

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arxelsin 5 mg/ml прах за инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 100 mg паклитаксел (paclitaxel), свързан с албумин, под формата на наночастици.

След реконституиране един ml от дисперсията съдържа 5 mg паклитаксел, свързан с албумин, под формата на наночастици.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Праха за инфузионна дисперсия

Приготвената дисперсия има рН 6,0-7,5 и осмолалитет 300-360 mOsm/kg.

Продуктът представлява бяла до жълта лиофилизирана компактна маса или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Arxelsin като монотерапия е показан за лечение на метастатичен карцином на гърдата при възрастни пациенти, при които има неуспех от първа линия на лечение на метастатично заболяване и за които не е показано стандартното лечение, включващо антрациклин (вж. точка 4.4).

Arxelsin в комбинация с гемцитабин е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастатичен аденокарцином на панкреаса.

Arxelsin в комбинация с карбоплатин е показан като първа линия на лечение на недребноклетъчен карцином на белия дроб при възрастни пациенти, които не са кандидати за потенциално куративна хирургия и/или лъчетерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Arxelsin трябва да се прилага само под наблюдението на квалифициран онколог в отделения, специализирани в приложението на цитотоксични средства. Не трябва да се заменя за или с други лекарствени форми на паклитаксел.

Дозировка

Карцином на гърдата

Препоръчителната доза Arxelsin е 260 mg/m², прилагана интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици.

Адаптиране на дозата по време на лечение на карцином на гърдата

Дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите < 500 клетки/mm³ за седмица или повече) или тежка сензорна невропатия по време на лечение с Arxelsin трябва да бъде намалена до 220 mg/m² при следващите курсове. При повторен случай на тежка неутропения

или тежка сензорна невропатия, дозата трябва да бъде допълнително намалена до 180 mg/m². Apexelsin не трябва да се прилага докато броят на неутрофилите не се възстанови до > 1 500 клетки/mm³. В случай на сензорна невропатия 3-та степен, лечението трябва да бъде преустановено до отзвучаване на симптомите до 1-ва или 2-ра степен, след което дозата трябва да бъде намалена в следващите курсове.

Аденокарцином на панкреаса

Препоръчителната доза Apexelsin в комбинация с гемцитабин е 125 mg/m², приложена интравенозно в продължение на 30 минути в ден 1, 8 и 15 от всеки 28-дневен цикъл. Препоръчителна доза за едновременно приложение на гемцитабин е 1 000 mg/m², приложена интравенозно в продължение на 30 минути веднага след завършване на приложението на Apexelsin в ден 1, 8 и 15 от всеки 28-дневен цикъл.

Адаптиране на дозата по време на лечение на аденокарцином на панкреаса

Таблица 1: Дозови нива за намаляване на дозата за пациенти с аденокарцином на панкреаса

Дозово ниво	Доза Apexelsin (mg/m ²)	Доза гемцитабин (mg/m ²)
Пълна доза	125	1 000
1 ^{во} дозово ниво за намаляване	100	800
2 ^{ро} дозово ниво за намаляване	75	600
Ако се налага допълнително намаляване на дозата	Преустановете лечението	Преустановете лечението

Таблица 2: Промяна на дозите при неутропения и/или тромбоцитопения в началото на цикъла или в продължение на един цикъл за пациенти с аденокарцином на панкреаса

Ден от цикъла	АБН (клетки/mm ³)		Брой тромбоцити (клетки/mm ³)	Доза Apexelsin	Доза гемцитабин
Ден 1	< 1 500	ИЛИ	< 100 000	Отложете приложението на дозите до възстановяване	
Ден 8	≥ 500 но < 1 000	ИЛИ	≥ 50 000 но < 75 000	Намалете дозите с 1 дозово ниво	
	< 500	ИЛИ	< 50 000	Временно спрете приложението на дозите	
Ден 15: Ако дозите за ден 8 са дадени без промяна:					
Ден 15	≥ 500 но < 1 000	ИЛИ	≥ 50 000 но < 75 000	Лекувайте с дозовото ниво за ден 8, последвано от растежни фактори за БКК ИЛИ Намалете дозите с 1 дозово ниво от дозите за ден 8	
	< 500	ИЛИ	< 50 000	Временно спрете приложението на дозите	
Ден 15: Ако дозите за ден 8 са намалени:					
Ден 15	≥ 1 000	И	≥ 75 000	Върнете се към дозовите нива за ден 1, последвано от растежни фактори за БКК ИЛИ Лекувайте със същите дози като за ден 8	
	≥ 500 но < 1 000	ИЛИ	≥ 50 000 но < 75 000	Лекувайте с дозовите нива за ден 8, последвано от растежни фактори за БКК ИЛИ Намалете дозите с 1 дозово ниво от дозите за ден 8	

	< 500	ИЛИ	< 50 000	Временно спрете приложението на дозите
Ден 15: Ако дозите за ден 8 са били временно спрени:				
Ден 15	≥ 1 000	И	≥ 75 000	Върнете се към дозовите нива за ден 1, последвано от растежни фактори за БКК ИЛИ Намалете дозите с 1 дозово ниво от дозите за ден 1
	≥ 500 но < 1 000	ИЛИ	≥ 50 000 но < 75 000	Намалете с 1 дозово ниво, последвано от растежни фактори за БКК ИЛИ Намалете дозите с 2 дозови нива от дозите за ден 1
	< 500	ИЛИ	< 50 000	Временно спрете приложението на дозите

Съкращения: АБН = абсолютен брой неутрофили (*ANC = Absolute Neutrophil Count*); БКК = бели кръвни клетки (*WBC = white blood cell*)

Таблица 3: Промяна на дозите при други нежелани лекарствени реакции при пациенти с аденокарцином на панкреаса

Нежелана лекарствена реакция (НЛР)	Доза Арехелсин	Доза гемцитабин
Фебрилна неутропения: 3-та или 4-та степен	Временно спрете приложението на дозите, докато треската премине и АБН ≥ 1 500; възобновете лечението на следващото по-ниско дозово ниво ^a	
Периферна невропатия: 3-та или 4-та степен	Временно спрете приложението на дозата до постигане на подобрение ≤ 1-ва степен; възобновете лечението на следващото по-ниско дозово ниво ^a	Лекувайте със същата доза
Кожна токсичност: 2-ра или 3-та степен	Намалете до следващото по-ниско дозово ниво ^a ; преустановете лечението, ако НЛР персистира	
Стомашно-чревна токсичност: 3-та степен мукозит или диария	Временно спрете приложението на дозите до постигане на подобрение ≤ 1-ва степен; възобновете лечението на следващото по-ниско дозово ниво ^a	

^aВижте Таблица 1 за дозовите нива за намаляване на дозата

Недребноклетъчен карцином на белия дроб:

Препоръчителната доза Арехелсин е 100 mg/m², прилаган под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути в ден 1, 8 и 15 от всеки 21-дневен цикъл. Препоръчителната доза карбоплатин е AUC = 6 mg•min/ml в ден 1 от всеки 21-дневен цикъл, веднага след завършване на приложението на Арехелсин.

Адаптиране на дозата по време на лечението на недребноклетъчен карцином на белия дроб:

Арехелсин не трябва да се прилага в ден 1 от даден цикъл, докато абсолютният брой неутрофили (АБН) не достигне ≥ 1 500 клетки/mm³, а броят на тромбоцитите не достигне ≥ 100 000 клетки/mm³. За всяка последваща седмична доза Арехелсин пациентите трябва да имат АБН ≥ 500 клетки/mm³ и тромбоцити > 50 000 клетки/mm³ или приложението трябва временно да се спре до възстановяване на съответния брой. Когато броят се възстанови, подновете дозата на следващата седмица в съответствие с критериите от Таблица 4. Намалете последващата доза,

само ако са изпълнени критериите от Таблица 4.

Таблица 4: Намаляване на дозата при хематологична токсичност при пациентите с недребноклетъчен карцином на белия дроб

Хематологична токсичност	Възникване	Доза Apexelsin (mg/m ²) ¹	Доза карбоплатин (AUC mg•min/ml) ¹
Надир на АБН < 500/mm ³ при неутропенична треска > 38 °C ИЛИ Отлагане на следващия цикъл поради персистираща неутропения ² (надир на АБН < 1 500/mm ³) ИЛИ Надир на АБН < 500/mm ³ за > 1 седмица	Първо	75	4,5
	Второ	50	3,0
	Трето	Преустановете лечението	
Надир на тромбоцитите < 50 000/mm ³	Първо	75	4,5
	Второ	Преустановете лечението	

¹В ден 1 от 21-дневния цикъл намалете дозата Apexelsin и карбоплатин едновременно. В дни 8 или 15 от 21-дневния цикъл намалете дозата Apexelsin; намалете дозата карбоплатин в следващия цикъл.

²Максимум 7 дни след определената по график доза за ден 1 от следващия цикъл.

При кожна токсичност 2-ра или 3-та степен, диария 3-та степен или мукозит 3-та степен прекъснете лечението, докато токсичността се подобри до ≤ 1-ва степен, след което възобновете лечението в съответствие с насоките от Таблица 5. При периферна невропатия ≥ 3-та степен преустановете лечението, докато симптомите отзвучат до ≤ 1-ва степен. Лечението може да бъде възобновено при следващото по-ниско дозово ниво в следващите цикли в съответствие с насоките от Таблица 5. При всякаква друга нехематологична токсичност 3-та или 4-та степен прекъснете лечението, докато токсичността се подобри до ≤ 2-ра степен, след което възобновете лечението в съответствие с насоките от Таблица 5.

Таблица 5: Намаляване на дозата при нехематологична токсичност при пациентите с недребноклетъчен карцином на белия дроб

Нехематологична токсичност	Възникване	Доза Apexelsin (mg/m ²) ¹	Доза карбоплатин (AUC mg•min/mL) ¹
Кожна токсичност 2-ра или 3-та степен Диария 3-та степен Мукозит 3-та степен Периферна невропатия ≥ 3-та степен Всякаква друга нехематологична токсичност 3-та или 4-та степен	Първо	75	4,5
	Второ	50	3,0
	Трето	Преустановете лечението	
Кожна токсичност, диария или мукозит 4-та степен	Първо	Преустановете лечението	

¹В ден 1 от 21-дневния цикъл намалете дозата Apexelsin и карбоплатин едновременно. В дни 8 или 15 от 21-дневния цикъл намалете дозата Apexelsin; намалете дозата карбоплатин в следващия цикъл.

Специални популации

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин > 1 до ≤ 1,5 x горната граница на нормата (ГГН) и аспартат аминотрансфераза [AST] ≤ 10 x ГГН), не се изискват корекции на дозата, независимо от показанияето. Лекувайте със същите дози, както пациентите с нормална чернодробна функция.

При пациенти с метастатичен карцином на гърдата и пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб с умерено до тежко чернодробно увреждане (общ билирубин > 1,5 до ≤ 5 x ГГН и AST ≤ 10 x ГГН) се препоръчва да се намали дозата с 20%. Намалената доза може да бъде

увеличена постепенно до дозата за пациенти с нормална чернодробна функция, ако пациентът понася лечението за поне два цикъла (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с метастатичен аденокарцином на панкреаса, които имат умерено до тежко чернодробно увреждане, няма достатъчно данни, които да позволят препоръчване на дозировка (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с общ билирубин > 5 x ГГН или AST > 10 x ГГН, няма достатъчно данни, които да позволят препоръчване на дозировка, независимо от показанието (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се изисква коригиране на началната доза Apexelsin за пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс ≥ 30 до < 90 ml/min). Няма достатъчно данни за препоръчване на промяна на дозата на Apexelsin при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (изчислен креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

За пациенти на 65 години и по-възрастни не се препоръчва допълнително намаляване на дозата, различно от това за всички пациенти.

От 229-те пациенти в рандомизираното проучване, които са получили наночастици с човешки серумен паклитакселов албумин човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици като монотерапия за карцином на гърдата, 13% са на 65 години и по-възрастни, а $< 2\%$ са на 75 и повече години. Токсичните ефекти не са имали значително по-висока честота при пациенти на най-малко 65-годишна възраст, получили човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици. Но един последващ анализ при 981 пациенти, получаващи монотерапия с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици за метастатичен карцином на гърдата, от които 15% на ≥ 65 годишна възраст и 2% на ≥ 75 годишна възраст, показва по-висока честота на епистаксис, диария, дехидратация, умора и периферен едем при пациенти на ≥ 65 години.

