

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Apexelsin 5 mg/ml prášok na infúziu disperziu.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúziu disperziu.

Rekonštituovaná disperzia má pH 6,0 - 7,5 a osmolalitu 300 - 360 mOsm/kg.

Liek je biely až žltý lyofilizovaný koláč alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Monoterapia Apexelsinom je indikovaná na liečbu metastatického karcinómu prsníka u dospelých pacientov, u ktorých zlyhala iniciálna liečba metastatického ochorenia, a u ktorých nie je štandardná terapia s obsahom antracyklínu indikovaná (pozri časť 4.4).

Apexelsin v kombinácii s gemcitabínom je indikovaný v prvej línii liečby metastatického adenokarcinómu pankreasu u dospelých pacientov.

Apexelsin v kombinácii s karboplatinou je indikovaný v prvej línii liečby nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na potenciálne kuratívnu operáciu a/alebo radiačnú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Apexelsin sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa na oddeleniach špecializovaných na podávanie cytotoxických látok. Liek nemá byť náhradou iných liekov obsahujúcich paklitaxel, ani sa nemá nimi nahrádzať.

Dávkovanie

Karcinóm prsníka

Odporúčaná dávka Apexelsinu je 260 mg/m² podávaná intravenózne po dobu 30 minút každé 3 týždne.

Úpravy dávky počas liečby karcinómu prsníka

Pacientom, u ktorých sa vyskytne závažná neutropénia (počet neutrofilov < 500 buniek/mm³ po dobu jedného týždňa alebo dlhšie) alebo závažná sensorická neuropatia počas liečby Apexelsinom, sa má dávka pre nasledujúce cykly znížiť na 220 mg/m². Po opätovnom výskyte závažnej neutropénie alebo závažnej sensorickej neuropatie sa má ďalšia dávka znížiť na 180 mg/m². Apexelsin sa nemá podávať, kým sa počet neutrofilov nevráti na > 1 500 buniek/mm³. Pri sensorickej neuropatii 3. stupňa sa liečba

pozastaví dovedy, kým sa neupraví na 1. alebo 2. stupeň, a pre všetky následné cykly sa pokračuje v podávaní zníženej dávky.

Adenokarcinóm pankreasu

Odporúčaná dávka Apexelsinu v kombinácii s gemcitabínom je 125 mg/m² podávaná intravenózne po dobu 30 minút v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu. Odporúčaná dávka súbežne podávaného gemcitabínu je 1 000 mg/m² podávaná intravenózne po dobu 30 minút ihneď po ukončení podania Apexelsinu v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.

Úpravy dávky počas liečby adenokarcinómu pankreasu

Tabuľka 1: Úrovně znižovania dávky u pacientov s adenokarcinómom pankreasu

Úroveň dávky	Dávka Apexelsinu (mg/m ²)	Dávka gemcitabínu (mg/m ²)
Plná dávka	125	1 000
1. úroveň zníženia dávky	100	800
2. úroveň zníženia dávky	75	600
Ak sa vyžaduje ďalšie zníženie dávky	Ukončíte liečbu	Ukončíte liečbu

Tabuľka 2: Úpravy dávkovania pri neutropénii a/alebo trombocytopénii na začiatku cyklu alebo počas cyklu u pacientov s adenokarcinómom pankreasu

Deň cyklu	Počet ANC (buniek/mm ³)		Počet trombocytov (buniek/mm ³)	Dávka Apexelsinu	Dávka gemcitabínu
1. deň	< 1 500	ALEBO	< 100 000	Odložte podávanie dávky do obnovenia počtu buniek	
8. deň	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Znížte dávky o 1 úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
15. deň: Ak boli dávky 8. deň podané bez zmeny:					
15. deň	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Podajte rovnaké dávky ako 8. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Znížte dávky o 1 úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
15. deň: Ak boli dávky podané 8. deň znížené:					
15. deň	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vráťte sa k dávkam rovnakým ako v 1. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Podajte rovnaké dávky ako 8. deň	
	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Podajte rovnaké dávky ako 8. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Znížte dávky o 1 úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	

Deň cyklu	Počet ANC (buniek/mm ³)		Počet trombocytov (buniek/mm ³)	Dávka Apexelsinu	Dávka gemcitabínu
15. deň: Ak neboli dávky 8. deň podané:					
15. deň	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vráťte sa k dávkam rovnakým ako v 1. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Znížte dávky z 1. dňa o 1 úroveň	
	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Znížte dávky o 1 úroveň a následne podajte rastové faktory granulopoézy	
				ALEBO Znížte dávky z 1. dňa o 2 úrovne	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	

Skratky: ANC = absolútny počet neutrofilov (*Absolute Neutrophil Count*)

Tabuľka 3: Úpravy dávkovania z dôvodu iných nežiaducich účinkov u pacientov s adenokarcinómom pankreasu

Nežiaduci účinok	Dávka Apexelsinu	Dávka Gemcitabínu
Febrilná neutropénia: 3. alebo 4. stupeň	Pozastavte podávanie dávok dovtedy, kým horúčka neustúpi a ANC nebude ≥ 1 500; pokračujte s dávkami o 1 úroveň nižšími ako boli podané ^a .	
Periférna neuropatia: 3. alebo 4. stupeň	Nepodávajte dávku dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu aspoň na 1. stupeň; pokračujte s dávkou o 1 úroveň nižšou ako bola podaná ^a .	Podajte rovnakú dávku
Kožná toxicita: 2. alebo 3. stupeň	Znížte dávky o 1 úroveň nižšie ako boli podané ^a ; ak nežiaduci účinok pretrváva, ukončite liečbu.	
Gastrointestinálna toxicita: mukozitída 3. stupňa alebo hnačka	Nepodávajte dávky dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu aspoň na 1. stupeň; pokračujte s dávkami o 1 úroveň nižšími ako boli podané ^a .	

^aPozri tabuľku 1 pre úrovne znižovania dávky

Nemalobunkový karcinóm pľúc:

Odporúčaná dávka Apexelsinu je 100 mg/m² podávaná ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút v deň 1, 8 a 15 každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka karboplatiny je AUC = 6 mg•min/ml iba v deň 1 každého 21-dňového cyklu, podaná ihneď po ukončení podávania Apexelsinu.

Úprava dávky počas liečby nemalobunkového karcinómu pľúc:

Apexelsin sa nemá podávať v 1. deň cyklu pokiaľ nie je absolútny počet neutrofilov (ANC) ≥ 1 500 buniek/mm³ a počet trombocytov ≥ 100 000 buniek/mm³. Pre každú nasledujúcu týždennú dávku Apexelsinu musia mať pacienti ANC ≥ 500 buniek/mm³ a trombocyty > 50 000 buniek/mm³ alebo sa má odložiť podávanie dávky do obnovenia počtu buniek. Keď sa počty buniek obnovia, znovu začnite dávkovanie v nasledujúci týždeň podľa kritérií uvedených v tabuľke 4. Znížte nasledujúcu dávku iba vtedy, ak sú splnené kritériá v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Zníženie dávky z dôvodu hematologických toxicít u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc

Hematologická toxicita	Výskyt	Dávka Apexelsinu (mg/m ²) ¹	Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml) ¹
Nadir ANC < 500/mm ³ s neutropenicou horúčkou > 38 °C ALEBO Odložte podávanie ďalšieho cyklu z dôvodu pretrvávajúcej neutropénie ² (Nadir ANC < 1 500/mm ³) ALEBO Nadir ANC < 500/mm ³ počas > 1 týždeň	prvý	75	4,5
	druhý	50	3,0
	tretí	Ukončíte liečbu.	
Nadir trombocyty < 50 000/mm ³	prvý	75	4,5
	druhý	Ukončíte liečbu.	

¹1. deň 21-dňového cyklu znížte súčasne dávku Apexelsinu a karboplatiny. 8. alebo 15. deň 21-dňového cyklu znížte dávku Apexelsinu; v nasledujúcom cykle znížte dávku karboplatiny.

²Maximálne 7 dní po určenom dátume 1 dávky ďalšieho cyklu.

Pre 2. alebo 3. stupeň kožnej toxicity, hnačky 3. stupňa, alebo slizničného zápalu 3. stupňa prerušte liečbu kým sa toxicita neupraví na ≤ 1. stupeň, potom znovu obnovte liečbu podľa pokynov uvedených v tabuľke 5. Pre periférnu neuropatiu ≥ 3. stupňa, prerušte liečbu kým sa stav nezlepší na ≤ 1. stupeň. Liečba môže byť znovu obnovená na najbližšiu nižšiu úroveň dávky v nasledujúcich cykloch podľa pokynov uvedených v tabuľke 5. Pre akúkoľvek ďalšiu nehematologickú toxicitu 3. alebo 4. stupňa, prerušte liečbu kým sa toxicita neupraví na ≤ 2. stupeň, potom znovu obnovte liečbu podľa pokynov uvedených v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Zníženie dávky z dôvodu nehematologických toxicít u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc

Nehematologická toxicita	Výskyt	Dávka Apexelsinu (mg/m ²) ¹	Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml) ¹
2. alebo 3. stupeň kožnej toxicity 3. stupeň hnačky 3. stupeň slizničného zápalu ≥ 3. stupeň periférnej neuropatie Akákoľvek iná nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa	prvý	75	4,5
	druhý	50	3,0
	tretí	Ukončíte liečbu.	
4. stupeň kožnej toxicity, hnačky, alebo slizničného zápalu	prvý	Ukončíte liečbu.	

¹1. deň 21-dňového cyklu znížte súčasne dávku Apexelsinu a karboplatiny. 8. alebo 15. deň 21-dňového cyklu znížte dávku Apexelsinu; v nasledujúcom cykle znížte dávku karboplatiny.

Osobitné populácie

Poškodenie pečene

U pacientov s miernym poškodením pečene (celkový bilirubín > 1 až ≤ 1,5 x ULN a aspartátaminotransferáza [AST] ≤ 10 x ULN) nie je potrebná úprava dávky, bez ohľadu na indikáciu. Lieči sa rovnakými dávkami ako u pacientov s normálnou funkciou pečene.

U pacientov s metastatickým karcinómom prsníka a u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc so stredne závažným až závažným poškodením pečene (celkový bilirubín > 1,5 až ≤ 5 x ULN a AST ≤ 10 x ULN) je odporúčané zníženie dávky o 20 %. Znížená dávka môže byť zvýšená až na

dávku rovnakú ako pre pacientov s normálnou funkciou pečene, ak pacient toleruje liečbu po dobu aspoň dvoch cyklov (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu, ktorí majú stredne závažné až závažné poškodenie pečene, nie sú dostupné dostatočné údaje, ktoré by umožnili odporúčanie na dávkovanie (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s celkovým bilirubínom $> 5 \times \text{ULN}$ alebo AST $> 10 \times \text{ULN}$, nie sú dostupné dostatočné údaje, ktoré by umožnili odporúčanie na dávkovanie, bez ohľadu na indikáciu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Poškodenie obličiek

Úprava začiatkovej dávky Apexelsinu nie je potrebná u pacientov s miernym až stredne závažným poškodením obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu ≥ 30 až < 90 ml/min). U pacientov so závažným poškodením obličiek alebo u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek nie sú dostupné dostatočné údaje o odporúčaní na zmeny dávkovania Apexelsinu (odhadovaný klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 5.2).

Starší ľudia

Pre pacientov vo veku 65 rokov a viac sa neodporúča žiadne ďalšie znižovanie dávkovania, okrem zmien odporúčaných pre všetkých pacientov.

Z 229 pacientov v randomizovanej štúdií, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii pri liečbe karcinómu prsníka, malo 13 % minimálne 65 rokov a < 2 % pacientov malo 75 rokov a viac. Neobjavili sa žiadne toxicity, ktoré by sa vyskytovali oveľa častejšie u pacientov vo veku minimálne 65 rokov, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. Avšak následná analýza 981 pacientov, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii na liečbu karcinómu prsníka, z ktorých 15 % bolo vo veku ≥ 65 rokov a 2 % boli vo veku ≥ 75 rokov, ukázala vyšší výskyt epistaxy, hnačky, dehydratácie, únavy a periférneho edému u pacientov vo veku ≥ 65 rokov.

V randomizovanej štúdií bolo zo 421 pacientov s adenokarcinómom pankreasu, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom, 41 % bolo vo veku 65 rokov a viac a 10 % bolo vo veku 75 rokov a viac. U pacientov vo veku 75 rokov a viac, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a gemcitabín, bol vyšší výskyt závažných nežiaducich účinkov a nežiaducich účinkov, ktoré viedli k ukončeniu liečby (pozri časť 4.4). Pacienti s adenokarcinómom pankreasu vo veku 75 rokov a viac sa majú starostlivo vyšetriť predtým, ako sa zvažuje ich liečba (pozri časť 4.4).

