u carboplatin, il-medjan taż-żmien għall-ewwel okkorrenza ta' newropatija periferali ta' Grad 3 assoċjata mat-trattament kien ta' 121 jum, u l-medjan taż-żmien għal titjib minn newropatija periferali ta' Grad 1 assoċjata mat-trattament kien ta' 38 jum. L-ebda pazjenti ttrattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u carboplatin ma kellhom newropatija periferali ta' Grad 4.

Disturbi fl-ġhajnejn

Kien hemm rapporti rari waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista minhabba edema makulari ċistojde matul it-trattament b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine

Pulmonite ġiet irrappurtata f'rata ta' 4% bl-użu ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine. Mis-17-il każ ta' pulmonite rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, 2 kellhom riżultat fatali. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' pulmonite. Wara li teskludi etjoloġija infettiva u wara li tagħmel dijanjosi ta' pulmonite, waqqaf it-trattament bin-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel b'mod permanenti u gemcitabine u ibda mill-ewwel it-trattament u l-miżuri xierqa ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi gastro-intestinali

Monoterapija b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider

Kien hemm nawsja f'29% tal-pazjenti u dijarea f'25% tal-pazjenti.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Monoterapija b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider

Alopeċja kienet osservata f'> 80% ta' pazjenti ttrattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel. Il-maġġoranza tal-avvenimenti ta' każi ta' alopeċja seħħew f'inqas minn xahar wara li bdew jingħataw nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel. Telf notevoli ta' xagħar $\geq 50\%$ hu mistenni għall-maġġoranza ta' pazjenti li jkollhom alopeċja.

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Monoterapija b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider

Kien hemm artralġja fi 32% tal-pazjenti li kienu fuq in-nanopartikuli magħmula minn albumina

tas-serum tal-bniedem u paclitaxel, u kienet severa f'6% tal-każijiet. Il-majalġja seħhet f'24% tal-pazjenti li kienu fuq in-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel, u kienet severa f'7% tal-każijiet. Normalment is-sintomi ma damux, tipikament bdew tlett ijiem wara l-ġhoti ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u fiequ fi żmien ġimgha.

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Monoterapija b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider

Astenja/għeja kbira kienu rrapportati f'40% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-istudju kkonsista minn 106 pazjenti, li 104 minnhom kienu pazjenti pedjatriċi li kellhom minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena (ara sezzjoni 5.1). Kull pazjent esperjenza tal-inqas reazzjoni avversa 1. Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti kienu newtopenija, anemija, lewkopenija u deni. Reazzjonijiet avversi serji rrapportati f'aktar minn 2 pazjenti kienu deni, uġiġh fid-dahar, edema periferali u rimettar. Ma ġie identifikat l-ebda sinjal gdid ta' sigurtà fin-numru limitat ta' pazjenti pedjatriċi ttrattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u l-profil tas-sigurtà kien simili għal dak tal-popolazzjoni adulta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tat-trattament tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' paclitaxel. Fil-każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib. It-trattament għandu jkun immirat lejn it-tossiċitajiet antiċipati magħguri, li huma t-trażżin tal-mudullun, l-mukożite u n-newropatija periferali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, alkaloidi tal-pjanti u prodotti naturali oħrajn, taxanes, Kodiċi ATC: L01CD01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Paclitaxel hu sustanza kontra l-mikrotubuli li tgħin fil-bini ta' mikrotubuli minn *dimers* tat-tubulin u tistabbilizza l-mikrotubuli billi tfixx id-dipolimerizzazzjoni. Din l-istabbiltà tirriżulta fl-inibizzjoni tar-riorganizzazzjoni dinamika normali tax-xibka tal-mikrotubuli li hi essenzjali għal *interphase* vitali u l-funzjonijiet ċellulari mitotiċi. Flimkien ma' dan, paclitaxel jikkawża sfilati jew "qatet" anormali ta' mikrotubuli tul iċ-ċiklu kollu taċ-ċellula, kif ukoll *asters* multipli ta' mikrotubuli waqt il-mitosi.

Apexelsin fih nanopartikuli b'daqs ta' madwar 130 nm, magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel, fejn paclitaxel ikun preżenti fi stat mhux ikkristallizzat, amorf. Meta jingħata għal-vina, in-nanopartikuli jinfirdu malajr f'kumplessi ta' paclitaxel li jistgħu jinħallu, li jehlu mal-albumina, b'daqs ta' madwar 10 nm. Hu magħruf li l-albumina hija involuta fit-transċitosi kaveolari endoteljali tal-komponenti tal-plażma, u studji *in vitro* wrew li l-preżenza tal-albumina f'Apexelsin tiffaċilita t-trasport ta' paclitaxel minn naħa għall-oħra taċ-ċelluli endoteljali. Hu maħsub li dan it-trasport kaveolari mtejjeb transendoteljali hu mmedjat mir-riċettur tal-albumina gp-60, u li hemm akkumulazzjoni mtejjba ta' paclitaxel fiż-żona tat-tumur minhabba l-proteina li tehel mal-albumina Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine (SPARC).

Effikaċja klinika u sigurtà

Kanċer tas-sider

Informazzjoni fuq 106 pazjent li ngabret minn żewġ studji ta' fergħa waħda *open-label* u minn 454 pazjent mhux magħżula li kienu ttrattati fi studju komparattiv ta' Fażi III, hija disponibbli biex issostni l-użu ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel f'kanċer metastatiku tas-sider. Din l-informazzjoni hi ppreżentata hawn taht.

Studji ta' fergħa waħda open-label

Fi studju wiehed, in-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel ingħataw bħala infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta f'doża ta' 175 mg/m² lil 43 pazjent b'kanċer metastatiku tas-sider. Fit-tieni prova, intużat doża ta' 300 mg/m² bħala infużjoni fuq perijodu ta' 30 minuta fi 63 pazjent b'kanċer metastatiku tas-sider. Il-pazjenti li kienu ttrattati ma ħadux minn qabel steroidi jew appoġġ ipplanat ta' G-CSF. Iċ-ċikli ngħataw f'intervalli ta' 3 ġimgħat. Ir-rati ta' rispons fil-pazjenti kollha kienu ta' 39.5% (95% CI: 24.9% - 54.2%) u 47.6% (95% CI: 35.3% - 60.0%), rispettivament. Iż-żmien medjan tar-rispons għat-trattament tal-marda kien ta' 5.3 xhur (175 mg/m²; 95% CI: 4.6 – 6.2 xhur) u 6.1 xhur (300 mg/m²; 95% CI: 4.2 – 9.8 xhur).

Studju każwali komparattiv

Din il-prova klinika f'haġna ċentri saret f'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, li kienu ttrattati kull 3 ġimgħat b'paclitaxel waħdu, jew bħala paclitaxel ibbażat fuq is-solvent 175 mg/m² mogħti bħala infużjoni ta' 3 sigħat bi premedikazzjoni biex tiġi evitata s-sensittività eċċessiva (N = 225), jew bħala nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel 260 mg/m² mogħti bħala infużjoni ta' 30 minuta mingħajr premedikazzjoni (N = 229).

Erbgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom indeboliment fl-istat tal-prestazzjoni (ECOG 1 jew 2) fil-bidu tal-istudju; 79% kellhom metastasi vixxerali; u 76% kellhom > 3 siti ta' metastasi. Erbatax fil-mija tal-pazjenti ma kinux ħadu kimoterapija fil-passat; 27% kienu ħadu l-kimoterapija biss bħala trattament addizzjonali, 40% kellhom metastasi biss, u 19% kellhom kemm metastasi kif ukoll trattament addizzjonali. Disgħa u ħamsin fil-mija rċiew il-prodott mediċinali li kien qed ikun studjat bħala t-tieni terapija jew iktar mit-tieni terapija. Sebgha u sebgħin fil-mija tal-pazjenti kienu esposti fil-passat għal anthracyclines.

Riżultati għar-rata tar-rispons totali u iż-żmien għall-progressjoni tal-marda, u s-sopravivenza mingħajr progressjoni u s-sopravivenza għall-pazjenti li kienu qed jirċievu > terapija tal-ewwel għażla, huma mniżżla hawn taht.

