

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Apexelsin 5 mg/ml prášek pro infuzní disperzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Jeden ml disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní disperzi.

Rekonstituovaná disperze má pH 6,0 – 7,5 a osmolalitu 300 – 360 mosmol/kg.

Přípravek je bílý až žlutý lyofilizovaný koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Apexelsin v monoterapii je indikován k léčbě metastazujícího karcinomu prsu u dospělých pacientů, u kterých selhala první linie léčby metastazujícího onemocnění, a pro pacienty, pro něž není standardní léčba obsahující antracykliny indikována (viz bod 4.4).

Apexelsin v kombinaci s gemcitabinem je indikován jako lék první linie k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu.

Apexelsin v kombinaci s karboplatinou je indikován jako lék první linie k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů, kteří nejsou kandidáty na potenciálně kurativní chirurgický výkon a/nebo radiační terapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Apexelsin smí být podáván pouze pod dohledem kvalifikovaného onkologa na pracovištích, která se specializují na podávání cytotoxických látek. Nemá nahrazovat přípravky obsahující jiné formy paklitaxelu a ani jimi nemá být nahrazován.

Dávkování

Karcinom prsu

Doporučená dávka přípravku Apexelsin je 260 mg/m² podávaná intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny.

Úpravy dávkování během léčby karcinomu prsu

Pacientům, u nichž se během léčby přípravkem Apexelsin rozvine závažná neutropenie (počet neutrofilů < 500 buněk/mm³ po dobu jednoho týdne nebo déle) nebo závažná senzorická neuropatie, má být dávkování v dalších cyklech sníženo na 220 mg/m². Po opětovném výskytu závažné neutropenie nebo závažné senzorické neuropatie má být provedeno další snížení dávky na 180 mg/m². Apexelsin nemá být podáván, dokud se počet neutrofilů nezvýší na > 1 500 buněk/mm³. U senzorické

neuropatie 3. stupně je třeba pozastavit léčbu až do návratu na stupeň 1 nebo 2 a ve všech dalších cyklech pokračovat v podávání snížené dávky.

Adenokarcinom pankreatu

Doporučená dávka přípravku Apexelsin v kombinaci s gemcitabinem je 125 mg/m² podávaná intravenózně po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu. Doporučená dávka souběžně podávaného gemcitabinu je 1 000 mg/m² podávaná intravenózně po dobu 30 minut ihned po ukončení podávání přípravku Apexelsin 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu.

Úpravy dávky v průběhu léčby adenokarcinomu pankreatu

Tabulka 1: Úrovně snížení dávky u pacientů s adenokarcinomem pankreatu

Hladina dávky	Dávka přípravku Apexelsin (mg/m ²)	Dávka gemcitabinu (mg/m ²)
Plná dávka	125	1 000
1. úroveň snížení dávky	100	800
2. úroveň snížení dávky	75	600
Pokud je nutné další snížení dávky	Ukončete léčbu	Ukončete léčbu

Tabulka 2: Úpravy dávkování při neutropenii a/nebo trombocytopenii na začátku cyklu nebo v průběhu cyklu u pacientů s adenokarcinomem pankreatu

Den cyklu	Počet ANC (buňky/mm ³)		Počet trombocytů (buňky/mm ³)	Dávka přípravku Apexelsin	Dávka gemcitabinu
1. den	< 1 500	NEBO	< 100 000	Odložte podávání do obnovení počtu buněk	
8. den	≥ 500, ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000, ale < 75 000	Snižte dávky o 1 úroveň	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	
15. den: Pokud byly 8. den podány dávky beze změny:					
15. den	≥ 500, ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000, ale < 75 000	Podejte dávku stejné úrovně, jako byla podána 8. den, a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 1 úroveň oproti dávkám, které byly podány 8. den	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	
15. den: Pokud byly 8. den podány snížené dávky:					
15. den	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vraťte se k úrovni dávek z 1. dne a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Podejte stejné dávky jako 8. den	
	≥ 500, ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000, ale < 75 000	Podejte dávku stejné úrovně, jako byla podána 8. den, a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 1 úroveň oproti dávkám, které byly podány 8. den	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	

Den cyklu	Počet ANC (buňky/mm ³)		Počet trombocytů (buňky/mm ³)	Dávka přípravku Apexelsin	Dávka gemcitabinu
15. den: Pokud 8. den nebyly dávky podány:					
15. den	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vraťte se k úrovni dávek z 1. dne a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 1 úroveň oproti dávkám, které byly podány 1. den	
	≥ 500, ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000, ale < 75 000	Snižte dávky o 1 úroveň a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 2 úrovně oproti dávkám z 1. dne	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	