Z 514 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v randomizovanej štúdií, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s karboplatinou, malo 31 % 65 rokov alebo viac a 3,5 % bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Prípady útlmu kostnej drene, periférnej neuropatie a bolesti kĺbov boli častejšie u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti s použitím paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatiny u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Farmakokinetický/farmakodynamický model využívajúci údaje od 125 pacientov s pokročilými solídnymi tumormi naznačuje, že pacienti vo veku ≥ 65 rokov môžu byť náchylnejší k rozvoju neutropénie počas prvého liečebného cyklu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín u detí a dospievajúcich vo veku od 0 do menej ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Použitie paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu metastatického karcinómu prsníka, adenokarcinómu pankreasu alebo nemalobunkového karcinómu pľúc.

Spôsob podávania

Apexelsin je určený na intravenózne použitie. Rekonštituovaná disperzia sa má podať intravenózne pomocou infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter. Po podaní infúzie sa odporúča prepláchnuť intravenóznou linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) aby sa zabezpečilo podanie úplnej dávky.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Laktácia (pozri časť 4.6).

Pacienti s východiskovým počtom neutrofilov < 1 500 buniek/mm³.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Apexelsin obsahuje paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na albumín, ktorý môže mať podstatne odlišné farmakologické vlastnosti v porovnaní s inými formami paklitaxelu (pozri časti 5.1 a 5.2). Liek nemá byť náhradou iných liekov obsahujúcich paklitaxel, ani sa nemá nimi nahrádzať.

Precitlivosť

Hlásený bol zriedkavý výskyt závažných reakcií precitlivosti, vrátane veľmi zriedkavých prípadov anafylaktických reakcií so smrteľným koncom. Ak sa vyskytne reakcia z precitlivosti, liek sa má okamžite vysadiť, má sa začať symptomatická liečba a pacientovi sa nemá znovu podať paklitaxel.

Hematológia

Pri liečbe paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín často dochádza k potlačeniu krvotvorby v kostnej dreni (najmä k neutropénii). Neutropénia je toxicita závislá od dávky a obmedzujúca dávku. Počas liečby Apexelsinom sa má vykonávať časté monitorovanie krvného obrazu. Pacienti nemajú pokračovať v liečbe následnými cyklami Apexelsinu, kým sa hladina neutrofilov nevráti na > 1 500 buniek/mm³ a kým sa krvné doštičky nevrátia na > 100 000 buniek/mm³ (pozri časť 4.2).

Neuropatia

Pri liečbe paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín sa často vyskytuje senzorická neuropatia, hoci vývoj závažných príznakov je menej častý. Výskyt senzorickej neuropatie 1. a 2. stupňa si zvyčajne nevyžaduje zníženie dávky. Ak sa pri podávaní Apexelsinu v monoterapii vyvinie senzorická neuropatia 3. stupňa, liečba sa má pozastaviť dotedy, kým sa nezlepší na 1. alebo 2. stupeň a pre všetky následné liečby sa odporúča zníženie dávky Apexelsinu (pozri časť 4.2). Ak sa vyvinie periférna neuropatia 3. alebo vyššieho stupňa pri podávaní Apexelsinu v kombinácii s gemcitabínom, pozastavte podávanie Apexelsinu a pokračujte v liečbe gemcitabínom v rovnakej dávke. Keď sa periférna neuropatia zlepši na stupeň 0 alebo 1, pokračujte v podávaní Apexelsinu v zníženej dávke (pozri časť 4.2). V prípade kombinovaného použitia Apexelsinu s karboplatinou, keď sa vyvinie periférna neuropatia 3. stupňa alebo vyššia, sa má liečba prerušiť kým sa neuropatia zlepši na 0. alebo 1. stupeň, a má nasledovať zníženie dávky pre všetky nasledujúce cykly Apexelsinu a karboplatiny (pozri časť 4.2).

Sepsa

Sepsa bola hlásená u 5 % pacientov s neutropéniou alebo bez neutropénie, ktorým bol podávaný Apexelsin v kombinácii s gemcitabínom. Ako významne prispievajúce faktory sa identifikovali komplikácie súvisiace so základným ochorením rakoviny pankreasu, najmä obštrukcia žľčových ciest alebo prítomnosť biliárneho stentu. Ak sa u pacienta vyvinie febrilita (bez ohľadu na počet neutrofilov), má sa začať liečba so širokospektrálnymi antibiotikami. Pri febrilnej neutropénii sa má pozastaviť podávanie Apexelsinu a gemcitabínu do času, kým sa horúčka nevylieči a absolútny počet

neutrofilov dosiahne $\geq 1\,500$ buniek/mm³, potom sa má pokračovať v liečbe so zníženými dávkami (pozri časť 4.2).

Pneumonitída

Pneumonitída sa objavila u 1 % pacientov, keď sa paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín podával v monoterapii a u 4 % pacientov, keď sa Apexelsin podával v kombinácii s gemcitabínom. Všetci pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli príznakom a symptómom pneumonitídy. Po vylúčení infekčnej etiológie a po určení diagnózy pneumonitídy sa má liečba Apexelsinom a gemcitabínom trvalo vysadiť a okamžite začať s primeranou liečbou a podpornými opatreniami (pozri časť 4.2).

Poškodenie pečene

Keďže toxicita paklitaxelu môže byť zvýšená pri poškodení pečene, má sa Apexelsin pacientom s poškodením pečene podávať s opatrnosťou. Pacienti s poškodením pečene môžu mať zvýšené riziko toxicity, najmä kvôli myelosupresii a títo pacienti sa majú pozorne monitorovať, či sa u nich nevyvíja ťažká myelosupresia.

Apexelsin nie je odporúčaný u pacientov, ktorí majú celkový bilirubín > 5 x ULN alebo AST > 10 x ULN. Okrem toho, Apexelsin nie je odporúčaný u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu, ktorí majú stredne závažné až závažné poškodenie pečene (celkový bilirubín $> 1,5$ x ULN a AST ≤ 10 x ULN) (pozri časť 5.2).

Kardiotoxicita

U jedincov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín sa pozorovali zriedkavé prípady kongestívneho srdcového zlyhania a dysfunkcie ľavej komory. Väčšina jedincov bola predtým vystavená kardiotoxickým liekom, ako sú antracyklíny alebo mali srdcové ochorenia v anamnéze. Preto majú lekári u pacientov dostávajúcich Apexelsin dôsledne monitorovať výskyt srdcových príhod.

Metastázy v centrálnom nervovom systéme

Účinnosť a bezpečnosť paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín u pacientov s metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS) nebola stanovená. Metastázy v CNS zvyčajne nie sú dobre kontrolované systémovou chemoterapiou.

Gastrointestinálne symptómy

Ak pacienti po podaní Apexelsinu cítia nevoľnosť, vracajú alebo majú hnačku, možno ich liečiť bežne používanými antiemetikami a konstipáčnymi látkami.

Poruchy oka

U pacientov liečených Apexelsinom bol hlásený cystoidný makulárny edém (CMO, cystoid macular oedema). Pacienti s poruchou zraku sa musia podrobiť bezodkladnému a kompletnému oftalmologickému vyšetreniu. V prípade, že je diagnostikovaný CMO, liečba Apexelsinom sa má ukončiť a má sa začať príslušná liečba (pozri časť 4.8).

Pacienti vo veku 75 rokov a starší

Nepreukázal sa prínos liečby Apexelsinom v kombinácii s gemcitabínom v porovnaní s monoterapiou gemcitabínom pre pacientov vo veku 75 rokov a starších. U pacientov vo vyššom veku (≥ 75 rokov), ktorí dostávali Apexelsin a gemcitabín, bol vyšší výskyt závažných nežiaducich účinkov a nežiaducich účinkov, ktoré viedli k ukončeniu liečby, vrátane hematologických toxicít, periférnej neuropatie, zníženej chuti do jedla a dehydratácie. U pacientov s adenokarcinómom pankreasu vo veku 75 rokov a starších sa má starostlivo zhodnotiť ich schopnosť tolerovať Apexelsin v kombinácii s gemcitabínom, so zameraním pozornosti na stav výkonnosti, komorbidity a zvýšené riziko infekcií (pozri časti 4.2 a 4.8).

Iné

Hoci sú k dispozícii len obmedzené údaje, nepreukázal sa žiadny jasný prospech s ohľadom na predĺženie celkového prežívania u pacientov s adenokarcinómom pankreasu s normálnymi hodnotami CA 19-9 pred začiatkom liečby Apexelsinom a gemcitabínom (pozri časť 5.1).

Erlotinib sa nemá podávať súbežne s Apexelsinom a gemcitabínom (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus paklitaxelu je čiastočne katalyzovaný izoenzýmami cytochrómu P450 CYP2C8 a CYP3A4 (pozri časť 5.2). Preto, pri chýbaní PK štúdie liekových interakcií, je pri podávaní paklitaxelu súbežne s liekmi, ktoré sú známe ako inhibítory, buď CYP2C8, alebo CYP3A4 (napr. ketokonazol a iné imidazolové antimykotiká, erytromycín, fluoxetín, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidín, ritonavir, saquinavir, indinavir a nelfinavir), pretože toxicita paklitaxelu môže byť zvýšená kvôli vyššej expozícii paklitaxelu. Podávanie paklitaxelu súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že indukujú buď CYP2C8, alebo CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, efavirenz, nevirapín) sa neodporúča, pretože účinnosť by mohla byť znížená kvôli nižšej expozícii paklitaxelu.

Paklitaxel a gemcitabín nezdieľajú rovnakú metabolickú cestu. Klírens paklitaxelu primárne určuje metabolizmus sprostredkovaný CYP2C8 a CYP3A4, potom nasleduje exkrécia žľou, zatiaľ čo gemcitabín je deaktivovaný cytidín-deaminázou a potom nasleduje exkrécia močom. Farmakokinetické interakcie medzi Apexelsinom a gemcitabínom neboli u ľudí hodnotené.

Farmakokinetická štúdia bola vykonaná s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a karboplatinou u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc. Neboli zistené žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a karboplatinou.

Apexelsin je indikovaný v monoterapii na liečbu karcinómu prsníka, v kombinácii s gemcitabínom na liečbu adenokarcinómu pankreasu alebo v kombinácii s karboplatinou na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (pozri časť 4.1). Apexelsin sa nemá používať v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby až do 1 mesiaca po ukončení liečby Apexelsinom. Mužským pacientom liečeným Apexelsinom sa odporúča používať účinnú antikoncepciu a zabrániť splodeniu dieťaťa počas liečby a do šiestich mesiacov po liečbe.

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití paklitaxelu počas gravidity u ľudí. Predpokladá sa, že paklitaxel spôsobuje závažné vrodené defekty, keď sa podáva počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ženy vo fertilnom veku si majú pred liečbou Apexelsinom urobiť tehotenský test. Apexelsin sa nemá používať počas gravidity a ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu paklitaxelom.

Dojčenie

Paklitaxel a/alebo jeho metabolity sa vylúčili do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa paklitaxel vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možný výskyt závažných nežiaducich účinkov u dojčených detí, je Apexelsin počas dojčenia kontraindikovaný. Dojčenie musí byť počas liečby ukončené.

Fertilita

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín spôsobil neplodnosť u samcov potkanov (pozri časť 5.3). Na základe zistení u zvierat sa môže znížiť plodnosť mužov a žien. Mužskí pacienti sa majú pred liečbou poradiť o konzervácii spermií, pretože existuje možnosť trvalej neplodnosti spôsobenej liečbou Apexelsinom.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Apexelsin má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Apexelsin môže spôsobovať nežiaduce reakcie, ako napríklad únavu (veľmi často) a závrat (často), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, keď pociťujú únavu alebo závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie klinicky významné nežiaduce účinky spojené s podávaním paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín boli neutropénia, periférna neuropatia, artralgia/myalgia a gastrointestinálne poruchy.

Zoznam nežiaducich účinkov uvedených v tabuľke

V tabuľke 6 sú uvedené nežiaduce účinky spojené s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii v akejkoľvek dávke pre akúkoľvek indikáciu počas klinických skúšaní (N = 789), s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom na adenokarcinóm pankreasu z klinického skúšania fázy III (N = 421), s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s karboplatinou na nemalobunkový karcinóm pľúc z klinického skúšania fázy III (N = 514) a z používania po registrácii lieku.

Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6: Nežiaduce účinky hlásené pri podávaní paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín

	Monoterapia (N = 789)	Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)	Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)
Infekcie a nákazy			
<i>Časté:</i>	infekcia, infekcia močových ciest, folikulitída, infekcia horných dýchacích ciest, kandidóza, sínusitída	sepsa, pneumónia, orálna kandidóza	pneumónia, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest

	Monoterapia (N = 789)	Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)	Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)
<i>Menej časté:</i>	sepsa ¹ , neutropenická sepsa ¹ , pneumónia, orálna kandidóza, nazofaryngitída, celulitída, herpes simplex, vírusová infekcia, herpes zoster, plesňová infekcia, infekcia spojená so zavedením katétra, infekcia v mieste vpichu		sepsa, orálna kandidóza
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
<i>Menej časté:</i>	nekróza tumoru, bolesť súvisiaca s metastázami		
Poruchy krvi a lymfatického systému			
<i>Veľmi časté:</i>	supresia kostnej drene, neutropénia, trombocytopenia, anémia, leukopénia, lymfopénia	neutropénia, trombocytopenia, anémia	neutropénia ³ , trombocytopenia ³ , anémia ³ , leukopénia ³
<i>Časté:</i>	febrilná neutropénia	pancytopenia	febrilná neutropénia, lymfopénia
<i>Menej časté:</i>		trombotická trombocytopenická purpura	pancytopenia
<i>Zriedkavé:</i>	pancytopenia		
Poruchy imunitného systému			
<i>Menej časté:</i>	hypersenzitivita		hypersenzitivita na liečivo, hypersenzitivita
<i>Zriedkavé:</i>	závažná hypersenzitivita ¹		
Poruchy metabolizmu a výživy			
<i>Veľmi časté:</i>	anorexia	dehydratácia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia	znížená chuť do jedla
<i>Časté:</i>	dehydratácia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia		dehydratácia
<i>Menej časté:</i>	hypofosfatémia, zadržiavanie tekutín, hypoalbuminémia, polydipsia, hyperglykémia, hypokalcémia, hypoglykémia, hyponatriémia		
<i>Neznáme:</i>	syndróm rozpadu tumoru ¹		

	Monoterapia (N = 789)	Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)	Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)
Psychické poruchy			
<i>Veľmi časté:</i>		depresia, nespavosť	
<i>Časté:</i>	depresia, nespavosť, úzkosť	úzkosť	nespavosť
<i>Menej časté:</i>	nepokoj		
Poruchy nervového systému			
<i>Veľmi časté:</i>	periférna neuropatia, neuropatia, hypestézia, parestézia	periférna neuropatia, závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia	periférna neuropatia
<i>Časté:</i>	periférna senzorická neuropatia, závrat, periférna motorická neuropatia, ataxia, bolesť hlavy, zmyslové poruchy, somnolencia, dysgeúzia		závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia
<i>Menej časté:</i>	polyneuropatia, areflexia, synkopa, posturálny závrat, dyskinéza, hyporeflexia, neuralgia, neuropatická bolesť, tremor, strata zmyslov	paralýza vii. nervu	
<i>Neznáme:</i>	viacpočetné ochrnutia hlavových nervov ¹		
Poruchy oka			
<i>Časté:</i>	rozmazané videnie, zvýšené slzenie, suché oči, suchá keratokonjunktivitída, madaróza	zvýšené slzenie	rozmazané videnie
<i>Menej časté:</i>	znížená ostrosť videnia, abnormálne videnie, podráždenie očí, bolesť očí, konjunktivitída, poruchy videnia, svrbenie očí, keratitída	cystoidný edém makuly	
<i>Zriedkavé:</i>	cystoidný edém makuly ¹		
Poruchy ucha a labyrintu			
<i>Časté:</i>	vertigo		
<i>Menej časté:</i>	tinitus, bolesť ucha		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
<i>Časté:</i>	arytmia, tachykardia, supraventrikulárna tachykardia	kongestívne srdcové zlyhávanie, tachykardia	
<i>Zriedkavé:</i>	zástava srdca, kongestívne srdcové zlyhávanie, dysfunkcia ľavej komory, atrioventrikulárna blokáda ¹ , bradykardia		
Poruchy ciev			
<i>Časté:</i>	hypertenzia, lymfedém, sčervenanie pokožky, návaly horúčavy	hypotenzia, hypertenzia	hypotenzia, hypertenzia
<i>Menej časté:</i>	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, periférny chlad	návaly horúčavy	návaly horúčavy
<i>Zriedkavé:</i>	trombóza		

	Monoterapia (N = 789)	Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)	Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
<i>Veľmi časté:</i>		dýchavičnosť, epistaxa, kašeľ	dýchavičnosť
<i>Časté:</i>	intersticiálna pneumonitída ² , dýchavičnosť, epistaxa, faryngolaryngeálna bolesť, kašeľ, nádcha, výtok z nosa	pneumonitída, upchanie nosa	hemoptýza, epistaxa, kašeľ
<i>Menej časté:</i>	pľúcna embólia, pľúcna tromboembólia, pleurálny výpotok, námahová dýchavičnosť, upchanie dutín, znížené dychové ozvy, produktívny kašeľ, alergická nádcha, chrapot, upchanie nosa, suchý nos, sipot	sucho v hrdle, suchý nos	pneumonitída
<i>Neznáme:</i>	paréza hlasiviek ¹		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
<i>Veľmi časté:</i>	hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, stomatitída	hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha	hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha
<i>Časté:</i>	gastroezofageálna refluxná choroba, dyspepsia, bolesť brucha, abdominálna distenzia, bolesť hornej časti brucha, orálna hypestézia	intestinálna obštrukcia, kolitída, stomatitída, sucho v ústach	stomatitída, dyspepsia, dysfágia, bolesť brucha
<i>Menej časté:</i>	krvácanie z rekta, dysfágia, plynatosť, glosodýnia, sucho v ústach, bolesť ďasien, riedka stolica, ezofagitída, bolesť v podbrušku, vredy v ústach, bolesť úst		
Poruchy pečene a žlčových ciest			
<i>Časté:</i>		cholangitída	hyperbilirubinémia
<i>Menej časté:</i>	hepatomegália		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
<i>Veľmi časté:</i>	alopécia, vyrážka	alopécia, vyrážka	alopécia, vyrážka
<i>Časté:</i>	pruritus, suchá koža, ochorenie nechtov, erytém, pigmentácia/zmena sfarbenia nechtov, hyperpigmentácia kože, onycholýza, zmeny nechtov	pruritus, suchá koža, ochorenie nechtov	pruritus, ochorenie nechtov

	Monoterapia (N = 789)	Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)	Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)
<i>Menej časté:</i>	precitlivosť na svetlo, urtikária, bolesť kože, generalizovaný pruritus, svrbivá vyrážka, ochorenie kože, porucha pigmentácie, hyperhidróza, onychomadéza, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, dermatitída, nočné potenie, makulo-papulárna vyrážka, vitiligo, hypotrichóza, citlivosť v nechťovom lôžku, diskomfort nechťov, makulárna vyrážka, papulózna vyrážka, kožná lézia, opuch tváre		kožná exfoliácia, alergická dermatitída, urtikária
<i>Veľmi zriedkavé:</i>	Stevensov-Johnsonov syndróm ¹ , toxická epidermálna nekrolýza ¹		
<i>Neznáme:</i>	syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie ^{1, 4} , skleroderma ¹		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
<i>Veľmi časté:</i>	artralgia, myalgia	artralgia, myalgia, bolesť v končatine	artralgia, myalgia
<i>Časté:</i>	bolesť chrbta, bolesť v končatine, bolesť v kostiach, svalové kŕče, bolesti končatín	svalová slabosť, bolesť v kostiach	bolesť chrbta, bolesť v končatine, muskuloskeletárna bolesť
<i>Menej časté:</i>	bolesť hrudnej steny, svalová slabosť, bolesť krku, bolesť v slabinách, svalové kŕče, muskuloskeletárna bolesť, bolesť v boku, nepríjemné pocity v končatinách, svalová slabosť		
Poruchy obličiek a močových ciest			
<i>Časté:</i>		akútne renálne zlyhanie	
<i>Menej časté:</i>	hematúria, dyzúria, polakizúria, noktúria, polyúria, močová inkontinencia	hemolyticko-uremický syndróm	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
<i>Menej časté:</i>	bolesť prsníkov		

	Monoterapia (N = 789)	Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)	Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
<i>Veľmi časté:</i>	únava, asténia, pyrexia	únava, asténia, pyrexia, periférny edém, zimnica	únava, asténia, periférny edém
<i>Časté:</i>	malátnosť, letargia, slabosť, periférny edém, zápal slizníc, bolesť, rigory, edém, znížená výkonnosť, bolesť v hrudníku, ochorenie podobné chrípke, hyperpyrexia	reakcia v mieste podania infúzie	pyrexia, bolesť na hrudníku
<i>Menej časté:</i>	nepříjemné pocity v hrudníku, abnormálna chôdza, opuch, reakcia v mieste vpichu		sliznicový zápal, extravazácia v mieste podania infúzie, zápal v mieste podania infúzie, vyrážka v mieste podania infúzie
<i>Zriedkavé:</i>	extravazácia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
<i>Veľmi časté:</i>		pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza	
<i>Časté:</i>	pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, znížený hematokrit, znížený počet červených krviniek, zvýšená telesná teplota, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšený bilirubín v krvi, zvýšený kreatinín v krvi	pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi
<i>Menej časté:</i>	zvýšený krvný tlak, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená glukóza v krvi, zvýšený fosfor v krvi, znížený draslík v krvi, zvýšený bilirubín		

	Monoterapia (N = 789)	Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)	Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			
<i>Menej časté:</i>	kontúzia		
<i>Zriedkavé:</i>	jav radiačnej pamäti (radiation recall phenomenon), radiačná pneumonitída		

¹ Ako sa zaznamenalo podľa hlásení vychádzajúcich zo sledovaní paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín po uvedení lieku na trh.

² Frekvencia výskytu pneumonitídy sa vypočítala na základe združených údajov od 1 310 pacientov z klinických štúdií, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii na liečbu rakoviny prsníka a v ďalších indikáciách

³ Na základe laboratórnych hodnotení: maximálny stupeň útlmu kostnej drene (liečenej populácie).

⁴ U niektorých pacientov s predchádzajúcou expozíciou kapecitabínu.

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Táto časť obsahuje najčastejšie a klinicky relevantné nežiaduce reakcie súvisiace s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín.

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 229 pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, ktorí boli liečení paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v dávke 260 mg/m² jedenkrát za tri týždne v pivotnej klinickej štúdií fázy III (paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii).

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 421 pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu, ktorí sa liečili paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom (paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v dávke 125 mg/m² v kombinácii s gemcitabínom v dávke 1 000 mg/m² podávaný v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu) a u 402 pacientov liečených gemcitabínom v monoterapii ako systémová liečba metastatického adenokarcinómu pankreasu v prvej línii (paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín).

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 514 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, ktorí sa liečili paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s karboplatinou (100 mg/m² paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín sa podával v 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu v kombinácii s karboplatinou podávanou v 1. deň každého cyklu) v randomizovanom, kontrolovanom, klinickom skúšaní fázy III (paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina). Pacientom hlásená toxicita taxánu bola hodnotená pomocou 4 podstupnic funkčného posudku liečby rakoviny (FACT) taxánového dotazníku. Použitie opakovanej analýzy mier, 3 zo 4 podstupnic (periférna neuropatia, bolesti rúk/nôh a sluch), zvýhodňovalo paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín s karboplatinou (p ≤ 0,002). Pre inú podstupnicu (edém) nebol žiadny rozdiel v liečebných ramenách.

Infekcie a nákazy

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín

Sepsa bola hlásená u 5 % pacientov s neutropéniou alebo bez neutropénie, ktorým bol v priebehu hodnotenia adenokarcinómu pankreasu podávaný paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom. Z 22 prípadov sepsy hlásenej u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom malo 5 smrteľné následky. Ako významne prispievajúce faktory sa identifikovali komplikácie súvisiace so základným ochorením rakoviny pankreasu, najmä obštrukcia žlčových ciest alebo prítomnosť biliárneho stentu. Ak sa u pacienta vyvinie febrilita (bez ohľadu na počet neutrofilov), má sa začať liečba so širokospektrálnymi antibiotikami. Pri febrilnej neutropénii sa má pozastaviť podávanie paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a gemcitabínu do času, kým sa horúčka nevylieči a absolútny počet neutrofilov dosiahne $\geq 1\,500$ buniek/mm³, potom sa má pokračovať v liečbe so zníženými dávkami (pozri časť 4.2).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii metastatického karcinómu prsníka

V prípade metastatického karcinómu prsníka bola najvýznamnejšia pozorovateľná hematologická toxicita neutropénia (hlásená u 79 % pacientov), bola rýchlo reverzibilná a závisela od dávky; leukopénia bola hlásená u 71 % pacientov. Neutropénia 4. stupňa (< 500 buniek/mm³) sa vyskytla u 9 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. Febrilná neutropénia sa vyskytla u štyroch pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. Anémia (Hb < 10 g/dl) sa pozorovala u 46 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a bola závažná (Hb < 8 g/dl) v troch prípadoch. Lymfopénia sa pozorovala u 45 % pacientov.

