

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Apexelsin 5 mg/ml prašek za disperzijo za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml disperzije 5 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za disperzijo za infundiranje

Rekonstituirana disperzija ima pH vrednost 6,0–7,5 in osmolalnost 300–360 mOsm/kg.

Zdravilo je bela do rumena liofilizirana pogača ali prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Apexelsin je v monoterapiji indicirano za zdravljenje metastatskega raka dojk pri odraslih bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje prve izbire neuspešno, ali pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z antraciklinom ni indicirano (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Apexelsin je v kombinaciji z gemcitabinom indicirano kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke.

Zdravilo Apexelsin je v kombinaciji s karboplatinom indicirano kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka pri odraslih bolnikih, ki niso primerni za operativno zdravljenje in/ali zdravljenje z obsevanjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Apexelsin se sme uporabljati samo pod nadzorom ustrezno usposobljenega onkologa v enotah, specializiranih za uporabo citotoksičnih snovi. Ne sme se ga zamenjati z drugimi pripravki paklitaksela.

Odmerjanje

Rak dojk

Priporočeni odmerek zdravila Apexelsin je 260 mg/m², ki se daje intravensko 30 minut na vsake 3 tedne.

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem raka dojk

Pri bolnikih, ki imajo med zdravljenjem z zdravilom Apexelsin hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³ v obdobju enega tedna ali dlje) ali hudo senzorično nevropatijo, je treba za vsa nadaljnja zdravljenja odmerek zmanjšati na 220 mg/m². Ob ponovitvi hude nevtropenije ali hude senzorične nevropatije je treba odmerek dodatno zmanjšati na 180 mg/m². Zdravila Apexelsin ni dovoljeno dajati, dokler število nevtrofilcev ne doseže vrednosti > 1500 celic/mm³. Pri senzorični

nevropatiji 3. stopnje prekinite zdravljenje, dokler se le-ta ne izboljša do 1. ali 2. stopnje, nato zmanjšajte odmerek za vsa nadaljnja zdravljenja.

Adenokarcinom trebušne slinavke

Priporočeni odmerek zdravila Apexelsin v kombinaciji z gemcitabinom je 125 mg/m², ki se daje intravensko 30 minut 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla. Sočasni priporočeni odmerek gemcitabina je 1000 mg/m², ki se daje intravensko 30 minut takoj po končanem dajanju zdravila Apexelsin 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla.

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem adenokarcinoma trebušne slinavke

Preglednica 1: Zmanjšanja ravni odmerka pri bolnikih z adenokarcinomom trebušne slinavke

Raven odmerka	Odmerek zdravila Apexelsin (mg/m ²)	Odmerek gemcitabina (mg/m ²)
Celotni odmerek	125	1000
Prvo zmanjšanje ravni odmerka	100	800
Drugo zmanjšanje ravni odmerka	75	600
Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka	Ukinite zdravljenje	Ukinite zdravljenje

Preglednica 2: Prilagajanje odmerka pri nevtropeniji in/ali trombocitopeniji v začetku cikla ali med ciklom pri bolnikih z adenokarcinomom trebušne slinavke

Dan cikla	Število ANC (celice/mm ³)		Število krvnih ploščic (celice/mm ³)	Odmerek zdravila Apexelsin	Odmerek gemcitabina
1. dan	< 1500	ALI	< 100 000	Odložite odmerjanje do okrevanja	
8. dan	≥ 500 ali < 1000	ALI	≥ 50 000 ali < 75 000	Zmanjšajte odmerke za eno raven odmerka	
	< 500	ALI	< 50 000	Prekinite dajanje odmerkov	
15. dan: Če so bili odmerki 8. dne dani brez sprememb:					
15. dan	≥ 500 ali < 1000	ALI	≥ 50 000 ali < 75 000	Zdravite z ravniyo odmerka 8. dne, nato dajte rastne faktorje belih krvnih celic ALI Zmanjšajte odmerke za eno raven od odmerkov 8. dne	
	< 500	ALI	< 50 000	Prekinite dajanje odmerkov	
15. dan: Če so bili odmerki 8. dne zmanjšani:					
15. dan	≥ 1000	IN	≥ 75 000	Vrnite se na raven odmerkov 1. dne, nato dajte rastne faktorje belih krvnih celic ALI Zdravite z enakimi odmerki kot 8. dne	
	≥ 500 ali < 1000	ALI	≥ 50 000 ali < 75 000	Zdravite z ravniyo odmerka 8. dne, nato dajte rastne faktorje belih krvnih celic ALI Zmanjšajte odmerke za eno raven od odmerkov 8. dne	
	< 500	ALI	< 50 000	Prekinite dajanje odmerkov	

Dan cikla	Število ANC (celice/mm ³)		Število krvnih ploščic (celice/mm ³)	Odmerek zdravila Apexelsin	Odmerek gemcitabina
15. dan: Če bolnik ni prejel odmerkov 8. dne:					
15. dan	≥ 1000	IN	≥ 75 000	Vrnite se na raven odmerkov 1. dne, nato dajte rastne faktorje belih krvnih celic ALI Zmanjšajte odmerke za eno raven od odmerkov 1. dne	
	≥ 500 ali < 1000	ALI	≥ 50 000 ali < 75 000	Zmanjšajte odmerke za eno raven, nato dajte rastne faktorje belih krvnih celic ALI Zmanjšajte odmerke za dve ravni od odmerkov 1. dne	
	< 500	ALI	< 50 000	Prekinite dajanje odmerkov	

Kratica: ANC (Absolute Neutrophil Count) = absolutno število nevtrofilcev; WBC (white blood cell) = bele krvne celice

Preglednica 3: Prilagajanje odmerka pri drugih neželenih učinkih zdravila pri bolnikih z adenokarcinomom trebušne slinavke

Neželeni učinek zdravila	Odmerek zdravila Apexelsin	Odmerek gemcitabina
Febrilna nevtropenija: 3. ali 4. stopnje	Prekinite dajanje odmerkov, dokler vročina ne izzveni in ni ANC ≥ 1500; nadaljujte z naslednjo nižjo ravniyo odmerka ^a	
Periferna nevropatija: 3. ali 4. stopnje	Prekinite dajanje odmerkov, dokler se ne izboljša na ≤ 1. stopnjo; nadaljujte z naslednjo nižjo ravniyo odmerka ^a	Zdravite z enakim odmerkom
Toksičnost za kožo: 2. ali 3. stopnje	Zmanjšajte na naslednjo nižjo raven odmerkov ^a ; ukinite zdravljenje, če neželeni učinek vztraja	
Toksičnost za prebavila: mukozitis 3. stopnje ali driska	Prekinite dajanje odmerkov, dokler se ne izboljša na ≤ 1. stopnjo; nadaljujte z naslednjo nižjo ravniyo odmerka ^a	

^a Za zmanjšanja ravni odmerka glejte preglednico 1.

Nedrobnocelični pljučni rak:

Priporočeni odmerek zdravila Apexelsin je 100 mg/m², ki se daje kot intravenska infuzija v času 30 minut 1., 8. in 15. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Priporočeni odmerek karboplatina je AUC = 6 mg•min/ml samo 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla, začne se takoj po končanem dajanju zdravila Apexelsin.

Prilagoditve odmerka med zdravljenjem nedrobnoceličnega pljučnega raka:

Zdravila Apexelsin ni dovoljeno dati 1. dan cikla, če ni absolutno število nevtrofilcev (ANC) ≥ 1500 celic/mm³ in število trombocitov ≥ 100 000 celic/mm³. Za vsak naslednji tedenski odmerek zdravila Apexelsin morajo bolniki imeti ANC ≥ 500 celic/mm³ in število trombocitov > 50 000 celic/mm³ ali pa odmerka ne smemo dati, dokler se obe vrednosti ne normalizirata. Ko se število celic obnovi, naslednji teden nadaljujte odmerjanje v skladu s kriteriji iz preglednice 4. Naslednji odmerek zmanjšajte le, če so izpolnjeni kriteriji iz preglednice 4.

Preglednica 4: Zmanjšanje odmerka zaradi hematoloških toksičnosti pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom

Hematološka toksičnost	Pojavljanje	Odmerek zdravila Apexelsin (mg/m ²) ¹	Odmerek karboplatina (AUC mg•min/ml) ¹
najmanjše ANC < 500/mm ³ z vročino zaradi nevtropenije > 38 °C ALI odložitev naslednjega cikla zaradi trdovratne nevtropenije ² (najmanjše ANC < 1500/mm ³) ALI	prvo	75	4,5
	drugo	50	3,0
	tretje	Ukinite zdravljenje	
najmanjše ANC < 500/mm ³ za > 1 teden			
najmanjše število trombocitov < 50 000/mm ³	prvo	75	4,5
	drugo	Ukinite zdravljenje	

¹ 1. dan 21-dnevnega cikla zmanjšajte odmerek zdravila Apexelsin in karboplatina sočasno. 8. ali 15. dan 21-dnevnega cikla zmanjšajte odmerek zdravila Apexelsin; odmerek karboplatina zmanjšajte v naslednjem ciklu.

² Največ 7 dni po načrtovanem odmerku 1. dan naslednjega cikla.

Pri kožni toksičnosti 2. ali 3. stopnje, driski 3. stopnje ali mukozitisu 3. stopnje prekinite zdravljenje, dokler se toksičnost ne izboljša na ≤ 1. stopnjo, nato spet začnite z zdravljenjem v skladu s smernicami v preglednici 5. Pri periferni nevropatiji ≥ 3. stopnje prekinite zdravljenje, dokler se ne izboljša na ≤ 1. stopnjo. V poznejših ciklih se lahko zdravljenje nadaljuje z naslednjo nižjo ravniyo odmerka v skladu s smernicami v preglednici 5. Pri kateri koli drugi nehematološki toksičnosti 3. ali 4. stopnje prekinite zdravljenje, dokler se toksičnost ne izboljša na ≤ 2. stopnjo, nato spet začnite z zdravljenjem v skladu s smernicami v preglednici 5.

Preglednica 5: Zmanjšanje odmerka zaradi hematoloških toksičnosti pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom

Nehematološka toksičnost	Pojavljanje	Odmerek zdravila Apexelsin (mg/m ²) ¹	Odmerek karboplatina (AUC mg•min/ml) ¹
kožna toksičnost 2. ali 3. stopnje driska 3. stopnje mukozitis 3. stopnje periferna nevropatija ≥ 3. stopnje katera koli druga nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje	prvo	75	4,5
	drugo	50	3,0
	tretje	Ukinite zdravljenje	
kožna toksičnost, driska ali mukozitis 4. stopnje	prvo	Ukinite zdravljenje	

¹ 1. dan 21-dnevnega cikla zmanjšajte odmerek zdravila Apexelsin in karboplatina sočasno. 8. ali 15. dan 21-dnevnega cikla zmanjšajte odmerek zdravila Apexelsin; odmerek karboplatina zmanjšajte v naslednjem ciklu.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin > 1 do ≤ 1,5 x ULN (*Upper Limit of Normal*) in aspartat-aminotransferaza (AST) ≤ 10 x ULN) prilagajanje odmerkov ni potrebno ne glede na indikacijo. Zdravite jih z enakimi odmerki kot bolnike z normalnim delovanjem jeter.

Pri bolnikih z metastatskim rakom dojke in bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom in zmerno do hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 1,5 do ≤ 5 x ULN in AST ≤ 10 x ULN) je priporočeno 20 % zmanjšanje odmerkov. Zmanjšani odmerek lahko spet zvečate na odmerek pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter, če bolnik prenaša zdravljenje vsaj dva cikla (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke, ki imajo zmerno do hudo okvaro

jeter, je na voljo premalo podatkov, da bi omogočili priporočila za odmerjanje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih s celokupnim bilirubinom $> 5 \times \text{ULN}$ ali AST $> 10 \times \text{ULN}$ je na voljo premalo podatkov, da bi omogočili priporočila za odmerjanje ne glede na indikacijo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje začetnega odmerka zdravila Apexelsin ni potrebno pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina ≥ 30 do < 90 ml/min). Na voljo je premalo podatkov, da bi omogočili priporočila za odmerjanje zdravila Apexelsin pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno odpovedjo ledvic (ocenjeni očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Za bolnike, stare 65 let in več, se ne priporoča dodatnih zmanjševanj odmerjanja, poleg tistih, ki so priporočljiva za vse bolnike.

Od 229 bolnikov v randomizirani študiji, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela kot monoterapijo za raka dojke, jih je bilo 13 % starih vsaj 65 let in < 2 % jih je bilo starih 75 let in več. Pri bolnikih, ki so bili stari vsaj 65 let in so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela, niso opazili pogostejše toksičnosti. Vendar je poznejša analiza pri 981 bolnikih, ki so prejeli monoterapijo z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela za metastatski rak dojke, od katerih je bilo 15 % starih 65 let in več, 2 % pa 75 let in več, pokazala večjo incidenco epistakse, driske, dehidracije, utrujenosti in perifernega edema pri bolnikih, starih 65 let in več.