Zkratky: ANC - absolutní počet neutrofilů (*Absolute Neutrophil Count*); WBC - leukocyty (*white blood cells*)

Tabulka 3: Úpravy dávkování z důvodu dalších nežádoucích účinků u pacientů s adenokarcinomem pankreatu

Nežádoucí účinek	Dávka přípravku Apexelsin	Dávka gemcitabinu
Febrilní neutropenie: Stupeň 3 nebo 4	Pozastavte podávání dávek, dokud neustoupí horečka a ANC nebude ≥ 1 500; pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a	
Periferní neuropatie: Stupeň 3 nebo 4	Nepodávejte dávku, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1; pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a	Podejte stejnou dávku
Kožní toxicita: Stupeň 2 nebo 3	Pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a ; pokud nežádoucí účinek přetrvává, ukončete léčbu	
Gastrointestinální toxicita: Mukositida 3. stupně nebo průjem 3. stupně	Nepodávejte dávky, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1; pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a	

^a. Úrovně snížení dávek viz tabulka 1

Nemalobuněčný karcinom plic

Doporučená dávka přípravku Apexelsin je 100 mg/m² podávaná intravenózní infuzí po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu. Doporučená dávka karboplatiny je AUC = 6 mg•min/ml pouze 1. den každého 21denního cyklu, přičemž s podáním se začíná ihned po ukončení podání přípravku Apexelsin.

Úpravy dávkování během léčby nemalobuněčného karcinomu plic:

Apexelsin se nemá podávat 1. den cyklu, dokud absolutní počet neutrofilů nedosáhne hodnoty ≥ 1 500 buněk/mm³ a počet trombocytů ≥ 100 000 buněk/mm³. Pro každou následující týdenní dávku přípravku Apexelsin musí mít pacienti absolutní počet neutrofilů ≥ 500 buněk/mm³ a počet krevních destiček > 50 000 buněk/mm³, jinak je nutné podání dávky pozastavit, dokud se počty těchto krevních elementů nezvýší. Po zvýšení počtu těchto krevních elementů pokračujte v podávání následující týden podle kritérií uvedených v tabulce 4. Snižte následující dávku, pouze pokud jsou splněna kritéria uvedená v tabulce 4.

Tabulka 4: Snížení dávky z důvodu hematologické toxicity u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic

Hematologická toxicita	Výskyt	Dávka přípravku Apexelsin ¹ (mg/m ²)	Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml) ¹
Minimální ANC < 500/mm ³ s neutropenicou horečkou > 38 °C NEBO Odložení dalšího cyklu kvůli perzistentní neutropenii ² (minimální ANC < 1 500/mm ³) NEBO Minimální ANC < 500/mm ³ po dobu > 1 týden	První	75	4,5
	Druhý	50	3,0
	Třetí	Ukončete léčbu	
Minimální počet krevních destiček < 50 000/mm ³	První	75	4,5
	Druhý	Ukončete léčbu	

¹ 1. den 21denního cyklu snižte současně dávku přípravku Apexelsin a karboplatiny. 8. nebo 15. den 21denního cyklu snižte dávku přípravku Apexelsin; dávku karboplatiny snižte v následujícím cyklu.

² Maximálně o 7 dnů po plánované dávce 1. den následujícího cyklu.

Při kožní toxicitě 2. nebo 3. stupně, průjmu 3. stupně nebo mukositudě 3. stupně je třeba přerušit léčbu, dokud se toxicita nevrátí na stupeň ≤ 1, potom znovu zahajte léčbu podle pokynů uvedených v tabulce 5. U periferní neuropatie ≥ 3. stupně je třeba pozastavit léčbu až do návratu na stupeň ≤ 1. V léčbě je možné pokračovat na nejbližší snížené hladině dávek v následujících cyklech podle pokynů uvedených v tabulce 5. U jakékoli jiné nehematologické toxicity 3. nebo 4. stupně je třeba přerušit léčbu, dokud se toxicita nevrátí na stupeň ≤ 2, potom zahajte léčbu podle pokynů uvedených v tabulce 5.