Tabella 8: Riżultati għar-rata tar-rispons totali, iż-żmien medjan għall-progressjoni tal-marda u s-sopravivenza mingħajr progressjoni, hekk kif evalwata mill-investigatur

Effikaċja varjabbli	Nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel (260 mg/m ²)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (175 mg/m ²)	Valur-p
<i>Rata ta' rispons [95% CI] (%)</i>			
> Terapija tal-ewwel għażla	26.5 [18.98, 34.05] (n = 132)	13.2 [7.54, 18.93] (n = 136)	0.006 ^a
<i>*Żmien medjan għall-progressjoni tal-marda [95% CI] (ġimgħat)</i>			
> Terapija tal-ewwel għażla	20.9 [15.7, 25.9] (n = 131)	16.1 [15.0, 19.3] (n = 135)	0.011 ^b

Effikaċja varjabbli	Nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel (260 mg/m ²)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (175 mg/m ²)	Valur-p
<i>*Medjan tal-progressjoni tas-sopravivenza hielsa [95% CI] (gimghat)</i>			
> Terapija tal-ewwel għażla	20.6 [15.6, 25.9] (n = 131)	16.1 [15.0, 18.3] (n = 135)	0.010 ^b
<i>*Sopravivenza [95% CI] (gimghat)</i>			
> Terapija tal-ewwel għażla	56.4 [45.1, 76.9] (n = 131)	46.7 [39.0, 55.3] (n = 136)	0.020 ^b

*Din l-informazzjoni hi bbażata fuq ir-Rapport dwar Studju Klinikku: CA012-0 Addendum bid-data finali (23 ta' Marzu, 2005)

^a Chi-squared test

^b Log-rank test

Mitejn u disgha u ghoxrin pazjent ittrattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel fil-prova klinika każwali u kkontrollata li kienu evalwati għas-sigurtà. In-newtrossiċità għal paclitaxel kienet evalwata permezz ta' titjib bi Grad wiehed għall-pazjenti li kellhom newropatija periferali ta' Grad 3 fi kwalunkwe hin matul it-terapija. Il-kors naturali tan-newropatija periferali għar-riżoluzzjoni għal-linja bazi minhabba tossiċità kumulattiva tan-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel wara > 6 korsijiet ta' trattament ma kienx evalwat u għadu mhux magħruf.

Adenokarċinoma tal-frixa

Studju multiċentriku, multinazzjonali, u open-label, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, twettaq fi 861 pazjent biex jiġu pparagunati nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine ma' monoterapija b'gemcitabine bħala t-trattament primarju f'pazjenti b'adenokarċinoma metastatika tal-frixa. In-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel ingħataw lill-pazjenti (N = 431) bħala infużjoni ġol-vina fuq perijodu ta' 30-40 minuta b'doża ta' 125 mg/m² segwit minn gemcitabine bħala infużjoni ġol-vina fuq perijodu ta' 30-40 minuta b'doża ta' 1000 mg/m² mogħtija f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28-gurnata. Fil-parti tal-istudju dwar trattament comparator, monoterapija b'gemcitabine ingħatat lill-pazjenti (N = 430) skont id-doża u l-kors irrakkomandati. It-trattament ngħata sakemm seħhet il-progressjoni tal-marda jew tfaċċat tossiċità inaċċettabbli. Mill-431 pazjent b'adenokarċinoma tal-frixa li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, il-parti l-kbira tagħhom (93%) kienu bojod, 4% kienu suwed u 2% kienu Asjatiċi. 16% kellhom Stat tal-Prestazzjoni ta' Karnofsky (KPS) ta' 100; 42% kellhom KPS ta' 90; 35% kellhom KPS ta' 80; 7% kellhom KPS ta' 70; u < 1% tal-pazjenti kellhom KPS ta' inqas minn 70. Pazjenti b'riskju kardjovaskulari għoli, li kellhom fil-passat mard tal-arterji periferali u/jew ta' disturbi fit- tessut konnettiv u/jew mard interstizjali tal-pulmun, ġew esklużi mill-istudju.

Il-pazjenti rċievew trattament ta' tul medjan ta' 3.9 xhur fil-parti tal-istudju b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine u 2.8 xhur fil-parti tal-istudju b'gemcitabine. 32% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine meta mqabbla ma' 15% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju b'gemcitabine irċievew trattament ta' 6 xhur jew aktar. Għall-popolazzjoni ttrattata, il-medjan tal-intensità tad-doża relattiva kienet ta' 75% fil-parti tal-istudju b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine u 85% fil-parti tal-istudju b'gemcitabine. Il-medjan tal-intensità tad-doża relattiva ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel kienet ta' 81%. Irriżulta medjan oġhla tad-doża kumulattiva ta' gemcitabine fil-parti tal-istudju b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine (11,400 mg/m²) meta mqabbel mal-parti tal-istudju b'gemcitabine

(9000 mg/m²).

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja kienet is-sopravivenza globali (OS). Il-punti aħharin sekondarji ewlenin kienu sopravivenza minghajr progressjoni (PFS) u r-rata ta' rispons globali (ORR), it-tnejn evalwati minn evalwazzjoni radjoloġika indipendenti, ċentralizzata, u blinded bl-użu ta' linji gwida ta' RECIST (Verżjoni 1.0).

Tabella 9: Riżultati tal-effikaċja minn studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali f'pazjenti b'adenokarcinoma tal-frixa (Popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

	Nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel (125 mg/m ²)/gemcitabine (N = 431)	Gemcitabine (N = 430)
Sopravivenza Globali		
Numru ta' mwiet (%)	333 (77)	359 (83)
Medjan ta' Sopravivenza Globali, xhur (95% CI)	8.5 (7.89, 9.53)	6.7 (6.01, 7.23)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0.72 (0.617, 0.835)	
valur-P ^b	< 0.0001	
Rata ta' Sopravivenza % (95% CI) wara		
Sena	35% (29.7, 39.5)	22% (18.1, 26.7)
Sentejn	9% (6.2, 13.1)	4% (2.3, 7.2)
Il-75 Percentile ta' Sopravivenza Globali (xhur)	14.8	11.4
Sopravivenza mingħajr Progressjoni		
Mewt jew progressjoni, n	277 (64)	265 (62)
Medjan ta' Sopravivenza mingħajr Progressjoni, xhur (95% CI)	5.5 (4.47, 5.95)	3.7 (3.61, 4.04)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0.69 (0.581, 0.821)	
valur-P ^b	< 0.0001	
Rata ta' Rispons Globali		
Rispons globali kkonfermat shiħ jew parzjali, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% CI	19.1, 27.2	5.0, 10.1
p _{A+G} /p _G (95% CI)	3.19 (2.178, 4.662)	
valur-P (chi-square test)	< 0.0001	

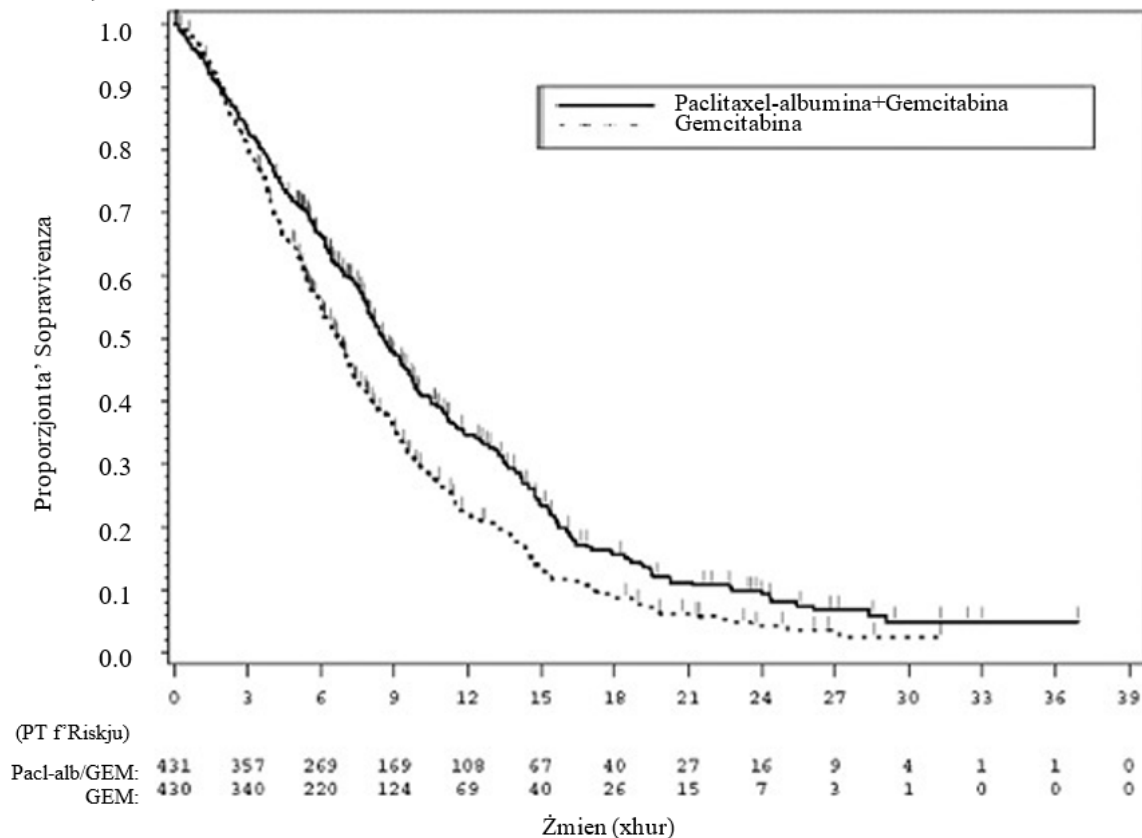
CI = Intervall ta' kunfidenza, HR_{A+G/G} = proporzjon ta' periklu ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel+gemcitabine/gemcitabine, p_{A+G}/p_G = proporzjon tar-rata ta' rispons ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel+gemcitabine/gemcitabine,

^a mudell stratifikat ta' Cox tal-proporzjon ta' periklu

^b test log-rank stratifikat, stratifikat skont ir-reġjun ġeografiku (Amerika ta' Fuq kontra l-oħrajn), KPS (70 sa 80 kontra 90 sa 100), u l-preżenza ta' metastasi tal-fwied (iva kontra le).