Od 421 bolnikov z adenokarcinomom trebušne slinavke v randomizirani študiji, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela v kombinaciji z gemcitabinom, jih je bilo 41 % starih 65 let in več, 10 % pa 75 let in več. Pri bolnikih, starih 75 let in več, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela in gemcitabin, je bila večja incidenca resnih neželenih učinkov in neželenih učinkov, ki so povzročili prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Bolnike z adenokarcinomom trebušne slinavke, stare 75 let in več, je treba skrbno oceniti, preden pride v poštev zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Od 514 bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom v randomizirani študiji, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela v kombinaciji s karboplatinom, jih je bilo 31 % starih 65 let in več, 3,5 % pa jih je bilo starih 75 let in več.

Neželeni dogodki, kot so mielosupresija, periferna nevropatija in artralgijska, so bili pogostejši pri bolnikih, starih 65 let ali več, kot pri bolnikih, mlajših od 65 let. Z uporabo nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela/karboplatina pri bolnikih, starih 75 let ali več, je malo izkušenj.

Farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje z uporabo podatkov 125 bolnikov z napredovalimi čvrstimi tumorji kaže, da utegnejo biti bolniki, stari 65 let in več, dovzetnejši za nastanek nevtropenije v prvem ciklu zdravljenja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela niso primerni za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo metastatskega raka dojke ali adenokarcinoma trebušne slinavke ali nedrobnoceličnega pljučnega raka.

Način uporabe

Zdravilo Apexelsin je za intravensko uporabo. Rekonstituirano disperzijo zdravila Apexelsin je treba dati intravensko z infuzijskim sistemom, ki vključuje 15 μm filter. Po dajanju zdravila je priporočljivo, da intravensko cevko splaknete z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, s čimer boste zagotovili, da bo bolnik prejel ves odmerek.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Bolniki, ki imajo izhodiščno število nevtrofilcev < 1500 celic/mm³.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Apexelsin je oblika paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce, ki ima lahko bistveno drugačne farmakološke lastnosti kot druge formulacije paklitaksela (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Ne sme se ga zamenjati z drugimi pripravki paklitaksela.

Preobčutljivost

Poročali so o redkih pojavih hudih preobčutljivostnih reakcij, vključno z zelo redkimi dogodki anafilaktičnih reakcij s smrtnim izidom. Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba takoj ukiniti uporabo zdravila; uvesti je treba simptomatsko zdravljenje, bolniku pa se paklitaksela ne sme ponovno dati.

Hematologija

Pri nanodelcih humanega serumskega albumina in paklitaksela pogosto pride do zavrtja delovanja kostnega mozga (večinoma nevtropenija). Nevtropenija predstavlja od odmerka odvisno in odmerek omejujočo toksičnost. Med zdravljenjem z zdravilom Apexelsin je treba pogosto preverjati število krvnih celic. Nadaljnjih ciklov zdravila Apexelsin ne smete začeti, dokler se nevtrofili ne vrnejo na vrednost > 1500 celic/mm³, trombociti pa na vrednost $> 100\,000$ celic/mm³ (glejte poglavje 4.2).

Nevropatija

Ob uporabi nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela se pogosto pojavi senzorična nevropatija, vendar pa je pojav hudih simptomov manj običajen. Ob pojavu senzorične nevropatije 1. ali 2. stopnje, odmerka navadno ni treba zmanjšati. Če se razvije senzorična nevropatija 3. stopnje, ko se zdravilo Apexelsin uporablja kot monoterapija, je treba zdravljenje prekiniti, dokler se le-ta ne izboljša do 1. ali 2. stopnje. Priporoča se zmanjšanje odmerka za vsa nadaljnja zdravljenja z zdravilom Apexelsin (glejte poglavje 4.2). Če se razvije periferna nevropatija 3. ali višje stopnje, ko se zdravilo Apexelsin uporablja v kombinaciji z gemcitabinom, prekinite zdravljenje z zdravilom Apexelsin; zdravljenje nadaljujte z enakimi odmerki gemcitabina. Ko se periferna nevropatija izboljša na 0. ali 1. stopnjo, nadaljujte zdravljenje z zmanjšanim odmerkom zdravila Apexelsin (glejte poglavje 4.2). Če se pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Apexelsin in karboplatinom razvije periferna nevropatija 3. ali višje stopnje, je treba zdravljenje prekiniti do izboljšanja na 0. ali 1. stopnjo, nato pa zmanjšajte odmerke za vse naslednje cikle zdravila Apexelsin in karboplatina (glejte poglavje 4.2).

Sepsa

O sepsi so poročali pri 5 % bolnikov z nevtropenijo ali brez nje, ki so prejeli zdravilo Apexelsin skupaj z gemcitabinom. Zapleta zaradi osnovne bolezni, to je rak trebušne slinavke, ki so ju prepoznali kot pomembna dejavnika, ki prispevata k nastanku sepse, sta zlasti biliarna obstrukcija ali prisotnost biliarnega stenta. Če bolnik postane febrilen (ne glede na število nevtrofilcev), začnite zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki. Pri febrilni nevtropeniji prekinite zdravljenje z zdravilom Apexelsin in gemcitabinom, dokler vročina ne izzveni in ni $ANC \geq 1500$ celic/mm³, nato nadaljujte zdravljenje z zmanjšano ravniyo odmerkov (glejte poglavje 4.2).

Pnevmonitis

Pnevmonitis se je pojavil pri 1 % bolnikov, pri katerih so se nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela uporabljali kot monoterapija, in pri 4 % bolnikov, kadar se je zdravilo Apexelsin uporabljalo skupaj z gemcitabinom. Skrbno spremljajte vse bolnike glede znakov in simptomov pnevmonitisa. Potem, ko izključite infekcijsko etiologijo in ko postavite diagnozo pnevmonitisa, trajno ukinite zdravljenje z zdravilom Apexelsin in gemcitabinom in nemudoma uvedite

ustrezno zdravljenje in podporne ukrepe (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Ker jetrna okvara lahko poveča toksičnost paklitaksela, je treba zdravilo Apexelsin pri bolnikih z okvaro jeter dajati previdno. Pri bolnikih z okvaro jeter lahko pride do večjega tveganja toksičnosti, še posebej zaradi mielosupresije. Takšne bolnike je treba strogo nadzorovati zaradi morebitnega pojava izrazite mielosupresije.

Zdravilo Apexelsin ni priporočljivo pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $> 5 \times \text{ULN}$ ali AST $> 10 \times \text{ULN}$. Poleg tega se zdravilo Apexelsin ne priporoča pri bolnikih z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke, ki imajo zmerno do hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ in AST $\leq 10 \times \text{ULN}$) (glejte poglavje 5.2).

Kardiotoksičnost

Obstajajo redka poročila o kongestivnem srčnem popuščanju in motenem delovanju levega prekata pri posameznikih, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela. Večina posameznikov je bila predhodno izpostavljena kardiotoksičnim zdravilom, na primer antraciklinom, ali je imela anamnezo srčne bolezni. Zaradi pojavljanja težav pri delovanju srca morajo biti bolniki, ki jemljejo zdravilo Apexelsin, pod strogim nadzorom zdravnikov.

Metastaze v centralnem živčnem sistemu

Učinkovitost in varnost nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela pri bolnikih z metastazami v centralnem živčnem sistemu (CŽS) nista bili dokazani. Običajno metastaz CŽS ni mogoče dobro kontrolirati s sistemsko kemoterapijo.

Gastrointestinalni simptomi

Če se pri bolnikih pojavijo slabost, bruhanje in driska po prejetju zdravila Apexelsin, se jih lahko zdravi z običajnimi antiemetiki in zdravili proti zaprtju.

Očesne bolezni

Pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Apexelsin so poročali o cistoidnem makularnem edemu. Bolniki z okvaro vida morajo takoj opraviti popoln oftalmološki pregled. Če je diagnosticiran cistoidni makularni edem, je treba zdravljenje z zdravilom Apexelsin prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Bolniki, stari 75 let in več

Pri bolnikih, starih 75 let in več, niso dokazali nikakršne koristi kombiniranega zdravljenja z zdravilom Apexelsin in gemcitabinom v primerjavi z monoterapijo z gemcitabinom. Pri zelo starih bolnikih (≥ 75 let), ki so prejeli zdravilo Apexelsin in gemcitabin, je bila zvečana incidenca resnih neželenih učinkov in neželenih učinkov, ki so povzročili prekinitev zdravljenja, med drugim hematoloških toksičnosti, periferne nevropatije, zmanjšane apetita in dehidracije. Bolnike z adenokarcinomom trebušne slinavke, ki so stari 75 let in več, je treba skrbno oceniti glede njihove sposobnosti za prenašanje zdravila Apexelsin skupaj z gemcitabinom, še posebej upoštevajte stanje zmogljivosti, sočasne druge bolezni in zvečano tveganje za okužbe (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Drugo

Čeprav so na voljo le omejeni podatki, pri bolnikih z adenokarcinomom trebušne slinavke in normalno koncentracijo CA 19-9 pred začetkom zdravljenja z zdravilom Apexelsin in gemcitabinom niso dokazali nikakršnih nedvomnih koristi, kar se tiče podaljšane celokupnega preživetja (glejte poglavje 5.1).

Erlotiniba ne smete dajati skupaj s kombinacijo zdravila Apexelsin in gemcitabina (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Metabolizem paklitaksela deloma katalizirata izoencima citokroma P450, to sta izoencima CYP2C8 in CYP3A4 (glejte poglavje 5.2). Zato je treba ob pomanjkanju FK študije medsebojnega delovanja med zdravili paziti pri sočasnem dajanju paklitaksela in zdravil, ki znano zavirajo CYP2C8 oziroma CYP3A4 (npr. ketokonazol in drugi imidazolni antimikotiki, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopido­grel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir in nelfinavir), ker se toksičnost paklitaksela zaradi večje izpostavljenosti paklitakselu lahko poveča. Sočasno dajanje paklitaksela in zdravil, ki znano inducirajo CYP2C8 oziroma CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin), se ne priporoča, ker je učinkovitost zaradi manjše izpostavljenosti paklitakselu lahko ogrožena.

Paklitaksel in gemcitabin se ne presnavljata po isti presnovni poti. Očistek paklitaksela določa predvsem presnova s CYP2C8 in CYP3A4, ki ji sledi izločanje z žolčem, medtem ko se gemcitabin inaktivira s citidin-deaminazo, čemur sledi izločanje z urinom. Farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdravilom Apexelsin in gemcitabinom pri ljudeh niso proučevali.

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom so opravili farmakokinetično študijo z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela in karboplatinom. Med paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, in karboplatinom ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Zdravilo Apexelsin je indicirano kot monoterapija pri raku dojk, skupaj z gemcitabinom pri adenokarcinomu trebušne slinavke ali skupaj s karboplatinom pri nedrobnoceličnem pljučnem raku (glejte poglavje 4.1). Zdravilo Apexelsin se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj šest mesecev po zadnjem odmerku zdravila Apexelsin. Moškim, ki imajo partnerke v rodni dobi, se svetuje uporaba učinkovite kontracepcije in odsvetuje spočetje otroka med zdravljenjem z zdravilom Apexelsin in še najmanj tri mesece po zadnjem odmerku zdravila Apexelsin.

Nosečnost

Podatkov o uporabi paklitaksela pri nosečnicah je malo. Domneva se, da paklitaksel povzroča resne kongenitalne malformacije, če ga jemljejo nosečnice. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Apexelsin opraviti test nosečnosti. Zdravila Apexelsin ne smete uporabljati pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s paklitakselom.

Dojenje

Paklitaksel in/ali njegovi presnovki so se izločali v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se paklitaksel izloča v materino mleko. Zaradi morebitnih hudih neželenih učinkov pri dojenčkih je zdravilo Apexelsin kontraindicirano med dojenjem. Med zdravljenjem je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela so povzročili neplodnost pri samcih podgan (glejte poglavje 5.3). Na podlagi izsledkov pri živalih je plodnost pri moških in ženskah lahko ogrožena. Moški bolniki naj se posvetujejo o shranitvi semenske tekočine pred začetkom zdravljenja zaradi možne ireverzibilne neplodnosti kot posledice zdravljenja z zdravilom Apexelsin.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Apexelsin ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo Apexelsin lahko povzroča neželene učinke, kot sta utrujenost (zelo pogosto) in omotičnost (pogosto), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom se svetuje, da ne vozijo in upravljajo strojev, če so utrujeni ali omotični.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši klinično pomembni neželeni učinki, povezani z uporabo nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela, so bili nevtropenija, periferna nevropatija, artralgijska/mialgijska in boleznin prebavil.