Tabulka 5: Snížení dávky z důvodu nehematologické toxicity u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic

Nehematologická toxicita	Výskyt	Dávka přípravku Apexelsin ¹ (mg/m ²)	Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml) ¹
Kožní toxicita 2. nebo 3. stupně Průjem 3. stupně Mukositida 3. stupně Periferní neuropatie ≥ 3. stupně Jakákoli jiná nehematologická toxicita 3. nebo 4. stupně	První	75	4,5
	Druhý	50	3,0
	Třetí	Ukončete léčbu	
Kožní toxicita, průjem nebo mukositida 4. stupně	První	Ukončete léčbu	

¹ 1. den 21denního cyklu snižte současně dávku přípravku Apexelsin a karboplatiny. 8. nebo 15. den 21denního cyklu snižte dávku přípravku Apexelsin; dávku karboplatiny snižte v následujícím cyklu.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1 až ≤ 1,5 x horní hranice normálních hodnot [ULN] a aspartátaminotransferáza [AST] ≤ 10 x ULN) není nutná žádná úprava dávkování, bez ohledu na indikaci. Provádějte léčbu stejnými dávkami jako u pacientů s normální funkcí jater.

U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu a rovněž u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1,5 až ≤ 5 x ULN a AST ≤ 10 x ULN) se doporučuje snížit dávku o 20 %. Sníženou dávku lze zvýšit na dávku pro pacienty s normální funkcí jater, pokud pacient toleruje léčbu po dobu alespoň dvou cyklů (viz body 4.4 a 5.2).

Pro pacienty s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří mají středně těžkou až těžkou poruchu funkce jater, nejsou dostupné dostatečné údaje, na jejichž základě by bylo možné učinit doporučení ohledně dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pro pacienty s celkovým bilirubinem $> 5 \times \text{ULN}$ nebo AST $> 10 \times \text{ULN}$ nejsou dostupné dostatečné údaje, na jejichž základě by bylo možné učinit doporučení ohledně dávkování, bez ohledu na indikaci (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Úprava počáteční dávky přípravku Apexelsin není nutná u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu ≥ 30 až < 90 ml/min). Nejsou dostupné dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávkování přípravku Apexelsin u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo konečným stadiem renálního selhání (odhadovaná clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 5.2).

Starší osoby

Pro pacienty starší 65 let není doporučeno žádné další snížení dávkování kromě toho, které platí pro všechny pacienty.

Z 229 pacientů v randomizované studii, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě karcinomu prsu, bylo 13 % ve věku nejméně 65 let a < 2 % bylo ve věku 75 let a více. U pacientů starších 65 let, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu, se nevyskytovaly žádné výrazně častější toxické účinky. Nicméně, následující analýza provedená u 981 pacientů, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu, z nichž 15 % bylo ve věku ≥ 65 let a 2 % byla ve věku ≥ 75 let, prokázala vyšší incidenci epistaxe, průjmu, dehydratace, únavy a periferních otoků u pacientů ve věku ≥ 65 let.

Ze 421 pacientů s adenokarcinomem pankreatu v randomizované studii, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem, bylo 41 % ve věku 65 let a více a 10 % ve věku 75 let a více. U pacientů ve věku 75 let a starších, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a gemcitabin, byla vyšší incidence závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků, které vedly k ukončení léčby (viz bod 4.4). Pacienti s adenokarcinomem pankreatu ve věku 75 let a starší mají být před zvážením léčby důkladně vyšetřeni (viz bod 4.4).

Z 514 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic v randomizované studii, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s karboplatinou, bylo 31 % ve věku 65 let a více a 3,5 % ve věku 75 let a více. Příhody myelosuprese, příhody periferní neuropatie a artralgie byly častější u pacientů ve věku 65 let a více ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let. Existují omezené zkušenosti s použitím nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/karboplatiny u pacientů ve věku 75 let a více.

Farmakokinetické/farmakodynamické modely s využitím údajů od 125 pacientů s pokročilými solidními nádory naznačují, že pacienti ve věku ≥ 65 let mohou být náchylnější k rozvoji neutropenie během prvního léčebného cyklu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu u dětí a dospívajících ve věku od 0 do méně než 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Použití nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu pro indikaci metastazujícího karcinomu prsu, adenokarcinomu pankreatu nebo nemalobuněčného karcinomu plic u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Apexelsin je určen k intravenóznímu podání. Rekonstituovaná disperze přípravku Apexelsin se má podávat intravenózně pomocí infuzního setu s vestavěným 15 µm filtrem. Po podání se doporučuje propláchnout intravenózní linku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

Pacienti, kteří mají před léčbou počet neutrofilů $< 1\,500$ buněk/mm³.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Apexelsin obsahuje paklitaxel ve formě nanočástic vázaných na albumin. Může mít podstatně odlišné farmakologické vlastnosti v porovnání s dalšími přípravky, které obsahují paklitaxel (viz body 5.1 a 5.2). Nemá nahrazovat přípravky obsahující jiné formy paklitaxelu a ani jimi nemá být nahrazován.