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín

Tabuľka 7 uvádza frekvencie výskytu a závažnosť laboratórne detegovaných hematologických abnormalít u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom alebo monoterapiou gemcitabínom.

Tabuľka 7: Laboratórne detegované hematologické abnormality v štúdiu s adenokarcinómom pankreasu

	Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín (125 mg/m ²)/gemcitabín		Gemcitabín	
	1. – 4. stupeň (%)	3. – 4. stupeň (%)	1. – 4. stupeň (%)	3. – 4. stupeň (%)
Anémia ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropénia ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocytopénia ^{b,c}	74	13	70	9

^a V skupine liečenej paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom sa hodnotilo 405 pacientov

^b V skupine liečenej gemcitabínom sa hodnotilo 388 pacientov

^c V skupine liečenej paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom sa hodnotilo 404 pacientov

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboblatina

Anémia a trombocytopénia boli častejšie hlásené v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín ako v ramene s Taxolom a karboblatinou (54 % v porovnaní s 28 % a 45 % v porovnaní s 27 %, v uvedenom poradí).

Poruchy nervového systému

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii metastatického karcinómu prsníka

Frekvencia a závažnosť neurotoxicity u pacientov dostávajúcich paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín bola vo všeobecnosti závislá od dávky. Periférna neuropatia (najmä senzorická neuropatia 1. alebo 2. stupňa) sa pozorovala u 68 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín, pričom 10 % malo 3. stupeň a 4. stupeň nemal žiadny pacient.

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín

U pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom bol medián času do prvého výskytu 3. stupňa periférnej neuropatie 140 dní. Medián času do zlepšenia najmenej o 1 stupeň bol 21 dní a medián času do zlepšenia z periférnej neuropatie 3. stupňa na stupeň 0 alebo 1 bol 29 dní. Z pacientov, u ktorých bola liečba prerušená z dôvodu periférnej neuropatie, bolo 44 % (31 zo 70 pacientov) schopných pokračovať v liečbe paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v zníženej dávke.

U žiadneho pacienta liečeného paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom sa nevyskytla periférna neuropatia 4. stupňa.

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina

U pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a karboplatinou bol medián času do prvého výskytu 3. stupňa s liečbou súvisiacej periférnej neuropatie 121 dní a medián času do zlepšenia z 3. stupňa s liečbou súvisiacej periférnej neuropatie na 1. stupeň bol 38 dní. U žiadneho z pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a karboplatinou sa neprejavila periférna neuropatia 4. stupňa.

Poruchy oka

Počas liečby paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín boli počas sledovania po registrácii lieku zriedkavo hlásené prípady zníženej zrakovej ostrosti zapríčinennej cystoidným edémom makuly (pozri časť 4.4).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín

Pneumonitída bola hlásená u 4 % pacientov pri použití paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom. Zo 17 prípadov pneumonitídy hlásenej u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom, boli 2 fatálne. Pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli príznakom a symptómom pneumonitídy. Po vylúčení infekčnej etiológie a po určení diagnózy pneumonitídy sa má liečba paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a gemcitabínom trvalo vysadiť a okamžite začať s primeranou liečbou a podpornými opatreniami (pozri časť 4.2).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii metastatického karcinómu prsníka

U 29 % pacientov sa vyskytla nauzea a u 25 % pacientov hnačka.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii metastatického karcinómu prsníka

Alopécia sa pozorovala u > 80 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. Väčšina prípadov alopecie sa vyskytla v období kratšom ako jeden mesiac od začiatku podávania paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. U väčšiny pacientov, u ktorých sa vyskytla alopecie, sa očakáva výrazný úbytok vlasov ≥ 50 %.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii metastatického karcinómu prsníka

Artralgia sa vyskytla u 32 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a v 6 % prípadov bola závažná. Myalgia sa vyskytla u 24 % pacientov na paklitaxele vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a v 7 % prípadov bola závažná. Príznaky boli zvyčajne prechodné, obvykle sa vyskytli tri dni po podaní paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a vymizli do jedného týždňa.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii metastatického karcinómu prsníka

Asténia/únava sa hlásili u 40 % pacientov.

Pediatrická populácia

Štúdia pozostávala zo 106 pacientov, z ktorých 104 bolo pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov (pozri časť 5.1). U každého pacienta sa vyskytla najmenej 1 nežiaduca reakcia. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli neutropénia, anémia,

leukopénia a pyrexia. Závažnými nežiaducimi reakciami hlásenými u viac ako 2 pacientov boli pyrexia, bolesť chrbta, periférny edém a vracanie. U tohto obmedzeného počtu pediatrických pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín neboli zistené žiadne nové signály týkajúce sa bezpečnosti a profil bezpečnosti bol podobný ako v dospeljej populácii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Na predávkovanie paklitaxelom nie je známe žiadne antidotum. V prípade predávkovania sa má pacient pozorne monitorovať. Liečba sa má zamerať na hlavné očakávané toxicity, čo je potlačenie krvotvorby v kostnej dreni, mukozitída a periférna neuropatia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, taxány, ATC kód: L01CD01

Mechanizmus účinku

Paklitaxel je antimikrotubulárna látka, ktorá podporuje zoskupenie mikrotubulov z tubulínových dimérov a mikrotubuly stabilizuje tým, že bráni ich depolymerizácii. Dôsledkom tejto stabilizácie je inhibícia normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je nevyhnutná pre vitálne interfázové a mitotické bunkové funkcie. Okrem toho paklitaxel indukuje abnormálne usporiadanie alebo „zväzky“ mikrotubulov v celom bunkovom cykle a viacpočetné mikrotubulárne astery počas mitózy.

Apexelsin obsahuje nanočastice o veľkosti približne 130 nm zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu, v ktorých sa paklitaxel nachádza v nekryštalickom, amorfnom stave. Po intravenóznom podaní sa nanočastice rýchlo disociujú na rozpustné komplexy paklitaxelu viazané na albumín o veľkosti približne 10 nm. Albumín je známy ako sprostredkovateľ endotelovej dutinovej transektózy zložiek plazmy a štúdie *in vitro* preukázali, že prítomnosť albumínu v Apexelsine zlepšuje transport paklitaxelu cez endotelové bunky. Existuje hypotéza, že tento zlepšený transendoteliálny dutinový transport je sprostredkovaný albumínovým receptorom gp-60, a že v oblasti tumoru dochádza k zvýšenému nahromadeniu paklitaxelu následkom proteínu viazaného na albumín, tzv. vylučovaný kyslý proteín bohatý na cysteín (Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine, SPARC).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Karcinóm prsníka

Na podporu používania paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín pri metastatickom karcinóme prsníka sú k dispozícii údaje od 106 pacientov zhromaždené v dvoch otvorených jednoramenných štúdiách a od 454 pacientov liečených v randomizovanej komparatívnej štúdií fázy III. Tieto informácie sú uvedené nižšie.

Otvorené jednoramenné štúdie

V jednej štúdií sa paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín podával ako 30-minútová infúzia v dávke 175 mg/m² 43 pacientom s metastatickým karcinómom prsníka. V druhom klinickom skúšaní sa používala dávka 300 mg/m² ako 30 minútová infúzia u 63 pacientov s metastatickým karcinómom prsníka. Pacienti sa liečili bez premedikácie steroidmi alebo plánovanej podpory G-CSF. Cykly sa podávali v 3-týždňových intervaloch. Miera odpovede u všetkých pacientov

bola 39,5 % v jednej štúdií (95 % IS 24,9 % - 54,2 %) a 47,6 % v druhej štúdií (95 % IS: 35,3 % - 60,0 %). Medián času do progresie ochorenia bol 5,3 mesiaca (175 mg/m²; 95 % IS: 4,6 - 6,2 mesiaca) a 6,1 mesiaca (300 mg/m²; 95 % IS: 4,2 - 9,8 mesiaca).

Randomizovaná komparatívna štúdia

Toto multicentrické klinické skúšanie sa uskutočnilo u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, ktorí sa liečili každé 3 týždne paklitaxelom ako jedinou látkou, buď ako paklitaxel na báze rozpúšťadla 175 mg/m², podávaný ako 3-hodinová infúzia s premedikáciou na zabránenie vzniku precitlivenosti (n = 225), alebo ako paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín 260 mg/m², podávaný ako 30 minútová infúzia bez premedikácie (n = 229).

Šesťdesiatštyri percent pacientov malo oslabený stav výkonnosti (ECOG 1 alebo 2) pri nástupe do štúdie, 79 % malo viscerálne metastázy a 76 % malo > 3 miesta metastáz. Štrnásť percent pacientov nedostávalo predtým chemoterapiu; 27 % dostávalo len podpornú chemoterapiu, 40 % len na liečbu metastáz a 19 % aj na liečbu metastáz a aj ako podpornú liečbu. Päťdesiatdeväť percent dostávalo skúšaný liek ako druhú alebo vyššiu ako druhú líniu liečby. Sedemdesiatšedem percent pacientov už bolo skôr vystavených účinku antracyklínov.

Výsledky celkovej miery odpovede a čas do progresie ochorenia, čas prežívania bez progresie ochorenia a čas prežívania u pacientov, ktorí dostávali > ako liečbu 1. línie, sú uvedené nižšie.

Tabuľka 8: Výsledky celkovej miery odpovede, medián času do progresie ochorenia a čas prežívania bez progresie ochorenia, podľa vyhodnotenia skúšajúceho

Premenná účinnosti	Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín (260 mg/m ²)	Paklitaxel na báze rozpúšťadla (175 mg/m ²)	p-hodnota
<i>Miera odpovede [95 % IS] (%)</i>			
> liečba 1. línie	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>* Medián času do progresie ochorenia [95 % IS] (týždne)</i>			
> liečba 1. línie	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>* Medián prežívania bez progresie ochorenia [95 % IS] (týždne)</i>			
> liečba 1. línie	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Prežívanie [95 % IS] (týždne)</i>			
> liečba 1. línie	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Tieto údaje sa zakladajú na správe z klinickej štúdie: CA012-0 dodatok datovaný ako finálny (23. marca 2005)

^a Chi-kvadrát test

^b Log-rank test

U dvestodvadsaťdeväť pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v randomizovanom, kontrolovanom klinickom skúšaní sa hodnotila bezpečnosť. Neurotoxická paklitaxelu sa vyhodnotila prostredníctvom zlepšenia o jeden stupeň u pacientov, ktorí mali periférnu neuropatiu 3. stupňa, kedykoľvek v priebehu liečby. Prirodzený priebeh periférnej neuropatie v rozlíšení základnej línie vzhľadom na kumulatívnu toxicitu paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín po > 6 cykloch liečby sa nehodnotil a ostáva neznámy.

Adenokarcinóm pankreasu

Vykonala sa multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, otvorená klinická štúdia u 861 pacientov, ktorá porovnávala liečbu paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a

gemcitabínom voči monoterapii gemcitabínom ako liečba prvej línie u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu. Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín sa podával pacientom (n = 431) ako intravenózna infúzia po dobu 30 – 40 minút v dávke 125 mg/m², po ktorej nasledovala intravenózna infúzia gemcitabínu po dobu 30 – 40 minút v dávke 1 000 mg/m², obe podávané v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu. V porovnávacom ramene sa podával pacientom (n = 430) gemcitabín v monoterapii v súlade s odporúčanými dávkami a režimom. Liečba sa podávala do času progresie ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity. Zo 431 pacientov s adenokarcinómom pankreasu, ktorí boli randomizovaní do skupiny, ktorá dostávala paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom, bola väčšina (93 %) bielej rasy, 4 % boli čiernej rasy a 2 % boli Aziati. 16 % malo stav výkonnosti podľa Karnofského (*Karnofsky performance status*, KPS) 100; 42 % malo KPS 90; 35 % malo KPS 80; 7 % malo KPS 70; a < 1 % pacientov malo KPS pod 70. Pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, periférnou arteriálnou chorobou a/alebo ochorením spojivového tkaniva a/alebo intersticiálnym ochorením pľúc v anamnéze boli vylúčení zo štúdie.