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 6 navaja neželene učinke, ki so povezani z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela kot monoterapijo v katerem koli odmerku pri kateri koli indikaciji med kliničnimi preskušnji (N = 789), nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela v kombinaciji z gemcitabinom za zdravljenje adenokarcinoma trebušne slinavke v kliničnem preskušnju faze III (N = 421), nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela v kombinaciji s karboplatinom za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka v kliničnem preskušnju faze III (N = 514) in pri uporabi po prihodu zdravila na trg.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah posamezne pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela

	monoterapija (N = 789)	kombinirana terapija z gemcitabinom (N = 421)	kombinirana terapija s karboplatinom (N = 514)
Infekcijske in parazitske bolezni			
<i>Pogosti:</i>	okužbe, okužbe sečil, folikulitis, okužbe zgornjih dihal, kandidoza, sinusitis	sepsa, pljučnica, oralna kandidoza	pljučnica, bronhitis, okužbe zgornjih dihal, okužbe sečil
<i>Občasni:</i>	sepsa ¹ , nevtropenična sepsa ¹ , pljučnica, oralna kandidoza, nazofaringitis, celulitis, herpes simpleks, virusna okužba, herpes zoster, glivične okužbe, okužbe, povezane s katetrom, okužba na mestu injiciranja		sepsa, oralna kandidoza
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			
<i>Občasni:</i>	nekroza tumorja, metastatske bolečine		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
<i>Zelo pogosti:</i>	supresija kostnega mozga, nevtropenija, trombocitopenija, anemija, levkopenija, limfopenija	nevtropenija, trombocitopenija, anemija	nevtropenija ³ , trombocitopenija ³ , anemija ³ , levkopenija ³
<i>Pogosti:</i>	febrilna nevtropenija	pancitopenija	febrilna nevtropenija, limfopenija

	monoterapija (N = 789)	kombinirana terapija z gemcitabinom (N = 421)	kombinirana terapija s karboplatinom (N = 514)
<i>Občasni:</i>		trombotična trombocitopenična purpura	pancitopenija
<i>Redki:</i>	pancitopenija		
Bolezni imunskega sistema			
<i>Občasni:</i>	preobčutljivost		preobčutljivost na zdravilo, preobčutljivost
<i>Redki:</i>	huda preobčutljivost ¹		
Presnovne in prehranske motnje			
<i>Zelo pogosti:</i>	anoreksija	dehidracija, zmanjšan apetit, hipokaliemija	zmanjšan apetit
<i>pogosti:</i>	dehidracija, zmanjšan apetit, hipokaliemija		dehidracija
<i>Občasni:</i>	hipofosfatemija, zadrževanje tekočine, hipoalbuminemija, polidipsija, hiperglikemija, hipokalcemija, hipoglikemija, hiponatriemija		
<i>Neznana:</i>	sindrom tumorske lize ¹		
Psihiatrične motnje			
<i>Zelo pogosti:</i>		depresivnost, nespečnost	
<i>Pogosti:</i>	depresivnost, nespečnost, anksioznost	anksioznost	nespečnost
<i>Občasni:</i>	nemirnost		
Bolezni živčevja			
<i>Zelo pogosti:</i>	periferna nevropatija, nevropatija, hipestezija, parestezija	periferna nevropatija, omotičnost, glavobol, disgevizija	periferna nevropatija
<i>Pogosti:</i>	periferna senzorična nevropatija, omotičnost, periferna motorična nevropatija, ataksija, glavobol, senzorične motnje, somnolenca, disgevizija		omotičnost, glavobol, disgevizija,
<i>Občasni:</i>	polinevropatija, arefleksija, sinkopa, posturalna omotičnost, diskinezija, hiporefleksija, nevralgija, nevropatska bolečina, tremor, senzorična izguba	paraliza obraznega živca	
<i>Neznana:</i>	paraliza kranialnih živcev multipla ¹		
Očesne bolezni			
<i>Pogosti:</i>	zamegljen vid, povečano solzenje, suho oko, keratokonjunktivitis sicca, madaroza	povečano solzenje	zamegljen vid
<i>Občasni:</i>	zmanjšana ostrina vida, nenormalen vid, draženje oči, očesna bolečina, konjunktivitis, motnje vida, srbenje oči, keratitis	cistoidni makularni edem	
<i>Redki:</i>	cistoidni makularni edem ¹		

	monoterapija (N = 789)	kombinirana terapija z gemcitabinom (N = 421)	kombinirana terapija s karboplatinom (N = 514)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			
<i>Pogosti:</i>	vrtočlavica		
<i>Občasni:</i>	tinitus, bolečine v ušesih		
Srčne bolezni			
<i>Pogosti:</i>	aritmija, tahikardija, supraventrikularna tahikardija	kongestivno srčno popuščanje, tahikardija	
<i>Redki:</i>	zastoj srca, kongestivno srčno popuščanje, moteno delovanje levega prekata, atrioventrikularni blok ¹ , bradikardija		
Žilne bolezni			
<i>Pogosti:</i>	hipertenzija, limfedem, zardevanje, vročinski oblivi	hipotenzija, hipertenzija	hipotenzija, hipertenzija
<i>Občasni:</i>	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, občutek perifernega mrazenja	zardevanje	zardevanje
<i>Redki:</i>	tromboza		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
<i>Zelo pogosti:</i>		dispneja, epistaksa, kašelj	dispneja
<i>Pogosti:</i>	intersticijski pnevmonitis ² , dispneja, epistaksa, faringolaringealne bolečine, kašelj, rinitis, rinoreja	pnevmonitis, zamašitev nosu	hemoptiza, epistaksa, kašelj
<i>Občasni:</i>	pljučna embolija, pljučna trombembolija, plevralni izliv, dispneja ob naporu, kongestija sinusov, plitvejši zvok dihanja, produktiven kašelj, alergijski rinitis, hripavost, zamašitev nosu, suhost v nosu, piskanje v pljučih	suho grlo, suhost v nosu	pnevmonitis
<i>Neznana:</i>	pareza glasilk ¹		
Bolezni prebavil			
<i>Zelo pogosti:</i>	driska, bruhanje, slabost, zaprtje, stomatitis	driska, bruhanje, slabost, zaprtje, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem predelu trebuha	driska, bruhanje, slabost, zaprtje
<i>Pogosti:</i>	gastroezofagealna refluksna bolezen, dispepsija, bolečine v trebuhu, abdominalna distenzija, bolečine v zgornjem predelu trebuha, oralna hipestezija	črevesna obstrukcija, kolitis, stomatitis, suha usta	stomatitis, dispepsija, disfagija, bolečine v trebuhu
<i>Občasni:</i>	rektalno krvavenje, disfagija, flatulenca, glosodinija, suha usta, boleče dlesni, mehko blato, ezofagitis, bolečine v spodnjem delu trebuha, ulceracija ust, bolečine v ustih		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
<i>Pogosti:</i>		holangitis	hiperbilirubinemija
<i>Občasni:</i>	hepatomegalija		

	monoterapija (N = 789)	kombinirana terapija z gemcitabinom (N = 421)	kombinirana terapija s karboplatinom (N = 514)
Bolezni kože in podkožja			
<i>Zelo pogosti:</i>	alopecija, izpuščaj	alopecija, izpuščaj	alopecija, izpuščaj
<i>Pogosti:</i>	srbenje, suha koža, motnje nohtov, eritem, obarvanje/razbarvanje nohtov, hiperpigmentacija kože, oniholiza, spremembe nohtov	srbenje, suha koža, motnje nohtov	srbenje, motnje nohtov
<i>Občasni:</i>	fotosenzitivna reakcija, urtikarija, kožna bolečina, generaliziran pruritus, srbeč izpuščaj, bolezni kože, motnje pigmentacije, hiperhidroza, onihomadeza, eritematozni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, dermatitis, nočno potenje, makulopapulozni izpuščaj, vitiligo, hipotrihoza, mehkost nohtne plošče, neugoden občutek na nohtih, makulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, lezije kože, otekanje obraza		luščenje kože, alergijski dermatitis, urtikarija
<i>Zelo redki:</i>	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , toksična epidermalna nekroliza ¹		
<i>Neznana:</i>	Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske ^{1, 4} , skleroderma ¹		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
<i>Zelo pogosti:</i>	artralgijska, mialgijska	artralgijska, mialgijska, bolečine v udih	artralgijska, mialgijska
<i>Pogosti:</i>	bolečine v hrbtu, bolečine v udih, bolečine v kosteh, mišični krči, bolečine v okončinah	mišična šibkost, bolečine v kosteh	bolečine v hrbtu, bolečine v udih, mišično-skeletne bolečine
<i>Občasni:</i>	bolečine v steni prsnega koša, mišična šibkost, bolečine v vratu, bolečine v dimljah, mišični spazmi, mišično-skeletne bolečine, bolečine v bokih, neugodje v okončinah, mišična šibkost		
Bolezni sečil			
<i>Pogosti:</i>		akutna odpoved ledvic	
<i>Občasni:</i>	hematurija, disurija, polakisurija, nokturija, poliurija, urinska inkontinenca	hemolitični uremični sindrom	
Motnje reprodukcije in dojk			
<i>Občasni:</i>	bolečine v dojkah		

	monoterapija (N = 789)	kombinirana terapija z gemcitabinom (N = 421)	kombinirana terapija s karboplatinom (N = 514)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
<i>Zelo pogosti:</i>	utrujenost, astenija, pireksija	utrujenost, astenija, pireksija, periferni edem, mrzlica	utrujenost, astenija, pireksija, periferni edem
<i>Pogosti:</i>	slabo počutje, letargija, šibkost, periferni edem, vnetje sluznice, bolečine, okorelost, edem, manjša zmogljivost, bolečine v prsih, gripi podobna bolezen, hiperpireksija	reakcija na mestu infuzije	pireksija, bolečina v prsih
<i>Občasni:</i>	nelagodje v prsnem košu, nenormalna hoja, otekanje, reakcija na mestu injiciranja		vnetje sluznic, ekstrapazacija na mestu infuzije, vnetje na mestu infuzije, izpuščaj na mestu infuzije
<i>Redki:</i>	ekstrapazacija		
Preiskave			
<i>Zelo pogosti:</i>		zmanjšana telesna masa, zvišana alanin-aminotransferaza	
<i>Pogosti:</i>	zmanjšana telesna masa, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza, znižana vrednost hematokrita, manjše število rdečih krvnih celic, zvišana telesna temperatura, zvišana gama-glutamiltransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi	zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišan bilirubin v krvi, zvišana vrednost kreatinina v krvi	zmanjšana telesna masa, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi
<i>Redki:</i>	zvišan krvni tlak, zvečana telesna masa, zvišana laktat dehidrogenaza v krvi, zvišana vrednost kreatinina v krvi, zvišan krvni sladkor, zvišana vrednost fosforja v krvi, znižana vrednost kalija v krvi, zvišan bilirubin		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			
<i>Občasni:</i>	udarnina		
<i>Redki:</i>	preobčutljivost predhodno obsevanih predelov, obsevalni pnevmonitis		

¹ Kot je bilo poročano pri spremljanju nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela po začetku trženja.

² Pogostnost pnevmonitisa je izračunana na osnovi združenih podatkov pri 1310 bolnikih v kliničnih preskušanjih, ki so prejeli monoterapijo z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela pri raku dojke in drugih indikacijah.

³ Na podlagi laboratorijskih ocen: največja stopnja mielosupresije (zdravljena populacija).

⁴ Pri nekaterih bolnikih, ki so predhodno prejeli kapecitabin.

Opis izbranih neželenih učinkov

V tem poglavju so opisani najpogostejši in klinično pomembni neželeni učinki pri nanodelcih humanega serumskega albumina in paklitaksela.

Neželeni učinki so bili ocenjeni pri 229 bolnikih z metastatskim rakom dojke, zdravljenih z 260 mg/m² nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela enkrat na tri tedne v ključni klinični študiji

faze III (nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela kot monoterapija).

Neželeni učinki so bili ocenjeni pri 421 bolnikih z metastatskim rakom trebušne slinavke, zdravljenih z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela v kombinaciji z gemcitabinom (125 mg/m² nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela v kombinaciji z gemcitabinom v odmerku 1000 mg/m² 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla) in 402 bolnikih, zdravljenih z monoterapijo z gemcitabinom, ki so prejeli sistemsko zdravljenje prve izbire za metastatski adenokarcinom trebušne slinavke (nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/gemcitabin).

Neželeni učinki so bili ocenjeni tudi pri 514 bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela v kombinaciji s karboplatinom (100 mg/m² nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela 1., 8. in 15. dan vsakega 21-dnevnega cikla, v kombinaciji s karboplatinom 1. dan vsakega cikla) v randomiziranem, kontroliranem kliničnem preskušanju faze III (nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/karboplatin). Toksičnost taksana, o kateri so poročali bolniki, so ocenjevali s 4 podlestvicami vprašalnika Funkcionalno ocenjevanje terapije raka (FACT)-taksan. Z analizo večkrat izmerjenih spremenljivk so bile 3 od štirih podlestvic (periferna nevropatija, bolečina v rokah/nogah in sluh) v korist nanodelcem humanega serumskega albumina in paklitaksela in karboplatinu ($p \leq 0,002$). Pri preostali podlestvici (edemi) ni bilo razlik med skupinami zdravljenja.