Kien hemm titjib statistikament sinifikanti fl-OS għal pazjenti ttrattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine meta mqabbla ma' gemcitabine wahdu, b'zieda ta' 1.8 xhur fil-medjan tal-OS, tnaqqis globali ta' 28% fir-riskju ta' mewt, 59% ta' titjib fis-sopravivenza wara sena, u titjib ta' 125% fir-rati ta' sopravivenza wara sentejn.

Stampa 1: Kurva ta' Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata)



L-effetti tat-trattament fuq l-OS iffavoriet il-parti tal-istudju dwar nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine fil-maġġoranza tas-sottogruppi speċifikati minn qabel (li jinkludu s-sess tal-persuna, KPS, ir-reġjun ġeografiku, il-post primarju tal-kanċer tal-frixa, l-istadju meta tkun saret id-dijanjozi, il-preżenza ta' metastasi fil-fwied, il-preżenza ta' karċinomatożi peritoneali, proċedura Whipple fil-passat, il-preżenza ta' stent fil-marrara fil-linja bażi, il-preżenza ta' metastasi fil-pulmun, u numru ta' postijiet metastatiċi). F'pazjenti ta' ≥ 75 sena fil-partijiet tal-istudju dwar nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine u gemcitabine, il-Proporzjon ta' Periklu tas-sopravivenza (HR) kien ta' 1.08 (95% CI 0.653, 1.797). Għal pazjenti b'linja bażi normali tal-livelli ta' CA 19-9, is-sopravivenza HR kienet ta' 1.07 (95% CI 0.692, 1.661).

Kien hemm titjib statistikament sinifikanti fil-PFS għal pazjenti ttrattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine kontra gemcitabine wahdu, b'żieda ta' 1.8 xhur fil-medjan tal-PFS.

Kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Twettaq studju multicentriku, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, fuq 1052 pazjent li qatt ma rċievew kimoterapija fil-passat, b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar fi Stadju IIb/IV. L-istudju qabbel nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' carboplatin kontra paclitaxel ibbażat fuq is-solvent flimkien ma' carboplatin bħala trattament primarju f'pazjenti b'kanċer avanzat tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar. Iktar minn 99% tal-pazjenti kellhom stat ta' prestazzjoni ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ta' 0 jew 1. Pazjenti b'newropatija ta' Grad ≤ 2 li kienet teżisti minn qabel jew b'fatturi ta' riskju mediku serji li kienu jinvolvu kwalunkwe mis-sistemi tal-organi maġġuri ġew esklużi. In-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel ingħataw lill-pazjenti (N = 521) bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta f'doża ta' 100 mg/m² f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum mingħajr l-ebda premedikazzjoni ta' steroidi u mingħajr profilassi tal-fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti. B'bidu immedjatament wara t-tmiem tal-għoti ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel, carboplatin f'doża ta' AUC = 6 mg•min/mL ingħata

għol-vini f'Jum 1 biss ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent ingħata lill-pazjenti (N = 531) f'doża ta' 200 mg/m² bħala infużjoni għol-vini fuq perjodu ta' 3 sigħat bi premedikazzjoni standard, immedjament segwit minn carboplatin mogħti għol-vina f'AUC = 6 mg·min/mL. Kull prodott mediċinali ngħata f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Fiż-żewġ partijiet tal-istudju, it-trattament ngħata sal-progressjoni tal-marda jew l-iżvilupp ta' tossiċità inaċċettabbli. Il-pazjenti rċievu medjan ta' 6 ċikli ta' trattament fiż-żewġ partijiet tal-istudju.

Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja kienet ir-rata tar-rispons globali, definit bħala l-perċentwali ta' pazjenti li kisbu rispons shiħ oġġettiv ikkonfermat jew rispons parzjali bbażat fuq evalwazzjoni indipendenti, ċentrali, blinded, bl-użu ta' RECIST (verżjoni 1.0). Il-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/carboplatin kellhom rata oghla ta' rispons globali b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' pazjenti fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll: 33% kontra 25%, p = 0.005 (Tabella 10). Kien hemm differenza sinifikanti fir-rata ta' rispons globali fil-parti tal-istudju ta' pazjenti ttrattati b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/carboplatin meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar il-kontroll f'pazjenti li kellhom kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar ta' istoloġija skwamuża (N = 450, 41% kontra 24%, p < 0.001), madankollu din id-differenza ma' rriżultatx f'differenza fil-PFS jew OS. Ma kien hemm l-ebda differenza fl-ORR bejn il-partijiet tal-istudju dwar it-trattament f'pazjenti b'istoloġija mhux skwamuża (N = 602, 26% vs 25%, p = 0.808).

Tabella 10: Rata ta' rispons globali fil-prova dwar kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar li fiha l-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

Parametru ta' Effikaċja	Nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel (100 mg/m ² /gimgha) + carboplatin (N = 521)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (200 mg/m ² kull 3 gimghat) + carboplatin (N = 531)
Rata ta' Rispons Globali (Evalwazzjoni Indipendenti)		
Rispons shiħ jew rispons parzjali globali kkonfermat, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% CI (%)	28.6, 36.7	21.2, 28.5
p _A /p _T (95.1% CI)	1.313 (1.082, 1.593)	
Valur p ^a	0.005	

CI = intervall ta' kunfidenza; HR_{A/T} = proporzjon ta' periklu ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/carboplatin meta mqabbel ma' paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent; p_A/p_T = proporzjon ta' rata ta' rispons ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/carboplatin għal paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent.

^a Il-valur p hu bbażat fuq chi-square test.

Ma kien hemm ebda differenza statistikament sinifikanti fis-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (permezz ta' evalwazzjoni blinded minn radjologu) u s-sopravivenza globali bejn iż-żewġ partijiet tal-istudju dwar it-trattament. Analizi sussegwenti tan-noninferjorità twettqet għal PFS u OS, b'margni ta' noninferjorità speċifikata minn qabel ta' 15%. Il-kriterju ta' noninferjorità ġie ssodisfat kemm għal PFS kif ukoll għal OS bl-upper bound tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% għal proporzjonijiet ta' periklu assoċjati li kien inqas minn 1.176 (Tabella 11).

Tabella 11: Analizijiet ta' noninferjorità f'sopravivenza hielsa mill-progressjoni u sopravivenza globali fi prova dwar kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar li fiha l-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

Parametru ta' Effikaċja	Nanopartikuli maghmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel (100 mg/m ² /ġimgha) + carboplatin (N = 521)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (200 mg/m ² kull 3 ġimghat) + carboplatin (N = 531)
Sopravivenza hielsa mill-Progressjoni (evalwazzjoni indipendenti)		
Mewt jew progressjoni, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
PFS medjan (95% CI) (xhur)	6.8 (5.7, 7.7)	6.5 (5.7, 6.9)
HR _{A/T} (95% CI)	0.949 (0.830, 1.086)	
Sopravivenza Totali		
Numru ta' mwiet, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
OS medjan (95% CI) (xhur)	12.1 (10.8, 12.9)	11.2 (10.3, 12.6)
HR _{A/T} (95.1% CI)	0.922 (0.797, 1.066)	

CI = intervall ta' kunfidenza; HR_{A/T} = proporzjon ta' periklu ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/carboplatin meta mqabbel ma' paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent; p_A/p_T = proporzjon ta' rata ta' rispons ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/carboplatin għal paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent.

^a Skont il-konsiderazzjonijiet metodoloġiċi tal-EMA għall-punt aħħari PFS, osservazzjonijiet neqsin jew il-bidu ta' terapija ġdida sussegwenti ma ntużawx għall-iċċensurar.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 4.2).

Studju ABI-007-PST-001, studju ta' Fażi 1/2, multiċentriku, open-label, ta' sejbien tad-doża biex jivvaluta s-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja preliminari tan-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel kull ġimġha fil-pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi rikorrenti jew refrattarji inkluda total ta' 106 pazjenti li kellhom ≥ 6 xhur sa ≤ 24 sena.

Il-parti ta' Fażi 1 tal-istudju inkludiet total ta' 64 pazjent li kellhom minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena u ddeterminat li d-doża massima ttollerata (MTD, maximum tolerated dose) kienet 240 mg/m² mogħtija bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta, f'Jiem 1, 8, u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum.