От всичките 421 пациенти с аденокарцином на панкреаса в рандомизираното проучване, които получават човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с гемцитабин, 41% са на 65 години и по-възрастни, а 10% са на 75 години и по-възрастни. При пациентите на възраст 75 години и по-възрастни, получавали човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици и гемцитабин, има по-голяма честота на сериозни нежелани реакции и нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението (вж. точка 4.4). Пациенти с аденокарцином на панкреаса на възраст 75 години и по-възрастни трябва да бъдат внимателно оценени преди да се обмисли лечение (вж. точка 4.4).

От всичките 514 пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб в рандомизираното проучване, които получават човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с карбоплатин, 31% са на 65 години или по-възрастни, а 3,5% са на 75 години или по-възрастни. Случаите на миелосупресия, случаите на периферна невропатия и артралгия са по-чести при пациентите на 65 години или по-възрастни в сравнение с пациентите под 65-годишна възраст. Съществува ограничен опит от употребата на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици /карбоплатин при пациенти на 75 години или по-възрастни.

Фармакокинетичното/фармакодинамично моделиране с използване на данни от 125 пациенти с напреднали солидни тумори показва, че пациентите на ≥ 65 годишна възраст може би са по-податливи на развитие на неутропения в рамките на първия лечебен цикъл.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици при деца и юноши на възраст 0 до под 18 години все още не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени. Няма съответна употреба на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в педиатричната популация за показанието метастатичен карцином на гърдата или аденокарцином на панкреаса или недребноклетъчен карцином на белия дроб.

Начин на приложение

Арехелсин е за интравенозно приложение. Реконституираната дисперсия Арехелсин трябва да се прилага интравенозно, като използвате набор за инфузия, включващ 15 µm филтър. След приложението се препоръчва интравенозната система да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се гарантира приложението на пълната доза.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

Пациенти с изходен брой на неутрофилите < 1500 клетки/mm³.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Арехелсин е лекарствена форма на паклитаксел, която представлява паклитаксел, свързан с албумин, под формата на наночастици и може да има съществено различни фармакологични свойства в сравнение с други лекарствени форми на паклитаксел (вж. точки 5.1 и 5.2). Не трябва да замества или да се замества с други лекарствени форми на паклитаксел.

Свръхчувствителност

Съобщава се за редки случаи на тежки реакции на свръхчувствителност, включително много редки случаи на анафилактични реакции с летален изход. Ако се появи реакция на свръхчувствителност, лекарственият продукт трябва да бъде спряен веднага, трябва да се започне симптоматично лечение и паклитаксел да не се прилага отново на пациента.

Хематология

Човешкият серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици често предизвикват супресия на костния мозък (главно неутропения). Неутропенията е дозо-зависима и дозо-лимитираща токсичност. По време на лечението с Арехелсин често трябва да се извършва проследяване на кръвната картина. Пациентите не трябва да получават следващите курсове на лечение с Арехелсин, докато броят на неутрофилите не бъде възстановен до > 1500 клетки/mm³ и броят на тромбоцитите не бъде възстановен до > 100 000 клетки/mm³ (вж. точка 4.2).

Невропатия

Сензорна невропатия се наблюдава често при прилагането на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици, въпреки че тежки симптоми се развиват по-рядко. Появата на сензорна невропатия 1-ва или 2-ра степен обикновено не налага намаляване на дозата. Когато Арехелсин се прилага като монотерапия, ако се развие сензорна невропатия 3-та степен, се препоръчва лечението да бъде преустановено до отзвучаване на симптомите до 1-ва или 2-ра степен, след което дозата трябва да бъде намалена при следващите курсове с Арехелсин (вж. точка 4.2). При комбинирана употреба на Арехелсин и гемцитабин, ако се развие периферна невропатия 3-та или по-висока степен, временно прекратете Арехелсин; продължете лечението с гемцитабин при същата доза. Възобновете Арехелсин при намалена доза, когато периферната невропатия се подобри до степен 0 или 1 (вж. точка 4.2). При комбинираната употреба на Арехелсин и карбоплатин, ако се развие периферна невропатия 3-та или по-висока степен, лечението трябва временно да се прекрати, докато настъпи подобрение до степен 0 или 1-ва, последвано от намаляване на дозата за всички следващи курсове Арехелсин и карбоплатин (вж.

точка 4.2).

Сепсис

Сепсис се съобщава с честота 5% при пациенти със или без неутропения, получавали Арехелсин в комбинация с гемцитабин. Усложненията, дължащи се на подлежащия карцином на панкреаса, особено жлъчна обструкция или наличие на жлъчен стент, се определят като значими допринасящи фактори. Ако някой пациент стане фебрилен (независимо от броя неутрофили), започнете лечение с широкоспектърни антибиотици. При фебрилна неутропения временно прекратете Арехелсин и гемцитабин, докато треската премине и $ABN \geq 1\ 500$ клетки/ mm^3 , след което възобновете лечението при намалени дозови нива (вж. точка 4.2).

Пневмонит

Пневмонит възниква при 1% от пациентите, когато човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици се прилагат като монотерапия, и при 4% от пациентите, когато Арехелсин се прилага в комбинация с гемцитабин. Наблюдавайте внимателно всички пациенти за признаци и симптоми на пневмонит. След като изключите инфекциозна етиология и поставите диагноза пневмонит, окончателно преустановете лечението с Арехелсин и гемцитабин и незабавно започнете подходящо лечение и поддържащи мерки (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Тъй като токсичността на паклитаксел може да се увеличи при чернодробно увреждане, прилагането на Арехелсин на пациенти с чернодробно увреждане трябва да се извършва предпазливо. Пациентите с чернодробно увреждане могат да бъдат изложени на повишен риск от токсичност, особено миелосупресия; такива пациенти трябва да бъдат внимателно следени за развитие на тежка миелосупресия.

Арехелсин не се препоръчва при пациенти, които имат общ билирубин > 5 x ГГН или $AST > 10$ x ГГН. Освен това, Арехелсин не се препоръчва при пациенти с метастатичен аденокарцином на панкреаса, които имат умерено до тежко чернодробно увреждане (общ билирубин $> 1,5$ x ГГН и $AST \leq 10$ x ГГН) (вж. точка 5.2).

Кардиотоксичност

Редки случаи на конгестивна сърдечна недостатъчност и левокамерна дисфункция се наблюдават сред лицата, получаващи човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици. Повечето лица са били преди това експонирани на кардиотоксични лекарствени продукти, например антрациклини, или са имали подлежащо сърдечно заболяване. Следователно, лекарите трябва стриктно да следят пациентите на лечение с Арехелсин за появата на сърдечни събития.

Метастази в централната нервна система (ЦНС)

Ефикасността и безопасността на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици при пациенти с метастази в централната нервна система (ЦНС) не е оценявана. Метастазите в ЦНС, обикновено, не се контролират добре със системна химиотерапия.

Стомашно-чревни симптоми

Пациенти получаващи гадене, повръщане и диария след прилагане на Арехелсин могат да бъдат лекувани с обичайно използваните антиеметични и антидиарични средства.

Нарушения на очите

Има съобщения за кистоиден макулен едем (КМЕ) при пациенти, лекувани с Арехелсин. Пациентите с нарушено зрение трябва незабавно да бъдат подложени на пълен офталмологичен преглед. В случай, че се диагностицира КМЕ, лечението с Арехелсин трябва да се прекрати и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Пациенти на 75 години и по-възрастни

При пациенти на възраст 75 години и по-възрастни не е доказана полза от комбинираното

лечение с Aprexelsin и гемцитабин в сравнение с монотерапията с гемцитабин. При много възрастни пациенти (≥ 75 години), които получават Aprexelsin и гемцитабин, се наблюдава по-висока честота на сериозни нежелани реакции и нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението, включително хематологична токсичност, периферна невропатия, намален апетит и дехидратация. Пациентите с аденокарцином на панкреаса на възраст 75 години и по-възрастни трябва да бъдат внимателно оценени за способността им да понесат Aprexelsin в комбинация с гемцитабин, като се обърне специално внимание на тяхното функционално състояние, съпътстващи заболявания и повишен риск от инфекции (вж. точка 4.2 и 4.8).

Друго

Макар че има ограничени данни, не е доказана ясна полза от гледна точка на удължена обща преживяемост при пациенти с аденокарцином на панкреаса с нормални СА 19-9 нива преди започване на лечението с Aprexelsin и гемцитабин (вж. точка 5.1).

Ерлотиниб не трябва да се прилага едновременно с Aprexelsin и гемцитабин (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболизмът на паклитаксел се катализира отчасти чрез изоензимите от цитохром P450 изоензимите CYP2C8 и CYP3A4 (вж. точка 5.2). Следователно, в отсъствие на ФК проучване за лекарствените взаимодействия, е необходимо повишено внимание при прилагането на паклитаксел едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че инхибират или CYP2C8, или CYP3A4 (напр. кетоконазол и други имидазолови противогъбични продукти, еритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, клопидогрел, циметидин, ритонавир, саквинавир, индинавир и нелфинавир), тъй като токсичността на паклитаксел може да бъде повишена поради повишената експозиция на паклитаксел. Прилагането на паклитаксел със съпътстващи лекарства, за които е известно, че индуцират или CYP2C8, или CYP3A4 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, ефавиренц, невирапин) не се препоръчва, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана поради намалената експозиция на паклитаксел.

Паклитаксел и гемцитабин нямат общ метаболитен път. Клирънсът на паклитаксел преди всичко се определя от CYP2C8 и CYP3A4 медиран метаболитизъм, последван от жлъчна екскреция, докато гемцитабин се инактивира от цитидин деаминаза, последвано от екскреция с урината.

Фармакокинетичните взаимодействия между Aprexelsin и гемцитабин не са оценени при хора.

Проведено е едно фармакокинетично проучване с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици и карбоплатин при пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб. Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия между човешкия серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици и карбоплатин.

Aprexelsin е показан като монотерапия за карцином на гърдата или в комбинация с гемцитабин за аденокарцином на панкреаса или в комбинация с карбоплатин за недребноклетъчен карцином на белия дроб (вж. точка 4.1). Aprexelsin не трябва да се използва в комбинация с други противоракови средства.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 1 месец след лечението с Aprexelsin. На пациентите от мъжки пол, лекувани с Aprexelsin, се препоръчва да използват ефективна контрацепция и да избягват зачеването на деца по време на и шест месеца след лечението.

Бременност

Има много ограничени данни от употребата на паклитаксел по време на бременност при хора. Подозира се, че паклитаксел причинява сериозни вродени малформации, когато се прилага по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). При жените с детероден потенциал трябва да се направи тест за бременност, преди да започнат лечение с Aprexelsin. Aprexelsin не трябва да се прилага по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен ако клиничното състояние на майката не изисква лечение с паклитаксел.

Кърмене

Паклитаксел и/или неговите метаболити се екскретират в млякото на пълхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Не е известно дали паклитаксел се екскретира в кърмата. Поради потенциалните сериозни нежелани реакции при кърмене, Aprexelsin е противопоказан в периода на кърмене. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението.

Фертилитет

Човешкият серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици причиняват безплодие у мъжките пълхове (вж. точка 5.3). Въз основа на резултатите при животни, мъжкият и женският фертилитет могат да бъдат компрометирани. Пациентите от мъжки пол трябва да се консултират относно замразяването на сперма преди лечението, поради възможността за необратима стерилност в резултат от терапията с Aprexelsin.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Aprexelsin повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Aprexelsin може да причини нежелани реакции като умора (много чести) и замаяност (чести), които могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, ако се чувстват изморени или замаяни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите клинично значими нежелани реакции, свързани с употребата на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици, са неутропения, периферна невропатия, артралгия/миалгия и стомашно-чревни нарушения.

Нежелани лекарствени реакции в табличен вид

В Таблица 6 са изброени нежеланите реакции, свързани с монотерапия с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици при всички дози при всички показания по време на клиничните проучвания (N = 789), човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с гемцитабин за аденокарцином на панкреаса от клинично проучване фаза III (N = 421), човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с карбоплатин за недробноклетъчен карцином на белия дроб от клинично проучване фаза III (N = 514) и от постмаркетинговата употреба.