Infekcijske in parazitske bolezni

Nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/gemcitabin

O sepsi so poročali pri 5 % bolnikov z nevtropenijo ali brez nje, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela v kombinaciji z gemcitabinom med preskušanjem pri adenokarcinomu trebušne slinavke. Izmed 22 primerov sepse, o katerih so poročali pri bolnikih zdravljenih z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela v kombinaciji z gemcitabinom, je bil pri 5 bolnikih izid smrten. Zaplete zaradi osnovne bolezni, raka trebušne slinavke, zlasti biliarno obstrukcijo ali prisotnost biliarnega stenta, so prepoznali kot pomembne dejavnike, ki prispevajo k nastanku sepse. Če bolnik postane febrilen (ne glede na število nevtrofilcev), uvedite zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki. Pri febrilni nevtropeniji prekinite zdravljenje z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela in gemcitabinom, dokler vročina ne izzveni in ni ANC ≥ 1500 celic/mm³, nato nadaljujte zdravljenje z zmanjšano ravniyo odmerkov (glejte poglavje 4.2).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela kot monoterapija pri metastatskem raku dojk

Pri bolnikih z metastatskim rakom dojk je bila nevtropenija najbolj opazna pomembna hematološka toksičnost (o njej so poročali pri 79 % bolnikov), bila je hitro reverzibilna in odvisna od odmerka; o levkopeniji so poročali pri 71 % bolnikov. Nevtropenija 4. stopnje (< 500 celic/mm³) se je pojavila pri 9 % bolnikov, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela. Febrilna nevtropenija se je pojavila pri štirih bolnikih, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela. Anemijo (Hb < 10 g/dl) so opazili pri 46 % bolnikov, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela; v treh primerih pa je bila huda (Hb < 8 g/dl). Limfopenija se je pojavila pri 45 % bolnikov.

Nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/gemcitabin

Preglednica 7 kaže pogostnost in resnost hematoloških laboratorijskih nenormalnosti pri bolnikih, zdravljenih z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela v kombinaciji z gemcitabinom ali samo z gemcitabinom.

Preglednica 7: Hematološke laboratorijske nenormalnosti pri preskušanju adenokarcinoma trebušne slinavke

	nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela (125 mg/m ²)/ gemcitabin		gemcitabin	
	1.-4. stopnje (%)	3.-4. stopnje (%)	1.-4. stopnje (%)	3.-4. stopnje (%)
anemija ^{a,b}	97	13	96	12
nevtropenija ^{a,b}	73	38	58	27
trombocitopenija ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 bolnikov ocenjenih v skupini, zdravljeni z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela in gemcitabinom

^b 388 bolnikov ocenjenih v skupini, zdravljeni z gemcitabinom

^c 404 bolniki ocenjeni v skupini, zdravljeni z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela in gemcitabinom

Nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/karboplatin

O anemiji in trombocitopeniji so pogostejše poročali v skupini z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela in karboplatinom kot v skupini z zdravilom Taxol in karboplatinom (54 % v primerjavi z 28 % oziroma 45 % primerjavi z 27 %).

Bolezni živčevja

Nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela kot monoterapija pri metastatskem raku dojk

Na splošno je bila pri bolnikih, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela, pogostnost in resnost nevrotoksičnosti odvisna od odmerka. Periferno nevropatijo (večinoma senzorično nevropatijo 1. ali 2. stopnje) so opazili pri 68 % bolnikov, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela. Od teh je bilo 10 % primerov 3. stopnje in nobenega primera 4. stopnje.

Nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/gemcitabin

Pri bolnikih, zdravljenih z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela v kombinaciji z gemcitabinom, je bil mediani čas do prvega nastopa periferne nevropatije 3. stopnje 140 dni. Mediani čas do izboljšanja za vsaj eno stopnjo je bil 21 dni, mediani čas do izboljšanja periferne nevropatije 3. stopnje na 0. ali 1. stopnjo pa je bil 29 dni. Od bolnikov, pri katerih je bilo zdravljenje prekinjeno zaradi periferne nevropatije, jih je lahko 44 % (31 od 70 bolnikov) nadaljevalo s prejemanjem nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela v zmanjšanem odmerku. Noben bolnik, zdravjen z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela v kombinaciji z gemcitabinom, ni imel periferne nevropatije 4. stopnje.

Nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/karboplatin

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, zdravljenih z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela in karboplatinom, je bil mediani čas do prvega pojava periferne nevropatije 3. stopnje, povezane z zdravljenjem, 121 dni, mediani čas do izboljšanja periferne nevropatije 3. stopnje, povezane z zdravljenjem, na 1. stopnjo pa 38 dni. Noben bolnik, zdravjen z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela in karboplatinom, ni imel periferne nevropatije 4. stopnje.

Očesne bolezni

V obdobju spremljanja po prihodu zdravila na trg obstajajo redka poročila o zmanjšani ostrini vida zaradi cistoidnega makularnega edema med zdravljenjem z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela (glejte poglavje 4.4).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/gemcitabin

Pnevmonitis se je pojavil pri 4 % bolnikov, kadar so bolniki prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela skupaj z gemcitabinom. Od 17 primerov pnevmonitisa, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela

skupaj z gemcitabinom, je bil pri dveh bolnikih izid smrten. Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa. Po izključitvi infekcijske etiologije in postavitvi diagnoze pnevmonitisa je treba trajno ukiniti zdravljenje z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela in gemcitabinom in nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje in podpirne ukrepe (glejte poglavje 4.2).

Bolezni prebavil

Nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela kot monoterapija pri metastatskem raku dojk

Navzea se je pojavila pri 29 % bolnikov, diareja pa pri 25 % bolnikov.

Bolezni kože in podkožja

Nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela kot monoterapija pri metastatskem raku dojk

Alopecijo so opazili pri > 80 % bolnikov, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela. Večina primerov alopecije se je pojavila manj kot en mesec po uvedbi nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela. Izrazito izpadanje las (≥ 50 %) se pričakuje pri večini bolnikov, pri katerih se pojavi alopecija.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela kot monoterapija pri metastatskem raku dojk

Artralgija se je pojavila pri 32 % bolnikov, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela, od tega je bilo 6 % hudih primerov. Mialgija se je pojavila pri 24 % bolnikov, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela, od tega je bilo 7 % hudih primerov. Simptomi, ki so bili večinoma prehodne narave, so se navadno pojavili tri dni po prejemu nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela in izginili v enem tednu.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela kot monoterapija pri metastatskem raku dojk

Astenija/utrujenost je bila opažena pri 40 % bolnikov.

Pediatrična populacija

Študija je vključevala 106 bolnikov, od tega jih je bilo 104 iz pediatrične populacije starosti od 6 mesecev do manj kot 18 let (glejte poglavje 5.1). Pri vsakem bolniku je bil prisoten vsaj en neželeni učinek. Najpogostejše poročani neželeni učinki so vključevali nevtropenijo, anemijo, levkopenijo in pireksijo. Resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri več kot 2 bolnikih, so pireksija, bolečine v hrbtu, periferni edem in bruhanje. Pri omejenem številu pediatričnih bolnikov, zdravljenih z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela, niso odkrili nobenih novih varnostnih signalov, varnostni profil teh bolnikov pa je bil podoben varnostnemu profilu pri odrasli populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega antidota za prevelik odmerek paklitaksela. V primeru prevelikega odmerka mora biti bolnik pod strogim nadzorom. Zdravljenje mora biti usmerjeno glede na večje pričakovane toksične učinke, kot so zavrtje delovanja kostnega mozga, mukozitis in periferna nevropatija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze), taksani, oznaka ATC: L01CD01

Mehanizem delovanja

Paklitaksel je antimikrotubulno sredstvo, ki pospešuje sestavljanje mikrotubulov iz dimerov tubulina in jih stabilizira s preprečevanjem njihove depolimerizacije. Stabilizacija mikrotubulov zavira normalno dinamično reorganizacijo mikrotubularne mreže, ki je nujna za življenjsko pomembne celične funkcije v interfazi in mitози. Paklitaksel prav tako povzroča nenormalne skupke ali »svežnje« mikrotubulov tekom celotnega celičnega ciklusa in večkratne astere mikrotubulov med mitozo.

Zdravilo Apexelsin vsebuje paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, velike približno 130 nm, kjer je paklitaksel prisoten v nekrystalni, amorfni obliki. Po intravenskem dajanju se nanodelci hitro razkrojijo v topne komplekse paklitaksela, vezanega na albumin, velikosti približno 10 nm. Znano je, da albumin posreduje endotelijsko kaveolarno transcitozo sestavin plazme; *in vitro* študije pa so pokazale, da prisotnost albumina v zdravilu Apexelsin izboljša transport paklitaksela preko endotelijskih celic. Obstaja hipoteza, da ta izboljšani transendotelijski kaveolarni transport posreduje albuminski receptor gp-60, in da izboljšano akumulacijo paklitaksela v območju tumorja povzroča izločena, albumin-vezajoča beljakovina, kislja, bogata s cisteinom (SPARC – Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine).

Klinična učinkovitost in varnost

Karcinom dojk

Podatki o 106 bolnikih, ki so jih zbrali v dveh odprtih študijah z eno skupino in o 454 bolnikih, ki so jih zdravili v randomizirani primerjalni študiji faze III, podpirajo uporabo nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela pri metastatskem raku dojk. Ti podatki so predstavljeni spodaj.

Odprta študija z eno skupino

V eni študiji so nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela dajali kot 30-minutno infuzijo v odmerku 175 mg/m² 43 bolnikom z metastatskim rakom dojk. Pri drugi študiji so uporabili odmerek 300 mg/m² kot 30-minutno infuzijo pri 63 bolnikih z metastatskim rakom dojk. Bolniki so bili zdravljeni brez steroidne premedikacije ali načrtovane podpore z G-CSF. Cikluse so prejeli v razmikih 3 tednov. Stopnji odzivnosti pri vseh bolnikih sta bili 39,5 % (95 % IZ: 24,9 % - 54,2 %) oziroma 47,6 % (95 % IZ: 35,3 % - 60,0 %). Mediani čas do napredovanja bolezni je bil 5,3 meseca (175 mg/m²; 95 % IZ: 4,6 – 6,2 meseca) in 6,1 meseca (300 mg/m²; 95 % IZ: 4,2 – 9,8 meseca).

Randomizirana primerjalna študija

To študijo so izvedli v več centrih pri bolnikih z metastatskim rakom dojk, ki so vsake 3 tedne prejeli paklitaksel kot samostojno zdravilo, ali kot paklitaksel na bazi topila v odmerku 175 mg/m² v obliki 3-urne infuzije s premedikacijo za preprečitev preobčutljivosti (N = 225) ali pa kot nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela v odmerku 260 mg/m² v obliki 30-minutne infuzije brez premedikacije (N = 229).

Pri vstopu v študijo je imelo 64 % bolnikov zmanjšano telesno zmogljivost (ECOG 1 ali 2), 79 % jih je imelo visceralne metastaze in 76 % jih je imelo > 3 mesta metastaz. Predhodne kemoterapije ni prejelo 14 % bolnikov, 27 % jih je prejelo kemoterapijo samo kot dodatno zdravljenje, 40 % samo v metastatskem stanju in 19 % v metastatskem stanju in kot dodatno zdravljenje. Zdravilo v preskušanju kot zdravljenje druge ali kasnejše izbire je prejelo 59 % bolnikov. Antracikline je predhodno dobilo 77 % bolnikov.

V spodnji preglednici so prikazani rezultati stopenj celokupnega odziva, časa do napredovanja bolezni, preživetja brez poslabšanja bolezni in preživetja za bolnike, ki so prejeli več kot prvo linijo zdravljenja.

Preglednica 8: Rezultati stopenj celokupnega odziva, mediane časa do napredovanja bolezni in preživetja brez napredovanja bolezni, kot jih je ocenil raziskovalec

Spremenljivka učinkovitosti	nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela (260 mg/m ²)	paklitaksel na bazi topila (175 mg/m ²)	p-vrednost
<i>Stopnja odziva [95 % IZ] (%)</i>			
več kot prva linija zdravljenja	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Mediana časa do napredovanja bolezni [95 % IZ] (tedni)</i>			
več kot prva linija zdravljenja	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Mediana preživetja brez napredovanja bolezni [95 % IZ] (tedni)</i>			
več kot prva linija zdravljenja	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Preživetje [95 % IZ] (tedni)</i>			
več kot prva linija zdravljenja	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Ti podatki temeljijo na poročilu klinične študije: CA012-0 Dodatek datiran kot zadnji (23. marec 2005)

^a Hi-kvadrat test

^b Log-rank test

Pri 229 bolnikih, ki so bili zdravljeni z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela v randomiziranem kontroliranem kliničnem preskušanju, so ocenili varnost zdravila. Nevrotoksičnost zaradi paklitaksela so vrednotili na osnovi izboljšanja za eno stopnjo pri bolnikih s periferno nevropatijo 3. stopnje kadarkoli med zdravljenjem. Naravni potek periferne nevropatije do resolucije na izhodiščno raven zaradi kumulativne toksičnosti nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela po > 6 zdravljenjih ni bil raziskan in ostaja neznan.