Il-parti ta' Fażi 2 tal-istudju rreġistrat total ta' 42 pazjent permezz ta' disinn minimax ta' Simon ta' żewġ stadji, li kellhom minn 6 xhur sa 24 sena b'sarkoma ta' Ewing, newroblastoma jew rabdomijosarkoma, rikorrenti jew refrattarji għall-evalwazzjoni ta' attività kontra t-tumur vvalutata mir-rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate). Mit-42 pazjent, pazjent 1 kellu età < 2, 27 kellhom età ≥ 2 sa < 12-il sena, 12 kellhom ≥ 12 sa < 18-il sena u 2 pazjenti adulti kellhom ≥ 18 sa 24 sena.

Il-pazjenti ġew ittrattati għal medjan ta' 2 ċikli bl-MTD. Mill-41 pazjent elegibbli għall-evalwazzjoni tal-effikaċja fl-istadju 1, pazjent 1 fil-grupp tar-rabdomijosarkoma (N = 14) kellu rispons parzjali (PR partial response) ikkonfermat li rriżulta f'ORR ta' 7.1% (95% CI: 0.2, 33.9). Ma ġie kkonfermat l-ebda rispons shih (CR, complete response) jew PR fil-grupp ta' sarkoma ta' Ewing (N = 13) jew fil-grupp tan-newroblastoma (N = 14). L-ebda waħda mill-fergħat tal-istudju ma kompliet fl-istadju 2 minhabba li ma ġiex issodisfat ir-rekwiżit definit mill-protokoll ta' ≥ 2 pazjenti li jkollhom rispons ikkonfermat.

Ir-riżultati medjani tas-sopravivenza globali, inkluż il-perjodu ta' segwitu ta' sena kienu 32.1 ġimġhat (95% CI: 21.4, 72.9), 32.0 ġimġhat (95% CI: 12, mhux determinat) u 19.6 ġimġhat (95% CI: 4, 25.7) għall-gruppi tas-sarkoma ta' Ewing, newroblastoma u rabdomijosarkoma, rispettivament.

Il-profil tas-sigurtà ġenerali tan-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u

paclitaxel f'pazjenti pedjatriċi kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf tan-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel fl-adulti (ara sezzjoni 4.8). Abbażi ta' dawn ir-riżultati, ġie konkluż li nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel bħala monoterapija ma kellux attività ta' sinifikat kliniku jew benefiċċju ta' sopravvivenza li jiġġustifika żvilupp ulterjuri fl-popolazzjoni pedjatrika.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika tat-total ta' paclitaxel wara infużjonijiet ta' 30 u 180 minuta ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel f'dożi ta' minn 80 sa 375 mg/m² kienu stabbili fl-istudji kliniċi. L-espożizzjoni ta' paclitaxel (AUC) żdiedet b'mod lineari minn 2653 sa 16,736 ng.siegha/ml wara dożaġġ minn 80 sa 300 mg/m².

Fi studju f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati, il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' paclitaxel wara li n-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel ingħataw fil-vina b'rata ta' 260 mg/m² fuq perijodu ta' 30 minuta, tqabblu ma dawk wara l-ġħoti ta' 175 mg/m² ta' injezzjoni ta' paclitaxel ibbażata fuq is-solvent, mogħtija fuq perijodu ta' 3 sigħat. Ibbażat fuq analiżi PK mhux kompartmentali, it-tneħħija ta' paclitaxel mill-plażma b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel kienet ikbar (43%) minn dik b'injezzjoni ta' paclitaxel ibbażata fuq is-solvent, u l-volum tad-distribuzzjoni tiegħu kien ukoll oġġla (53%). Ma kien hemm l-ebda differenzi fil-half-lives terminali.

Fi studju b'dożi ripetuti fuq 12-il pazjent li ngħataw nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel minn ġol-vina f'doża ta' 260 mg/m², il-varjabilità bejn il-pazjenti fl-AUC kienet ta' 19% (medda = 3.21%-37.70%). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' akkumulazzjoni ta' paclitaxel b'korsijiet multipli ta' trattament.

Distribuzzjoni

Wara l-ġħoti ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel lil pazjenti b'tumuri solidi, paclitaxel jiġi ddistribwit b'mod konsistenti ġoċ-ċelluli tad-demem u l-plażma u jehel hafna mal-proteini tal-plażma (94%).

L-irbit mal-proteina ta' paclitaxel wara l-ġħoti ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel kien evalwat permezz ta' ultrafiltrazzjoni fi studju ta' paragun fil-pazjent. Il-porzjon ta' paclitaxel hieles kien oġġla b'mod sinifikanti b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel (6.2%) milli bi paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (2.3%). Dan irriżulta f'espożizzjoni li kienet oġġla b'mod sinifikanti għal paclitaxel mhux imwahaħal ma' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel meta mqabbel ma' paclitaxel ibbażat fuq is-solvent, minkejja li l-espożizzjoni totali hi komparabbli. Dan jista' jkun minħabba li paclitaxel ma jinqabadx fi Cremophor EL micelles bħal paclitaxel ibbażat fuq is-solvent. Ibbażat fuq il-letteratura ppubblikata, studji *in vitro* tal-għaqda ma' proteini fis-serum uman, (bl-użu ta' paclitaxel f'konċentrazzjonijiet li jvarjaw minn 0.1 sa 50 µg/ml), jindikaw li l-preżenza ta' cimetidine, ranitidine, id-dexamethasone, jew diphenhydramine ma affettwatx l-għaqda ta' paclitaxel mal-proteina.

Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-volum totali tad-distribuzzjoni hu ta' madwar 1741 L; il-volum il-kbir tad-distribuzzjoni jindika distribuzzjoni extravaskulari estensiva u/jew twaħħil ta' paclitaxel mat-tessut.

Bijotrasformazzjoni u tneħħija

Ibbażat fuq il-letteratura ppubblikata, studji *in vitro* b'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem u biċċiet ta' tessut juru li paclitaxel hu mmetabolizzat primarjament għal 6α-hydroxypaclitaxel; u għal żewġ metaboliti żgħar, 3'-p-hydroxypaclitaxel u 6α-3'-p-dihydroxypaclitaxel. Il-formazzjoni ta' dawn il-metaboliti hydroxylated hi katalizzata minn CYP2C8, CYP3A4, u kemm isoenzimi CYP2C8 u CYP3A4, rispettivament.

F'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, wara 30 minuta ta' infużjoni ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel b'doża ta' 260 mg/m², il-medja tal-ammont

kumulattiv tas-sustanza attiva mhux mibdula li tneħħja fl-awrina kienet ta' 4% tad-doża totali mogħtija, b'inqas minn 1% bħala l-metaboliti 6 α -hydroxypaclitaxel u 3'-p-hydroxypaclitaxel, li jindika tneħħija estensiva mhux mill-kliwi. Paclitaxel hu eliminat primarjament permezz tal-metaboliżmu tal-fwied u tneħħija mill-marrara.

Fil-medda klinika tad-doża ta' 80 sa 300 mg/m², it-tneħħija medja ta' paclitaxel mill-plażma tvarja minn 13 sa 30 L/h/m², u l-medja tal-half-life terminali tvarja minn 13 sa 27 siegħa.

Indeboliment tal-fwied

L-effett tal-indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel ġie studjat f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati. Din l-analiżi kienet tinkludi pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (n = 130), u b'indeboliment tal-fwied li kien jeżisti minn qabel, hafif (n = 8), moderat (n = 7), jew sever (n = 5) (skont il-kriterja tal-NCI Organ Dysfunction Working Group). Ir-riżultati juru li indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina totali ta' > 1 sa ≤ 1.5 x ULN) m'għandu l-ebda effett klinikament importanti fuq il-farmakokinetika ta' paclitaxel. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (bilirubina totali ta' > 1.5 sa ≤ 3 x ULN) jew sever (bilirubina totali ta' > 3 sa ≤ 5 x ULN) ikollhom tnaqqis ta' 22% sa 26% fir-rata massima ta' eliminazzjoni ta' paclitaxel u zieda ta' madwar 20% fil-medja tal-AUC ta' paclitaxel meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied. L-indeboliment tal-fwied m'għandu l-ebda effett fuq il-medja tas-C_{max}. Flimkien ma' dan, l-eliminazzjoni ta' paclitaxel turi korrelazzjoni inversa b'bilirubina totali u korrelazzjoni pożittiva mal-albumina tas-serum.

Immodellar farmakokinetiku/farmakodinamiku jindika li m'hemm l-ebda korrelazzjoni bejn il-funzjoni tal-fwied (kif indikat mill-albumina fil-linja bażi jew il-livell ta' bilirubina) u newtropsenja wara li tiġi aġġustata għall-esponiment tan-nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel.

Dejta farmakokinetika mhijiex disponibbli għal pazjenti b'bilirubina totali ta' > 5 x ULN jew għal pazjenti b'adenokarcinoma metastatika tal-frixa (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliwi

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni kienet tinkludi pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi (n = 65), u indeboliment tal-kliwi li kienu jeżisti minn qabel, hafif (n = 61), moderat (n = 23), jew sever (n = 1) (skont l-abbozz tal-kriterji gwida tal-FDA 2010). Indeboliment minn hafif sa moderat tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' ≤ 30 sa < 90 ml/min) m'għandu l-ebda effett klinikament importanti fuq ir-rata massima ta' eliminazzjoni u l-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) ta' paclitaxel. Dejta farmakokinetika mhijiex biżżejjed għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi, u mhijiex disponibbli għal pazjenti b'mard tal-kliwi fl-istadju tal-aħħar.