Честотата е дефинирана като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 6: Нежелани реакции, съобщени при човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици

	Монотерапия (N = 789)	Комбинирана терапия с гемцитабин (N = 421)	Комбинирана терапия с карбоплатин (N = 514)
Инфекции и инфестации			
<i>Чести:</i>	Инфекция, инфекция на пикочните пътища, фоликулит, инфекция на горните дихателни пътища, кандидоза, синусит	Сепсис, пневмония, кандидоза на устната кухина	Пневмония, бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища
<i>Нечести:</i>	Сепсис ¹ , неутропеничен сепсис ¹ , пневмония, кандидоза на устната кухина, назофарингит, целулит, херпес симплекс, вирусна инфекция, херпес зостер, гъбична инфекция, инфекция, свързана с катетъра, инфекция на мястото на инжектиране		Сепсис, кандидоза на устната кухина
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			
<i>Нечести:</i>	Туморна некроза, метастатична болка		
Нарушения на кръвта и лимфната система			
<i>Много чести:</i>	Супресия на костния мозък, неутропения, тромбоцитопения, анемия, левкопения, лимфопения	Неутропения, тромбоцитопения, анемия	Неутропения ³ , тромбоцитопения ³ , анемия ³ , левкопения ³
<i>Чести:</i>	Фебрилна неутропения	Панцитопения	Фебрилна неутропения, лимфопения
<i>Нечести:</i>		Тромботична тромбоцитопенична пурпура	Панцитопения
<i>Редки:</i>	Панцитопения		
Нарушения на имунната система			
<i>Нечести:</i>	Свръхчувствителност		Лекарствена свръхчувствителност, свръхчувствителност
<i>Редки:</i>	Тежка свръхчувствителност ¹		
Нарушения на метаболизма и храненето			
<i>Много чести:</i>	Анорексия	Обезводняване, намален апетит, хипокалиемия	Намален апетит
<i>Чести:</i>	Обезводняване, намален апетит, хипокалиемия		Обезводняване
<i>Нечести:</i>	Хипофосфатемия, задържане на течности, хипоалбуминемия, полидипсия, хипергликемия, хипокалциемия, хипогликемия, хипонатриемия		
<i>С неизвестна честота</i>	Синдром на туморен разпад ¹		

	Монотерапия (N = 789)	Комбинирана терапия с гемцитабин (N = 421)	Комбинирана терапия с карбоплатин (N = 514)
Психични нарушения			
<i>Много често:</i>		Депресия, инсомния	
<i>Често:</i>	Депресия, инсомния, тревожност	Тревожност	Инсомния
<i>Нечесто:</i>	Безпокойство		
Нарушения на нервната система			
<i>Много често:</i>	Периферна невропатия, невропатия, хипоестезия, парестезия	Периферна невропатия, замаяност, главоболие, дизгеузия	Периферна невропатия
<i>Често:</i>	Периферна сензорна невропатия, замаяност, периферна моторна невропатия, атаксия, главоболие, сетивно смущение, сомнолентност, дизгеузия		Замаяност, главоболие, дизгеузия
<i>Нечесто:</i>	Полиневропатия, арефлексия, синкоп, замаяване при изправяне, дискинезия, хипорефлексия, невралгия, невропатична болка, тремор, загуба на сетивност	Парализа на Bell	
<i>С неизвестна честота:</i>	Множествени парализи на краниални нерви ¹		
Нарушения на очите			
<i>Често:</i>	Замъглено зрение, повишена лакримация, сухо око, сух кератоконюнктивит, мадароза	Повишена лакримация	Замъглено зрение
<i>Нечесто:</i>	Намалена острота на зрението, променено зрение, дразнене в очите, болка в очите, конюнктивит, нарушено зрение, пруритус на очите, кератит	Кистоиден макулен едем	
<i>Редки:</i>	Кистоиден макулен едем ¹		
Нарушения на ухото и лабиринта			
<i>Често:</i>	Световъртеж		
<i>Нечесто:</i>	Тинитус, болка в ухото		
Сърдечни нарушения			
<i>Често:</i>	Аритмия, тахикардия, суправентрикуларна тахикардия	Конгестивна сърдечна недостатъчност, тахикардия	
<i>Редки:</i>	Сърдечен арест, конгестивна сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция, атриовентрикуларен блок ¹ , брадикардия		
Съдови нарушения			
<i>Често:</i>	Хипертония, лимфоедем, зачервяване, горещи вълни	Хипотония, хипертония	Хипотония, хипертония
<i>Нечесто:</i>	Хипотония, ортостатична хипотония, периферна студенина	Зачервяване	Зачервяване
<i>Редки:</i>	Тромбоза		

	Монотерапия (N = 789)	Комбинирана терапия с гемцитабин (N = 421)	Комбинирана терапия с карбоплатин (N = 514)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
<i>Много често:</i>		Диспнея, епистаксис,	Диспнея
<i>Често:</i>	Интерстициален пневмонит ² , диспнея, епистаксис, фаринго-ларингеална болка, кашлица, ринит, ринорея	Пневмонит, назална конгестия	Хемоптиза, епистаксис, кашлица
<i>Нечесто:</i>	Белодробна емболия, белодробен тромбоемболизъм, плеврален излив, диспнея при усилие, конгестия на синусите, намалени дихателни звуци, продуктивна кашлица, алергичен ринит, пресипналост, назална конгестия, сухота в носа, хрипове	Сухо гърло, сухота в носа	Пневмонит
<i>С неизвестна честота:</i>	Пареза на гласните струни ¹		
Стомашно-чревни нарушения			
<i>Много често:</i>	Диария, повръщане, гадене, запек, стоматит	Диария, повръщане, гадене, запек, коремна болка, болка в горната част на корема	Диария, повръщане, гадене, запек
<i>Често:</i>	Гастроэзофагеална рефлуксна болест, диспепсия, коремна болка, абдоминална дистензия, болка в горната част на корема, орална хипоестезия	Чревна обструкция, колит, стоматит, сухота в устата	Стоматит, диспепсия, дисфагия, коремна болка
<i>Нечесто:</i>	Ректално кървене, дисфагия, флатуленция, глосодиния, сухота в устата, болка във венците, кашави изпражнения, езофагит, болка в долната част на корема, улцерации в устата, болка в устата		
Хепатобилиарни нарушения			
<i>Често:</i>		Холангит	Хипербилирубинемия
<i>Нечесто:</i>	Хепатомегалия		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
<i>Много често:</i>	Алопеция, обрив	Алопеция, обрив	Алопеция, обрив
<i>Често:</i>	Пруритус, суха кожа, нарушение на ноктите, еритема, пигментация/промяна в цвета на ноктите, хиперпигментация на кожата, онихолиза, промени на ноктите	Пруритус, суха кожа, нарушение на ноктите	Пруритус, нарушение на ноктите

	Монотерапия (N = 789)	Комбинирана терапия с гемцитабин (N = 421)	Комбинирана терапия с карбоплатин (N = 514)
<i>Нечести:</i>	Реакция на фоточувствителност, уртикария, болка по кожата, генерализиран пруритус, сърбящ обрив, нарушения на кожата, нарушение на пигментацията, хиперхидроза, онихомадеза, еритематозен обрив, генерализиран обрив, дерматит, нощно потене, макуло-папулозен обрив, витилиго, хипотрихоза, болезненост на нокътното легло, дискомфорт в областта на ноктите, макулозен обрив, папулозен обрив, кожна лезия, отичане на лицето		Ексфолиация на кожата, алергичен дерматит, уртикария
<i>Много редки:</i>	Синдром на Stevens-Johnson ¹ , токсична епидермална некролиза ¹		
<i>С неизвестна честота:</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия ^{1,4} , склеродермия ¹		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
<i>Много чести:</i>	Артралгия, миалгия	Артралгия, миалгия, болка в крайник	Артралгия, миалгия
<i>Чести:</i>	Болка в гърба, болка в крайник, болка в костите, мускулни крампи, болка в крайник	Мускулна слабост, болка в костите	Болка в гърба, болка в крайник, мускулно-скелетна болка
<i>Нечести:</i>	Болка в гръдната стена, мускулна слабост, болка във врата, болка в слабините, мускулни спазми, мускулно-скелетна болка, болка в хълбока, дискомфорт в крайниците, слабост в мускулите		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
<i>Чести:</i>		Остра бъбречна недостатъчност	
<i>Нечести:</i>	Хематурия, дизурия, полакиурия, ноктурия, полиурия, уринарна инконтиненция	Хемолитично-уремичен синдром	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
<i>Нечести:</i>	Болка в гърдата		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
<i>Много чести:</i>	Умора, астения, пирексия	Умора, астения, пирексия, периферен едем,	Умора, астения, периферен едем
<i>Чести:</i>	Неразположение, летаргия, слабост, периферен едем, възпаление на лигавиците, болка, вкочаняване, едем, нарушен функционален статус, болка в областта на гърдите, грипоподобно състояние, хиперпирексия	Реакция на мястото на инфузията	Пирексия, болка в областта на гърдите

	Монотерапия (N = 789)	Комбинирана терапия с гемцитабин (N = 421)	Комбинирана терапия с карбоплатин (N = 514)
<i>Нечести:</i>	Дискомфорт в областта на гърдите, нарушена походка, подуване, реакция на мястото на инжектиране		Възпаление на лигавиците, екстравазация на мястото на инфузията, възпаление на мястото на инфузията, обрив на мястото на инфузията
<i>Редки:</i>	Екстравазация		
Изследвания			
<i>Много чести:</i>		Понижено тегло, повишена аланин аминотрансфераза,	
<i>Чести:</i>	Понижено тегло, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, понижен хематокрит, понижен брой еритроцити, повишена телесна температура, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишено ниво на алкалната фосфатаза в кръвта	Повишена аспартат аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, повишен креатинин в кръвта	Понижено тегло, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта
<i>Нечести:</i>	Повишено кръвно налягане, повишено тегло, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишен креатинин в кръвта, повишено ниво на глюкоза в кръвта, повишено ниво на фосфор в кръвта, понижено ниво на калий в кръвта, повишен билирубин		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
<i>Нечести:</i>	Контузия		
<i>Редки:</i>	Феномен на радиационната памет, радиационен пневмонит		

¹ Както е съобщено при постмаркетинговото наблюдение на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици.

² Честотата на пневмонита е изчислена въз основа на сборните данни от 1 310 пациенти в клинични проучвания, получаващи човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици като монотерапия за карцином на гърдата и за други показания.

³ На базата на лабораторни оценки: максимална степен на миелосупресия (лекуваната популация).

⁴ При някои пациенти с предишна експозиция на капецитабин

Описание на избрани нежелани реакции

Тази точка съдържа най-честите и клинично значими нежелани реакции, свързани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици.

Нежеланите реакции са оценени при 229 пациенти с метастатичен карцином на гърдата, лекувани с 260 mg/m² човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици веднъж на всеки три седмици в основното фаза III клинично проучване (монотерапия с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици).

Нежеланите реакции са оценени при 421 пациенти с метастатичен рак на панкреаса, които са лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с

гемцитабин (125 mg/m² човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с гемцитабин при доза 1000 mg/m², прилагана в ден 1, 8 и 15 от всеки 28-дневен цикъл) и при 402 пациенти, лекувани с гемцитабин като монотерапия, получаващи първа линия на системно лечение за метастатичен аденокарцином на панкреаса (човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/гемцитабин).

Оценени са нежелани реакции при 514 пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб, които са лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с карбоплатин (100 mg/m² човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици, прилагани на ден 1, 8 и 15 от всеки 21-дневен цикъл в комбинация с карбоплатин, прилаган на ден 1 от всеки цикъл) в рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/карбоплатин). Съобщената от пациентите таксанова токсичност е оценена с помощта на 4-те подскали на въпросника за Функционална оценка на противораковата терапия – таксани (Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Taxane). С помощта на анализ с многократни измервания 3 от 4-те подскали (периферна невропатия, болка в ръцете/стъпалата и слух) са в полза на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици и карбоплатин ($p \leq 0,002$). За останалата подскала (едем) няма разлика в рамената на лечение.