Adenokarcinom trebušne slinavke

Pri 861 bolnikih so opravili multicentrično, multinacionalno, randomizirano, odprto študijo, v kateri so primerjali zdravljenje z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/gemcitabinom z monoterapijo z gemcitabinom kot zdravljenjem prve izbire pri bolnikih z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke. Nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela so dajali bolnikom (N = 431) v obliki intravenske infuzije v času 30-40 minut v odmerku 125 mg/m², nato je sledil gemcitabin v obliki intravenske infuzije v času 30-40 minut v odmerku 1000 mg/m², ki so ga bolniki prejeli 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla. V skupini zdravljenja s primerjalnim zdravilom so bolnikom (N = 430) dajali monoterapijo z gemcitabinom v skladu s priporočenim odmerkom in shemo zdravljenja. Zdravljenje je trajalo do napredovanja bolezni ali razvoja nesprejemljive toksičnosti. Od 431 bolnikov z adenokarcinomom trebušne slinavke, ki so bili randomizirani na prejetje nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela skupaj z gemcitabinom, jih je bila večina (93 %) belcev, 4 % črncev in 2 % Azijcev. 16 % jih je imelo oceno stanja zmogljivosti po Karnofskem (KPS) 100; 42 % jih je imelo KPS 90; 35 % jih je imelo KPS 80; 7 % jih je imelo KPS 70 in < 1 % bolnikov pa je imelo KPS manjše od 70. Bolniki z velikim kardiovaskularnim tveganjem, anamnezo bolezni perifernih arterij in/ali boleznimi veziva in/ali intersticijsko boleznijo pljuč so bili izključeni iz študije.

Mediana trajanja zdravljenja v skupini z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/gemcitabinom je bila 3,9 meseca, v skupini z gemcitabinom pa 2,8 meseca. V skupini z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/gemcitabinom je 32 % bolnikov prejelo 6 ali več mesecev zdravljenja, v skupini z gemcitabinom pa 15 %. V zdravljeni populaciji je bila mediana relativne intenzivnosti odmerka gemcitabina v skupini z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/gemcitabinom 75 %, v skupini z gemcitabinom pa 85 %. Mediana relativne intenzivnosti odmerka nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela je bila 81 %. V skupini z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/gemcitabinom je bil mediani kumulativni odmerek gemcitabina, ki ga je prejel bolnik, večji (11 400 mg/m²) kot v skupini z

gemcitabinom (9 000 mg/m²).

Primarni cilj študije za dokaz učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS – overall survival). Ključna sekundarna cilja sta bila čas preživetja brez napredovanja bolezni (PFS – progression free survival) in stopnja celokupnega odziva (ORR – overall response rate), oba so ocenili z neodvisnim, centralnim, slepim radiološkim pregledom po smernicah RECIST (različica 1.0).

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti iz randomizirane študije pri bolnikih z adenokarcinomom trebušne slinavke (populacija z namenom zdravljenja)

	nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela (125 mg/m ²)/gemcitabin (N = 431)	gemcitabin (N = 430)
Celokupno preživetje		
Število smrti (%)	333 (77)	359 (83)
Mediana celokupnega preživetja, meseci (95 % IZ)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95 % IZ) ^a	0,72 (0,617, 0,835)	
p-vrednost ^b	< 0,0001	
Preživetje % (95 % IZ) pri		
1 letu	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
2 letih	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75. percentil celokupnega preživetja (meseci)	14,8	11,4
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Smrt ali napredovanje bolezni, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni, meseci (95 % IZ)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (95 % IZ) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
p-vrednost ^b	< 0,0001	
Stopnja celokupnega odziva		
Potrjen popoln ali delen celokupni odziv, n (%)	99 (23)	31 (7)
95 % IZ	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G} /p _G (95 % IZ)	3,19 (2,178; 4,662)	
p-vrednost (test hi kvadrat)	< 0,0001	

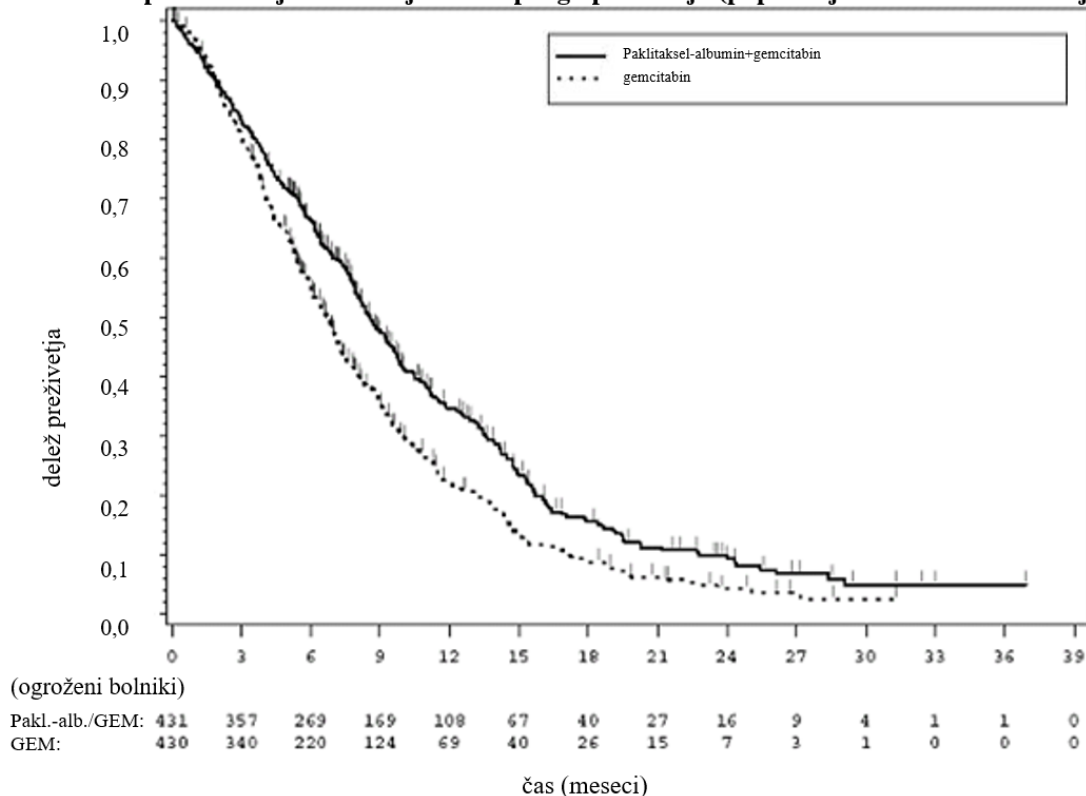
IZ = interval zaupanja, HR_{A+G/G} = razmerje tveganja za nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela+gemcitabin/gemcitabin, p_{A+G}/p_G = razmerje stopnje odziva na nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela+gemcitabin/gemcitabin

^a stratificirani Coxov model proporcionalnega tveganja

^b stratificirani test log-rank, stratificiran po zemljepisnem območju (Severna Amerika proti drugim), KPS (70 do 80 proti 90 do 100) in prisotnosti metastaz v jetrih (da proti ne).

Celokupno preživetje se je statistično značilno izboljšalo pri bolnikih, zdravljenih z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/gemcitabinom, v primerjavi z zdravljenimi samo z gemcitabinom, pri čemer se je mediano celokupno preživetje zvečalo za 1,8 meseca, celokupno zmanjšanje tveganja smrti je bilo 28 %, enoletno preživetje se je zvečalo za 59 %, dvoletno preživetje pa za 125 %.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (populacija z namenom zdravljenja)



Učinki zdravljenja na celokupno preživetje so bili ugodnejši v skupini z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/gemcitabinom v večini vnaprej določenih podskupin (ki so vključevale spol, KPS, zemljepisno območje, primarno lokacijo adenokarcinoma trebušne slinavke, stadij ob diagnozi, prisotnost metastaz v jetrih, prisotnost peritonealne karcinomoze, predhodni Whipplev postopek, prisotnost biliarnega stenta v izhodišču, prisotnost pljučnih metastaz in število lokacij z metastazami). Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, je bilo razmerje tveganja (HR) za preživetje v skupini z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/gemcitabinom in v skupini z gemcitabinom 1,08 (95 % IZ 0,653; 1,797). Pri bolnikih z normalno izhodiščno ravniyo CA 19-9 je bilo razmerje tveganja za preživetje 1,07 (95 % IZ 0,692; 1,661).

Pri bolnikih, zdravljenih z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/gemcitabinom, v primerjavi s tistimi, ki so se zdravili samo z gemcitabinom, se je preživetje brez napredovanja bolezni statistično značilno izboljšalo, mediano preživetje brez napredovanja bolezni se je podaljšalo za 1,8 meseca.

Nedrobnocelični pljučni rak

Pri 1 052 bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom stadija IIIb/IV, ki prej še niso prejeli kemoterapije, so opravili multicentrično, randomizirano, odprto študijo. V študiji so primerjali nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela v kombinaciji s karboplatinom, s paklitakselom na bazi topila v kombinaciji s karboplatinom kot zdravljenje prve izbire pri bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Več kot 99 % bolnikov je imelo telesno zmogljivost po ECOG (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ali 1. Bolnike s predhodno nevropatijo ≥ 2 . stopnje ali resnimi medicinskimi dejavniki tveganja v zvezi s katerim koli pomembnim organskim sistemom so izključili. Bolnikom (N = 521) so dajali nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela v obliki intravenske infuzije 30 minut v odmerku 100 mg/m^2 1., 8. in 15. dan vsakega 21-dnevnega cikla brez kakršne koli steroidne premedikacije in brez profilakse z granulocitne kolonije spodbujajočim faktorjem. Takoj po končanem dajanju nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela so bolnikom samo 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla dali karboplatin intravensko v odmerku $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$. Paklitaksel na bazi topila so bolnikom (N = 531) dali v odmerku 200 mg/m^2 v obliki intravenske infuzije, ki je tekla 3 ure, s standardno premedikacijo, takoj nato je sledil karboplatin intravensko v odmerku $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$. Vsako zdravilo so dali 1. dan vsakega

21-dnevnega cikla. V obeh skupinah študije so zdravila dajali do napredovanja bolezni ali nastanka nesprejemljive toksičnosti. Mediano število ciklov zdravljenja, ki so jih bolniki prejeli v obeh skupinah študije, je bilo 6.

Primarni cilj študije za dokaz učinkovitosti je bil stopnja celokupnega odziva, opredeljena kot odstotni delež bolnikov, ki so dosegli objektiven potrjen popoln odziv ali delen odziv na podlagi neodvisnega, centralnega, slepega radiološkega pregleda po smernicah RECIST (različica 1.0). Bolniki v skupini z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/karboplatinom so imeli značilno višjo stopnjo celokupnega odziva kot bolniki v kontrolni skupini: 33 % proti 25 %, $p = 0,005$ (preglednica 10). V skupini z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela/karboplatinom se je stopnja celokupnega odziva značilno razlikovala od kontrolne skupine pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom s ploščatocelično histologijo ($N = 450$, 41 % proti 24 %, $p < 0,001$), vendar se ta razlika ni prenesla v razliko v PFS ali OS. Razlike v ORR med zdravljenima skupinama pri bolnikih z neploščatocelično histologijo ni bilo ($N = 602$, 26 % proti 25 %, $p = 0,808$).

Preglednica 10: Stopnja celokupnega odziva v randomiziranem preskušanju pri nedrobnoceličnem pljučnem raku (populacija z namenom zdravljenja)

Parameter učinkovitosti	nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela (100 mg/m ² /teden) + karboplatin (N = 521)	paklitaksel na bazi topila (200 mg/m ² vsake 3 tedne) + karboplatin (N = 531)
Stopnja celokupnega odziva (neodvisen pregled)		
potrjen popoln ali delen celokupen odziv, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95 % IZ (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p_A/p_T (95,1 % IZ)	1,313 (1,082; 1,593)	
p-vrednost ^a	0,005	

IZ = interval zaupanja; $HR_{A/T}$ = razmerje tveganja za nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela/karboplatin proti paklitakselu na bazi topila/karboplatinu; p_A/p_T = razmerje odzivnosti nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela/karboplatina proti paklitakselu na bazi topila/karboplatinu.

^a p-vrednost temelji na testu hi-kvadrat.

Med obema skupinama zdravljenja ni bilo statistično značilne razlike v preživetju brez napredovanja bolezni (s slepim radiološkim pregledom) in celokupnim preživetjem. Opravili so analizo neinferiornosti za PFS in OS ob vnaprej določeni meji neinferiornosti 15 %. Kriterij neinferiornosti je bil izpolnjen tako za PFS kot za OS z zgornjo mejo 95-odstotnega intervala zaupanja za pridruženi razmerji tveganja, ki sta bili manjši od 1,176 (preglednica 11).