Hypersenzitivita

Vzácně byl hlášen výskyt těžkých hypersenzitivních reakcí, včetně velmi vzácných anafylaktických reakcí s fatálním průběhem. Jestliže dojde k výskytu hypersenzitivní reakce, je nutné neprodleně přerušit podávání přípravku, zahájit symptomatickou léčbu a paklitaxel nesmí být pacientovi znovu podán.

Hematologie

Při léčbě nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu často dochází k útlumu krvetvorby v kostní dřeni (především k neutropenii). Neutropenie je závislá na dávce a je toxicitou omezující dávkou. Během léčby přípravkem Apexelsin je nutné často provádět kontrolu krevního obrazu. Další cyklus podávání přípravku Apexelsin nelze zahájit, dokud se počet neutrofilů neobnoví na $> 1\,500$ buněk/mm³ a počet trombocytů na $> 100\,000$ buněk/mm³ (viz bod 4.2).

Neuropatie

Při léčbě nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu se často vyskytuje senzorká neuropatie, ale výskyt závažných symptomů je méně častý. Výskyt senzorké neuropatie 1. nebo 2. stupně obvykle nevyžaduje snížení dávkování. Jestliže se při podávání přípravku Apexelsin v monoterapii vyvine neuropatie 3. stupně, je nutné léčbu pozastavit, dokud neklesne na stupeň 1 až 2; a pro všechny následné cykly se dále doporučuje pokračovat sníženou dávkou přípravku Apexelsin (viz bod 4.2). Jestliže se vyvine neuropatie 3. nebo vyššího stupně při podávání kombinace přípravku Apexelsin a gemcitabinu, pozastavte podávání přípravku Apexelsin; pokračujte v léčbě gemcitabinem ve stejné dávce. Když periferní neuropatie dosáhne stupně 0 nebo 1, pokračujte v podávání přípravku Apexelsin ve snížené dávce (viz bod 4.2). Jestliže se vyvine periferní neuropatie 3. nebo vyššího stupně při podávání kombinace přípravku Apexelsin a karboplatiny, je nutné léčbu pozastavit, dokud periferní neuropatie neklesne na stupeň 0 nebo 1, a ve všech následných cyklech se pokračuje sníženou dávkou přípravku Apexelsin a karboplatiny (viz bod 4.2).

Sepse

Sepse byla hlášena u 5 % pacientů s neutropenií nebo bez neutropenie, kterým byl podáván přípravek Apexelsin v kombinaci s gemcitabinem. Komplikace související se základním onemocněním adenokarcinomem pankreatu, zejména obstrukce žlučovýchodů nebo přítomnost biliárního stentu, byly identifikovány jako významně se podílející faktory. Jestliže pacient dostane horečku (bez ohledu na počet neutrofilů), zahajte léčbu širokospektrými antibiotiky. Při febrilní neutropenii pozastavte podávání přípravku Apexelsin a gemcitabinu, dokud horečka neustoupí a absolutní počet neutrofilů nedosáhne $\geq 1\,500$ buněk/mm³, poté pokračujte v podávání snížených dávek (viz bod 4.2).

Pneumonitida

Pneumonitida se objevila u 1 % pacientů, u kterých byly nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu podávány v monoterapii, a u 4 % pacientů, u kterých byl přípravek Apexelsin použit v kombinaci s gemcitabinem. Pečlivě sledujte u všech pacientů výskyt známek a příznaků pneumonitidy. Po vyloučení infekční etiologie a po stanovení diagnózy pneumonitidy trvale ukončete léčbu přípravkem Apexelsin a gemcitabinem a ihned zahajte vhodnou léčbu a učinite podpůrná opatření (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že toxicita paklitaxelu může být zvýšena při poruše funkce jater, u pacientů s poruchou funkce jater je třeba opatrnosti při podávání Apexelsin. Pacienti s poruchou funkce jater mohou být vystaveni zvýšenému riziku toxicity, zvláště z důvodu myelosuprese; měli by být pozorně sledováni, zda se u nich nevyvine těžká myelosuprese.

Přípravek Apexelsin se nedoporučuje u pacientů s celkovým bilirubinem $> 5 \times \text{ULN}$ nebo $\text{AST} > 10 \times \text{ULN}$. Kromě toho se přípravek Apexelsin nedoporučuje u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří mají středně těžkou až těžkou poruchu funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ nebo $\text{AST} \leq 10 \times \text{ULN}$) (viz bod 5.2).

Kardiotoxicita

U jedinců, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu, byly zaznamenány vzácné případy kongestivního srdečního selhání a dysfunkce levé komory. Většina těchto jedinců byla předtím vystavena léčivým přípravkům s kardiotoxickým účinkem, jako např. antracyklinům, nebo měla v anamnéze srdeční onemocnění. Lékaři mají pozorně sledovat pacienty léčené přípravkem Apexelsin z důvodu možného výskytu srdeční příhody.