Инфекции и инфестации

Човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/гемцитабин

Сепсис се съобщава с честота 5% при пациенти със или без неутропения, получавали човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с гемцитабин, по време на провеждането на изпитване при панкреатичен аденокарцином. От 22 случая на сепсис, съобщени при пациенти, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с гемцитабин, 5 имат летален изход. Усложненията, дължащи се на подлежащия карцином на панкреаса, особено жлъчна обструкция или наличие на жлъчен стент, се определят като значими допринасящи фактори. Ако някой пациент стане фебрилен (независимо от броя неутрофили), започнете лечение с широкоспектърни антибиотици. При фебрилна неутропения временно спрете приложението на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици и гемцитабин, докато треската премине и АБН $\geq 1\ 500$ клетки/mm³, след което възобновете лечението при намалени дозови нива (вж. точка 4.2).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Монотерапия с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици – метастатичен карцином на гърдата

При пациенти с метастатичен карцином на гърдата най-изявеният значим хематологичен токсичен ефект е неутропения (съобщена при 79% от пациентите), но е била бързо обратима и дозозависима; левкопения е съобщена при 71% от пациентите. Неутропения 4-та степен (< 500 клетки/mm³) се появява при 9% от пациентите, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици. Фебрилна неутропения се появява при четирима пациенти на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици. Анемия (Hb < 10 g/dl) е наблюдавана при 46% от пациентите на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици и е била тежка (Hb < 8 g/dl) в три от случаите. Лимфопения е наблюдавана при 45% от пациентите.

Човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици /гемцитабин

В Таблица 7 са дадени честотата и тежестта на хематологичните лабораторно открити аномалии при пациенти, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с гемцитабин или с гемцитабин.

Таблица 7: Хематологични лабораторно открити аномалии в изпитването при аденокарцином на панкреаса

	Човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици (125 mg/m ²)/ гемцитабин		Гемцитабин	
	Степени 1-4 (%)	Степен 3-4 (%)	Степени 1-4 (%)	Степен 3-4 (%)
Анемия ^{а,б}	97	13	96	12
Неутропения ^{а,б}	73	38	58	27
Тромбоцитопения ^{б,в}	74	13	70	9

^а 405 пациенти, оценени в групата, лекувана с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици /гемцитабин

^б 388 пациенти, оценени в групата, лекувана с гемцитабин

^в 404 пациенти, оценени в групата, лекувана с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици /гемцитабин

Човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици /карбоплатин

По-често се съобщава за анемия и тромбоцитопения в рамото на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици и карбоплатин, отколкото на Тахол и карбоплатин (съответно 54% спрямо 28% и 45% спрямо 27%).

Нарушения на нервната система

Монотерапия с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици – метастатичен карцином на гърдата

Общо взето, честотата и тежестта на невротоксичност при пациентите, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици, е дозозависима. Периферна невропатия (предимно 1-ва или 2-ра степен сензорна невропатия) е наблюдавана при 68% от пациентите, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици, като 10% са 3-та степен и не е имало случаи 4-та степен.

Човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици /гемцитабин

За пациенти, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с гемцитабин, медианата на времето до първото възникване на 3-та степен периферна невропатия е 140 дни. Медианата на времето до подобрене с поне 1 степен е 21 дни, а медианата на времето до подобрене от 3-та степен периферна невропатия до степен 0 или 1 е 29 дни. От пациентите с лечение, прекъснато поради периферна невропатия, 44% (31/70 пациенти) са били в състояние да възобновят приложението на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици при намалена доза. Няма пациенти, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с гемцитабин, с 4-та степен периферна невропатия.

Човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици /карбоплатин

При пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици и карбоплатин, медианата на времето до първо възникване на свързана с лечението периферна невропатия 3-та степен е 121 дни, а медианата на времето до подобрене от свързана с лечението периферна невропатия 3-та степен до 1-ва степен е 38 дни. Няма пациенти, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици и карбоплатин, получили периферна невропатия 4-та степен.

Нарушения на очите

По време на постмаркетинговото наблюдение има редки съобщения за намалена острота на зрението, дължаща се на кистоиден макулен едем, по време на лечението с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици (вж. точка 4.4).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици /гемцитабин

Пневмонит се съобщава с честота 4% при употреба на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с гемцитабин. От 17-те случая на пневмонит, съобщени при пациенти, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици и в комбинация с гемцитабин, 2 имаха летален изход. Наблюдавайте внимателно пациентите за признаци и симптоми на пневмонит. След като изключите инфекциозна етиология и поставите диагноза пневмонит, окончателно преустановете лечението с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици и гемцитабин и незабавно започнете подходящо лечение и поддържащи мерки (вж. точка 4.2).

Стомашно-чревни нарушения

Монотерапия с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици – метастатичен карцином на гърдата

Гадене се появява при 29% от пациентите, а диария при 25% от пациентите.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Монотерапия с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици – метастатичен карцином на гърдата

Алоpecia се наблюдава при > 80% от пациентите, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици. Повечето от проявите на алоpecia възникват по-малко от един месец след започване на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици. Очевиден косопад $\geq 50\%$ се очаква при мнозинството пациенти, които получат алоpecia.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Монотерапия с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици – метастатичен карцином на гърдата

Артралгия се появява при 32% от пациентите на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици и е била тежка при 6% от случаите. Миалгия се появява при 24% от пациентите на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици и е била тежка при 7% от случаите. Симптомите обикновено са преходни, най-често се появяват три дни след прилагане на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици и отзвучават в рамките на седмица.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Монотерапия с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици – метастатичен карцином на гърдата

Астения/Умора е съобщена при 40% от пациентите.

Педиатрична популация

Проучването включва 106 пациенти, 104 от които са педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до под 18 години (вж. точка 5.1). Всеки пациент е изпитал поне 1 нежелана реакция. Най-често съобщаваните нежелани реакции са неутропения, анемия, левкопения и пирексия. Сериозни нежелани реакции, съобщени при повече от 2 пациенти са пирексия, болка в гърба, периферен оток и повръщане. Не са установени нови сигнали за безопасност в ограничения брой на педиатрични пациенти, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици, и профилът на безопасност е сходен с този на възрастната популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма известен антидот при предозиране с паклитаксел. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде наблюдаван много внимателно. Лечението трябва да бъде насочено срещу очакваните основни токсични ефекти, които са супресия на костния мозък, мукозит и периферна невропатия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, растителни алкалоиди и други природни продукти, таксани, АТС код: L01CD01

Механизъм на действие

Паклитаксел е антимиотубулно средство, което допринася за събиране на микротубулите от димери на тубулина и стабилизира микротубулите като възпрепятства деполимеризацията. Тази стабилност води до инхибиране на нормалното динамично реорганизиране на микротубулната мрежа, което е жизнено важно за интерфазата и митотичните клетъчни функции. Освен това паклитаксел предизвиква образуване на аномални редове или „снопове“ от микротубули по време на клетъчния цикъл и множество астерни образувания от микротубули по време на митозата.

Арехелсин съдържа човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици с приблизителен размер 130 nm, където паклитаксел присъства в некристално, аморфно състояние. При интравенозно приложение наночастиците се разпадат бързо на разтворими, свързани с албумин комплекси паклитаксел с приблизителен размер 10 nm. Известно е, че албуминът медира ендотелната кавеоларна трансцитоза на плазмените съставки и *in vitro* проучванията показват, че наличието на албумин в Арехелсин увеличава транспорта на паклитаксел през ендотелните клетки. Предполага се, че така увеличеният трансендотелен кавеоларен транспорт се медира от gr-60 албумин рецептора и че става увеличено кумулиране на паклитаксел в зоната на тумора, дължащо се на албумин-свързващия протеин – секретирани кисел протеин, богат на цистеин (Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine, SPARC).

Клинична ефикасност и безопасност

Карцином на гърдата

Данните от 106 пациенти, подложени на две отворени проучвания с едно терапевтично рамо и от 454 пациенти, лекувани в рандомизирано, Фаза III сравнително проучване, подкрепят прилагането на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици за метастатичен карцином на гърдата. Тази информация е представена по-долу.

Отворени проучвания с едно терапевтично рамо

При едното от проучванията, човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици е прилаган като 30-минутна инфузия в доза 175 mg/m² на 43 пациенти с метастатичен карцином на гърдата. При второто изпитване е използвана доза от 300 mg/m² като 30-минутна инфузия при 63 пациенти с метастатичен карцином на гърдата. Пациентите са лекувани без предварително стероидно лечение или планирана поддържаща терапия с (G-CSF). Циклите на лечение са прилагани на 3-седмични интервали. Степента на отговора при всички пациенти, съответно, е била 39,5% (95% ДИ: 24,9%-54,2%) и 47,6% (95% ДИ: 35,3%-60,0%). Медианата на времето до прогресия на заболяването е 5,3 месеца (175 mg/m²; 95% ДИ: 4,6-6,2 месеца) и 6,1 месеца (300 mg/m²; 95% ДИ: 4,2-9,8 месеца).

Рандомизирано сравнително проучване

Това многоцентрово изпитване е проведено при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, които са лекувани всеки 3 седмици с паклитаксел, самостоятелно, или като паклитаксел

разтвор 175 mg/m², прилаган като 3-часова инфузия с премедикация, за да се избегне свръхчувствителност (N = 225), или човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици 260 mg/m², прилагани като 30-минутна инфузия без премедикация (N = 229).

Шестдесет и четири процента от пациентите са имали увредено общо състояние (ECOG 1 или 2) при включване в проучването; 79% са имали висцерални метастази, а 76% са имали > 3 места с метастази. Четиринадесет процента от пациентите не са получавали преди това химиотерапия; 27% са получавали химиотерапия само адювантно, 40% са получавали химиотерапия само за метастази, а 19% и за метастази, и адювантно. Петдесет и девет процента от пациентите са получавали проучвания лекарствен продукт като втора или следваща след втората линия на лечение. Седемдесет и седем процента от пациентите са били преди това с експозиция на антрациклини.

Резултатите за обща честота на отговор на лечението и време до прогресия на заболяването, както и преживяемост без прогресия и преживяемост за пациенти, които са получавали > 1^{ва} линия на лечение са показани по-долу.

Таблица 8: Резултати за обща честота на отговор на лечението, медиана на времето до прогресия на заболяването и преживяемост без прогресия, според оценката на изследователя

Променлива за ефикасност	Човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици (260 mg/m ²)	Паклитаксел разтвор (175 mg/m ²)	p-стойност
<i>Честота на отговор на лечението [95% ДИ] (%)</i>			
> 1-ва линия на лечение	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Медиана на времето до прогресия на заболяването [95% ДИ] (седмици)</i>			
> 1-ва линия на лечение	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Медиана на преживяемост без прогресия [95% ДИ] (седмици)</i>			
> 1-ва линия на лечение	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Преживяемост [95% ДИ] (седмици)</i>			
> 1-ва линия на лечение	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Тези данни се основават на доклада от клиничното проучване: Адендум СА012-0, с окончателна дата (23 март 2005 г.)

^a Хи-квадрат тест

^b Логаритмично трансформиран ренков тест

Двеста двадесет и девет пациенти, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в рандомизираното, контролирано клинично изпитване, са оценявани за безопасност. Невротоксичността на паклитаксел е оценявана посредством подобрение от една степен при пациенти, които са имали периферна невропатия 3-та степен, в който и да е момент от периода на лечението. Не е оценяван и по тази причина остава неизвестен естественият ход на периферната невропатия до отзвучаването ѝ до изходното ниво, вследствие на кумулативна токсичност на човешкия серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици след > 6 курса на лечение.