Preglednica 11: Analize neinferiornosti o preživetju brez napredovanja bolezni in celokupnem preživetju v randomiziranem preskušanju nedrobnoceličnega pljučnega raka (populacija z namenom zdravljenja)

Parameter učinkovitosti	nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela (100 mg/m ² /teden) + karboplatin (N = 521)	paklitaksel na bazi topila (200 mg/m ² vsake 3 tedne) + karboplatin (N = 531)
Preživetje brez napredovanja bolezni ^a (neodvisen pregled)		
smrt ali napredovanje bolezni, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (95 % IZ) (mesece)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{A/T} (95 % IZ)	0,949 (0,830; 1,086)	
Celokupno preživetje		
število smrti, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
mediana celokupnega preživetja (95 % IZ) (mesece)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{A/T} (95,1 % IZ)	0,922 (0,797; 1,066)	

IZ = interval zaupanja; HR_{A/T} = razmerje tveganja za nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela/karboplatin proti paklitakselu na bazi topila/karboplatinu; p_{A/P} = razmerje odzivnosti nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela/karboplatina proti paklitakselu na bazi topila/karboplatinu.

^a Na podlagi metodoloških ugotovitev EMA za končni cilj PFS, manjkajoča opazovanja ali uvedba poznejšega novega zdravljenja pri oceni niso bili uporabljeni.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila pri pediatričnih bolnikih še nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

Multicentrična, odprta študija ABI-007-PST-001 za ugotovitev odmerka faze I/II za ocenjevanje varnosti, prenašanja in predhodne učinkovitosti tedenskega odmerka nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela pri pediatričnih bolnikih s ponavljajočimi se ali neodzivnimi čvrstimi tumorji je vključevala 106 bolnikov, starih ≥ 6 mesecev in ≤ 24 let.

V študiji faze I, ki je vključevala skupno 64 bolnikov, starih od 6 mesecev in manj kot 18 let, je bil določen največji tolerančni odmerek (MTD), ki znaša 240 mg/m², in so ga dajali v obliki 30-minutne intravenske infuzije 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla.

V študijo faze II je bilo za ocenjevanje protitumorske aktivnosti na podlagi celokupne stopnje odziva (ORR) z uporabo dvostopenjske zasnove minimaks po Simonu vključenih 42 bolnikov s ponavljajočimi se ali neodzivnim Ewingovim sarkomom, nevroblastomom in rabdomiosarkomom, starih od 6 mesecev do 24 let. Od 42 bolnikov je bil 1 bolnik star < 2 leti, 27 jih je bilo starih med ≥ 2 in < 12 let, 12 med ≥ 12 in < 18 let, 2 odrasla bolnika pa sta bila stara med ≥ 18 in 24 let.

Mediano število ciklov zdravljenja, ki so jih prejeli bolniki pri največjem tolerančnem odmerku (MTD - Maximum Tolerated Dose), je bilo 2. Od 41 bolnikov, ki so bili primerni za ocenjevanje učinkovitosti na 1. stopnji, je bil pri 1 bolniku iz skupine bolnikov z rabdomiosarkomom (N = 14) potrjen delni odziv, ki se je končal s celokupno stopnjo odziva 7,1 % (95-odstotni IZ: 0,2; 33,9). Popolni odziv ali delni odziv ni bil potrjen pri skupini bolnikov z Ewingovim sarkomom (N = 13) ali skupini bolnikov z nevroblastomom (N = 14). Nobena skupina študije ni napredovala na 2. stopnjo zaradi neizpolnjevanja v protokolu opredeljene zahteve glede potrjenega odziva pri ≥ 2 bolnikih.

Mediana celokupnega preživetja, vključno z enoletnim obdobjem spremljanja, je bila 32,1 tedna (95 % IZ: 21,4; 72,9) v skupini z Ewingovim sarkomom, 32,0 tednov (95 % IZ: 12, ni ugotovljeno) v skupini z nevroblastomom in 19,6 tedna (95 % IZ: 4; 25,7) v skupini z rabdomiosarkomom.

Celokupni varnostni profil z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela pri pediatričnih bolnikih je bil skladen z znanim varnostnim profilom nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela pri odraslih (glejte poglavje 4.8). Ti rezultati kažejo, da nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela v monoterapiji nimajo pomembne klinične učinkovitosti ali koristnega učinka

za preživetje, ki bi utemeljevala nadaljnje razvijanje pri pediatrični populaciji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V kliničnih študijah je bila določena farmakokinetika celokupnega paklitaksela po 30- in 180-minutni infuziji nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela pri odmerkih od 80 do 375 mg/m². Izpostavljenost paklitakselu (AUC) je naraščala linearno od 2653 na 16 736 ng.h/ml, po odmerjanju od 80 do 300 mg/m².

V študiji z bolniki z napredovalimi čvrstimi tumorji so primerjali farmakokinetične lastnosti paklitaksela po intravenskem dajanju nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela v odmerku 260 mg/m² 30 minut in lastnosti po injiciranju paklitaksela na bazi topila 175 mg/m² tekom 3 ur. Na podlagi nerazdelčne farmakokinetične analize je bil plazemski očistek paklitaksela z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela večji (43 %) kot očistek po injiciranju paklitaksela na bazi topila, prav tako pa je bil večji tudi volumen porazdelitve (53 %). Razlik v terminalnih razpolovnih časih ni bilo.

V študiji s ponavljajočimi odmerki z 12 bolniki, ki so prejeli nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela intravensko v odmerku 260 mg/m², je bila variabilnost AUC med bolniki 19 % (razpon = 3,21 % - 37,70 %). Po več ponovitvah ciklov zdravljenja ni bilo podatka o kopičenju paklitaksela.

Porazdelitev

Po dajanju nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela bolnikom s čvrstimi tumorji se paklitaksel enakomerno porazdeli v krvne celice in plazmo ter je v veliki meri vezan na plazemske beljakovine (94 %).

Vezava paklitaksela na beljakovine po dajanju nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela je bila ocenjena z ultrafiltracijo v študiji intraindividualne primerjave bolnikov. Delež prostega paklitaksela je bil značilno višji pri nanodelcih humanega serumskega albumina in paklitaksela (6,2 %) kot pri paklitakselu na bazi topila (2,3 %). To je povzročilo značilno večjo izpostavljenost nevezanemu paklitakselu z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela v primerjavi s paklitakselom na bazi topila, čeprav je bila celotna izpostavljenost primerljiva. To je verjetno posledica dejstva, da paklitaksel v zdravilu, za razliko od paklitaksela na bazi topila, ni ujet v Cremophor EL micelle. Kot je navedeno v objavljeni literaturi, *in vitro* študije o vezavi na beljakovine humanega seruma (ob uporabi paklitaksela v koncentracijah, ki so segale od 0,1 do 50 µg/ml), kažejo, da prisotnost cimetidina, ranitidina, deksametazona ali difenhidramina ni vplivala na vezavo paklitaksela na beljakovine.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je celotni volumen porazdelitve približno 1741 l; velik volumen porazdelitve kaže na obsežno ekstravaskularno porazdelitev in/ali vezavo paklitaksela v tkivih.

Biotransformacija in izločanje

Kot je navedeno v objavljeni literaturi, *in vitro* študije z mikrosomi humanih jeter in rezin tkiva kažejo, da se paklitaksel večinoma metabolizira v 6 α -hidroksipaklitaksel in v dva manjša metabolita, in sicer, 3'-*p*-hidroksipaklitaksel in 6 α -3'-*p*-dihidroksipaklitaksel. Formacijo teh hidroksiliranih metabolitov katalizirajo izoenzimi CYP2C8, CYP3A4 ter oba CYP2C8 in CYP3A4.

Pri bolnikih z metastatskim rakom dojke je po 30 minutni infuziji nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela v odmerku 260 mg/m² povprečna vrednost kumulativnega izločanja nespremenjene učinkovine z urinom predstavljala 4 % celotnega danega odmerka z manj kot 1 % v obliki presnovkov 6 α -hidroksipaklitaksela in 3'-*p*-hidroksipaklitaksela, kar kaže na obsežen neledvični očistek. Paklitaksel se izloča večinoma s presnovo v jetrih in z izločanjem z žolčem.

V mejah kliničnih odmerkov od 80 do 300 mg/m² je povprečni plazemski očistek paklitaksela med 13 in 30 l/h/m², povprečni končni razpolovni čas pa je med 13 in 27 urami.

Okvara jeter

Učinek okvare jeter na populacijsko farmakokinetiko nanodelcev humanega serumskega albumina in paklitaksela so proučevali pri bolnikih z napredovalimi čvrstimi tumorji. V to analizo so bili vključeni bolniki z normalnim delovanjem jeter ($n = 130$) in s predobstoječo blago ($n = 8$), zmerno ($n = 7$) ali hudo ($n = 5$) okvaro jeter (po merilih delovne skupine za disfunkcijo organov Nacionalnega inštituta za raka (*NCI Organ Dysfunction Working Group*)). Rezultati kažejo, da blaga okvara jeter (celokupni bilirubin > 1 do $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko paklitaksela. Bolniki z zmerno (celokupni bilirubin $> 1,5$ do $\leq 3 \times \text{ULN}$) ali hudo (celokupni bilirubin > 3 do $\leq 5 \times \text{ULN}$) okvaro jeter imajo 22 % do 26 % zmanjšanje največje hitrosti izločanja paklitaksela in približno 20 % zvečanje povprečne AUC paklitaksela v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Okvara jeter ne vpliva na povprečno $C_{\max}$ paklitaksela. Poleg tega izločanje paklitaksela kaže obratno korelacijo s celokupnim bilirubinom in pozitivno korelacijo s serumskim albuminom.

Farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje kaže, da ni korelacije med delovanjem jeter (na katerega so sklepali iz izhodiščne koncentracije albumina ali koncentracije celokupnega bilirubina) in nevtropenijo po prilagoditvi na izpostavljenost nanodelcem humanega serumskega albumina in paklitaksela.

Pri bolnikih s celokupnim bilirubinom $> 5 \times \text{ULN}$ in pri bolnikih z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke farmakokinetični podatki niso na voljo (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

V analizo populacijske farmakokinetike so vključili bolnike z normalnim delovanjem ledvic ($n = 65$) in s predobstoječo blago ($n = 61$), zmerno ($n = 23$) ali hudo ($n = 1$) okvaro ledvic (po merilih osnutka smernic Ameriške agencije za hrano in zdravila (FDA) 2010). Blaga do zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 do $< 90 \text{ ml/min}$) ni klinično pomembno vplivala na največjo hitrost izločanja paklitaksela in sistemsko izpostavljenost paklitakselu (AUC in $C_{\max}$). Farmakokinetični podatki so nezadostni pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in niso na voljo pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic.

Starejši

V analizo populacijske farmakokinetike za nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela so bili vključeni bolniki, stari od 24 do 85 let. Analiza kaže, da starost ne vpliva značilno na največjo hitrost izločanja paklitaksela in sistemsko izpostavljenost paklitakselu (AUC in $C_{\max}$).

Farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje z uporabo podatkov od 125 bolnikov z napredovalimi čvrstimi tumorji kaže, da utegnejo biti bolniki, stari 65 let in več, dovzetnejši za nastanek nevtropenije v prvem ciklu zdravljenja, čeprav starost ne vpliva na izpostavljenost paklitakselu v plazmi.

Pediatrska populacija

V fazi I študije faze I/II pri bolnikih s ponavljajočimi se ali neodzivnimi čvrstimi tumorji je bila pri 64 bolnikih (starih od 2 do ≤ 18 let) določena farmakokinetika paklitaksela po 30-minutnem intravenskem dajanju zdravila pri odmerkih od 120 mg/m^2 do 270 mg/m^2 . Po povečanju odmerka s 120 mg/m^2 na 270 mg/m^2 je povprečna vrednost $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ paklitaksela znašala od 8867 do $14361 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$, $C_{\max}$ pa od 3488 do 8078 ng/ml .

Na odmere normalizirane vrednosti največje izpostavljenosti zdravilu so bile primerljive v proučevanem območju odmerkov, vendar pa so bile na odmere normalizirane celokupne vrednosti izpostavljenosti zdravilu primerljive zgolj v vrednostih od 120 mg/m^2 do 240 mg/m^2 , z nižjo, na odmere normalizirano AUC_{∞} pri ravni odmerka 270 mg/m^2 . Pri največjem tolerančnem odmerku v vrednosti 240 mg/m^2 je bil povprečni očistek $19,1 \text{ l/h}$, povprečni končni razpolovni čas pa $13,5 \text{ ur}$.

Pri otrocih in mladostnikih se je izpostavljenost paklitakselu povečala z zvečanjem odmerka, tedenska izpostavljenost zdravilu pa je bila večja kot pri odraslih bolnikih.

Drugi intrinzični dejavniki

Analize populacijske farmakokinetike za nanodelce humanega serumskega albumina in paklitaksela

kažejo, da spol, rasa (azijska proti beli) in vrsta čvrstih tumorjev nimajo klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost paklitakselu (AUC in C_{max}). Bolniki, ki so tehtali 50 kg, so imeli AUC paklitaksela približno 25 % manjšo kot tisti, ki so tehtali 75 kg. Klinični pomen teh ugotovitev je negotov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeni potencial paklitaksela ni bil preučevan. Z ozirom na objavljeno literaturo pa je paklitaksel potencialno kancerogen in genotoksičen v kliničnih odmerkih, glede na farmakodinamični mehanizem delovanja. Paklitaksel se je izkazal za klastogenega v *in vitro* (kromosomske spremembe v humanih limfocitih) in *in vivo* okolju (mikronukleusni test pri miših). Paklitaksel se je izkazal za genotoksičnega v *in vivo* okolju (mikronukleusni test pri miših), a ni kazal učinkov mutagenega delovanja v Ames testu ali pri preskušanju genetske mutacije na jajčnikih kitajskega hrčka (CHO/HGPRT).