Metastázy v centrální nervové soustavě

Nebyla zjištěna účinnost a bezpečnost nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu u pacientů s metastázami v centrální nervové soustavě (CNS). Systémová chemoterapie se obecně příliš neuplatňuje v léčbě metastáz v CNS.

Gastrointestinální symptomy

Jestliže se po podání přípravku Apexelsin vyskytne nauzea, zvracení nebo průjem, lze podávat běžně užívaná antiemetika a obstipancia.

Poruchy oka

U pacientů léčených přípravkem Apexelsin byl hlášen cystoidní makulární edém (CME). Pacienti s poruchami zraku mají neprodleně podstoupit kompletní oftalmologické vyšetření. Pokud je diagnostikován CME, má být léčba přípravkem Apexelsin ukončena a zahájena příslušná léčba (viz bod 4.8).

Pacienti ve věku 75 let a starší

U pacientů ve věku 75 let a starších nebyly prokázány žádné výhody kombinované léčby přípravkem Apexelsin a gemcitabinem ve srovnání s monoterapií gemcitabinem. U velmi starých osob (≥ 75 let), kterým byl podáván přípravek Apexelsin a gemcitabin, byla vyšší incidence závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků, které vedly k ukončení léčby. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly hematologickou toxicitu, periferní neuropatii, sníženou chuť k jídlu a dehydrataci. Pacienti s adenokarcinomem pankreatu ve věku 75 let a starší mají být důkladně vyšetřeni z hlediska své schopnosti tolerovat přípravek Apexelsin v kombinaci s gemcitabinem, se zvláštním ohledem na výkonnostní stav, komorbiditu a zvýšené riziko infekcí (viz body 4.2 a 4.8).

Jiné

Ačkoliv jsou k dispozici pouze omezené údaje, nebyla u pacientů s adenokarcinomem pankreatu s normálními hladinami CA 19-9 před zahájením léčby přípravkem Apexelsin a gemcitabinem prokázán jasný prospěch ve smyslu prodlouženého celkového přežití (viz bod 5.1).

Erlotinib nemá být podáván v kombinaci s přípravkem Apexelsin a gemcitabinem (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus paklitaxelu je částečně katalyzován izoenzymy CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450 (viz bod 5.2). Vzhledem k absenci farmakokinetických studií lékových interakcí je proto třeba dbát zvýšené opatrnosti při podávání paklitaxelu současně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že inhibují buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. ketokonazol a jiná imidazolová antimykotika, erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sachinavir, indinavir a nelfinavir), protože toxicita paklitaxelu může být zvýšena z důvodu vyšší expozice paklitaxelu. Podávání paklitaxelu současně s přípravky, o kterých je známo, že indukují buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin), se nedoporučuje, protože účinnost může být snížena z důvodu nižší expozice paklitaxelu.

Paklitaxel a gemcitabin nepodléhají stejnému metabolickému zpracování. Clearance paklitaxelu primárně určuje metabolismus řízený CYP2C8 a CYP3A4, následovaný exkrecí žlučí, zatímco gemcitabin se inaktivuje cytidin-deaminázou, po níž následuje exkrece močí. Farmakokinetické interakce mezi přípravkem Apexelsin a gemcitabinem nebyly u člověka hodnoceny.

U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic byla provedena farmakokinetická studie s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a karboplatinou. Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce mezi nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a karboplatinou.

Apexelsin je indikován v monoterapii pro léčbu karcinomu prsu, v kombinaci s gemcitabinem pro léčbu adenokarcinomu pankreatu nebo v kombinaci s karboplatinou pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic (viz bod 4.1). Apexelsin nemá být používán v kombinaci s dalšími protinádorovými přípravky.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Apexelsin a ještě 1 měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Mužům léčeným přípravkem Apexelsin se doporučuje, aby používali účinnou antikoncepci a nepočali dítě během léčby a ještě po dobu šesti měsíců po ukončení léčby.

Těhotenství

O používání paklitaxelu v těhotenství u žen existují jen velmi omezené údaje. Existuje podezření, že paklitaxel podávaný během těhotenství způsobuje těžké vrozené vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku mají před zahájením léčby přípravkem Apexelsin podstoupit těhotenský test. Apexelsin nesmí být užíván v těhotenství a ženami ve fertilním věku, které nepoužívají účinné antikoncepční metody, s výjimkou případů, kdy klinický stav matky vyžaduje léčbu paklitaxelem.