Аденокарцином на панкреаса

Проведено е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, открито проучване при 861 пациенти за сравняване на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/гемцитабин спрямо монотерапия с гемцитабин като първа линия на лечение при пациенти с метастатичен аденокарцином на панкреаса. Човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици е прилаган на пациентите (N = 431) като интравенозна инфузия в

продължение на 30-40 минути с доза 125 mg/m², последвана от гемцитабин като интравенозна инфузия в продължение на 30-40 минути с доза 1000 mg/m², прилагана в ден 1, 8 и 15 от всеки 28-дневен цикъл. В рамките на лечение със сравнителния продукт, гемцитабин като монотерапия е прилаган на пациентите (N = 430) в съответствие с препоръчителните доза и схема. Лечението е прилагано до прогресия на заболяването или развитие на неприемлива токсичност. От всичките 431 пациенти с аденокарцином на панкреаса, рандомизирани да получават човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с гемцитабин, мнозинството (93%) са бели, 4% са чернокожи и 2% са азиатци. 16% имат функционален статус по Карнофски (Karnofsky Performance Status, KPS) 100; 42% имат ФСК 90; 35% имат ФСК 80; 7% имат ФСК 70; и < 1% от пациентите имат ФСК под 70. Пациенти с висок сърдечно-съдов риск, анамнеза за периферно артериално заболяване и/или нарушения на съединителната тъкан, и/или интерстициално белодробно заболяване са изключени от проучването.

Пациентите получават лечение с медиана на продължителност 3,9 месеца в рамките на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/гемцитабин и 2,8 месеца в рамките на гемцитабин. 32% от пациентите в рамките на наночастици с човешки серумен паклитакселов албчовешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастициумин/гемцитабин в сравнение с 15% от пациентите в рамките на гемцитабин получават 6 или повече месеца лечение. За лекуваната популация медианата на относителния интензитет на дозата за гемцитабин е 75% в рамките на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/гемцитабин и 85% в рамките на гемцитабин. Медианата на относителния интензитет на дозата човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици е 81%. Медианата на кумулативната доза гемцитабин, приложена в рамките на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/гемцитабин (11 400 mg/m²), е по-висока в сравнение с рамките на гемцитабин (9000 mg/m²).

Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост (ОП). Основните вторични крайни точки са преживяемост без прогресия (ПБП) и обща честота на отговор (ОЧО), като и двете са оценени чрез независим, централен, заслепен радиологичен преглед с прилагане на насоките на RECIST (версия 1.0).

Таблица 9: Резултати за ефикасност от рандомизирано проучване при пациенти с аденокарцином на панкреаса (популация intent-to-treat)

	Човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици (125 mg/m²)/гемцитабин (N = 431)	Гемцитабин (N = 430)
Обща преживяемост		
Брой смъртни случаи (%)	333 (77)	359 (83)
Медиана на общата преживяемост, месеци (95% ДИ)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
KP _{A+G/G} (95% ДИ) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-стойност ^b	< 0,0001	
Процент на преживяемост % (95% ДИ) на		
1-ва година	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2-ра година	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
Обща преживяемост на 75 ^{ти} персентил (месеци)	14,8	11,4
Преживяемост без прогресия		
Смърт или прогресия, n (%)	277 (64)	265 (62)
Медиана на преживяемостта без прогресия, месеци (95% ДИ)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
KP _{A+G/G} (95% ДИ) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P-стойност ^b	< 0,0001	
Обща честота на отговор		
Потвърден пълен или частичен общ отговор, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% ДИ	19,1; 27,2	5,0; 10,1
r _{A+G} /r _G (95% ДИ)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-стойност (хи-квадрат тест)	< 0,0001	

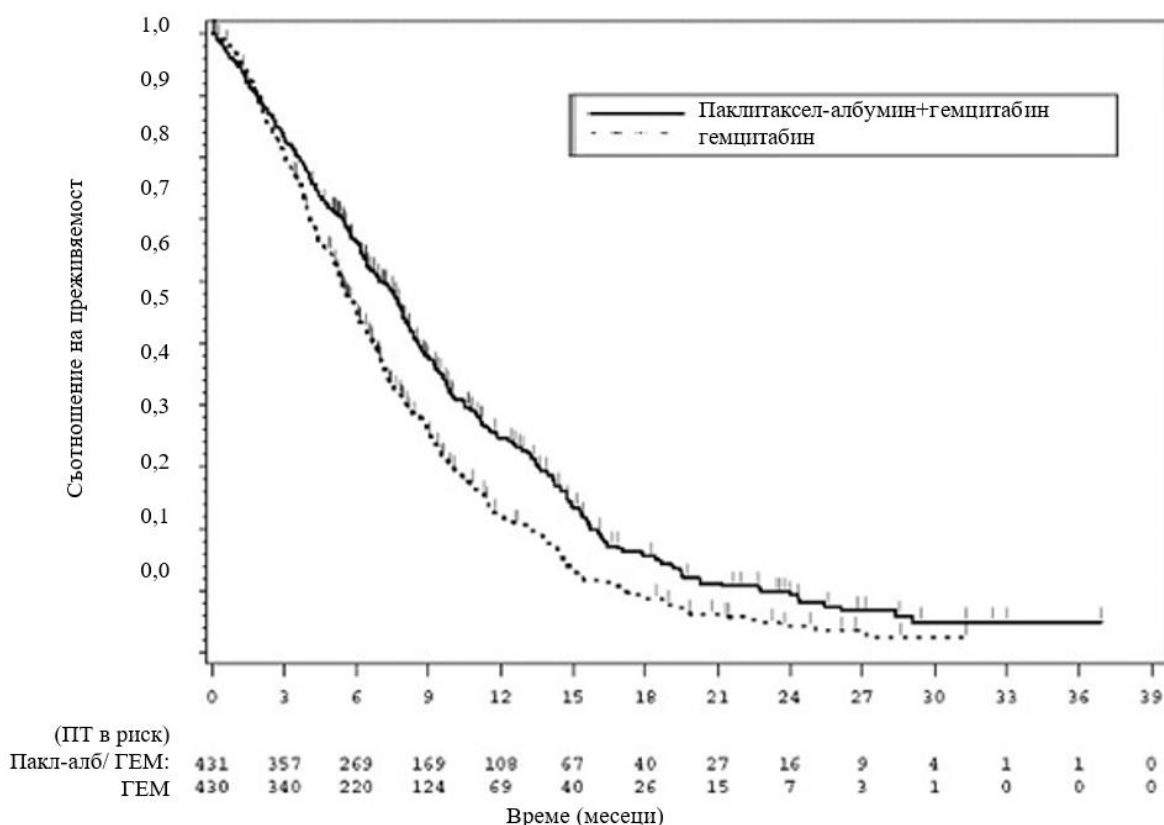
ДИ = доверителен интервал, KP_{A+G/G} = коефициент на риск на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици+гемцитабин/гемцитабин, r_{A+G}/r_G = съотношение на честотата на отговор на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици+гемцитабин/гемцитабин

^a стратифициран модел на Cox за пропорционално нарастване на риска

^b стратифициран логаритмично трансформиран ренков тест, стратифициран по географски региони (Северна Америка спрямо други), KPS (70 до 80 спрямо 90 до 100), и наличие на чернодробни метастази (да спрямо не).

Има статистически значимо подобрене на ОП при пациентите, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/гемцитабин, спрямо гемцитабин самостоятелно, с 1,8 месеца повишение на медианата на ОП, 28% общо намаление на риска от смърт, 59% подобрене на степента на едногодишната преживяемост и 125% подобрене на степента на двугодишната преживяемост.

Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier за общата преживяемост (популация intent-to-treat)



Ефектите на лечението върху ОП са в полза на рамото на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/гемцитабин при повечето от предварително определените подгрупи (включително пол, KPS, географски регион, първично местонахождение на карцинома на панкреаса, етап при поставянето на диагнозата, наличие на чернодробни метастази, наличие на перитонеална карциноматоза, предхождаща процедура по Whipple, наличие на жлъчен стент на изходното ниво, наличие на белодробни метастази и брой места с метастази). За пациенти ≥ 75 -годишна възраст в рамената на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/гемцитабин и гемцитабин съотношението на риска (HR) на преживяемост е 1,08 (95% ДИ 0,653; 1,797). За пациенти с нормални изходни СА 19-9 нива HR на преживяемост е 1,07 (95% ДИ 0,692; 1,661).

Има статистически значимо подобрене на ПБП при пациенти, лекувани с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/гемцитабин, спрямо гемцитабин самостоятелно, с 1,8 месеца повишение на медианата на ПБП.

Недребноклетъчен карцином на белия дроб

Проведено е едно многоцентрово, рандомизирано, открито проучване при 1052 нелекувани с химиотерапия пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб стадий IIIb/IV. Проучването сравнява човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в комбинация с карбоплатин спрямо паклитаксел разтвор в комбинация с карбоплатин като първа линия на лечение на пациенти с напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб. Над 99% от пациентите имат функционално състояние по ECOG (Източна кооперативна онкологична група – Eastern Cooperative Oncology Group) 0 или 1. Пациентите със съществуваща невропатия степен ≥ 2 или сериозни медицински рискови фактори, засягащи някои от основните органи системи, са изключени. Човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици е прилаган на пациентите (N = 521) под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути с доза 100 mg/m² в дни 1, 8 и 15 от всеки 21-дневен цикъл без премедикация със стероиди и без профилактика с гранулоцит-колониостимулиращ фактор. Веднага след завършване на приложението на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици е приложен интравенозно карбоплатин с доза AUC = 6 mg•min/ml само

в ден 1 от всеки 21-дневен цикъл. Паклитаксел разтвор е прилаган на пациентите (N = 531) с доза 200 mg/m² под формата на интравенозна инфузия в продължение на 3 часа със стандартна премедикация, последван веднага от карбоплатин, приложен интравенозно при AUC = 6 mg•min/ml. Всеки лекарствен продукт е прилаган в ден 1 от всеки 21-дневен цикъл. И при двете рамена на проучването лечението е прилагано до прогресия на заболяването или до развитие на неприемлива токсичност. Пациентите получават средно 6 цикъла на лечение и в двете рамена на проучването.

Първичната крайна точка за ефикасност е общата честота на отговор, дефиниран като процента от пациентите, които са получили обективно потвърден пълен отговор или частичен отговор на базата на независим, централен, заслепен радиологичен преглед с използване на RECIST (версия 1.0). Пациентите в рамото на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/карбоплатин имат значимо по-висока обща честота на отговор в сравнение с пациентите в контролното рамо: 33% спрямо 25%, p = 0,005 (Таблица 10). Налице е значителна разлика в общата честота на отговор в рамото на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/карбоплатин в сравнение с контролното рамо при пациентите с недребноклетъчен карцином на белия дроб със сквамозна хистология (N = 450, 41% спр. 24%, p < 0,001), но тази разлика не се изразява в разлика в ПБП или ОП. Няма разлика в ОЧО между рамената за лечение при пациенти с несквамозна хистология (N = 602, 26% спр. 25%, p = 0,808).

Таблица 10: Обща честота на отговор в рандомизирано изпитване при недребноклетъчен карцином на белия дроб (популация intent-to-treat)

Параметър за ефикасност	Човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици (100 mg/m ² /седмица) + карбоплатин (N = 521)	Паклитаксел разтвор (200 mg/m ² на всеки 3 седмици) + карбоплатин (N = 531)
Обща честота на отговор (независим преглед)		
Потвърден пълен или частичен отговор, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% ДИ (%)	28,6, 36,7	21,2, 28,5
r _A /r _T (95,1% ДИ)	1,313 (1,082, 1,593)	
P-стойност ^a	0,005	

ДИ = доверителен интервал; HR_{AT} = коефициент на риск на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/карбоплатин спрямо паклитаксел разтвор/карбоплатин; r_A/r_T = съотношение на честотата на отговор на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/карбоплатин спрямо паклитаксел разтвор/карбоплатин.

^a P-стойността е базирана на хи-квадрат тест.

Няма статистически значима разлика между преживяемостта без прогресия (по заслепена радиологична оценка) и на общата преживяемост между двете рамена на лечение. Извършен е анализ за неинфериорност по отношение на ПБП и ОП с предварително определена граница на неинфериорност 15%. Както ПБП, така и ОП отговарят на критерия за неинфериорност, като горната граница на 95% доверителен интервал за свързаните коефициенти на риск е под 1,176 (Таблица 11).