Medián trvania liečby pacientov v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom bol 3,9 mesiaca a v ramene s gemcitabínom to bolo 2,8 mesiaca. 32 % pacientov v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom podstúpilo 6 alebo viac mesiacov liečby v porovnaní s 15 % pacientov v ramene s gemcitabínom. Pre liečenú populáciu bol medián relatívnej intenzity dávky pre gemcitabín 75 % v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom a 85 % v ramene s gemcitabínom. Medián relatívnej intenzity dávky paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín bol 81 %. Vyšší medián kumulatívnej dávky gemcitabínu bol podaný v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom (11 400 mg/m²) v porovnaní s ramenom s gemcitabínom (9 000 mg/m²).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola miera celkového prežívania (CP; *overall survival*, OS). Kľúčovými sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bolo prežitie bez progresie (PBP; *progression-free survival*, PFS) a celková miera odpovede (CMO; *overall response rate*, ORR), obidva sekundárne cieľové ukazovatele boli hodnotené nezávislým, centrálnym, zaslepeným rádiologickým vyšetrením s použitím kritérií RECIST (verzia 1.0).

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti z randomizovanej štúdie u pacientov s adenokarcinómom pankreasu („intent-to-treat“ populácia - so zámerom liečiť)

	Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín (125 mg/m²)/gemcitabín (n = 431)	Gemcitabín (n = 430)
Celkové prežitie		
Počet úmrtí (%)	333 (77)	359 (83)
Medián celkového prežitia, v mesiacoch (95 % IS)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95 % IS) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Miera prežitia % (95 % IS)		
v 1. roku	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
v 2. roku	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75. percentil celkového prežitia (mesiace)	14,8	11,4

	Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín (125 mg/m²)/gemcitabín (n = 431)	Gemcitabín (n = 430)
Prežitie bez progresie		
Smrť alebo progresia, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medián prežitia bez progresie, v mesiacoch (95 % IS)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (95 % IS) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Celková miera odpovede		
Potvrdená úplná alebo čiastočná celková odpoveď, n (%)	99 (23)	31 (7)
95 % IS	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G/pG} (95 % IS)	3,19 (2,178; 4,662)	
p-hodnota (chi-kvadrát test)	< 0,0001	

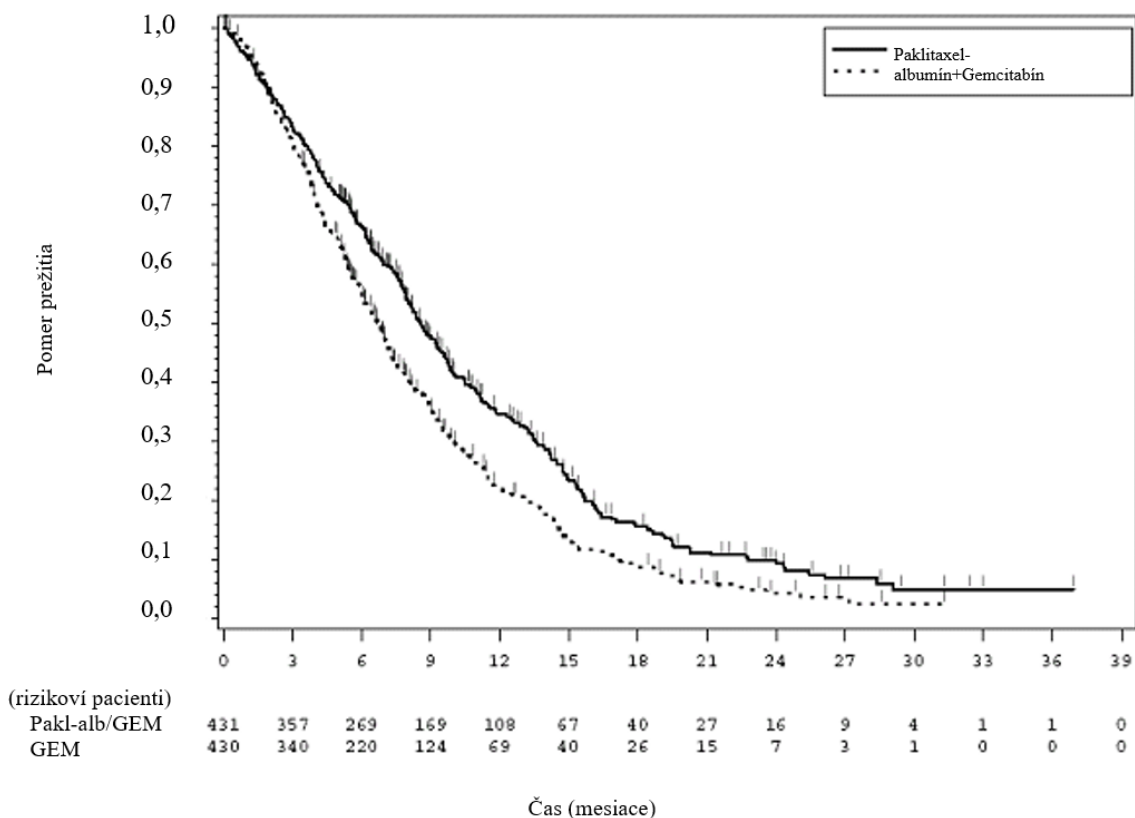
CI = interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval), HR_{A+G/G} = pomer rizika paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín+gemcitabín/gemcitabín, p_{A+G/pG} = pomer miery odpovedí paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín+gemcitabín/gemcitabín

^a stratifikovaný Coxov model proporčného rizika

^b stratifikovaný log-rank test, stratifikovaný podľa geografických regiónov (Severná Amerika verzus ostatné), KPS (70 až 80 verzus 90 až 100) a prítomnosťou metastáz v pečeni (áno verzus nie).

Zaznamenalo sa štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom v porovnaní s gemcitabínom samotným, so zvýšením mediánu celkového prežitia o 1,8 mesiaca, 28 % celkového zníženia rizika úmrtia, 59 % miery zlepšenia v 1-ročnom prežívaní a 125 % miery zlepšenia v 2-ročnom prežívaní.

Obrázok 1: Kaplan-Meierova krivka celkového prežitia („intent-to-treat“ populácia)



Účinky liečby na celkové prežívanie uprednostňujú rameno s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínu spomedzi väčšiny preddefinovaných podskupín (vrátane pohlavia, KPS, geografického regiónu, primárneho miesta rakoviny pankreasu, rozsahu nádoru v čase diagnózy (stage), prítomnosti metastáz v pečeni, prítomnosti peritoneálnej karcinomatózy, uskutočnenia Whippleovej operácie, prítomnosti biliárneho stentu na začiatku liečby, prítomnosti metastáz v pľúcach a počtu miest metastáz). U pacientov vo veku ≥ 75 rokov v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom a v ramene s gemcitabínom bol pomer rizika prežívania 1,08 (95 % CI 0,653; 1,797). U pacientov s normálnymi hodnotami CA 19-9 na začiatku liečby bol pomer rizika prežívania 1,07 (95 % CI 0,692; 1,661).

K štatisticky významnému zlepšeniu v prežívaní bez progresie ochorenia došlo u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom v porovnaní s gemcitabínom samotným, a to zvýšením v mediáne prežívania bez progresie o 1,8 mesiaca.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Multicentrická, randomizovaná, otvorená klinická štúdia bola vykonaná u 1 052 chemoterapiou neliečených pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v štádiu IIIb/IV. Štúdia porovnávala paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s karboplatinou voči paklitaxelu na báze rozpúšťadla v kombinácii s karboplatinou v prvej línii liečby u pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc. Viac ako 99 % pacientov malo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) status výkonu 0 alebo 1. Pacienti s už existujúcou neuropatiou ≥ 2 . stupňa alebo s vážnym zdravotným rizikovým faktorom ktoréhokoľvek z hlavných orgánových systémov, boli vylúčení. Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín sa podával pacientom (N = 521) ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút v dávke 100 mg/m² v dňoch 1, 8 a 15 každého 21-dňového cyklu bez akejkoľvek steroidovej premedikácie a bez profylaxie faktora stimulujúceho kolónie granulocytov. Karboplatina sa podávala intravenózne len v deň 1 každého 21-dňového cyklu v dávke AUC = 6 mg·min/ml podávaná ihneď po skončení podávania paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. Paklitaxel na báze rozpúšťadla sa podával pacientom (N = 531) v dávke 200 mg/m² formou intravenózne infúzie po dobu 3 hodín so štandardnou premedikáciou, po ktorej ihneď nasledovala karboplatina intravenóznym podávaním v

dávke AUC = 6 mg•min/ml. Každý liek sa podával v 1. deň každého 21-dňového cyklu. V oboch liečebných ramenách štúdie sa podával až do progresie alebo rozvoja neprijateľnej toxicity. Pacienti dostávali medián 6 cyklov liečby v oboch ramenách štúdie.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola celková miera reakcie definovaná ako percento pacientov, ktorí dosiahli cieľom potvrdzujúcu úplnú odpoveď alebo čiastočnú odpoveď na základe nezávislého, centrálného, zaslepeného rádiologického prieskumu použitím RECIST (verzia 1.0). Pacienti v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina mali významne vyššiu mieru odpovede v porovnaní s pacientmi v kontrolnom ramene: 33 % v porovnaní s 25 %, $p = 0,005$ (tabuľka 10). V celkovej miere odpovede existuje významný rozdiel v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina v porovnaní s kontrolným ramenom u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc skvamózneho histologického typu ($N = 450$, 41 % vs. 24 %, $p < 0,001$), avšak tento rozdiel sa nepreniesol do rozdielu v PFS alebo OS. Nebol žiadny rozdiel v ORR v rámci liečebných ramien u pacientov s neskvamóznou histológiou ($N = 602$, 26 % vs 25 %, $p = 0,808$).

Tabuľka 10: Celková miera odpovede v randomizovanej štúdii nemalobunkového karcinómu pľúc („intent-to-treat“ populácia).

Parameter účinnosti	Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín (100 mg/m ² /týždeň) + karboplatina (N = 521)	Paklitaxel na báze rozpúšťadla (200 mg/m ² každé 3 týždne) + karboplatina (N = 531)
Pomer celkovej odpovede (nezávislý prieskum)		
Potvrdená úplná alebo čiastočná celková odpoveď, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95 % CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p_A/p_T (95,1 % CI)	1,313 (1,082; 1,593)	
P-hodnota ^a	0,005	

CI = interval spoľahlivosti; $HR_{A/T}$ = pomer rizika paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina voči paklitaxel na báze rozpúšťadla/karboplatina; p_A/p_T = pomer miery odpovede paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina oproti paklitaxel na báze rozpúšťadla/karboplatina.

^a P-hodnota je založená na chi-square teste.

Nezaznamenalo sa štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní bez progresie (podľa zaslepeného hodnotenia rádiológov) ani v celkovom prežívaní medzi oboma liečebnými ramenami. Non-inferiority analýza bola vykonaná pre PFS a OS, s vopred špecifikovaným non-inferiority okrajom vo výške 15 %. Kritérium non-inferiority splňalo obe PFS aj OS s hornou hranicou intervalu spoľahlivosti 95 % pre súvisiace pomery rizík ktoré boli menšie ako 1,176 (tabuľka 11).

Tabuľka 11: Non-inferiority analýzy na prežívanie bez progresie a celkové prežívanie v randomizovanej štúdiu nemalobunkového karcinómu pľúc („intent-to-treat“ populácia).

Parameter účinnosti	Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín (100 mg/m ² /týždeň) + karboplatina (N = 521)	Paklitaxel na báze rozpúšťadla (200 mg/m ² každé 3 týždne) + karboplatina (N = 531)
Prežívanie bez progresie^a (nezávislý prieskum)		
Smrť alebo progresia, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Medián PFS (95 % CI) (mesiace)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{A/T} (95 % CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Medián OS (95 % CI) (mesiace)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{A/T} (95,1 % CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = interval spoľahlivosti; HR_{A/T} = pomer rizika paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina oproti paklitaxelu na báze rozpúšťadla/karboplatina; p_A/p_T = pomer miery odpovede paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina oproti paklitaxelu na báze rozpúšťadla/karboplatina.

^a Na EMA metodické úvahy pre PFS koncový bod, chýbajúce pozorovania alebo začatie následnej novej terapie neboli použité pre cenzúru.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť v pediatrickej populácii neboli doteraz stanovené (pozri časť 4.2).

Štúdia ABI-007-PST-001, multicentrická, nezaslepená, dávku zisťujúca štúdia fázy 1/2, zameraná na zhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti a predbežnej účinnosti paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín, podávaného raz za týždeň pediatrickým pacientom s recidivujúcimi alebo refraktérnymi solídnymi nádormi, zahŕňala spolu 106 pacientov vo veku od ≥ 6 mesiacov do ≤ 24 rokov.

Do časti fázy 1 tejto štúdie bolo zaradených spolu 64 pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov a bola stanovená maximálna tolerovaná dávka (MTD) 240 mg/m² podávaná intravenóznou infúziou v priebehu 30 minút v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.