Anzjani

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni għal nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel kienet tinkludi pazjenti b'etajiet li kienu jvarjaw minn 24 sa 85 sena u turi li l-età ma tinfluwenzax b'mod sinifikanti r-rata massima ta' eliminazzjoni l-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) ta' paclitaxel.

Mudell ta' farmakokinetika/farmakodinamika bl-użu ta' dejta minn 125 pazjent b'tumuri solidi avvanzati jindika li pazjenti ≥ 65 sena jafu jkunu iktar suxxettibbli għall-iżvilupp ta' newtropsenja matul l-ewwel ciklu ta' trattament, għalkemm l-esponiment ta' paclitaxel fil-plażma mhuwiex affettwat mill-età.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' paclitaxel wara 30 minuta ta' għoti ġol-vini f'livelli tad-doża ta' 120 mg/m² sa 270 mg/m² ġiet determinata f'64 pazjent (sentejn sa ≤ 18-il sena) f'Fażi 1 ta' studju ta' Fażi 1/2 f'tumuri solidi pedjatriki rikorrenti jew refrattorji. Wara zieda fid-dożaġġ minn 120 għal 270 mg/m², l-AUC_(0-inf) u s-C_{max} medji ta' paclitaxel varjaw minn 8,867 sa 14,361 ng*siegħa/ml u minn 3,488 sa 8,078 ng/ml, rispettivament.

Il-valuri massimi tal-esponiment għall-medicina normalizzati għad-doża kienu komparabbli fil-medda tad-doża studjata; madankollu, il-valuri totali tal-esponiment għall-medicina normalizzati għad-doża kienu komparabbli biss minn 120 mg/m² sa 240 mg/m²; b'AUC_∞ normalizzata għad-doża aktar baxxa fil-livell tad-doża ta' 270 mg/m². Fl-MTD ta' 240 mg/m², is-CL medja kienet 19.1 L/siegħa u l-half-life terminali medja kienet 13.5 sigħat.

F'pazjenti tfal u adolexxenti, l-esponiment għal paclitaxel żdied b'dożaġġ oghla u l-esponiment għall-medicina kull ġimgħa kien oghla minn f'pazjenti adulti.

Fatturi intrinżiċi oħrajn

Analizzjiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għal nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel jindikaw li s-sess tal-persuna, ir-razza (Asjatika vs. Bajda), u t-tip ta' tumuri solidi m'għandhomx effett klinikament importanti fuq l-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) ta' paclitaxel. Persuni li jiżnu 50 kg kellhom l-AUC ta' paclitaxel li kienet madwar 25% iktar baxxa minn dawk li jiżnu 75 kg. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba hi inċerta.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' paclitaxel ma kienx studjat. Madankollu, ibbażat fuq il-letteratura ppubblikata, paclitaxel hu sustanza potenzjalment karċinoġenika u ġenotossika f'dożi kliniċi, ibbażat fuq il-mekkaniżmu farmakodinamiku tal-azzjoni tiegħu. Intwera li paclitaxel kien klastoġeniku *in vitro* (aberrazzjonijiet tal-kromosomi f'limfoċiti umani) u *in vivo* (test tal-mikronukleu fil-ġrieden). Intwera li paclitaxel kien ġenotossiku *in vivo* (test tal-mikronukleu fil-ġrieden), iżda ma kkawżax mutaġenicità fit-test ta' Ames jew fl-assaġġ tal-mutazzjoni tal-ġeni tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT).

F'dożi li kienu inqas mid-doża terapewtika fil-bniedem, paclitaxel kien assoċjat ma' fertilità baxxa meta ngħata qabel jew waqt it-tgħammir fil-firien irġiel u nisa u ma' tossicità tal-fetu fil-firien. Studji fuq l-annimali b'nanopartikuli magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel wrew effetti tossiċi mhux reversibbli fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel f'livelli ta' espożizzjoni klinikament rilevanti.

Paclitaxel u/jew il-metaboliti tiegħu ġew imneħħija fil-ħalib ta' firien li jkunu qed iredgħu. Wara l-ġhoti ġol-vini ta' paclitaxel radjutikkettat lil firien f'jiem 9 sa 10 wara t-twelid, il-konċentrazzjonijiet ta' radjuattività fil-ħalib kienu oghla milli fil-plażma u naqsu b'mod parallel mal-konċentrazzjonijiet fil-plażma.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Soluzzjoni tal-Albumina umana (li fiha sodium caprylate u N-acetyl-L-tryptophan).

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa

3 snin

L-istabbiltà tad-dispersjoni rikostitwita fil-kunjett

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C fil-kaxxa tal-kartun originali, protetta mid-dawl.

L-istabbiltà tad-dispersjoni rikostitwita fil-borża tal-infużjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C segwiti minn 4 sigħat f'temperatura ta' 25 °C, protetta mid-dawl.

Madankollu, minn aspekk mikrobijologiku, hlief jekk il-metodu tar-rikostituzzjoni u l-mili tal-boroż tal-infużjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara r-rikostituzzjoni u l-mili tal-boroż tal-infużjoni.

Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet tal-ħażna u l-kundizzjonijiet waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Il-hin totali kombinat ta' ħażna tal-prodott mediċinali rikostitwit fil-kunjett u fil-borża tal-infużjoni meta jkun fil-frigġ u protett mid-dawl hu ta' 24 siegħa. Dan jista' jiġi segwit minn ħażna fil-borża tal-infużjoni għal 4 sigħat f'temperaturi taħt 25 °C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kunjetti mhux miftuħa

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl. La l-iffriżar u lanqas ir-refrigerazzjoni ma għandhom effett ħażin fuq l-istabbiltà tal-prodott. Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Dispersjoni rikostitwita:

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' 50 ml (ħgieġ ta' tip 1) b'tapp (lastku tal-bromobutyl) ta' 20 mm u għatu (aluminju) ta' 20 mm b'siġill li jinfetaħ b'saba' wiehed li fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Prekawzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-ġhoti

Paclitaxel hu prodott mediċinali ċitotossiku kontra l-kanċer u, bħalma jiġri b'sustanzi mediċinali oħrajn li huma potenzjalment tossiċi, għandha tingħata attenzjoni fl-immaniġġjar ta' Apexelsin. L-użu ta' ingwanti, nuċċali ta' sigurtà u lbies protettiv hu rrakkomandat. Jekk id-dispersjoni tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinħasel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk il-mediċina tmiss mar-riti mukużi, ir-riti għandhom jitlaħalhu tajjeb bl-ilma. Apexelsin għandu jkun ippreparat u mogħti biss minn staff li jkun imħarreġ kif suppost fl-immaniġġjar ta' sustanzi ċitotossiċi. Membri tal-istaff li jkunu ħarġu tqal m'għandhomx jippreparaw/jagħtu Apexelsin.

Minħabba l-possibbiltà ta' hrug tal-mediċina tal-infużjoni mill-vina, hu rrakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tas-sit tal-infużjoni għal xi infiltrazzjoni li jista' jkun hemm waqt l-ġhoti tal-prodott mediċinali. Jekk tillimita l-infużjoni ta' Apexelsin għal 30 minuta, skont l-istruzzjonijiet, tnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni.

Ir-rikostituzzjoni u l-ġhoti tal-prodott

Apexelsin jiġi fis-suq bħala trab lajofilizzat li għandu jkun ippreparat qabel l-użu. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Bl-użu ta' siringa sterili, 20 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni għandhom ikunu injettati bil-mod f'kunjett ta' Apexelsin fuq perijodu minimu ta' minuta.

Is-soluzzjoni għandha tkun immirita fuq in-naħa ta' ġewwa tal-ġenb tal-kunjett. Is-soluzzjoni m'għandhiex tkun injettata dritt fuq it-trab biex ma jagħmilx ir-ragħwa.

Ġaladarba dan isir, il-kunjett għandu jithalla joqgħod għal mill-inqas 5 minuti biex jiġi żgurat li l-materjal solidu jixxarrab kif suppost. Imbagħad, il-kunjett għandu jiddawwar bil-mod u/jew jinqaleb bil-mod għal mill-inqas 2 minuti biex it-trab isir kollu dispersjoni. Il-formazzjoni tar-ragħwa għandha tkun evitata. Jekk tiffurma r-ragħwa jew jiffurmaw ċapep, id-dispersjoni trid toqgħod għal mill-inqas 15-il minuta sakemm ma jkunx hemm aktar ragħwa.

Id-dispersjoni rikostitwita għandha tkun qisha ħalib u omoġenja, mingħajr ma jkun hemm materjal solidu viżibbli. Jista' jkun hemm xi materjal li jkun niżel fil-qieġ tad-dispersjoni rikostitwita. Jekk materjal solidu jew materjal li jkun qagħad fil-qieġ ikun viżibbli, il-kunjett għandu jinqaleb bil-mod mill-ġdid ta' taht fuq, sabiex tiġi żgurata d-dispersjoni kompleta mill-ġdid qabel l-użu.