Таблица 11: Анализи за неинфериорност на преживяемостта без прогресия и общата преживяемост в рандомизирано изпитване при недребноклетъчен карцином на белия дроб (популация intent-to-treat)

Параметър за ефикасност	Човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици (100 mg/m ² /седмица) + карбоплатин (N = 521)	Паклитаксел разтвор (200 mg/m ² на всеки 3 седмици) + карбоплатин (N = 531)
Преживяемост без прогресия^a (независим преглед)		
Смърт или прогресия, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Медиана на ПБП (95% ДИ) (месеци)	6,8 (5,7, 7,7)	6,5 (5,7, 6,9)
HR _{AT} (95% ДИ)	0,949 (0,830, 1,086)	
Обща преживяемост		
Брой смъртни случаи, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Медиана на ОП (95% ДИ) (месеци)	12,1 (10,8, 12,9)	11,2 (10,3, 12,6)
HR _{AT} (95,1% ДИ)	0,922 (0,797, 1,066)	

ДИ = доверителен интервал; HR_{AT} = коефициент на риск на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/карбоплатин спрямо паклитаксел разтвор/карбоплатин; р_{AT} = съотношение на честотата на отговор на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици/карбоплатин спрямо паклитаксел разтвор/карбоплатин.

^a По методологични съображения на ЕМА за крайна точка ПБП, липсващи наблюдения или инициране на последваща нова терапия не са използвани за цензуриране.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността при педиатрични пациенти не са установени (вж. точка 4.2).

Проучване ABI-007-PST-001, фаза 1/2, многоцентрово, открито проучване за определяне на дозата, за оценяване на безопасността, поносимостта и предварителната ефикасност на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици, прилаган всяка седмица при педиатрични пациенти с рецидивиращи или рефрактерни солидни тумори, включва общо 106 пациенти на възраст ≥ 6 месеца до ≤ 24 години.

Фаза 1 частта на проучването включва общо 64 пациенти на възраст от 6 месеца до под 18 години и определя максималната поносима доза (МПД) като 240 mg/m², прилагана под формата на интравенозна инфузия за 30 минути в дни 1, 8 и 15 на всеки 28-дневен цикъл.

Фаза 2 частта включва общо 42 пациенти, като се използва двуетапен дизайн на Simon с минимум и максимум, като пациентите са на възраст от 6 месеца до 24 години с рецидивиращ или рефрактерен сарком на Ewing, невробластом или рабдомиосарком за оценка на антигуморната активност, оценена чрез общата честота на отговор (ORR). От 42-мата пациенти, 1 пациент е < 2 години, 27 са на възраст ≥ 2 до < 12, 12 са на възраст ≥ 12 до < 18 и 2 възрастни пациента са на ≥ 18 до 24-годишна възраст.

Пациентите са лекувани за 2 цикъла (медиана на броя цикли) с МПД. От 41 пациенти, които са подходящи за оценка на ефикасността във фаза 1, 1 пациент в групата с рабдомиосарком (N = 14) има потвърден частичен отговор (PR), което води до общ отговор (ORR) от 7,1% (95% ДИ: 0,2, 33,9). Не са наблюдавани пълен отговор (CR) или PR нито в групата със сарком на Ewing (N = 13) нито в групата с невробластом (N = 14). Нито едно от рамената на проучването не продължава в етап 2, защото изискването, определено в протокола ≥ 2 пациенти да имат потвърден отговор, не е достигнато.

Резултатите за медианата на общата преживяемост, включително 1-годишния период на проследяване са 32,1 седмици (95% ДИ: 21,4, 72,9), 32,0 седмици (95% ДИ: 12, не е установена) и 19,6 седмици (95% ДИ: 4, 25,7) съответно за групите със сарком на Ewing, невробластом и рабдомиосарком.

Общият профил на безопасност на човешкия серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици при педиатрични пациенти съответства на известния профил на безопасност на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици при възрастни (вж. точка 4.8). На базата на тези резултати, е заключено, че човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици като монотерапия няма съществена клинична активност или полза за преживяемостта, които да дават основание за допълнително разработване в педиатричната популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на общия паклитаксел, след 30- и 180-минутни инфузии на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици при дозови нива от 80 до 375 mg/m², е определена при клинични проучвания. Експозицията на паклитаксел (AUC) нараства линейно от 2 653 до 16 736 ng.час/ml след прилагане на 80 до 300 mg/m².

При проучване на пациенти с напреднали солидни тумори, фармакокинетичните характеристики на паклитаксел след интравенозно прилагане на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици 260 mg/m² в продължение на 30 минути, са сравнени с тези след прилагане на 175 mg/m² инжекция паклитаксел разтвор, приложена в продължение на 3 часа. Въз основа на некомпартиментен РК анализ плазменият клирънс на паклитаксел като човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици е по-висок (43%) от този на паклитаксел инжекционен разтвор и обемът му на разпределение е също по-висок (53%). Няма разлики в терминалните полуживоти.

При проучване с многократна доза при 12 пациенти, получаващи 260 mg/m² човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици, прилаган интравенозно, вариабилността между пациентите AUC е 19% (диапазон = 3,21%-37,70%). Няма данни за кумулиране на паклитаксел при многократни курсове на лечение.

Разпределение

След прилагане на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици на пациенти със солидни тумори паклитаксел се разпределя равномерно в кръвните клетки и плазмата и в голяма степен е свързан с плазмените протеини (94%).

Свързването на паклитаксел с протеините след прилагане на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици е оценено чрез ултрафилтрация в сравнително проучване сред пациенти. Фракцията свободен паклитаксел е значително по-висока при човешкия серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици (6,2%), отколкото при разтвора на паклитаксел (2,3%). Това води до значително по-висока експозиция на свободен паклитаксел при човешкия серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в сравнение с разтвора на паклитаксел, въпреки че общата експозиция е сравнима. Това вероятно се дължи на факта, че паклитаксел не се захваща от Cremophor EL мицелите, както при разтвора на паклитаксел.

На базата на публикуваната литература, *in vitro* проучвания на свързване с човешки серумни протеини (използващи паклитаксел в концентрации, вариращи от 0,1 до 50 µg/ml), показват, че наличието на циметидин, ранитидин, дексаметазон или дифенхидрамин не оказва влияние върху свързването на паклитаксел с протеините.

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ общият обем на разпределение е приблизително 1741 l; големият обем на разпределение показва екстензивно разпределение в извънсъдовото пространство и/или свързване на паклитаксел в тъканите.

Биотрансформация и елиминиране

Въз основа на публикувани литературни данни, *in vitro* проучванията с човешки чернодробни микrozоми и тъканни материали показват, че паклитаксел се метаболизира главно до 6α-хидроксипаклитаксел; и до два по-второстепенни метаболита, 3'-*p*-хидроксипаклитаксел и 6α-3'-*p*-дихидроксипаклитаксел. Образоването на тези хидроксилирани метаболити се катализира от CYP2C8, CYP 3A4 и съответно и от двата изоензима CYP 2C8 и CYP 3A4.

При пациенти с метастатичен карцином на гърдата, след 30-минутна инфузия на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици в доза 260 mg/m^2 , средната стойност на кумулативна екскреция в урината на непромененото активно вещество съставлява 4% от общата приложена доза с по-малко от 1% метаболитите 6α -хидроксипаклитаксел и $3'$ - p -хидроксипаклитаксел, което показва екстензивен небъбречен клирънс. Паклитаксел се елиминира предимно чрез чернодробен метаболизъм и чрез жлъчна екскреция.

В клиничния дозов диапазон от 80 до 300 mg/m^2 средният плазмен клирънс на паклитаксел варира от 13 до 30 l/h/m^2 , а средният терминален полуживот варира от 13 до 27 часа.

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху популационната фармакокинетика на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици е проучен при пациенти с напреднали солидни тумори. Този анализ включва пациенти с нормална чернодробна функция ($n = 130$) и съществуващо леко ($n = 8$), умерено ($n = 7$) или тежко ($n = 5$) чернодробно увреждане (според критериите на NCI Organ Dysfunction Working Group). Резултатите показват, че лекото чернодробно увреждане (общ билирубин > 1 до $\leq 1,5$ x ГГН) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на паклитаксел. Пациенти с умерено (общ билирубин $> 1,5$ до ≤ 3 x ГГН) или тежко (общ билирубин > 3 до ≤ 5 x ГГН) чернодробно увреждане имат 22% до 26% намаление на максималната степен на елиминиране на паклитаксел и приблизително 20% увеличение на средната AUC на паклитаксел в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Чернодробното увреждане няма никакъв ефект върху средното C_{max} на паклитаксел. Освен това, елиминирането на паклитаксел показва обратно съотношение с общия билирубин и положително съотношение със серумния албумин.

Фармакокинетичното/фармакодинамичното моделиране показва, че няма корелация между чернодробната функция (демонстрирана от албумина на изходната линия или нивото на общия билирубин) и неутропенията след коригиране за експозицията на човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици.

Липсват фармакокинетични данни за пациенти с общ билирубин > 5 x ГГН или за пациенти с метастатичен аденокарцином на панкреаса (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Популационният фармакокинетичен анализ включва пациенти с нормална бъбречна функция ($n = 65$) и съществуващо леко ($n = 61$), умерено ($n = 23$) или тежко ($n = 1$) бъбречно увреждане (според критериите от проекта за насоки на FDA от 2010 г.). Лекото до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 до $< 90 \text{ ml/min}$) няма никакъв клинично значим ефект върху максималната степен на елиминиране и системна експозиция (AUC и C_{max}) на паклитаксел.

Фармакокинетичните данни са недостатъчни за пациенти с тежко бъбречно увреждане и липсват за пациенти с терминална бъбречна недостатъчност.

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ за човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици включва пациенти на възраст в диапазона от 24 до 85 години и показва, че възрастта не повлиява значително максималната степен на елиминиране и системната експозиция (AUC и C_{max}) на паклитаксел.

Фармакокинетичното/фармакодинамично моделиране с използване на данни от 125 пациенти с напреднали солидни тумори показва, че пациентите на ≥ 65 -годишна възраст може би са по-податливи на развитие на неутропения в рамките на първия лечебен цикъл, въпреки че експозицията на плазмен паклитаксел не се влияе от възрастта.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на паклитаксел след 30 минути интравенозно приложение при дозови нива

от 120 mg/m² до 270 mg/m² е определена при 64 пациенти (от 2 до ≤ 18 години) във фаза 1 на проучването фаза 1/2 при педиатрични пациенти с рецидивиращи или рефрактерни солидни тумори. След увеличаване на дозата от 120 на 270 mg/m² средната стойност на AUC_(0-inf) и C_{max} за паклитаксел е съответно в диапазона от 8867 до 14361 ng*hr/ml и от 3488 до 8078 ng/ml.

Доза-нормализираните пикови стойности на експозиция на лекарството са сравними в проучвания дозов диапазон; въпреки това, доза-нормализираните стойности на общата експозиция на лекарството са сравними само за диапазона от 120 mg/m² до 240 mg/m²; с по-ниска доза-нормализирана AUC_∞ при дозово ниво 270 mg/m². При МПД от 240 mg/m² средният клирънс (КЛ) е 19,1 l/h, а средният терминален полуживот е 13,5 часа.

При деца и юноши, експозицията на паклитаксел се увеличава при по-високи дози, а седмичните експозиции на лекарството са по-високи, отколкото при възрастни пациенти.

Други присъщи фактори

Популационните фармакокинетични анализи за човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици, че полът, расовата принадлежност (азиатска спр. бяла) и видът солидни тумори нямат клинично значим ефект върху системната експозиция (AUC и C_{max}) на паклитаксел. Пациентите с тегло 50 kg имат AUC на паклитаксел приблизително 25% по-малко от тези с тегло 75 kg. Клиничната значимост на този факт не е ясна.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на паклитаксел не е изпитван. Според публикуваните литературни данни обаче, паклитаксел е потенциално канцерогенно и генотоксично средство при клинични дози, въз основа на своя фармакодинамичен механизъм на действие. Доказано е, че паклитаксел е кластогенен *in vitro* (хромозомни аберации в човешки лимфоцити) и *in vivo* (микронуклеарен тест при мишки). Доказано е, че паклитаксел е генотоксичен *in vivo* (микронуклеарен тест при мишки), но не предизвиква мутагенеза при теста на Ames или при анализ на генните мутации при яйчници на китайски хамстер/хипоксантин-гуанин фосфорибозил трансфераза (CHO/HGPRT).

Паклитаксел в дози под терапевтичната доза при хора се свързва с ниска токсичност по отношение на фертилитета, когато се прилага преди и по време на чифтосването при мъжки и женски плъхове, както и с ниска токсичност по отношение на фетуса при плъхове. Проучванията при животни с човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици показват необратими токсични ефекти върху мъжките репродуктивни органи при клинично значими нива на експозиция.