Do časti fázy 2 bolo podľa Simonovho dvojstupňového dizajnu minimax zaradených spolu 42 pacientov vo veku od 6 mesiacov do 24 rokov s recidivujúcim alebo refraktérnym Ewingovým sarkómom, neuroblastómom alebo rabdomyosarkómom s cieľom vyhodnotiť protinádorovú aktivitu podľa celkovej miery odpovede (CMO). Z týchto 42 pacientov bol 1 pacient vo veku < 2 roky, 27 pacientov bolo vo veku od ≥ 2 do < 12 rokov, 12 pacientov bolo vo veku od ≥ 12 do < 18 rokov a 2 dospelí pacienti boli vo veku od ≥ 18 do 24 rokov.

Priemerne pacienti užívali 2 cykly liečby s MTD. Spomedzi 41 pacientov spĺňajúcich podmienky pre hodnotenie účinnosti pri 1. štádiu 1 pacient v skupine s rabdomyosarkómom (N = 14) mal potvrdenú čiastočnú odpoveď, čo viedlo k CMO 7,1 % (95 % IS: 0,2; 33,9). Nebola pozorovaná žiadna potvrdená úplná odpoveď ani čiastočná odpoveď v skupine s Ewingovým sarkómom (N = 13) ani v skupine s neuroblastómom (N = 14). Žiadna skupina v rámci štúdie nepokračovala v 2. štádiu, pretože nebola splnená požiadavka definovaná protokolom ≥ 2 pacienti s potvrdenou odpoveďou.

Výsledný medián celkového prežitia vrátane 1-ročného obdobia ďalšieho sledovania bol 32,1 týždňov (95 % CI: 21,4; 72,9), 32,0 týždňov (95 % CI: 12, nestanovené) a 19,6 týždňov (95 % CI: 4, 25,7) v skupine s Ewingovým sarkómom, v skupine s neuroblastómom a v skupine s rabdomyosarkómom v príslušnom poradí.

Celkový profil bezpečnosti paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín u pediatrických pacientov bol v súlade so známym profilom bezpečnosti paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín u dospelých (pozri časť 4.8). Na základe týchto výsledkov sa dospelo k záveru, že paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín ako monoterapia neprejavuje významnú klinickú aktivitu ani prínos pre prežitie, čo si vyžaduje ďalší vývoj v pediatickej populácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V klinických štúdiách sa zistila farmakokinetika celkového podaného paklitaxelu po 30 a 180 minútových infúziách paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín pri hladinách dávok 80 až 375 mg/m². Expozícia paklitaxelu (AUC) sa zvyšovala lineárne od 2 653 do 16 736 ng.hod/ml po podaní dávok od 80 do 300 mg/m².

V štúdiu s pacientmi s pokročilými solídnymi tumormi sa farmakokinetické parametre paklitaxelu po intravenóznom podaní paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v dávke 260 mg/m² počas 30 minút porovnávali s dávkami 175 mg/m² infúzie paklitaxelu na báze rozpúšťadla podávaného v priebehu 3 hodín. Na základe nekompartmentovej farmakokinetickej analýzy vyplýva, že plazmatický klírens paklitaxelu s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín bol väčší (43 %) ako po infúzii paklitaxelu na báze rozpúšťadla a aj jeho distribučný objem bol vyšší (53 %). V terminálnom polčase neboli žiadne rozdiely.

V štúdiu s opakovaným podávaním uskutočnenej na 12 pacientoch, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín intravenózne v dávke 260 mg/m², bola intraindividuálna variabilita AUC 19 % (rozsah = 3,21 % - 37,70 %). Pri viacnásobných liečebných cykloch sa nepozoroval žiadny dôkaz kumulácie paklitaxelu.

Distribúcia

Po podaní paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín pacientom so solídnymi tumormi je paklitaxel rovnomerne distribuovaný do krvných buniek a plazmy a je vo vysokej miere viazaný na plazmatické proteíny (94 %).

Množstvo proteínu, na ktorý sa viaže paklitaxel po podaní paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín bolo vyhodnotené ultrafiltráciou v rámci porovnávacej štúdie pacienta. Frakcia voľného paklitaxelu bola významne vyššia u paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín (6,2 %) ako u paklitaxelu na báze rozpúšťadla (2,3 %). To malo za následok významne vyššiu expozičnú neviazaného paklitaxelu u paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v porovnaní s paklitaxelom na báze rozpúšťadla, hoci celková expozičcia bola porovnateľná. Je to pravdepodobne z dôvodu nezachytenia paklitaxelu v micelách Cremophor EL, ako je to v prípade paklitaxelu na báze rozpúšťadla.

Z publikácií v literatúre vyplýva, že *in vitro* štúdie väzbovosti na ľudské proteíny v sére (použitím paklitaxelu v koncentráciách v rozmedzí od 0,1 do 50 µg/ml) naznačujú, že prítomnosť cimetidínu, ranitidínu, dexametazónu ani difenhydramínu neovplyvnila väzbu paklitaxelu na proteíny.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je celkový distribučný objem približne 1 741 l; veľký distribučný objem naznačuje rozsiahlu extravaskulárnu distribúciu a/alebo väzbu paklitaxelu v tkanivách.

Biotransformácia a eliminácia

Z publikácií v literatúre vyplýva, že *in vitro* štúdie s mikrozómami z ľudskej pečene a rezmi tkaniva ukazujú, že paklitaxel sa metabolizuje primárne na 6 α -hydroxypaklitaxel a na dva menšie metabolity, 3'-*p*-hydroxypaklitaxel a 6 α -3'-*p*-dihydroxypaklitaxel. Vznik týchto hydroxylovaných metabolitov je katalyzovaný prostredníctvom CYP2C8 v prípade 6 α -hydroxypaklitaxelu, CYP3A4 v prípade 3'-*p*-hydroxypaklitaxelu, a oboma typmi izoenzýmov CYP2C8 aj CYP3A4 v prípade 6 α -3'-*p*-dihydroxypaklitaxelu.

U pacientov s metastatickým karcinómom prsníka bola po 30 minútovej infúzii paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v dávke 260 mg/m² priemerná hodnota kumulovaného

vylúčovania nezmeneného liečiva 4 % z celkovej podanej dávky, menej ako 1 % bolo vylúčené močom vo forme metabolitov 6 α -hydroxypaklitaxelu a 3'-*p*-hydroxypaklitaxelu, čo indikuje rozsiahly klírens mimo obličiek. Paklitaxel sa primárne eliminuje metabolizáciou v pečeni a vylučovaním žľou.

V rozmedzí klinických dávok 80 až 300 mg/m² sa priemerný plazmatický klírens paklitaxelu pohybuje v rozmedzí od 13 – 30 l/h/m² a priemerný terminálny polčas sa pohybuje v rozmedzí od 13 do 27 hodín.

Poškodenie pečene

Vplyv poškodenia pečene na populačnú farmakokinetiku paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín bol skúmaný u pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi. Táto analýza zahŕňala pacientov s normálnou funkciou pečene (n = 130), a už existujúcim miernym (n = 8), stredne závažným (n = 7) alebo závažným (n = 5) poškodením pečene (podľa kritérií *Organ Dysfunction Working Group* NCI). Výsledky ukazujú, že mierne poškodenie pečene (celkový bilirubín > 1 až \leq 1,5 x ULN) nemá žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku paklitaxelu. U pacientov so stredne závažným (celkový bilirubín > 1,5 až \leq 3 x ULN) alebo závažným (celkový bilirubín > 3 až \leq 5 x ULN) poškodením pečene dochádza k poklesu maximálnej miery eliminácie paklitaxelu o 22 % až 26 % a k zvýšeniu priemernej AUC paklitaxelu približne o 20 % v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Poškodenie pečene nemá žiadny vplyv na priemernú C_{max} paklitaxelu. Okrem toho je eliminácia paklitaxelu nepriamo úmerná množstvu celkového bilirubínu a priamo úmerná množstvu sérového albumínu.

Farmakokinetický/farmakodynamický model naznačuje, že neexistuje žiadna korelácia medzi funkciou pečene (stanovenou počiatočnou hladinou albumínu alebo hladinou celkového bilirubínu) a neutropéniou po úprave expozície paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín.

Farmakokinetické údaje nie sú k dispozícii pre pacientov s celkovým bilirubínom > 5 x ULN alebo pre pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu (pozri časť 4.2).

Poškodenie obličiek

Farmakokinetická populačná analýza zahŕňala pacientov s normálnou funkciou obličiek (n = 65) a s už existujúcim miernym (n = 61), stredne závažným (n = 23) alebo závažným (n = 1) poškodením obličiek (podľa kritérií FDA 2010 – *draft FDA guidance criteria 2010*). Mierne až stredne ťažké poškodenie obličiek (klírens kreatinínu \geq 30 až < 90 ml/min) nemá žiadny klinicky významný vplyv na maximálnu mieru eliminácie a systémovú expozíciu paklitaxelu (AUC a C_{max}).

Farmakokinetické údaje sú nedostatočné pre pacientov so závažným poškodením obličiek a nie sú k dispozícii pre pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek.

Starší pacienti

Farmakokinetická populačná analýza paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín zahŕňala pacientov vo vekovom rozmedzí 24 až 85 rokov a ukazuje, že vek nemá významný vplyv na maximálnu mieru eliminácie a systémovú expozíciu (AUC a C_{max}) paklitaxelu.

Farmakokinetický/farmakodynamický model využívajúci údaje od 125 pacientov s pokročilými solídnyimi tumorami naznačuje, že pacienti vo veku \geq 65 rokov môžu byť náchylnejší k rozvoju neutropénie počas prvého liečebného cyklu, hoci expozícia paklitaxelu v plazme nie je ovplyvnená vekom.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika paklitaxelu po 30-minútovom intravenóznom podávaní dávok 120 až 270 mg/m² sa zisťovala u 64 pacientov (2 až \leq 18 rokov) v 1. fáze v štúdiu fázy 1/2 v prípade recidivujúcich alebo refraktérnych pediatrických solídnych tumorov. Po zvýšení dávky zo 120 na 270 mg/m² stredná hodnota AUC_(0-inf) a C_{max} paklitaxelu boli v rozsahu od 8 867 do 14 361 ng*hod./ml a v rozsahu od 3 488 do 8 078 ng/ml v príslušnom poradí.

Maximálne hodnoty expozície lieku normalizovanej pri dávke boli porovnateľné v celom skúmanom rozsahu dávok, ale hodnoty celkovej expozície lieku normalizovanej pri dávke boli porovnateľné iba v rozmedzí od 120 do 240 mg/m², pričom nižšia hodnota AUC_∞ normalizovaná pri dávke bola pri hladine 270 mg/m². Pri MTD 240 mg/m² bol priemerný klírens 19,1 l/h a priemerný terminálny polčas bol 13,5 hodiny.

U detí a dospievajúcich pacientov sa expozícia paklitaxelu zvýšila pri vyšších dávkach a týždenné expozície lieku boli vyššie ako u dospelých pacientov.

Ostatné vnútorné faktory

Farmakokinetické populačné analýzy paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín naznačujú, že pohlavie, rasa (ázijská vs. biela) a typ solídnych nádorov nemajú klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu (AUC a C_{max}) paklitaxelu. Pacienti s hmotnosťou 50 kg mali AUC paklitaxelu približne o 25 % nižší ako tí, ktorí vážili 75 kg. Klinický význam týchto zistení je neistý.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál paklitaxelu sa neskúmal. Na základe publikácií v literatúre je však paklitaxel potenciálne karcinogénnou a genotoxickou látkou pri klinických dávkach na základe jeho farmakodynamického mechanizmu účinku. Ukázalo sa, že paklitaxel je klastogenický *in vitro* (chromozómové aberácie v ľudských lymfocytoch) a *in vivo* (mikronukleárny test u myši). Ukázalo sa, že paklitaxel je genotoxický *in vivo* (mikronukleárny test u myši), no nevyvolával mutagenitu v Amesovom teste ani na ováriách čínskeho škrečka/hypoxantín-guanín fosforibozyltransferáza (CHO/HGPRT).

Paklitaxel pri nižších dávkach ako je terapeutická dávka pre ľudí sa spájal s nízkou plodnosťou pri podávaní samcom a samicami potkanov pred párením a počas párenia a fetálnou toxicitou u potkanov. Štúdie na zvieratách s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín preukázali ireverzibilné toxické účinky na mužské reprodukčné orgány v dávkach zodpovedajúcich klinickému podaniu.

Paklitaxel a/alebo jeho metabolity sa vylúčili do mlieka dojčiacich potkanov. Po intravenóznom podaní rádioaktívne označeného paklitaxelu potkanom v 9. až 10. deň po pôrode boli koncentrácie rádioaktivity v mlieku vyššie ako v plazme a klesali paralelne s koncentraciami v plazme.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

roztok ľudského albumínu (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofán)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

3 roky

Stabilita rekonštituovanej disperzie v injekčnej liekovke

Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná počas 24 hodín pri 2 °C – 8 °C v pôvodnom obale a chránená pred svetlom.