Paklitaksel v odmerkih, manjših od terapevtskega odmerka pri ljudeh, so povezovali z nizko plodnostjo, kadar so ga dajali samcem in samicam podgan pred parjenjem in med njim, in fetalno toksičnostjo pri podganah. Študije na živalih z nanodelci humanega serumskega albumina in paklitaksela so pokazale ireverzibilne, toksične učinke na moške reproduktivne organe pri klinično pomembnih stopnjah izpostavljenosti.

Paklitaksel in/ali njegovi presnovki so se izločali v mleko doječih podgan. Po intravenskem dajanju radioaktivno označenega paklitaksela podganam na 9. in 10. dan po kotitvi so bile koncentracije radioaktivnosti v mleku večje kot v plazmi in so se zmanjševale hkrati s koncentracijami v plazmi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

raztopina humanega albumina (vsebuje natrijev kaprilat in N-acetil-L-triptofan).

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

3 leta

Stabilnost rekonstituirane disperzije v viali

Kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji sta dokazani za 24 ur pri 2 °C - 8 °C, v originalni ovojnini, zaščiteno pred svetlobo.

Stabilnost rekonstituirane disperzije v infuzijski vreči

Kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji sta dokazani za 24 ur pri 2 °C - 8 °C, in še 4 ure pri 25 °C, zaščiteno pred svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo po rekonstituciji in polnjenju infuzijskih vrečk uporabiti takoj, razen če način rekonstitucije in polnjenja infuzijskih vrečk izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo.

Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

V primeru shranjevanja v hladilniku in zaščiteno pred svetlobo je skupni čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila v viali in infuzijski vrečki 24 ur. Temu lahko sledijo še 4 ure shranjevanja v

infuzijski vrečki pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte vial

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na stabilnost zdravila ne vpliva niti zamrzovanje niti hlajenje. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Rekonstituirana disperzija

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50 ml viala (steklo tipa 1) z 20 mm zamaškom (bromobutilna guma) in 20 mm pokvročkom s snemljivo zaporko (aluminij), ki vsebuje 100 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

Pakiranje z eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju zdravila

Paklitaksel je citotoksično zdravilo proti raku. Tako kot pri drugih potencialno toksičnih spojinah je treba tudi z zdravilom Apexelsin previdno ravnati. Priporočljiva je uporaba rokavic, zaščitnih očal in zaščitne obleke. Če pride disperzija v stik s kožo, takoj sperite kožo in jo temeljito umijte z milom in vodo. Če pride v stik s sluznicami, le-te temeljito sperite z vodo. Zdravilo Apexelsin sme pripraviti in dajati le osebe, ki je ustrezno usposobljeno za rokovanje s citotoksičnimi zdravili. Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom Apexelsin.

Zaradi možnosti ekstravazacije se priporoča skrbno nadziranje mesta infundiranja zaradi možne infiltracije med dajanjem zdravila. Omejitev infundiranja zdravila Apexelsin na 30 minut, kot je navedeno v navodilih, zmanjša možnost z infuzijo povezanih reakcij.

Rekonstitucija in dajanje zdravila

Zdravilo Apexelsin se dobavlja kot sterilni liofiliziran prašek za rekonstitucijo pred uporabo. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml disperzije 5 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

S sterilno brizgo počasi injicirajte 20 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za infundiranje v vialo z zdravilom Apexelsin vsaj 1 minuto.

Raztopino usmerite proti notranji steni vial. Raztopine ne injicirajte neposredno na prašek, saj bi tako prišlo do penjenja.

Ko je dodajanje končano, naj viala stoji najmanj 5 minut, da se bo trdna snov primerno omočila. Nato vialo pazljivo in počasi sučite in/ali obračajte vsaj 2 minuti, dokler se ves prašek popolnoma ne redispergira. Izogibajte se nastanku pene. Če se pojavijo pena ali skupki, naj raztopina stoji vsaj 15 minut, dokler se pena ne posede.

Rekonstituirana disperzija mora biti mlečna in homogena brez vidnih oborin. Lahko se pojavi manjše usedanje rekonstituirane disperzije. Če pride do tvorbe oborin ali usedanja, vialo ponovno pazljivo obračajte navzgor in navzdol, da boste zagotovili popolno redispergiranje pred uporabo.

Preglejte disperzijo v viali glede vidnih delcev. Ne uporabite rekonstituirane disperzije, če v viali opazite vidne delce.

Izračunati je treba natančen celokupen volumen odmerka 5 mg/ml disperzije, ki ga potrebuje bolnik, nato pa ustrezno količino rekonstituiranega zdravila Apexelsin injicirati v prazno, sterilno intravensko vrečko polivinilkloridnega (PVC) ali ne-polivinilkloridnega tipa.

Uporaba medicinskih pripomočkov, ki kot mazivo vsebujejo silikonsko olje (tj. brizg in infuzijskih vrečk) za rekonstituiranje in dajanje zdravila Apexelsin, lahko povzroči nastajanje beljakovinskih vlaken. Da se boste izognili dajanju teh vlaken, dajajte zdravilo Apexelsin z infuzijskim sistemom, ki vključuje 15 µm filter. Uporaba 15 µm filtra odstrani vlakna in ne spremeni fizikalnih ali kemijskih lastnosti rekonstituiranega zdravila.

Uporaba filtrov s porami, manjšimi od 15 µm, lahko povzroči zamašitev filtra.

Ni nujno, da pri pripravi ali dajanju infuzij zdravila Apexelsin uporabljate specializirane vsebnike ali komplete za dajanje zdravila brez di(2-etilheksil)ftalata (DEHP).

Po dajanju zdravila je priporočljivo, da intravensko cevko splaknete z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, s čimer boste zagotovili, da bo bolnik prejel ves odmerek.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1835/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 24 julij 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Poljska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2. dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Apexelsin 5 mg/ml prašek za disperzijo za infundiranje
paklitaksel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml disperzije 5 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: raztopina humanega albumina (vsebuje natrijev kaprilat in N-acetil-L-triptofan).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za disperzijo za infundiranje

1 viala

100 mg/20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Zdravilo Apexelsin se sme zamenjati samo z drugimi formulacijami paklitaksela, ki so pripravljene kot nanodelci, vezani na albumin.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Neodprte vial: vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1835/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

<Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.>

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

Viala

1. IME ZDRAVILA

Apexelsin 5 mg/ml prašek za disperzijo za infundiranje
paklitaksel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml disperzije 5 mg paklitaksela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: raztopina humanega albumina (vsebuje natrijev kaprilat in N-acetil-L-triptofan).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za disperzijo za infundiranje

1 viala

100 mg/20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

i.v.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravila Apexelsin se ne sme zamenjati z drugimi formulacijami paklitaksela.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Neodprte vialo: Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1835/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Apexelsin 5 mg/ml prašek za disperzijo za infundiranje paklitaksel

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Apexelsin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Apexelsin
3. Kako boste prejeli zdravilo Apexelsin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Apexelsin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Apexelsin in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Apexelsin

Zdravilo Apexelsin vsebuje učinkovino paklitaksel, pritrjeno na humano beljakovino albumin, v obliki drobnih delcev, znanih kot nanodelci. Paklitaksel sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo taksani in se uporabljajo za zdravljenje raka.

- Paklitaksel je del zdravila, ki vpliva na raka. Deluje tako, da prepreči rakavim celicam, da bi se delile – to pomeni, da odmrejo.
- Albumin je del zdravila, ki pomaga paklitakselu, da se raztopi v krvi in prehaja skozi stene krvnih žil v tumor. To pomeni, da niso potrebne druge kemijske snovi, ki lahko povzročajo neželene učinke, ki so lahko smrtno nevarni. Taki neželeni učinki se pri zdravilu Apexelsin pojavljajo mnogo redkeje.

Za kaj se zdravilo Apexelsin uporablja

Zdravilo Apexelsin se uporablja za zdravljenje naslednjih vrst raka:

- **Rak dojk**
 - Rak dojk, ki se je razširil v druge dele telesa (to se imenuje »metastatski« rak dojk).
 - Zdravilo Apexelsin se uporablja pri metastatskem raku dojk, kadar je bila uporabljena vsaj ena drugačna oblika zdravljenja, ki pa ni bila uspešna; zdravljenje z drugimi zdravili, ki vsebujejo skupino zdravil, imenovano "antraciklini", pa za vas ni primerno.
 - Pri ljudeh z metastatskim rakom dojk, ki so po neuspehu drugačne oblike zdravljenja prejeli paklitaksel, vezan na humano beljakovino, imenovano albumin, je pogosteje prišlo do zmanjšanja velikosti tumorja, živeli pa so dlje kot bolniki, ki so uporabljali alternativno obliko zdravljenja.
- **Rak trebušne slinavke**
 - Če imate metastatskega raka trebušne slinavke (pankreas), se zdravilo Apexelsin uporablja skupaj z zdravilom, ki se imenuje gemcitabin. Ljudje z metastatskim rakom trebušne slinavke (rak trebušne slinavke, ki se je razširil v druge dele telesa), ki so v kliničnem preskušanju prejeli zdravilo paklitaksel, vezan na humano beljakovino, imenovano albumin, skupaj z gemcitabinom, so živeli dlje kot ljudje, ki so prejeli samo gemcitabin.

- **Pljučni rak**
 - Zdravilo Apexelsin se uporablja tudi skupaj z zdravilom, ki se imenuje karboplatin, če imate najpogostejšo vrsto pljučnega raka, imenovano “nedrobnocelični pljučni rak”.
 - Zdravilo Apexelsin se uporablja pri nedrobnoceličnem pljučnem raku, kadar operacija ali obsevanje nista primerna za zdravljenje bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Apexelsin

Ne uporabljajte zdravila Apexelsin

- če ste alergični na paklitaksel ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če dojite,
- če imate nizko število belih krvnih celic (izhodiščno število nevtrofilcev manj kot 1500 celic/mm³ - o tem se boste pogovorili z zdravnikom).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila Apexelsin se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro

- če imate zmanjšano delovanje ledvic;
- če imate hude težave z jetri;
- če imate težave s srcem.

Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro, če se vam pojavijo katere koli od spodaj navedenih težav, medtem ko vas zdravijo z zdravilom Apexelsin. Zdravnik se bo morda odločil končati zdravljenje ali zmanjšati odmerke:

- če se pojavijo kakšne nenormalne modrice, krvavitev ali znaki okužbe, na primer vneto žrelo ali zvišana telesna temperatura;
- če začutite odrevenelost, mravljinčenje, zbadanje, občutljivost za dotik ali šibkost mišic;
- če se pojavijo težave z dihanjem, kot sta zasoplost ali suh kašelj.

Otroci in mladostniki

To zdravilo je namenjeno zgolj odraslim in se ga ne sme dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Apexelsin

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zeliščnimi pripravki. Zdravilo Apexelsin lahko namreč vpliva na način delovanja drugih zdravil. Tudi druga zdravila lahko vplivajo na način delovanja zdravila Apexelsin.

Bodite pozorni in se posvetujte s svojim zdravnikom, če jemljete zdravilo Apexelsin skupaj s katerimi od naslednjih zdravil:

- zdravila za zdravljenje okužb (kot so antibiotiki, kot so eritromicin, rifampicin itd.; posvetujte se s svojim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, če niste prepričani, ali je zdravilo, ki ga jemljete, antibiotik), in tudi zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (kot je ketokonazol)
- zdravila, ki se uporabljajo za stabilizacijo razpoloženja, imenovani tudi antidepresivi (kot je fluoksetin)
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje epileptičnih napadov (epilepsije) (kot sta karbamazepin, fenitoin)
- zdravila, ki pomagajo znižati raven lipidov v krvi (kot je gemfibrozil)
- zdravila, ki se uporabljajo za zgago ali razjede v želodcu (kot je cimetidin)
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV in aidsa (kot so ritonavir, sakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- zdravilo, ki se imenuje klopidoogrel in se uporablja za preprečevanje krvnih strdkov.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Paklitaksel lahko povzroči hude prirojene okvare, zato ga nosečnice ne smejo prejemati. Zdravnik bo poskrbel, da boste pred začetkom zdravljenja z zdravilom Apexelsin opravili test nosečnosti.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Apexelsin in še vsaj 6 mesecev po njem.

Med prejemanjem tega zdravila ne smete dojeti, saj ni znano, ali učinkovina paklitaksel prehaja v materino mleko.

Moškim bolnikom se svetuje uporaba učinkovite kontracepcije in odsvetuje spočetje otroka med in še vsaj 3 mesece po zdravljenju. Posvetujejo naj se o shranitvi semenske tekočine pred začetkom zdravljenja zaradi možne ireverzibilne neplodnosti kot posledice zdravljenja s tem zdravilom.