Kojení

Paklitaxel a/nebo jeho metabolity se vylučují do mléka laktujících potkaních samic (viz bod 5.3). Není známo, zda se paklitaxel vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možnému výskytu závažných nežádoucích účinků u kojených dětí je podávání přípravku Apexelsin v období kojení kontraindikováno. Kojení musí být po dobu trvání léčby přerušeno.

Fertilita

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu způsobily neplodnost u samců potkanů (viz bod 5.3). Na základě zjištění u zvířat může dojít k narušení fertility u mužů a žen. Muži se před zahájením léčby mají poradit o uchování spermatu, protože existuje možnost trvalé neplodnosti v důsledku léčby přípravkem Apexelsin.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Apexelsin má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Apexelsin může vyvolat nežádoucí reakce, například únavu (velmi často) a závratě (často), které mohou ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Pacienty je třeba informovat, aby neřídili dopravní prostředky a neobsluhovali stroje, pokud se cítí unavení nebo pociťují závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější klinicky významné nežádoucí účinky spojené s použitím nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byly neutropenie, periferní neuropatie, artralgie/myalgie a gastrointestinální poruchy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 6 uvádí nežádoucí účinky spojené s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu podávanými v monoterapii v jakékoli dávce při jakékoli indikaci během klinických hodnocení (n = 789), nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu podávanými v kombinaci s gemcitabinem k léčbě adenokarcinomu pankreatu z klinického hodnocení fáze III (n = 421), nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu podávanými v kombinaci s karboplatinou k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic z klinického hodnocení fáze III (n = 514) a z použití po uvedení přípravku na trh.

Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 6: Nežádoucí účinky hlášené u nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu

	Monoterapie (n = 789)	V kombinaci s gemcitabinem (n = 421)	V kombinaci s karboplatinou (n = 514)
Infekce a infestace			
<i>Časté:</i>	Infekce, infekce močových cest, folikulitida, infekce horních cest dýchacích, kandidóza, sinusitida	Sepse, pneumonie, orální kandidóza	Pneumonie, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest
<i>Méně časté:</i>	Sepse ¹ , neutropenická sepe ¹ , pneumonie, orální kandidóza, nazofaryngitida, celulitida, herpes simplex, virová infekce, herpes zoster, mykózy, infekce spojené se zavedením katétru, infekce v místě vpichu		Sepse, orální kandidóza
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			
<i>Méně časté:</i>	Nekróza nádoru, bolest související s metastázami		

	Monoterapie (n = 789)	V kombinaci s gemcitabinem (n = 421)	V kombinaci s karboplatinou (n = 514)
Poruchy krve a lymfatického systému			
<i>Velmi časté:</i>	Suprese kostní dřeně, neutropenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie, lymfopenie	Neutropenie, trombocytopenie, anemie	Neutropenie ³ , trombocytopenie ³ , anemie ³ , leukopenie ³
<i>Časté:</i>	Febrilní neutropenie	Pancytopenie	Febrilní neutropenie, lymfopenie
<i>Méně časté:</i>		Trombotická trombocytopenická purpura	Pancytopenie
<i>Vzácné:</i>	Pancytopenie		
Poruchy imunitního systému			
<i>Méně časté:</i>	Hypersenzitivita		Přecitlivělost na léky, hypersenzitivita
<i>Vzácné:</i>	Závažná hypersenzitivita ¹		
Poruchy metabolismu a výživy			
<i>Velmi časté:</i>	Anorexie	Dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalemie	Snížená chuť k jídlu
<i>Časté:</i>	Dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalemie		Dehydratace
<i>Méně časté:</i>	Hypofosfatemie, retence tekutin, hypalbuminemie, polydipsie, hyperglykemie, hypokalcemie, hypoglykemie, hyponatremie		
<i>Není známo:</i>	Syndrom nádorového rozpadu ¹		
Psychiatrické poruchy			
<i>Velmi časté:</i>		Deprese, insomnie	
<i>Časté:</i>	Deprese, insomnie, úzkost	Úzkost	Insomnie
<i>Méně časté:</i>	Neklid		
Poruchy nervového systému			
<i>Velmi časté:</i>	Periferní neuropatie, neuropatie, hypestezie, parestezie	Periferní neuropatie, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie	Periferní neuropatie
<i>Časté:</i>	Periferní senzoričká neuropatie, závrať, periferní motorická neuropatie, ataxie, bolest hlavy, senzoričká porucha, somnolence, dysgeuzie		Závrať, bolest hlavy, dysgeuzie
<i>Méně časté:</i>	Polyneuropatie, areflexie, synkopa, posturální závrať, dyskineze, hyporeflexie, neuralgie, neuropatická bolest, třes, ztráta citlivosti	Obrna n. facialis	
<i>Není známo:</i>	Mnohočetné obrny hlavových nervů ¹		