Stabilita rekonštituovanej disperzie v infúznom vaku

Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná počas 24hodín pri 2 °C – 8 °C, po ktorých nasledovali 4 hodiny pri 25 °C, chránená pred svetlom.

Napriek tomu, z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda rekonštitúcie a naplnenia infúzných vakov nevyklučuje riziká mikrobiálnej kontaminácie, by sa mal prípravok použiť okamžite po rekonštitúcii a naplnení infúzných vakov.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Celkový kombinovaný čas uchovávania rekonštituovaného lieku v injekčnej liekovke a infúznom vaku uchovávaného v chladničke a chráneného pred svetlom, je 24 hodín. Potom sa môže liek uchovávať v infúznom vaku po dobu 4 hodín pri teplote nižšej ako 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Zmrazenie ani chladenie nemajú na stabilitu tohto lieku nežiaduce účinky. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Rekonštituovaná disperzia

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 ml injekčná liekovka (sklo typu 1) s 20 mm zátkou (brómbutylová guma) a 20 mm viečkom (hliník) s odklápacím tesnením obsahujúca 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Veľkosť balenia je jedna injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní

Paklitaxel je cytotoxický liek proti rakovine, a tak ako pri iných potenciálne toxických zlúčeninách je pri manipulácii s Apexelsinom potrebné postupovať opatrne. Odporúča sa použitie rukavíc, ochranných okuliarov a ochranného oblečenia. Ak sa disperzia dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicami, okamžite ich dôkladne opláchnite vodou. Apexelsin majú pripravovať a podávať len pracovníci primerane vyškolení na manipuláciu s cytotoxickými látkami. Tehotné pracovníčky nemajú manipulovať s Apexelsinom.

Vzhľadom na možnosť extravazácie sa odporúča starostlivo sledovať miesto infúzie z dôvodu možnej infiltrácie počas podávania lieku. Obmedzenie infúzie Apexelsinu podľa odporúčania na 30 minút znižuje pravdepodobnosť reakcií súvisiacich s infúziou.

Príprava a podávanie lieku

Apexelsin sa dodáva ako sterilný lyofilizovaný prášok na rekonštitúciu pred použitím. Po rekonštitúcii každý mililiter disperzie obsahuje 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Pomocou sterilnej striekačky pomaly vstreknite 20 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na infúzny roztok do injekčnej liekovky s Apexelsinom minimálne počas 1 minúty.

Roztok sa má nasmerovať na vnútornú stenu injekčnej liekovky. Roztok sa nemá vstrekať priamo do prášku, pretože to spôsobí spenenie.

Po ukončení dolievania nechajte injekčnú liekovku stáť minimálne 5 minút, aby sa tuhé častice riadne navlhčili. Potom je potrebné injekčnú liekovku jemne a pomaly miešať a/alebo preklápať najmenej 2 minúty, kým sa prášok úplne neresuspenduje. Musíte sa vyhnúť vytvoreniu peny. Ak dôjde k vytvoreniu peny alebo zhlukov, nechajte roztok stáť najmenej 15 minút, kým pena neopadne.

Rekonštituovaná disperzia má byť mliečna a homogénna bez viditeľných zrazenín. Môže dôjsť k drobnému usadeniu rekonštituovanej disperzie. Ak sú viditeľné zrazeniny alebo usadeniny, injekčnú liekovku treba znova jemne preklopiť, aby sa pred použitím zabezpečila úplná resuspenzia.

Skontrolujte, či disperzia v injekčnej liekovke neobsahuje častice. Ak spozorujete častice, rekonštituovanú disperziu nepodávajte.

Je potrebné vypočítať presný objem celkovej dávky na 5 mg/ml disperzie, potrebný pre pacienta a vstreknúť príslušné množstvo rekonštituovaného Apexelsinu do prázdneho, sterilného intravenózneho vaku z PVC alebo iného materiálu.

Používanie zdravotníckych pomôcok obsahujúcich silikónový olej ako lubrikant (t.j. striekačky a infúzne vaky) na rekonštitúciu alebo podávanie Apexelsinu môže mať za následok tvorbu bielkovinových vlákien. Podávajte Apexelsin s použitím infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter, aby ste sa vyhli podaniu týchto vlákien. Použitie 15 µm filtra odstraňuje vlákna a nemení fyzikálne a chemické vlastnosti rekonštituovaného lieku.

Používanie filtrov s veľkosťou pórov menšou ako 15 µm môže mať za následok upchatie filtra.

Na prípravu ani na podávanie infúzií Apexelsinu nie je nutné použitie špecializovaných nádob alebo podávacích súprav s roztokmi bez obsahu di(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP).

Po podaní infúzie sa odporúča prepláchnuť intravenóznou linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) aby sa zabezpečilo podanie úplnej dávky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1835/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Quercus Labo BV
Wijmenstraat 21P,
Mariakerke, 9030,
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Apexelsin 5 mg/ml prášok na infúznu disperziu
paklitaxel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Roztok ľudského albumínu (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofán).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúznu disperziu

1 injekčná liekovka

100 mg/20 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Apexelsin sa smie nahradiť jedine inými liekovými formami paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neotvorené injekčné liekovky: Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri Písomnú informáciu pre používateľa.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1835/001

13. ČÍSLOVÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

<Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.>

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU

Apexelsin 5 mg/ml prášok na infúznu disperziu
paklitaxel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu.

-

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Roztok ľudského albumínu (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofán).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúznu disperziu

1 injekčná liekovka

100 mg/20 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Apexelsin nemá byť náhradou iných liekov obsahujúcich paklitaxel, ani sa nemá nimi nahrádzať.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neotvorené injekčné liekovky: Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1835/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Apexelsin 5 mg/ml prášok na infúziu disperziu paklitaxel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Apexelsin a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Apexelsin
3. Ako sa podáva Apexelsin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Apexelsin
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Apexelsin a na čo sa používa

Čo je Apexelsin

Apexelsin obsahuje účinnú látku paklitaxel pripojenú k ľudskému proteínu albumínu vo forme malých častíc známych ako nanočastice. Paklitaxel patrí do skupiny liekov nazývaných „taxány“ používaných na liečbu rakoviny.

- Paklitaxel je časť lieku, ktorá pôsobí na nádor, účinkuje tak, že zabraňuje rakovinovým bunkám deliť sa – to znamená, že ich týmto usmrtí.
- Albumín je časť lieku, ktorá pomáha paklitaxelu rozpustiť sa v krvi a prejsť cez steny krvných ciev do nádoru. To znamená, že ďalšie chemické látky, ktoré môžu vyvolať vedľajšie účinky, ktoré môžu ohrozovať život, nie sú potrebné. Tieto vedľajšie účinky sa vyskytujú pri liečbe Apexelsinom v podstatne menšej miere.

Na čo sa Apexelsin používa

Apexelsin sa používa na liečbu nasledovných typov rakoviny:

- **Rakovina prsníka**
 - Rakovina prsníka, ktorá sa rozšírila do iných častí tela (nazýva sa „metastatická“ rakovina prsníka).
 - Apexelsin sa používa na metastatickú rakovinu prsníka v prípade, keď bola vyskúšaná minimálne jedna iná liečba, ktorá bola neúspešná, a keď nie ste vhodní na liečbu obsahujúcu skupinu liekov nazývaných „antracyklíny“.
 - U ľudí s metastatickou rakovinou prsníka, ktorí dostávali paklitaxel pripojený k ľudskému proteínu albumínu, keď iná liečba zlyhala, sa vyskytovalo s vyššou pravdepodobnosťou zmenšenie veľkosti nádoru a žili dlhšie ako ľudia, ktorí podstúpili alternatívnu liečbu.
- **Rakovina pankreasu**
 - Na metastatickú rakovinu pankreasu sa používa Apexelsin spolu s liekom, ktorý sa nazýva gemcitabín. Ľudia s metastatickou rakovinou pankreasu (rakovina podžalúdkovej žľazy, ktorá sa rozšírila do ďalších častí tela), ktorým sa v klinickom skúšaní podával paklitaxel pripojený k ľudskému proteínu albumínu s gemcitabínom, žili dlhšie ako ľudia, ktorým sa podával len gemcitabín.

- **Rakovina pľúc**
 - Apexelsin sa tiež používa spolu s liekom, ktorý sa nazýva karboplatina na najčastejší typ rakoviny pľúc nazývaný „nemalobunkový karcinóm pľúc“.
 - Apexelsin sa používa na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc, kedy by operácia alebo rádioterapia nebola vhodnou liečbou ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Apexelsin

Nepoužívajte Apexelsin

- ak ste alergický na paklitaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Apexelsinu (uvedených v časti 6);
- ak dojčíte;
- ak máte nízky počet bielych krviniek (východiskový počet neutrofilov menej ako 1 500 buniek/mm³ – váš lekár vás na to upozorní).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Apexelsin, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru

- ak máte zníženú funkciu obličiek;
- ak máte závažné problémy s pečeňou;
- ak máte problémy so srdcom.

Oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto stavov, pokiaľ ste liečený Apexelsinom, váš lekár zváži možnosť ukončenia liečby alebo zníženia dávky:

- ak spozorujete akékoľvek nezvyčajné podliatiny, krvácanie alebo príznaky infekcií, ako je bolesť hrdla alebo horúčka;
- ak pociťujete zníženú citlivosť, pálenie, pocit štipania, citlivosť na dotyk alebo svalovú slabosť;
- ak pociťujete ťažkosti s dýchaním, ako sú dychová nedostatočnosť alebo suchý kašeľ.

Deti a dospievajúci

Apexelsin je určený len pre dospelých a nesmie sa podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Apexelsin

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. To zahŕňa aj lieky dostupné bez lekárskeho predpisu, vrátane rastlinných prípravkov. A to z toho dôvodu, že Apexelsin môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých iných liekov. Takisto niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku Apexelsinu.

Buďte opatrný a pri používaní Apexelsinu spolu s ktorýmkoľvek z nasledujúcich liekov sa poraďte so svojím lekárom:

- lieky na liečbu infekcií (ako sú antibiotiká ako je erytromycín, rifampicín, atď.; opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárniaka, ak si nie ste istý, či liek, ktorý užívate, je antibiotikum), vrátane liekov na liečbu plesňových infekcií (ako je ketokonazol)
- lieky používané na ustálenie vašej nálady, taktiež niekedy nazývané antidepresíva (ako je fluoxetín)
- lieky používané na liečbu záchvatov (epilepsia); (ako sú karbamazepín, fenytoín)
- lieky používané na zníženie hladín tukov v krvi (ako je gemfibrozil)
- lieky používané na pálenie záhy alebo žalúdočné vrede (ako je cimetidín)
- lieky používané na liečbu HIV a AIDS (ako sú ritonavir, sachinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- liek nazývaný klopidogrel používaný k prevencii krvných zrazenín.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Paklitaxel môže spôsobovať závažné vrodené chyby, a preto ho tehotné ženy nesmú používať. Predtým, ako začnete užívať Apexelsin, vám lekár naordinuje vykonanie tehotenského testu.

Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby až do 1 mesiaca po ukončení liečby Apexelsinom.

Pri používaní tohto lieku nedojčíte, pretože nie je známe, či sa liečivo paklitaxel vylučuje do materského mlieka.

Pacientom mužom sa odporúča používať účinnú antikoncepciu a zabrániť splodeniu dieťaťa počas liečby a do šiestich mesiacov po liečbe, a pred liečbou by sa mali poradiť o konzervácii spermií, pretože existuje možnosť nezvratnej neplodnosti spôsobenej liečbou týmto liekom.

Poradte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí ľudia môžu po podaní tohto lieku pociťovať únavu alebo závraty. Ak sa to stane vám, nevedte vozidlá ani neobsluhujte žiadne stroje alebo nástroje.

Ak dostávate ďalšie lieky ako súčasť vašej liečby, mali by ste sa poradiť s lekárom ohľadom vedenia vozidiel a obsluhy strojov.

Apexelsin obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa podáva Apexelsin

Tento liek vám podá lekár alebo zdravotná sestra do žily v intravenózne infúzii.

- Dávka, ktorú dostanete, závisí od veľkosti vášho telesného povrchu a výsledkov krvných testov. Zvyčajná dávka pri rakovine prsníka je 260 mg/m² telesného povrchu, podávaná po dobu 30 minút.
- Zvyčajná dávka pri pokročilej rakovine pankreasu je 125 mg/m² telesného povrchu, podávaná po dobu 30 minút.
- Zvyčajná dávka pri nemalobunkovom karcinóme pľúc je 100 mg/m² telesného povrchu, podávaná po dobu 30 minút.