Паклитаксел и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата на плъхове в период на лактация. След интравенозно приложение на паклитаксел, белязан с радиоактивен изотоп, при плъхове на 9-ия и 10-ия ден след раждането концентрациите на радиоактивния изотоп в млякото са по-високи в сравнение с плазмата и намаляват успоредно с плазмените концентрации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Човешки албумин, разтвор (съдържа натриев каприлат и N-ацетил-L-триптофан).

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

3 години

Стабилност на реконституираната дисперсия във флакона

Продуктът е химически и физически стабилен в периода на използване за 24 часа при 2°C - 8°C в оригиналната картонена опаковка, защитен от светлина.

Стабилност на реконституираната дисперсия в инфузионния сак

Продуктът е химически и физически стабилен в периода на използване за 24 часа при 2°C - 8°C, а след това – за 4 часа при 25°C, защитен от светлина.

От микробиологична гледна точка обаче, освен ако методът на реконституиране и пълнене на инфузионния сак изключва риск от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно след реконституирането и пълненето на инфузионните сакове.

Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя.

Общото комбинирано време за съхранение на реконституирания лекарствен продукт във флакона и в инфузионния сак, когато е в хладилник и защитен от светлина, е 24 часа. Това може да бъде последвано от съхранение в инфузионния сак в продължение на 4 часа при температура под 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворени флакони

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Замразяването или съхраняването в хладилник не повлияват неблагоприятно стабилността на продукта. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Реконституирана дисперсия

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон с обем 50 ml (стъкло тип I) със запушалка 20 mm (бромобутилова гума) и капачка 20 mm (алуминий) с обкатка, съдържащ 100 mg паклитаксел, свързан с албумин, под формата на наночастици.

Опаковка с един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки при приготвяне и приложение

Паклитаксел е цитотоксичен противораков лекарствен продукт и, както и при други потенциално токсични вещества, при работа с Apexelsin е необходимо повишено внимание. Препоръчва се използване на ръкавици, очила и защитно облекло. Ако дисперсията попадне върху кожата, кожата трябва да се измие незабавно и обилно с вода и сапун. Ако попадне върху лигавица, лигавицата трябва да се промие обилно с вода. Apexelsin трябва да се приготвя и прилага само от персонал, подходящо обучен за работа с цитотоксични вещества. Бременни жени не трябва да работят с Apexelsin.

Като се има предвид възможността от екстравазация, препоръчително е внимателно да се наблюдава мястото на инфузията за възможна инфилтрация при прилагане на лекарствения продукт. Ограничаването до 30 минути на вливането на Apexelsin, както е указано, намалява

вероятността от свързани с инфузията реакции.

Реконституиране и приложение на продукта

Аrexelsin е под формата на стерилен лиофилизиран прах за реконституиране преди употреба. След реконституиране всеки ml от дисперсията съдържа 5 mg паклитаксел, свързан с албумин, под формата на наночастици.

С помощта на стерилна спринцовка трябва бавно да се инжектира 20 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) във флакона, съдържащ Аrexelsin, в продължение на поне 1 минута.

Разтворът трябва да бъде насочен така, че да се стича по вътрешната стена на флакона. Разтворът не трябва да бъде инжектиран направо върху праха, тъй като това ще доведе до образуването на пяна.

След като добавянето завърши, флаконът трябва да бъде оставен да престои най-малко 5 минути, за да се осигури подходящо овлажняване на твърдата съставка. След това флаконът трябва леко и бавно да се разклаща с кръгообразни движения и/или обръща за поне 2 минути до повторно диспергиране на праха. Трябва да се избягва образуването на пяна. Ако се образуват пяна или бучки, дисперсията трябва да бъде оставена да престои поне 15 минути до изчезване на пяната.

Приготвената дисперсия трябва да бъде подобна на мляко и хомогенна, без видими преципитати. Може да се получи известно утаяване на приготвената дисперсия. Ако има видими преципитати или утайка, флаконът трябва да бъде отново внимателно обръщан, за да се осигури повторно диспергиране преди употреба.

Проверете дисперсията във флакона за видими частици. Не прилагайте приготвената дисперсия, ако във флакона се наблюдават видими частици.

Трябва да се изчисли точния общ обем за прилагане от дисперсията 5 mg/ml, необходим за пациента, и съответното определено количество от Аrexelsin да се инжектира в празен, стерилен, PVC или не-PVC сак за интравенозна инфузия.

Употребата на медицински изделия, съдържащи силиконово масло като лубрикант (напр. спринцовки и интравенозни сакове) за реконституиране и прилагане на Аrexelsin, може да доведе до образуването на белтъчни нишки тип „прозрачна панделка”. Прилагайте Аrexelsin като използвате набор за инфузия, включващ 15 µm филтър, за да избегнете прилагането на тези нишки. При използване на 15 µm филтър, нишките се отстраняват без да се променят физичните и химични свойства на реконституирания продукт.

Употребата на филтри с размер на порите по-малък от 15 µm може да доведе до запушване на филтъра.

За приготвянето или прилагането на инфузии с Аrexelsin не е необходима употребата на специални опаковки за съхранение на разтвори без съдържание на ди(2-етилхексил)фталат (DEHP) или на набори за прилагане.

След приложението се препоръчва интравенозната система да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се гарантира приложението на пълната доза.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1835/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 юли 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Варшава
Полша

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Арехелсин 5 mg/ml прах за инфузионна дисперсия
паклитаксел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 100 mg паклитаксел като човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици.

След реконституиране всеки ml от дисперсията съдържа 5 mg паклитаксел, свързан с албумин, под формат на наночастици.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: човешки албумин, разтвор (съдържащ натриев каприлат и N-ацетил-L-триптофан)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионна дисперсия

1 флакон

100 mg/20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Арехелсин може да замества или да се замества само с други лекарствени форми на паклитаксел, които са под формата на свързани с албумин наночастици.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Неотворени флакони: Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1835/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

<Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.>

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Арехelsin 5 mg/ml прах за инфузионна дисперсия
паклитаксел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 100 mg паклитаксел като човешки серумен албумин-паклитаксел под формата на наночастици.

След реконституиране всеки ml от дисперсията съдържа 5 mg паклитаксел.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: човешки албумин, разтвор (съдържащ натриев каприлат и N-ацетил-L-триптофан)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионна дисперсия

1 флакон

100 mg/20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

i.v.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Арехelsin не трябва да замества или да се замества с други форми на паклитаксел.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Неотворени флакони: Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1835/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Аrexelsin 5 mg/ml прах за инфузионна дисперсия

паклитаксел (paclitaxel)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
 - Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Аrexelsin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Аrexelsin
3. Как се прилага Аrexelsin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Аrexelsin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Аrexelsin и за какво се използва

Какво представлява Аrexelsin

Аrexelsin съдържа като активно вещество паклитаксел, свързан към човешкия протеин албумин под формата на микроскопични частици, наречени наночастици. Паклитаксел принадлежи към група лекарства, наречени „таксани”, използвани при рак.

- Паклитаксел е онази част от лекарството, която въздейства върху рака, той действа като спира деленето на раковите клетки – а това означава, че те умират.
- Албуминът е онази част от лекарството, която помага на паклитаксел да се разтвори в кръвта и да проникне в тумора през стените на кръвоносните съдове. Това означава, че не са необходими други химични вещества, които евентуално могат да причинят животозастрашаващи нежелани реакции. Такива нежелани реакции възникват много по-малко с Аrexelsin.

За какво се използва Аrexelsin

Аrexelsin се използва за лечение на следните видове рак:

- **Рак на гърдата**
 - Рак на гърдата, който се е разпространил в други части на тялото (той се нарича „метастатичен” рак на гърдата).
 - Аrexelsin се използва при метастатичен рак на гърдата, когато е опитано поне едно друго лечение, но то се е оказало неуспешно и Вие не сте подходящи за лечения, включващи група лекарства, наречени „антрациклини”.
 - При хора с метастатичен рак на гърдата, които са получили паклитаксел, свързан с човешкия протеин албумин, когато друга терапия е била неуспешна, има по-голяма вероятност размерът на тумора да намалее и те живеят по-дълго от хората, получили алтернативна терапия.
- **Рак на панкреаса**
 - Аrexelsin се използва заедно с лекарство, наречено гемцитабин, ако имате метастатичен рак на панкреаса. Хора с метастатичен рак на панкреаса (рак на панкреаса, който се е разпространил и в други части на тялото), на които се прилага

паклитаксел, свързан с човешкия протеин албумин, с гемцитабин в клинично изпитване, живеят по-дълго от хората, получавали само гемцитабин.

- **Рак на белия дроб**
 - Арехелсин се използва и заедно с лекарство, наречено карбоплатин, ако имате най-честия вид рак на белия дроб, наречен „недребноклетъчен рак на белия дроб“.
 - Арехелсин се използва при недребноклетъчен рак на белия дроб, когато операция или лъчетерапия не са подходящи за лечение на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Арехелсин

Не трябва да Ви се прилага Арехелсин

- ако сте алергични към паклитаксел или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако кърмите;
- ако имате нисък брой на белите кръвни клетки (изходен брой на неутрофилите по-малък от 1 500 клетки/mm³ - Вашият лекар ще Ви посъветва за това).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Арехелсин

- ако имате понижена бъбречна функция;
- ако имате тежки чернодробни проблеми;
- ако имате сърдечни проблеми.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако изпитате някое от тези заболявания, докато Ви лекуват с Арехелсин, Вашият лекар може да поиска да спре лечението или да намали дозата:

- ако получите неестествено посиняване, кървене или признаци на инфекция като възпалено гърло или треска;
- ако почувствате изтръпване, мравучкане, боцкане, чувствителност при допир или мускулна слабост;
- ако имате проблеми с дишането, като например задух или суха кашлица.

Деца и юноши

Това лекарство е само за възрастни и не трябва да се прилага на деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Арехелсин

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта, включително и растителни лекарства. Това е така, защото Арехелсин може да повлияе начина, по който действат някои други лекарства. Освен това някои други лекарства могат да повлияят начина, по който действа Арехелсин.

Бъдете внимателни и говорете с Вашия лекар, когато Ви се прилага Арехелсин едновременно с някое от следните:

- лекарства за лечение на инфекции (например антибиотици като еритромицин, рифампицин и др.; попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако не сте сигурни дали лекарството, което приемате, е антибиотик), включително и лекарства за лечение на гъбични инфекции (като кетоконазол)
- лекарства, използвани за да Ви помогнат да стабилизирате настроението си, които понякога се наричат и антидепресанти (като флуоксетин)
- лекарства, използвани за лечение на припадъци (епилепсия) (като карбамазепин, фенитоин)
- лекарства, използвани за да Ви помогнат за намаляване на нивата на липидите в кръвта (като гемфиброзил)
- лекарство, използвано за стомашни киселини или стомашни язви (като циметидин)

- лекарства, използвани за лечение на HIV и СПИН (като ритонавир, саквинавир, индинавир, нелфинавир, ефавиренц, невирапин)
- лекарство, което съдържа клопидогрел, използвано за предотвратяване на формирането на кръвни съсиреци.

Бременност, кърмене и фертилитет

Паклитаксел може да причини сериозни вродени дефекти и затова не трябва да се използва, ако сте бременна. Вашият лекар ще Ви назначи тест за бременност, преди да започнете лечение с Apexelsin.

Жените в детородна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на и 1 месец след лечението с Apexelsin.

Не кърмете, докато сте на лечение с това лекарство, тъй като не е известно дали активната съставка паклитаксел преминава в кърмата.

На пациентите от мъжки пол се препоръчва да използват ефективна контрацепция и да избягват зачеването на деца по време на и шест месеца след лечението и трябва да се консултират относно замразяването на сперма преди лечението, поради възможността за необратимо безплодие в резултат на лечението с това лекарство.

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Някои хора може да се почувстват уморени или замаяни, след като им бъде приложено това лекарство. Ако това се случи с Вас, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Ако Ви се дават и други лекарства като част от лечението Ви, помолете Вашия лекар за съвет относно шофирането и работата с машини.