Eżamina d-dispersjoni fil-kunjett għal xi materjal solidu. Tagħtix id-dispersjoni rikostitwita jekk tara materjal solidu fil-kunjett.

Il-volum totali eżatt tad-dożaġġ ta' dispersjoni ta' 5 mg/ml meħtieġ għall-pazjent għandu jkun ikkalkulat u l-ammont li suppost ta' Apexelsin irikostitwit għandu jkun injettat go borża għall-infużjoni vojta, sterili, tal-PVC jew mhux tal-PVC.

L-użu ta' tagħmir mediku li jkun fih żejt tas-silicone bħala lubrikant (i.e. siringi u boroż tal-IV) biex tirikostitwixxi u tagħti Apexelsin, jista' jirriżulta li jkun hemm ħjut ta' proteini. Aġti Apexelsin billi tuża sett tal-infużjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm biex tevita li tagħti dawn il-ħjut. L-użu ta' filtru ta' 15 µm ineħħi l-ħjut u ma jibdix il-propjetajiet fiżiċi jew kimiċi tal-prodott irikostitwit.

L-użu ta' filtri b'daqqs ta' pori ta' inqas minn 15 µm jista' jirriżulta fl-imblukkar tal-filtru.

L-użu ta' kontenituri speċjalizzati għas-soluzzjoni, hielsa minn di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), jew settijiet tal-ġhoti, mhumex meħtieġa biex tipprepara jew tagħti infużjonijiet ta' Apexelsin.

Wara l-ġhoti, hu rakkomandat li l-linja ġol-vina tiġi fflaxxjata b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura l-ġhoti tad-doża kompleta.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Teleportboulevard 130,
Amsterdam, 1043 EJ,
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1835/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Lulju 2024

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varsavja
Il-Polonja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-gestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-gestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TAL-KARTUN**
Kaxxa tal-kartun**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apexelsin 5 mg/ml trab għal dispersjoni għall-infużjoni
paclitaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Soluzzjoni tal-albumina umana (li fiha sodium caprylate u N-acetyl-L-tryptophan)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal dispersjoni għall-infużjoni

1 Kunjett

100 mg/20 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Apexelsin jista' jiġi sostitwit biss għal jew ma' formulazzjonijiet oħra ta' paclitaxel li huma fformulati bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Kunjetti mhux miftuħa: Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għal kundizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni, ara l-fuljett ta' tagħrif.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Teleportboulevard 130,
Amsterdam, 1043 EJ,
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1835/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

<Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.>

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**Kunjett****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Apexelsin 5 mg/ml trab għal dispersjoni għall-infużjoni
paclitaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Soluzzjoni ta' albumina umana (li fiha sodium caprylate u N-acetyl-L-tryptophan).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal dispersjoni għall-infużjoni

1 kunjett

100 mg/20 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

IV

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Apexelsin m'għandux jiġi sostitwit għal jew ma' formulazzjonijiet oħra ta' paclitaxel.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Kunjetti mhux miftuħa: Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1835/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Apexelsin 5 mg/ml trab għal dispersjoni għall-infużjoni paclitaxel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Apexelsin u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel tinghata Apexelsin
3. Kif jinghata Apexelsin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Apexelsin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Apexelsin u għalxiex jintuża

X'inhum Apexelsin

Apexelsin fih, bħala s-sustanza attiva tiegħu, paclitaxel imwahnhal mal-albumina tal-proteina umana, fil-forma ta' partikuli żgħira hafna magħrufa bħala nanopartikuli. Paclitaxel jappartieni għal grupp ta' mediċini msejja 'taxanes' li jintużaw għat-trattament tal-kanċer.

- Paclitaxel hi l-parti tal-mediċina li taffettwa l-kanċer, taħdem billi twaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer milli jiddividu – dan ifisser li jmutu.
- Albumina hi l-parti tal-mediċina li tgħin lil paclitaxel jinhall fid-demem u jgħaddi minn għol-hitan tal-vini/arterji għal għot-tumur. Dan ifisser li mhumiex meħtieġa kimiċi oħra li jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji li jistgħu jkunu ta' theddida għall-hajja. Effetti sekondarji bħal dawn isehhu hafna inqas ta' spiss b'Apexelsin.

Għalxiex jintuża Apexelsin

Apexelsin jintuża għal dawn it-tipi ta' kanċer li ġejjin:

- **Kanċer tas-Sider**
 - Kanċer tas-sider li jkun infirex għal partijiet oħrajn tal-ġisem (dan jissejjaħ kanċer "metastatiku" tas-sider).
 - Apexelsin jintuża f'kanċer metastatiku tas-sider meta mill-inqas terapija waħda oħra tkun giet ippruvata iżda ma tkunx hadmet u inti ma tkunx adattata għal trattamenti li jkun fihom grupp ta' mediċini msejja "anthracyclines".
 - Persuni b'kanċer metastatiku fis-sider li rċievu paclitaxel imwahnhal mal-proteina umana tal-albumina meta terapija oħra ma tkunx irnexxiet, kienu iktar probabbli li jkollhom tnaqqis fid-daqs tat-tumur, u għexu aktar min-nies li għamlu terapija alternattiva.
- **Kanċer tal-frixa**
 - Apexelsin jintuża flimkien ma' mediċina msejja gemcitabine jekk għandek kanċer metastatiku tal-frixa. Persuni b'kanċer metastatiku tal-frixa (kanċer tal-frixa li jkun infirex għall-partijiet oħra tal-ġisem) li rċievu paclitaxel imwahnhal mal-proteina umana tal-albumina flimkien ma' gemcitabine fi prova klinika, għexu aktar minn persuni li kienu rċievu gemcitabine biss.
- **Kanċer tal-Pulmun**
 - Apexelsin jintuża wkoll flimkien ma' mediċina msejja carboplatin jekk ikollok l-iktar tip komuni ta' kanċer tal-pulmun, imsejjaħ "kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħira".

- Apexelsin jintuża f'każ ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar fejn operazzjoni jew radjoterapija mhux se jkunu adattati biex jittrattaw il-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Apexelsin

Apexelsin m'għandux jingħata

- jekk inti allergiku għal paclitaxel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6);
- jekk qed tredda';
- jekk għandek għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demm (għadd tan-newtrofili fil-linja bażi ta' inqas minn 1500 ċellula/mm³- it-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar dan).

Twissijiet u prekawzzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tirċievi Apexelsin

- jekk għandek funzjoni tal-kliwi batuta;
- jekk għandek problemi severi tal-fwied;
- jekk għandek problemi tal-qalb.

Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek jekk ikollok xi waħda minn dawn il-kundizzjonijiet waqt li tkun qed tingħata trattament b'Apexelsin, għax it-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq iwaqqaf it-trattament jew inaqqas id-doża:

- jekk ikollok xi tbengi mhux normali, ħruġ ta' demm, jew sinjali ta' infezzjonijiet bħal ugiġi fil-grizmejn jew deni;
- jekk ikollok tmewwit, tmemnim, sensazzjonijiet ta' tingiż, sensittività għall-mess, jew dgħjufija fil-muskoli;
- jekk ikollok problemi tan-nifs, bħal qtugħ ta' nifs jew sogħla xotta.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina qiegħda biss għall-adulti u m'għandhiex tingħata lil tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Apexelsin

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra. Dan jinkludi anki daww mingħajr riċetta, inkluzi mediċini li ġejjin mill-ħxejjex. Dan għaliex Apexelsin jista' jaffettwa l-mod li bih xi mediċini oħra jaħdmu. Flimkien ma' dan, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Apexelsin.

Oqgħod attenta u kellem lit-tabib tiegħek meta tkun qed tieħu Apexelsin fl-istess ħin ma' kwalunkwe minn dawn li ġejjin:

- mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet (bħal antibijotiċi bħal erythromycin, rifampicin, eċċ.; staqsi lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek jekk ma tkunx ċerta jekk il-medicina li qed tieħu hix antibijotiku), u dawn jinkludu mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali (bħal ketoconazole)
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk tistabbilizza l-burdata tiegħek, li xi kultant jissejhu antidipressanti (bħal fluoxetine)
- mediċini li jintużaw għat-trattament ta' aċċessjonijiet (epilessija) (bħal carbamazepine, phenytoin)
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk tbaxxi l-livelli ta' lipidi fid-demm (bħal gemfibrozil)
- medicina li jintużaw għal qrusa fl-istonku jew ulċeri fl-istonku (bħal cimetidine)
- mediċini li jintużaw għat-trattament tal-HIV u AIDS (bħal ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapine)
- medicina msejha clopidogrel użata biex tipprevjeni l-emboli tad-demm.

Tqala, treddiġ u fertilità

Paclitaxel jista' jikkawża difetti serji fit-tarbija u għalhekk m'għandux jintuża jekk inti tqila. It-tabib

tieghek ser jirranġa għal test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament b'Apexelsin.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u għal mill-inqas 6 xhur wara li jirċievu t-trattament b'Apexelsin.