Ako často budete dostávať Apexelsin?

- Pri liečbe metastatickej rakoviny prsníka sa Apexelsin zvyčajne podáva raz za tri týždne (v 1. deň 21-dňového cyklu).
- Pri liečbe pokročilej rakoviny pankreasu sa Apexelsin podáva v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového liečebného cyklu. Gemcitabín sa podáva ihneď po podaní Apexelsinu.
- Pri liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc sa Apexelsin podáva jedenkrát každý týždeň (t.j. v dňoch 1, 8 a 15 každého 21-dňového cyklu), karboplatina sa podáva jedenkrát za tri týždne (t.j. iba v 1. deň každého 21-dňového cyklu) ihneď potom, čo bola podaná dávka Apexelsinu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- strata vlasov (väčšina prípadov vypadávania vlasov sa vyskytla v období kratšom ako jeden mesiac od začiatku podávania paklitaxelu. Pokiaľ dôjde k vypadávaniu vlasov, je u väčšiny pacientov výrazné (nad 50 %)),
- vyrážka,
- abnormálne zníženie počtu určitých typov bielych krviniek (neutrofilov, lymfocytov alebo leukocytov) v krvi,
- deficit červených krviniek,
- zníženie počtu krvných doštičiek v krvi,
- účinky na periférne nervy (bolesť, zníženie citlivosti, mravčenie alebo strata citu),
- bolesť v kĺbe alebo kĺboch,
- bolesť svalov,
- nevoľnosť, hnačka, zápcha, bolesť v ústach, strata chuti do jedla,
- vracanie,
- slabosť a únava, horúčka,
- dehydratácia, porucha chuti, úbytok telesnej hmotnosti,
- nízke hladiny draslíka v krvi,
- depresia, problémy so spánkom,
- bolesť hlavy,
- zimnica,
- ťažkosti s dýchaním,
- závrat,
- opuch slizníc a mäkkých tkanív,
- zvýšené hodnoty pečeňových testov,
- bolesť v končatinách,
- kašeľ,
- bolesť brucha,
- krvácanie z nosa.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- svrbenie, suchá koža, zmeny na nechtoch,
- infekcia, horúčka so znížením počtu určitého typu bielych krviniek (neutrofilov) v krvi, návaly horúčavy, kandidóza (kvasinková infekcia), závažná infekcia krvi, ktorá môže byť zapríčinená znížením počtu bielych krviniek,
- zníženie počtu všetkých typov krvných buniek,
- bolesť na hrudi alebo bolesť hrdla
- zlé trávenie, nepríjemné pocity v bruchu,
- upchaný nos,
- bolesť chrbta, bolesť kostí,
- zhoršená koordinácia svalov alebo ťažkosti s čítaním, zvýšené alebo znížené slzenie, vypadávanie očných rias,
- zmeny srdcovej frekvencie alebo rytmu, srdcové zlyhanie,
- znížený alebo zvýšený tlak krvi,
- sčervenanie alebo opuch v mieste vpichu ihly,
- úzkosť,
- infekcia v pľúcach,
- infekcia močového systému,
- obštrukcia (upchatie) čreva, zápal hrubého čreva, zápal žlčovodu,
- akútne zlyhanie obličiek,
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi,
- vykašliavanie krvi,
- sucho v ústach, problémy s prehĺtaním,
- svalová slabosť,
- rozmazané videnie.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zhoršenie funkcie obličiek, zvýšená hladina cukru v krvi, zvýšenie fosforu v krvi,
- oslabenie alebo strata reflexov, mimovoľné pohyby, bolesť pozdĺž nervov, mdloby, závrat v stoji, triaška, paralýza lícneho nervu,
- podráždenie očí, bolesť očí, sčervenanie očí, svrbenie očí, dvojité videnie, zhoršené videnie, alebo videnie zábleskov svetiel, rozmazané videnie zapríčinené opuchom sietnice (cystoidný edém makuly),
- bolesť v ušiach, zvonenie v ušiach,
- vykašliavanie hlienu, dýchavičnosť pri chôdzi alebo pri chôdzi po schodoch, výtok z nosa, alebo suchý nos, oslabené dychové ozvy, voda v pľúcach, strata hlasu, krvná zrazenina v pľúcach, sucho v hrdle,
- plynatosť, žalúdočné kŕče, bolestivé alebo zapálené ďasná, krvácanie z konečníka,
- bolestivé močenie, časté močenie, krv v moči, neschopnosť udržať moč,
- bolesť v nechtoch, nepríjemné pocity v nechtoch, strata nechtov, žihľavka, bolesť pokožky, sčervenanie kože od slnka, zmena farby kože, zvýšené potenie, nočné potenie, biele škvrny na pokožke, vredy, opuch tváre,
- znížený obsah fosforu v krvi, zadržiavanie tekutín, nízka hladina albumínu v krvi, zvýšený smäd, znížený obsah vápnika v krvi, znížená hladina cukru v krvi, znížený obsah sodíka v krvi,
- bolesť a opuchy v nose, kožné infekcie, infekcie spôsobené zavedením katétra,
- podliatiny,
- bolesť v mieste nádoru, odumretie nádoru,
- znížený tlak krvi v stoji, studené ruky a nohy,
- ťažkosti pri chôdzi, opuch,
- alergická reakcia,
- znížená funkcia pečene, zväčšenie pečene,
- bolesť v prsníkoch,
- nepokoj,
- malé krvácania v koži z dôvodu krvných zrazenín,
- stav zahŕňajúci rozpad červených krviniek a akútne zlyhanie obličiek.

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- kožné reakcie na inú látku alebo zápal pľúc po ožarovaní,
- krvné zrazeniny,
- veľmi pomalý pulz, srdcový infarkt,
- únik lieku mimo žily,
- porucha elektrického prevodového systému srdca (atrioventrikulárna blokáda).

Veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- závažný zápal/vyrážka na koži a slizniciach (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).

Neznáme: častota výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- stvrdnutie/zhrubnutie kože (sklerodermia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Apexelsin

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky: Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Disperzia sa má použiť okamžite po prvej príprave. Ak ju nepoužijete okamžite, disperzia sa má uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) maximálne 24 hodín v injekčnej liekovke a vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaná disperzia v intravenóznom vaku sa môže uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) maximálne 24 hodín chránená pred svetlom.

Celkový kombinovaný čas uchovávania rekonštituovaného lieku v injekčnej liekovke a infúznom vaku uchovávaného v chladničke a chráneného pred svetlom, je 24 hodín. Potom sa môže liek uchovávať v infúznom vaku po dobu 4 hodín pri teplote nižšej ako 25 °C.

Za správnu likvidáciu nepoužitého Apexelsinu je zodpovedný váš lekár alebo lekárnik.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Apexelsin obsahuje

- Liečivo je paklitaxel.
Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.
Po rekonštitúcii každý ml disperzie obsahuje 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.
- Ďalšia zložka je roztok ľudského albumínu (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofán), pozri časť 2 „Apexelsin obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Apexelsin a obsah balenia

Apexelsin je biely až žltý lyofilizovaný koláč alebo prášok na infúznou disperziu. Apexelsin je dodávaný v sklenených injekčných liekovkách obsahujúcich 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Quercus Labo BV
Wijmenstraat 21P,
Mariakerke, 9030,
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Danmark
FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

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

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

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

España
Zentiva, Spain S.L.U.
Tel: +34 911115893

France
Zentiva France
Tél: +33 800089219

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

Ireland
Caragen Limited
Tel: +353 15688566

Ísland
FrostPharma AB
Sími: +46 82436 60

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

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

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

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

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

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

Norge
FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

Österreich
IHCS Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 171728861

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
FrostPharma AB
Tel: + 46 8243660

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Návod na použitie, manipuláciu a likvidáciu

Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní

Paklitaxel je cytotoxický liek proti rakovine, a tak ako pri iných potenciálne toxických zlúčeninách je pri manipulácii s Apexelsinom potrebné postupovať opatrne. Majú sa používať rukavice, ochranné okuliare a ochranné oblečenie. Ak sa disperzia Apexelsinu dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa Apexelsin dostane do kontaktu so sliznicami, okamžite ich dôkladne opláchnite vodou. Apexelsin majú pripravovať a podávať len pracovníci primerane vyškolení na manipuláciu s cytotoxickými látkami. Tehotné pracovníčky nemajú manipulovať s Apexelsinom.

Vzhľadom na možnosť extravazácie sa odporúča starostlivo sledovať miesto infúzie z dôvodu možnej infiltrácie počas podávania lieku. Obmedzenie infúzie Apexelsinu podľa odporúčania na 30 minút znižuje pravdepodobnosť reakcií súvisiacich s infúziou.

Príprava a podávanie lieku

Apexelsin sa má podávať pod dozorom kvalifikovaného onkológa na oddeleniach špecializovaných na podávanie cytotoxických látok.

Apexelsin sa dodáva ako sterilný lyofilizovaný prášok na rekonštitúciu pred použitím. Po rekonštitúcii každý ml disperzie obsahuje 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín. Rekonštituovaná disperzia Apexelsinu sa podáva intravenózne pomocou infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter.

Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstrekuje 20 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na infúzny roztok do 100 mg injekčnej liekovky s Apexelsinom minimálne počas 1 minúty.

Roztok sa má nasmerovať na vnútornú stenu injekčnej liekovky. Roztok sa nemá vstrekať priamo do prášku, pretože to spôsobí spenenie.

Po ukončení dolievania nechajte injekčnú liekovku stáť minimálne 5 minút, aby sa tuhé častice riadne navlhčili. Potom je potrebné injekčnú liekovku jemne a pomaly miešať a/alebo preklápať najmenej 2 minúty, kým sa prášok úplne neresuspenduje. Vyhnite sa vytvoreniu peny. Ak dôjde k vytvoreniu peny alebo zhlukov, nechajte disperziu stáť najmenej 15 minút, kým pena neopadne.

Rekonštituovaná disperzia má byť mliečna a homogénna bez viditeľných zrazenín. Môže dôjsť k drobnému usadeniu rekonštituovanej disperzie. Ak sú viditeľné zrazeniny alebo usadeniny, injekčnú liekovku treba znova jemne preklopiť, aby sa pred použitím zabezpečila úplná resuspenzia.

Skontrolujte, či disperzia v injekčnej liekovke neobsahuje častice. Ak spozorujete častice, rekonštituovanú disperziu nepodávajte.

Je potrebné vypočítať presný objem celkovej dávky na 5 mg/ml disperzie, potrebný pre pacienta a vstreknúť príslušné množstvo rekonštituovaného Apexelsinu do prázdneho, sterilného intravenózneho vaku z PVC alebo iného materiálu.

Používanie zdravotníckych pomôcok obsahujúcich silikónový olej ako lubrikant (t.j. striekačky a infúzne vaky) na rekonštitúciu alebo podávanie Apexelsinu môže mať za následok tvorbu bielkovinových vlákien. Podávajte Apexelsin s použitím infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter, aby ste sa vyhli podaniu týchto vlákien. Použitie 15 µm filtra odstraňuje vlákna a nemení fyzikálne a chemické vlastnosti rekonštituovaného lieku.

Používanie filtrov s veľkosťou pórov menšou ako 15 µm môže mať za následok upchatie filtra.

Na prípravu ani na podávanie infúzií Apexelsinu nie je nutné použitie špecializovaných nádob alebo podávacích súprav s roztokmi bez obsahu DEHP.

Po podaní infúzie sa odporúča prepláchnuť intravenóznou linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) aby sa zabezpečilo podanie úplnej dávky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Stabilita

Neotvorené injekčné liekovky Apexelsinu sú stabilné do dátumu označeného na obale, keď sa injekčná liekovka uchováva vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Zmrazenie ani chladenie nemajú na stabilitu tohto lieku nežiaduce účinky. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Stabilita rekonštituovanej disperzie v injekčnej liekovke

Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná počas 24 hodín pri 2 °C – 8 °C v pôvodnom obale a chránená pred svetlom.

Stabilita rekonštituovanej disperzie v infúznom vaku

Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, po ktorých nasledovali 4 hodiny pri 25 °C, chránená pred svetlom.

Napriek tomu, z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda rekonštitúcie a naplnenia infúzných vakov nevyklučuje riziká mikrobiálnej kontaminácie, by sa mal prípravok použiť okamžite po rekonštitúcii a naplnení infúzných vakov.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Celkový kombinovaný čas uchovávania rekonštituovaného lieku v injekčnej liekovke a infúznom vaku uchovávaného v chladničke a chráneného pred svetlom je 24 hodín. Potom sa môže liek uchovávať v infúznom vaku po dobu 4 hodín pri teplote nižšej ako 25 °C.