Apexelsin съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Apexelsin

- Това лекарство ще Ви бъде прилагано от лекар или медицинска сестра, във вена, под формата на интравенозно капково вливане. Дозата, която се прилага, се основава на телесната Ви повърхност и на резултатите от кръвните Ви изследвания. Обичайната доза за рак на гърдата е 260 mg/m² телесна повърхност, прилагана в рамките на 30 минути.
- Обичайната доза за напреднал рак на панкреаса е 125 mg/m² телесна повърхност, прилагана в рамките на 30 минути.
- Обичайната доза за недребноклетъчен рак на белия дроб е 100 mg/m² телесна повърхност, прилагана в продължение на 30 минути.

Колко често ще Ви се прилага Apexelsin?

- За лечение на метастатичен рак на гърдата Apexelsin обикновено се прилага веднъж на всеки три седмици (в ден 1 от 21-дневен цикъл).
- За лечение на напреднал рак на панкреаса Apexelsin се прилага в ден 1, 8 и 15 от всеки 28-дневен цикъл на лечение, като веднага след Apexelsin се прилага гемцитабин.
- За лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб Apexelsin се прилага веднъж на всяка седмица (т.е. в дните 1, 8 и 15 от всеки 21-дневен цикъл), като карбоплатин се прилага веднъж на всеки три седмици (т.е. само в ден 1 от всеки 21-дневен цикъл), веднага след като е приложена дозата Apexelsin.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- Косопад (в повечето случаи косопадът се проявява по-малко от един месец след започване на паклитаксел. Когато се прояви, косопадът е очевиден (над 50%) при мнозинството от пациентите)
- Обрив
- Анормално намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутрофили, лимфоцити или левкоцити) в кръвта
- Дефицит на червени кръвни клетки
- Намаляване броя на тромбоцитите в кръвта
- Ефект върху периферните нерви (болка, изтръпване, мравучкане или загуба на чувствителност)
- Болка в една или повече стави
- Болка в мускулите
- Гадене, диария, запек, афти в устата, загуба на апетит
- Повръщане
- Слабост и умора, висока температура
- Обезводняване, нарушение на вкуса, загуба на телло
- Ниски нива на калий в кръвта
- Депресия, проблеми със съня
- Главоболие
- Студени тръпки
- Затруднено дишане
- Замайване
- Отичане на лигавиците и меките тъкани
- Повишени стойности на чернодробните функционални показатели
- Болка в крайниците
- Кашлица
- Коремна болка
- Кървене от носа

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- Сърбеж, суха кожа, нарушения на ноктите
- Инфекция, висока температура с намален брой на определен вид бели кръвни клетки (неутрофили) в кръвта, зачервяване, кандидоза, тежка инфекция на кръвта Ви, която може да бъде причинена от намалелите бели кръвни клетки
- Намален брой на всички кръвни клетки
- Болки в гърдите или в гърлото
- Стомашно разстройство, коремен дискомфорт
- Запушен нос
- Болки в гърба, болки в костите
- Нарушена мускулна координация или затруднено четене, увеличено или намалено слъзоотделяне, загуба на мигли
- Промени в сърдечната честота или ритъм, сърдечна недостатъчност
- Понижено или повишено кръвно налягане
- Зачервяване или подуване на мястото на инжектиране
- Тревожност

- Инфекция в белите дробове
- Инфекция на пикочните пътища
- Запушване на червата, възпаление на дебелото черво, възпаление на жлъчните пътища
- Остра бъбречна недостатъчност
- Повишен билирубин в кръвта
- Кашляне на кръв
- Сухота в устата, трудно преглъщане
- Мускулна слабост
- Замъглено зрение

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- Повишено тегло, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, намалена бъбречна функция, повишена кръвна захар, повишено ниво на фосфор в кръвта
- Намалени рефлексии или липса на рефлексии, неволни движения, болка по протежението на даден нерв, припадък, замайване при изправяне, треперене, парализа на лицевия нерв
- Дразнене в очите, болка в очите, зачервяване на очите, сърбеж на очите, двойно виждане, намалено зрение или виждане на блясващи светлини, замъглено зрение, дължащо се на оток на ретината (кистоиден макулен едем)
- Болка в ухото, пищене в ушите
- Кашлица с храчки, недостиг на въздух при вървене или при изкачване на стълби, хрема или сухота в носа, намалени дихателни звуци, вода в белия дроб, загуба на гласа, кръвен съсирек в белия дроб, сухота в гърлото
- Газове, стомашни спазми, болезненост или възпаление на венците, ректално кървене
- Болезнено уриниране, често уриниране, кръв в урината, невъзможност за задържане на урина
- Болки в ноктите на ръцете; дискомфорт в областта на ноктите, загуба на ноктите на ръцете, уртикария, болка по кожата, зачервяване на кожата при слънчева светлина, промяна на цвета на кожата, засилено потене, среднощно потене, бели участъци по кожата, разранявания, отичане на лицето
- Понижено ниво на фосфор в кръвта, задържане на течности, ниско ниво на албумин в кръвта, засилена жажда, понижено ниво на калций в кръвта, понижена кръвна захар,
- понижено ниво на натрий в кръвта
- Болка и подуване в носа, кожни инфекции, инфекции, предизвикани от катетър
- Образуване на синини
- Болка в зоната на тумора, туморна некроза
- Понижаване на кръвното налягане при изправяне, студенина на ръцете и краката
- Затруднено ходене, подуване
- Алергична реакция
- Намалена функция на черния дроб, увеличен размер на черния дроб
- Болка в гърдата
- Безпокойство
- Малки кръвоизливи по кожата Ви, дължащи се на съсирена кръв
- Състояние, включващо разрушаване на червени кръвни клетки и остра бъбречна недостатъчност

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- Реакция на кожата към друго средство или белодробно възпаление след облъчване
- Кръвен съсирек
- Много забавен пулс, сърдечен пристъп
- Изтичане на лекарство извън вената
- Нарушение на електропроводната система на сърцето (атриовентрикуларен блок)

Много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 души

- Тежко възпаление /обрив по кожата и лигавиците (синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза)

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата)

- Втвърдяване/удебеляване на кожата (склеродермия)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Apexelsin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони: Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След първоначалното реконституиране дисперсията трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, дисперсията може да бъде съхранявана в хладилник (2°C - 8°C) за не повече от 24 часа, във флакона, като се държи в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Пригответената дисперсия за интравенозно капково вливане може да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C) за не повече от 24 часа, защитена от светлина.

Общото комбинирано време за съхранение на приготвения лекарствен продукт във флакона и в инфузионен сак, когато е в хладилник и защитен от светлина, е 24 часа. Това може да бъде последвано от съхранение в инфузионен сак в продължение на 4 часа при температура под 25°C.

Вашият лекар или фармацевт отговаря за правилното изхвърляне на неизползваните количества Apexelsin.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Apexelsin

- Активното вещество е паклитаксел.
Всеки флакон съдържа 100 mg паклитаксел, свързан с албумин, под формата на наночастици.
След реконституиране всеки ml от дисперсията съдържа 5 mg паклитаксел, свързан с албумин, под формата на наночастици.
- Други съставки: човешки албумин, разтвор (съдържащ натриев каприлат и N-ацетил-L- триптофан), вж. точка 2 „Apexelsin съдържа натрий”.

Как изглежда Apexelsin и какво съдържа опаковката

Apexelsin представлява бяла до жълта лиофилизирана компактна маса или прах за инфузионна дисперсия. Apexelsin се предлага в стъклен флакон, съдържащ 100 mg паклитаксел, свързан с албумин, под формата на наночастици.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Варшава
Полша

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за употреба, работа и изхвърляне**Предпазни мерки при приготвяне и приложение**

Паклитаксел е цитотоксичен противораков лекарствен продукт и както при други потенциално токсични вещества, при работа с Арехелсин е необходимо повишено внимание. Трябва да се използват ръкавици, очила и защитно облекло. Ако дисперсията Арехелсин попадне върху кожата, кожата трябва да се измие незабавно и обилно с вода и сапун. Ако Арехелсин попадне върху лигавица, лигавицата трябва да се промие обилно с вода. Арехелсин трябва да се приготвя

и прилага само от персонал, подходящо обучен за работа с цитотоксични вещества. Бременни жени не трябва да работят с Apexelsin.

Като се има предвид възможността от екстравазация, препоръчително е внимателно да се наблюдава мястото на инфузията за възможна инфилтрация при прилагане на лекарствения продукт. Ограничаването до 30 минути на вливането на Apexelsin, както е указано, намалява вероятността от свързани с инфузията реакции.

Реконституиране на продукта и приложение

Apexelsin трябва да се прилага под наблюдението на квалифициран онколог в звена, специализирани в приложението на цитотоксични средства.

Apexelsin е под формата на стерилен лиофилизиран прах за реконституиране преди употреба. След реконституиране всеки ml от дисперсията съдържа 5 mg паклитаксел, свързан с албумин, под формата на наночастици. Приготвената дисперсия Apexelsin се прилага интравенозно, като се използва набор за инфузия, включващ 15 µm филтър.

С помощта на стерилна спринцовка трябва бавно да се инжектира 20 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор във флакона от 100 mg, съдържащ Apexelsin, в продължение на поне 1 минута.

Разтворът трябва да бъде насочен така, че да се стича по вътрешната стена на флакона. Разтворът не трябва да бъде инжектиран направо в праха, тъй като това ще доведе до образуването на пяна.

След като добавянето завърши, флаконът трябва да бъде оставен да престои най-малко 5 минути, за да се осигури подходящо овлажняване на твърдата съставка. След това флаконът трябва леко и бавно да се разклаща с кръгообразни движения и/или обръща за поне 2 минути до повторното диспергиране на праха. Трябва да се избягва образуването на пяна. Ако се образуват пяна или бучки, дисперсия трябва да бъде оставен да престои поне 15 минути до изчезване на пяната.

Приготвената дисперсия трябва да бъде подобна на мляко и хомогенна, без видими преципитати. Може да се получи известно утаяване на приготвената дисперсия. Ако има видими преципитати или утайка, флаконът трябва да бъде отново внимателно обръщан, за да се осигури повторно диспергиране преди употреба.

Проверете дисперсията във флакона за видими частици. Не прилагайте приготвената дисперсия, ако във флакона се наблюдават видими частици.

Трябва да се изчисли точният общ обем за прилагане от дисперсията 5 mg/ml, необходим за пациента, и съответното определено количество от реконституирания Apexelsin да се инжектира в празен, стерилен, PVC или не-PVC сак за интравенозна инфузия.

Употребата на медицински изделия, съдържащи силиконово масло като лубрикант (напр. спринцовки и интравенозни сакове) за реконституиране и прилагане на Apexelsin, може да доведе до образуването на белтъчни нишки тип „прозрачна панделка”. Прилагайте Apexelsin като използвате набор за инфузия, включващ 15 µm филтър, за да избегнете прилагането на тези нишки. При използване на 15 µm филтър, нишките се отстраняват без да се променят физичните и химични свойства на реконституирания продукт.

Употребата на филтри с размер на порите по-малък от 15 µm може да доведе до запушване на филтъра.

За приготвянето или прилагането на инфузии с Apexelsin не е необходима употребата на специални опаковки за съхранение на разтвори без съдържание на ДЕНР или на набори за прилагане.

След приложението се препоръчва интравенозната система да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се гарантира приложението на пълната доза.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Стабилност

Неотворените флакони Арехелсин са стабилни до датата, посочена на опаковката, когато флаконите се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина. Замразяването или съхраняването в хладилник не повлияват неблагоприятно стабилността на продукта. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Стабилност на приготвената дисперсия във флакона

Продуктът е химически и физически стабилен в периода на използване за 24 часа при 2°C - 8°C в оригиналната картонена опаковка, защитен от светлина.

Стабилност на приготвената дисперсия в инфузионния сак

Продуктът е химически и физически стабилен в периода на използване за 24 часа при 2°C - 8°C, а след това – за 4 часа при 25°C, защитен от светлина.

От микробиологична гледна точка обаче, освен ако методът на реконституиране и пълнене на инфузионния сак изключва рискове от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно след реконституирането и пълненето на инфузионните сакове.

Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя.

Общото комбинирано време за съхранение на реконституирания лекарствен продукт във флакона и в инфузионния сак, когато е в хладилник и защитен от светлина, е 24 часа. Това може да бъде последвано от съхранение в инфузионния сак в продължение на 4 часа при температура под 25°C.