Treddax meta tkun qed tiehu din il-medicina għax mhux magħruf jekk is-sustanza attiva paclitaxel tgħaddix fil-ħalib tal-omm.

Pazjenti rġiel huma mwissija biex jużaw kontraċezzjoni effettiva u biex jevitaw li jnisslu t-tfal waqt u għal mill-inqas 3 xhur wara t-trattament, u biex jieħdu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament, minħabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minħabba t-terapija b'din il-medicina.

Itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta'-magni

Xi wħud jistgħu jhossuhom għajjenin jew storduti wara li jinghataw din il-medicina. Jekk dan jiġri lilek, m'għandekx issuq jew tuża xi għodda jew magni.

Jekk tinghata medicini oħrajn bħala parti mit-trattament tieghek, għandek tistaqsi lit-tabib tieghek għal parir dwar is-sewqan u thaddim ta' magni.

Apexelsin fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif jinghata Apexelsin

Din il-medicina ser tinghatalek minn tabib jew infermiera fil-vina permezz ta' dripp għal ġol-vina.

Id-doża li tirċievi hi bbażata fuq l-erja tas-superficcje ta' ġismek u fuq ir-riżultati tat-testijiet tad-demem.

- Id-doża li ssoltu tinghata għall-kanċer tas-sider hija ta' 260 mg/m² ta' erja tas-superficcje tal-ġisem mogħtija fuq perijodu ta' 30 minuta.
- Id-doża li s-soltu tinghata għal kanċer avanzat tal-frixa hi ta' 125 mg/m² tal-erja tas-superficcje tal-ġisem mogħtija fuq perijodu ta' 30 minuta.
- Id-doża tas-soltu għal kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar hi ta' 100 mg/m² ta' erja tas-superficcje tal-ġisem mogħtija fuq perijodu ta' 30 minuta.

Kemm ta' spiss ser tinghata Apexelsin?

- Għat-trattament ta' kanċer metastatiku tas-sider, Apexelsin normalment jinghata darba kull tliet ġimgħat (fl-1 ġurnata ta' ċiklu ta' 21-ġurnata).
- Għat-trattament ta' kanċer avanzat tal-frixa, Apexelsin jinghata fi ġranet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' trattament ta' 28-ġurnata b'gemcitabine li jinghata eżatt wara Apexelsin.
- Għal trattament ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar, Apexelsin jinghata darba f'ġimgħa (i.e. f'jiem 1, 8 u 15 ta' ċiklu ta' 21 jum), b'carboplatin li jinghata darba kull tliet ġimgħat (i.e. biss f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum), immedjatament wara li tkun inghatat id-doża ta' Apexelsin.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni

- Telf ta' xagħar (il-maġġoranza tal-każijiet ta' telf ta' xagħar sehhew f'inqas minn xahar wara li paclitaxel kien imbeda. Meta jsehh, it-telf ta' xagħar ikun notevoli (iktar minn 50%) fil-maġġoranza tal-pazjenti)
- Raxx
- Tnaqqis anormali fin-numru ta' tipi ta' ċelluli bojod tad-demm (newtrofili, limfoċiti jew lewkoċiti) fid-demm
- Defiċjenza ta' ċelluli ħomor tad-demm
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demm
- Effett fuq nervituri periferali (uġiġħ, tmewwit, tnemnim jew telf tas-sens tal-mess)
- Uġiġħ f'xi gog jew gogi
- Uġiġħ fil-muskoli
- Dardir, dijarea, stitikezza, uġiġħ fil-ħalq, telf ta' aptit
- Rimettar
- Dgħjufija u għeja, deni
- Deidrazzjoni, disturb fit-togħma, telf tal-piż
- Livelli baxxi ta' potassium fid-demm
- Dipressjoni, problemi ta' rqaq
- Uġiġħ ta' ras
- Tertir ta' bard
- Diffikultà biex tiehu n-nifs
- Sturdament
- Nefħa ta' tessuti mukużi u rotob
- Żieda fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- Uġiġħ fl-estrematajiet
- Sogħla
- Uġiġħ ta' żaqq
- Tinfaraġ

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- Ħakk, ġilda xotta, disturb fid-dwiefer
- Infezzjoni, deni bi tnaqqis fin-numru ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demm (newtrofili) fid-demm, fwawar, tbajja' bojod fil-ħalq, infezzjoni severa fid-demm tiegħek li tista' tkun ikkawżata minn tnaqqis ta' ċelluli bojod tad-demm
- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli kollha tad-demm
- Uġiġħ fis-sider jew fil-gerżuma
- Indigestjoni, skonfort fiż-żaqq
- Imnieher misdud
- Uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-għadam
- Nuqqas ta' koordinazzjoni fil-muskoli jew diffikultà biex taqra, żieda jew tnaqqis fid-dmugħ, telf tax-xagħar tal-għajnejn
- Bdil fir-rata jew fir-ritmu ta' taħbit tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb
- Tnaqqis jew żieda fil-pressjoni tad-demm
- Ħmura jew nefħa fil-post fejn il-labra tkun dahlet fil-ġisem
- Ansjetà
- Infezzjoni fil-pulmun
- Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
- Ostruzzjoni fl-imsaren, infjammazzjoni fil-musrana l-kbira, infjammazzjoni fil-kanal tal-marrara
- Insuffiċjenza akuta tal-kliewi
- Żieda fil-bilirubina fid-demm
- Tisgħol id-demm
- Ħalq xott, diffikultà biex tibra'
- Dgħjufija fil-muskoli
- Vista m'ajpra

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- Żieda fil-piż, żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demmm, tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, żieda fiz-zokkor fid-demmm, żieda ta' phosphorus fid-demmm
- Tnaqqis jew nuqqas ta' riflessi, movimenti involontarji, uġiġħ tul xi nerv, tintilef minn sensik, sturdament meta tqum bilwieqfa, roġħda, paralisi fin-nerv tal-wiċċ
- Għajnejn irritati, uġiġħ fl-għajnejn, għajnejn ħomor, ħakk fl-għajnejn, vista doppja, tnaqqis fil-vista, jew tara dwal bħal leħħa ta' berqa, vista mċajpra minhabba nefha fir-retina (edema makulari ċistojde)
- Uġiġħ fil-widnejn, żarżir f'widnejk
- Sogħla bil-bili, taqta' nifsek meta timxi jew titla' t-taraġ, imnieher li jnixxi, jew imnieher xott, tnaqqis fil-ħoss meta tieħu n-nifs, ilma fil-pulmun, telf tal-vuċi, emboli tad-demmm fil-pulmun, gerżuma xotta
- Gass, weġġħat fl-istonku, uġiġħ jew selħa fil-ħanek, ħruġ ta' demm mir-rektum
- Twegġa' meta tagħmel l-awrina, tagħmel l-awrina ta' spiss, demm fl-awrina, ma tistax iżżomm l-awrina
- Uġiġħ fid-dwiefer, skonfort fid-dwiefer, id-dwiefer jaqgħu, ħorriqija, uġiġħ fil-ġilda, il-ġilda tiħmar minhabba d-dawl tax-xemx, telf ta' kulur tal-ġilda, żieda fl-għaraq, għaraq bil-lejl, żoni bojod fuq il-ġilda, feriti, wiċċ minfuħ
- Nuqqas ta' phosphorus fid-demmm, akkumulazzjoni ta' fluwidi, livell baxx ta' albumina fid-demmm, thossok aktar bil-ghatx, nuqqas ta' kalċju fid-demmm, nuqqas ta' zokkor fid-demmm, nuqqas ta' sodium fid-demmm
- Uġiġħ u nefha fl-imnieher, infezzjonijiet tal-ġilda, infezzjoni minhabba l-pajp tal-kateter
- Tbenġil
- Uġiġħ fis-sit tat-tumur, mewt tat-tumur
- Taqa' il-pressjoni tad-demmm meta tqum bilwieqfa, kesħa f'idejk u f'saqajk
- Diffikultà biex timxi, nefħa
- Reazzjoni allergika
- Nuqqas fil-funzjoni tal-fwied, il-fwied isir ikbar
- Uġiġħ fis-sider
- Irrikwjetezza
- Tbajja' zġħar ta' demm fil-ġilda minhabba emboli tad-demmm
- Kundizzjoni li tinvolvi distruzzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demmm u insuffiċjenza akuta tal-kliewi

Rari jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna

- Reazzjoni tal-ġilda għal xi sustanza oħra jew infjammazzjoni fil-pulmun wara r-radjażzjoni
- Biċċa demm magħqud
- Taħbit tal-polz bil-mod ħafna, attakk tal-qalb
- Tnixxija tal-medicina 'l barra mill-vina
- Disturb tas-sistema ta' konduzzjoni elettrika tal-qalb (imblokk atriyoventrikulari)

Rari ħafna: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna

- Infjammazzjoni severa/joħorġu leżjonijiet tal-ġilda u tal-membrani mukużi (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika)

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli

- Ebusija/ħxuna tal-ġilda (skleroderma).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Apexelsin

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuħa: Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara l-ewwel rikostituzzjoni, id-dispersjoni għandha tintuż minnufih. Jekk ma tintużax minnufih id-dispersjoni tista' tinħażen fi friġġ (2 °C-8 °C) sa 24 siegħa fil-kunjett meta tinżamm fil-kartuna ta' barra biex tipprotegiha mid-dawl.