	Monoterapie (n = 789)	V kombinaci s gemcitabinem (n = 421)	V kombinaci s karboplatinou (n = 514)
Poruchy oka			
<i>Časté:</i>	Rozmazané vidění, zvýšené slzení, suché oči, keratoconjunctivitis sicca, madaróza	Zvýšené slzení	Rozmazané vidění
<i>Méně časté:</i>	Snížená ostrost vidění, abnormální vidění, podráždění očí, bolest očí, konjunktivitida, porucha vidění, svědění očí, keratitida	Cystoidní makulární edém	
<i>Vzácné:</i>	Cystoidní makulární edém ¹		
Poruchy ucha a labyrintu			
<i>Časté:</i>	Vertigo		
<i>Méně časté:</i>	Tinnitus, otalgie		
Srdeční poruchy			
<i>Časté:</i>	Arytmie, tachykardie, supraventrikulární tachykardie	Kongestivní srdeční selhání, tachykardie	
<i>Vzácné:</i>	Srdeční zástava, kongestivní srdeční selhání, dysfunkce levé komory, atrioventrikulární blokáda ¹ , bradykardie		
Cévní poruchy			
<i>Časté:</i>	Hypertenze, lymfedém, zrudnutí, návaly horka	Hypotenze, hypertenze	Hypotenze, hypertenze
<i>Méně časté:</i>	Hypotenze, ortostatická hypotenze, chladná akra končetin	Zrudnutí	Zrudnutí
<i>Vzácné:</i>	Trombóza		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
<i>Velmi časté:</i>		Dyspnoe, epistaxe, kašel	Dyspnoe
<i>Časté:</i>	Intersticiální pneumonitida ² , dyspnoe, epistaxe, faryngolaryngeální bolest, kašel, rinitida, rinorea	Pneumonitita, nazální kongesce	Hemoptýza, epistaxe, kašel
<i>Méně časté:</i>	Plicní embolie, plicní tromboembolie, pleurální výpotek, námahová dušnost, kongesce sliznic vedlejších nosních dutin, snížené dýchací šelesty, produktivní kašel, alergická rinitida, chraptot, nazální kongesce, vysychání nosní sliznice, sípání	Sucho v hrdle, vysychání nosní sliznice	Pneumonitida
<i>Není známo:</i>	Paréza hlasivek ¹		
Gastrointestinální poruchy			
<i>Velmi časté:</i>	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa, stomatitida	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa, bolest břicha, bolest v nadbříšku	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa
<i>Časté:</i>	Gastroezofageální refluxní choroba, dyspepsie, bolest břicha, břišní distenze, bolest v nadbříšku, orální hypestezie	Obstrukce střev, kolitida, stomatitida, sucho v ústech	Stomatitida, dyspepsie, dysfagie, bolest břicha

	Monoterapie (n = 789)	V kombinaci s gemcitabinem (n = 421)	V kombinaci s karboplatinou (n = 514)
<i>Méně časté:</i>	Krvácení z rekta, dysfagie, flatulence, glosodynie, sucho v ústech, bolest dásní, řídká stolice, ezofagitida, bolest v podbříšku, ulcerace v ústech, bolest v ústech		
Poruchy jater a žlučových cest			
<i>Časté:</i>		Cholangitida	Hyperbilirubinemie
<i>Méně časté:</i>	Hepatomegalie		
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
<i>Velmi časté:</i>	Alopecie, vyrážka	Alopecie, vyrážka	Alopecie, vyrážka
<i>Časté:</i>	Pruritus, suchá kůže, poruchy nehtů, erytém, pigmentace/diskolorace nehtů, hyperpigmentace kůže, onycholýza, změny nehtů	Pruritus, suchá kůže, poruchy nehtů	Pruritus, poruchy nehtů
<i>Méně časté:</i>	Fotosenzitivní reakce, kopřivka, kožní bolest, generalizovaný pruritus, svědivá vyrážka, poruchy kůže, porucha pigmentace, hyperhidróza, onychomadeza, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, dermatitida, noční pocení, makulopapulózní vyrážka, vitiligo, hypotrichóza, bolest nehtového lůžka, nehtový diskomfort, makulózní vyrážka, papulózní vyrážka, kožní léze, otok obličeje		Olupování kůže, alergická dermatitida, kopřivka
<i>Velmi vzácné:</i>	Stevensův-Johnsonův syndrom ¹ , toxická epidermální nekrolýza ¹		
<i>Není známo:</i>	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie ^{1, 4} , sklerodermie ¹		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			
<i>Velmi časté:</i>	Artralgie, myalgie	Artralgie, myalgie, bolest v končetině	Artralgie, myalgie
<i>Časté:</i>	Bolest zad, bolest v končetině, bolest kostí, svalové křeče, bolest končetin	Svalová bolest, bolest kostí	Bolest zad, bolest v končetině, muskuloskeletální bolest
<i>Méně časté:</i>	Bolest hrudní stěny, svalová slabost, bolest šíje, bolest třísel, svalové spasmy, muskuloskeletální bolest, bolest v boku, nepříjemné pocity v končetinách, svalová slabost		
Poruchy ledvin a močových cest			
<i>Časté:</i>		Akutní selhání ledvin	
<i>Méně časté:</i>	Hematurie, dysurie, polakisurie, nykturie, polyurie, inkontinence moči	Hemolyticko-uremický syndrom	