Pred prejemanjem zdravila se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po uporabi tega zdravila so lahko nekateri ljudje utrujeni ali omotični. Če se to pojavi pri vas, ne vozite ali uporabljajte orodja ali strojev.

Če jemljete druga zdravila v okviru zdravljenja, se z zdravnikom posvetujte o upravljanju vozil in strojev.

Zdravilo Apexelsin vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako boste prejeli zdravilo Apexelsin

To zdravilo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v veno, z intravensko kanilo.

Odmerek, ki ga prejmete, je določen glede na vašo telesno površino in izvide krvnih preiskav.

- Običajni odmerek pri raku dojke je 260 mg/m² telesne površine. Infuzija traja 30 minut.
- Običajni odmerek pri napredovalem raku trebušne slinavke je 125 mg/m² telesne površine. Infuzija traja 30 minut.
- Običajni odmerek pri nedrobnoceličnem pljučnem raku je 100 mg/m² telesne površine. Infuzija traja 30 minut.

Kako pogosto bom prejemal zdravilo Apexelsin?

- Pri metastatskem raku dojke se zdravilo Apexelsin navadno daje enkrat na tri tedne (1. dan 21- dnevnega cikla).
- Pri napredovalem raku trebušne slinavke se zdravilo Apexelsin daje 1., 8. in 15. dan vsakega 28- dnevnega cikla zdravljenja, skupaj z gemcitabinom, ki se daje takoj za zdravilom Apexelsin.
- Za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka se zdravilo Apexelsin daje enkrat na teden (tj. 1., 8. in 15. dan 21-dnevnega cikla), skupaj s karboplatinom, ki se daje enkrat na tri tedne (tj. samo 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla) takoj za danim odmerkom zdravila Apexelsin.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- izpadanje las (Pri večini primerov izpadanja las je do tega prišlo manj kot en mesec po začetku zdravljenja s paklitakselom. Kadar pride do tega, je pri večini bolnikov izpadanje las izrazito (več kot 50 %))
- izpuščaj

- nenormalno znižanje števila določenih vrst belih krvnih celic (nevtrofilcev, limfocitov ali levkocitov) v krvi
- pomanjkanje rdečih krvnih celic
- znižanje števila trombocitov v krvi
- učinki na periferno živčevje (bolečine, odrevenelost, mravljinčenje ali izguba občutkov)
- bolečine v sklepu ali sklepih
- bolečine v mišicah
- slabost, driska, zaprtje, razjede v ustih, izguba apetita
- bruhanje
- šibkost in utrujenost, zvišana telesna temperatura
- dehidracija, motnje okusa, zmanjšanje telesne mase
- znižana koncentracija kalija v krvi
- depresivnost, težave s spanjem
- glavobol
- mrzlica
- težave pri dihanju
- omotičnost
- otekanje sluznic in mehkih tkiv
- zvišani testi jetrne funkcije
- bolečine v udih
- kašelj
- bolečine v trebuhu
- krvavitve iz nosu

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- srbenje, suha koža, bolezninohtov
- okužba, vročica z znižanim številom ene vrste belih krvnih celic (nevtrofilcev) v krvi, zardevanje, glivična okužba v ustih (kandidoza), huda okužba krvi, ki jo lahko povzroči zmanjšanje števila belih krvnih celic
- zmanjšanje števila vseh krvnih celic
- bolečine v prsih ali žrelu
- prebavne motnje, nelagodje v trebuhu
- zamašen nos
- bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh
- zmanjšana mišična koordinacija ali težave pri branju, zvečano ali zmanjšano solzenje, izguba trepalnic
- spremembe srčnega utripa ali ritma, popušcanje srca
- znižan ali zvišan krvni tlak
- rdečina ali oteklina na mestu, kjer je bila zapičena injekcijska igla
- občutek tesnobe (anksioznost)
- okužba pljuč
- okužba sečil
- zapora črevesa, vnetje debelega črevesa, vnetje žolčevoda
- akutna odpoved ledvic
- zvišan bilirubin v krvi
- izkašljevanje krvi
- suha usta, oteženo požiranje
- šibkost mišic
- zamegljen vid

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- zvečana telesna masa, povišana laktat dehidrogenaza v krvi, zmanjšana funkcija ledvic, povišan krvni sladkor, povišana vrednost fosforja v krvi
- zmanjšani ali odsotni refleksi, nehoteno gibanje, bolečine vzdolž živca, omedlevica, omotičnost

- v stoječem položaju, tresenje, ohromelost obraznega živca
- draženje oči, očesna bolečina, rdečina v očeh, srbenje oči, dvojni vid, poslabšanje vida, prikazovanje utripajočih luči, zamegljen vid zaradi otekanja mrežnice (cistoidni makularni edem)
- bolečine v ušesih, zvonjenje v ušesih
- produktiven kašelj, zasoplost ob hoji in vzpenjanju po stopnicah, izcedek iz nosu, suhost v nosu, plitvejši zvok dihanja, voda v pljučih, izguba glasu, krvni strdek v pljučih, suho žrelo
- vetrovi, trebušni krči, bolečine ali razjede na dlesnih, krvavenje iz danke
- boleče uriniranje, pogosto uriniranje, kri v urinu, nezmožnost zadrževanja urina
- bolečine nohtov, neugoden občutek nohtov, izguba nohtov, koprivnica, kožna bolečina, pordela koža zaradi sončne svetlobe, razbarvanje kože, povečano znojenje, nočno znojenje, bela območja na koži, razjede kože, otekanje obraza
- znižana raven fosforja v krvi, zadrževanje tekočine, znižana raven albumina v krvi, povečana žeja, znižana raven kalcija v krvi, znižana raven krvnega sladkorja, znižana raven natrija v krvi
- bolečine in otekline v nosu, okužba kože, okužba zaradi katetra
- modrice
- bolečina na mestu tumorja, odmrtje tumorja
- znižan krvni tlak v stoječem položaju, mrazenje v dlaneh in stopalih
- težave s hojo, otekanje
- alergijska reakcija
- zmanjšano delovanje jeter, povečanje jeter
- bolečine v prsih
- nemirnost
- majhne krvavitve v koži zaradi krvnih strdkov
- razpadanje rdečih krvnih celic skupaj z akutno odpovedjo ledvic

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- kožna reakcija na drugo zdravilo ali vnetje pljuč zaradi obsevanja
- krvni strdek
- zelo počasen utrip, srčna kap
- iztekanje zdravila zunaj vene
- motnja električnega prevodnega sistema srca (atrioventrikularni blok)

Zelo redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov

- hudo vnetje/izbruh izpuščajev na koži in sluznici (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- otrdela/odebeljena koža (sklerodermija)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Apexelsin

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vial: Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvi rekonstituciji morate disperzijo uporabiti takoj. Če je ne uporabite takoj, jo lahko shranite v

hladilniku (2 °C - 8 °C) do 24 ur, če je v viali in zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirana disperzija za intravensko dajanje z intravensko kanilo se lahko shranjuje v hladilniku (2 °C - 8 °C) do 24 ur zaščitena pred svetlobo.

V primeru shranjevanja v hladilniku in zaščiteno pred svetlobo je skupni čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila v viali in infuzijski vrečki 24 ur. Temu lahko sledijo še 4 ure shranjevanja v infuzijski vrečki pri temperaturi do 25 °C.

Vaš zdravnik ali farmacevt je odgovoren za pravilno odstranitev neuporabljenega zdravila Apexelsin.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Apexelsin

- Učinkovina je paklitaksel.
Ena viala vsebuje 100 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml disperzije 5 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.
- Druga sestavina zdravila je raztopina humanega albumina (ki vsebuje natrijev kaprilat in N-acetil-L- triptofan), glejte poglavje 2 "Zdravilo Apexelsin vsebuje natrij".

Izgled zdravila Apexelsin in vsebina pakiranja

Zdravilo Apexelsin je bela do rumena liofilizirana pogača ali prašek za disperzijo za infundiranje. Zdravilo Apexelsin je na voljo v stekleni viali, ki vsebuje 100 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

Eno pakiranje vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Poljska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo, ravnanje in odstranjevanje

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju zdravila

Paklitaksel je citotoksično zdravilo proti raku. Tako kot pri drugih potencialno toksičnih spojinah je treba tudi z zdravilom Apexelsin ravnati previdno. Nositi morate zaščitne rokavice, zaščitna očala in zaščitna oblačila. Če disperzija zdravila Apexelsin pride v stik s kožo, takoj sperite kožo in jo temeljito umijte z milom in vodo. Če zdravilo Apexelsin pride v stik s sluznico, jo takoj temeljito sperite z vodo. Zdravilo Apexelsin sme pripraviti in dajati le osebje, ki je ustrezno usposobljeno za rokovanje s citotoksiki. Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom Apexelsin.

Zaradi možnosti ektravazacije se priporoča skrbno nadziranje mesta infundiranja zaradi možne infiltracije med dajanjem zdravila. Omejitev infundiranja zdravila Apexelsin na 30 minut, kot je navedeno v navodilih, zmanjša možnost z infuzijo povezanih reakcij.

Rekonstitucija in dajanje zdravila

Zdravilo Apexelsin se jemlje pod nadzorom ustrezno usposobljenega onkologa v enoti, ki je specializirana za uporabo citotoksičnih snovi.

Zdravilo Apexelsin se dobavlja kot sterilen liofiliziran prašek za rekonstitucijo pred uporabo. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml disperzije 5 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce. Rekonstituirano disperzijo zdravila Apexelsin dajajte intravensko z infuzijskim sistemom, ki vključuje 15 µm filter.

S sterilno brizgo počasi injicirajte 20 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za infundiranje v 100 mg vialo z zdravilom Apexelsin najmanj 1 minuto.

Raztopino usmerite proti notranji steni viala. Raztopine ne injicirajte neposredno na prašek, saj bi tako prišlo do penjenja.

Ko je dodajanje končano, naj viala stoji najmanj 5 minut, da se bo trdna snov primerno omočila. Nato vialo pazljivo in počasi sučite in/ali obračajte vsaj 2 minuti, dokler se ves prašek popolnoma ne redispergira. Izogibajte se nastanku pene. Če se pojavijo pena ali skupki, naj disperzija stoji vsaj 15 minut, dokler se pena ne posede.

Rekonstituirana disperzija mora biti mlečna in homogena brez vidnih oborin. Lahko se pojavi manjše usedanje rekonstituirane disperzije. Če pride do tvorbe oborin ali usedanja, vialo ponovno pazljivo obračajte navzgor in navzdol, da boste zagotovili popolno redispergiranje pred uporabo.

Preglejte disperzijo v viali glede vidnih delcev. Ne uporabite rekonstituirane disperzije, če v viali opazite vidne delce.

Izračunati je treba natančen celokupni volumen odmerka 5 mg/ml disperzije, ki ga potrebuje bolnik, nato pa ustrezno količino rekonstituiranega zdravila Apexelsin injicirati v prazno, sterilno intravensko vrečko polivinilkloridnega (PVC) ali ne-polivinilkloridnega tipa.

Uporaba medicinskih pripomočkov, ki kot mazivo vsebujejo silikonsko olje (tj. brizge in infuzijske vrečke) za rekonstituiranje in dajanje zdravila Apexelsin, lahko povzroči nastajanje beljakovinskih vlaken. Da se boste izognili dajanju teh vlaken, dajajte zdravilo Apexelsin z infuzijskim sistemom, ki vključuje 15 µm filter. Uporaba 15 µm filtra odstrani vlakna in ne spremeni fizikalnih ali kemijskih lastnosti rekonstituiranega zdravila.

Uporaba filtrov s porami, manjšimi od 15 µm, lahko povzroči zamašitev filtra.

Ni nujno, da pri pripravi ali dajanju infuzij zdravila Apexelsin uporabljate specializirane vsebnike ali komplete za dajanje zdravila brez DEHP.

Po dajanju zdravila je priporočljivo, da intravensko cevko splaknete z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, s čimer boste zagotovili, da bo bolnik prejel ves odmerek.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Stabilnost

Neodprte vialne zdravila Apexelsin so stabilne do datuma, ki je naveden na ovojnini, če vialo shranjujete v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na stabilnost zdravila ne vpliva niti zamrzovanje niti hlajenje. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Stabilnost rekonstituirane disperzije v viali

Kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji sta dokazani za 24 ur pri 2 °C - 8 °C, v originalni ovojnini, zaščiteno pred svetlobo.

Stabilnost rekonstituirane disperzije v infuzijski vreči

Kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji sta dokazani za 24 ur pri 2 °C - 8 °C, in še 4 ure pri 25 °C, zaščiteno pred svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo po rekonstituciji in polnjenju infuzijskih vrečk uporabiti takoj, razen če način rekonstitucije in polnjenja infuzijskih vrečk izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo.

Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja in pogoje med uporabo odgovoren uporabnik.

V primeru shranjevanja v hladilniku in zaščiteno pred svetlobo je skupni čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila v viali in infuzijski vrečki 24 ur. Temu lahko sledijo še 4 ure shranjevanja v infuzijski vrečki pri temperaturi do 25 °C.