Id-dispersjoni rrikostitwita fid-dripp li jingħata fil-vina tista' tinħażen fi friġġ (2 °C – 8 °C) sa 24 siegħa protetta mid-dawl.

Il-ħin totali kombinat ta' hażna tal-prodott mediċinali rikostitwit fil-kunjett u fil-borża tal-infużjoni meta jkun fil-friġġ u protett mid-dawl hu ta' 24 siegħa. Dan jista' jiġi segwit minn hażna fil-borża tal-infużjoni għal 4 sigħat f'temperaturi taħt 25 °C.

It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek huma responsabbli biex jarmu kwalunkwe Apexelsin mhux użat b'mod korrett.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Apexelsin

- Is-sustanza attiva hi paclitaxel.
Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.
- Is-sustanza mhux attiva l-ohra hi soluzzjoni tal-albumina umana (li fiha sodium caprylate u N-acetyl-L-tryptophan), ara sezzjoni 2 "Apexelsin fih is-sodium".

Kif jidher Apexelsin u l-kontenut tal-pakkett

Apexelsin hu sustanza jew trab abjad jagħti fl-isfar lajofilizzat għal dispersjoni għall-infużjoni. Apexelsin jiġi f'kunjett tal-ħġieġ li fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Kull pakkett fih kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Teleportboulevard 130,
Amsterdam, 1043 EJ,
L-Olanda

Manifattur

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varsavja
Il-Polonja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 24417136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267241111

Magyarország

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Danmark

FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

Malta

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Deutschland

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

Nederland

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 320798100

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 5270308

Norge

FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

Ελλάδα

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Τηλ: +31 202255118

Österreich

IHCS Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 171728861

España

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

Polska

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

France

Zentiva France
Tél: +33 800089219

Portugal

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +351 300505995

Hrvatska

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

România

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Ireland

Caragen Limited
Tel: +353 15688566

Slovenija

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

Ísland

FrostPharma AB
Sími: +46 82436 60

Slovenská republika

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +42 123325144

Italia

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

Suomi/Finland

FrostPharma AB
Puh/Tel: + 46 8243660

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

Sverige
FrostPharma AB
Tel: + 46 8243660

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu/en>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku jew tal-kura tas-saħħa biss:

Istruzzjonijiet għall-użu, immaniġġjar u rimi

Prekawzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-ghoti

Paclitaxel hu prodott medicinali ċitotossiku kontra l-kancer u, bhal ma jiġri b'sustanzi medicinali ohrajn li huma potenzjalment tossiċi, għandha tingħata attenzjoni fl-immaniġġjar ta' Apexelsin. Ingwanti, nuċċali ta' sigurtà u lbies protettiv għandhom jintużaw. Jekk id-dispersjoni ta' Apexelsin tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinhasel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk Apexelsin imiss il-membrani mukużi, il-membrani għandhom jitlaħalhu tajjeb bl-ilma. Apexelsin għandu jkun ippreparat u mogħti biss minn staff li jkun imħarreġ kif suppost fl-immaniġġjar ta' sustanzi ċitotossici. Membri tal-istaff li jkunu haġru tqal m'għandhomx jimmaniġġjaw Apexelsin.

Minhabba l-possibbiltà ta' hrug tal-prodott medicinali tal-infuzjoni mill-vina, hu rrakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tas-sit tal-infuzjoni għal xi infiltrazzjoni li jista' jkun hemm waqt l-ghoti tal-medicina. Jekk tillimita l-infuzjoni ta' Apexelsin għal 30 minuta, skont l-istruzzjonijiet, tnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infuzjoni.

Ir-rikostituzzjoni tal-prodott u l-ghoti

Apexelsin għandu jingħata taht is-supervizjoni ta' onkologista li jkun ikkwalfikat, f'unitajiet speċjalizzati fl-ghoti ta' sustanzi ċitotossici.

Apexelsin jiġi bħala trab lajofilizzat sterili li għandu jkun ippreparat qabel l-użu. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina. Id-dispersjoni rikostitwita ta' Apexelsin tingħata ġol-vina billi jintuża sett tal-infuzjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm.

Bl-użu ta' siringa sterili, 20 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tkun injettata bil-mod ġol-kunjett ta' 100 mg ta' Apexelsin fuq perijodu minimu ta' minuta.

Is-soluzzjoni għandha tkun immirita fuq in-naħa ta' ġewwa tal-ġenb tal-kunjett. Is-soluzzjoni m'għandhiex tkun injettata dritt fuq it-trab biex ma jagħmilx ir-ragħwa.

Ġaladarba dan isir, il-kunjett għandu jithalla joqgħod għal mill-inqas 5 minuti biex jiġi żgurat li l-materjal solidu jixxarrab kif suppost. Imbagħad, il-kunjett għandu jiddawwar bil-mod u/jew jinqaleb bil-mod għal mill-inqas 2 minuti sakemm it-trab isir kollu dispersjoni. Il-formazzjoni tar-ragħwa għandha tkun evitata. Jekk tiffurma r-ragħwa jew jiffurmaw ċapep, id-dispersjoni għandha toqgħod

għal mill-inqas 15-il minuta sakemm ma jkunx hemm aktar ragħwa.

Id-dispersjoni rikostitwita għandha tkun qisha ħalib u omoġenja, mingħajr ma jkun hemm materjal solidu viżibbli. Jista' jkun hemm xi materjal li jkun niżel fil-qiegħ tad-dispersjoni rikostitwita. Jekk materjal solidu jew materjal li jkun qagħad fil-qiegħ ikun viżibbli, il-kunjett għandu jinqaleb bil-mod mill-ġdid ta' taħt fuq, sabiex tiġi żgurata d-dispersjoni kompleta mill-ġdid qabel l-użu.

Eżamina d-dispersjoni fil-kunjett għal xi materjal solidu. Tagħtix id-dispersjoni rikostitwita jekk tara materjal solidu fil-kunjett.

Il-volum totali eżatt tad-dożaġġ ta' dispersjoni ta' 5 mg/ml meħtieġ għall-pazjent għandu jkun ikkalkulat u l-ammont li suppost ta' Apexelsin irikostitwit għandu jkun injettat go borża għall-infużjoni vojta, sterili, tal-PVC jew mhux tal-PVC.

L-użu ta' tagħmir mediku li jkun fih żejt tas-silicone bħala lubrikant (i.e. siringi u boroż tal-IV) biex tirikostitwixxi u tagħti Apexelsin, jista' jirriżulta li jkun hemm ħjut ta' proteini. Agħti Apexelsin billi tuża sett tal-infużjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm biex tevita li tagħti dawn il-ħjut. L-użu ta' filtru ta' 15 µm ineħħi l-ħjut u ma jibdix il-propjetajiet fiżiċi jew kimiċi tal-prodott irikostitwit.

L-użu ta' filtri b'daqs ta' pori ta' inqas minn 15 µm jista' jirriżulta fl-imblukkar tal-filtru.

L-użu ta' kontenituri speċjalizzati għas-soluzzjoni, hielsa minn DEHP, jew settijiet tal-ġhoti, mhumiex meħtieġa biex tipprepara jew tagħti infużjonijiet ta' Apexelsin.

Wara l-ġhoti, hu rakkomandat li l-linja ġol-vina tiġi fflaxxjata b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura l-ġhoti tad-doża kompleta.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Stabbiltà

Kunjetti mhux miftuħa ta' Apexelsin huma stabbli sad-data indikata fuq il-pakkett meta l-kunjett jibqa' fil-kartuna ta' barra biex tippoteġih mid-dawl. La l-iffriżar u lanqas ir-refriġerazzjoni ma għandhom effett hażin fuq l-istabbiltà tal-prodott. Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

L-istabbiltà tad-dispersjoni rikostitwita fil-kunjett

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C-8 °C fil-kaxxa tal-kartun oriġinali, protetta mid-dawl.

L-istabbiltà tad-dispersjoni rikostitwita fil-borża tal-infużjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C-8 °C segwiti minn 4 sigħat f'temperatura ta' 25 °C, protetta mid-dawl.

Madankollu, minn aspett mikrobijologiku, hlief jekk il-metodu tar-rikostituzzjoni u l-mili tal-boroż tal-infużjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara r-rikostituzzjoni u l-mili tal-boroż tal-infużjoni.

Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet tal-ħażna u l-kundizzjonijiet waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Il-hin totali kombinat ta' ħażna tal-prodott mediċinali rikostitwit fil-kunjett u fil-borża tal-infużjoni meta jkun fil-frigġ u protett mid-dawl hu ta' 24 siegħa. Dan jista' jiġi segwit minn ħażna fil-borża tal-infużjoni għal 4 sigħat f'temperaturi taħt 25 °C.