	Monoterapie (n = 789)	V kombinaci s gemcitabinem (n = 421)	V kombinaci s karboplatinou (n = 514)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			
<i>Méně časté:</i>	Bolest prsu		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
<i>Velmi časté:</i>	Únava, astenie, pyrexie	Únava, astenie, pyrexie, periferní edém, zimnice	Únava, astenie, periferní edém,
<i>Časté:</i>	Malátnost, letargie, slabost, periferní edém, zánět sliznice, bolest, ztuhlost, edém, snížená výkonnost, bolest na hrudi, příznaky podobné chřipce, hyperpyrexie	Reakce v místě podání infuze	Pyrexie, bolest na hrudi
<i>Méně časté:</i>	Nepříjemný pocit na hrudi, abnormální chůze, otok, reakce v místě vpichu		Zánět sliznice, extravazace v místě podání infuze, zánět v místě podání infuze, vyrážka v místě podání infuze
<i>Vzácné:</i>	Extravazace		
Vyšetření			
<i>Velmi časté:</i>		Pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alaninaminotransferázy	
<i>Časté:</i>	Pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, pokles hematokritu, snížení počtu erytrocytů, zvýšení tělesné teploty, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi	Pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi
<i>Méně časté:</i>	Zvýšený krevní tlak, nárůst tělesné hmotnosti, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina fosforu v krvi, snížená hladina draslíku v krvi, zvýšená hladina bilirubinu v krvi		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
<i>Méně časté:</i>	Kontuze		
<i>Vzácné:</i>	Návrat postradiačních symptomů (radiační recall fenomen), radiační pneumonitida		

¹ Dle hlášení vycházejících ze sledování nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu po uvedení na trh.

² Četnost pneumonitidy se počítá na základě sdružených dat od 1 310 pacientů v klinických hodnoceních s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu podávanými v monoterapii k léčbě karcinomu prsu a v dalších indikacích.

³ Vychází z laboratorních hodnocení: maximální stupeň myelosuprese (léčená populace).

⁴ U některých pacientů dříve léčených kapecitabinem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Tato část obsahuje nejčastější a klinicky významné nežádoucí účinky u nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu.

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 229 pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli léčeni nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávce 260 mg/m² jednou za tři týdny, v pivotalní klinické studii fáze III (nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii).

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 421 pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří byli léčeni nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem (nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávce 125 mg/m² v kombinaci s gemcitabinem v dávce 1000 mg/m² podávanými 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu) a u 402 pacientů léčených gemcitabinem v monoterapii jako systémová léčba první linie metastazujícího adenokarcinomu pankreatu (nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabin).

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 514 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s karboplatinou (nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávce 100 mg/m² podávané 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu v kombinaci s karboplatinou podávanou 1. den každého cyklu) v randomizovaném, kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/karboplatina). Toxicita taxanu hlášená pacienty se hodnotila za použití 4 podskupin funkčního hodnocení při léčbě rakoviny (FACT; *Functional Assessment of Cancer Therapy*) – dotazníku pro taxan. Při použití analýzy opakovaného měření byla kombinace nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a karboplatiny favorizována ve 3 ze 4 podskupin (periferní neuropatie, bolest rukou/chodidel a sluch) ($p \leq 0,002$). U jiné podskupiny (otok) nebyl mezi léčebnými rameny zjištěn rozdíl.

Infekce a infestace

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabin

Sepse byla hlášena u 5 % pacientů s neutropenií nebo bez neutropenie, kterým byly v průběhu klinického hodnocení léčby adenokarcinomu pankreatu podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem. Z 22 případů sepse hlášených u pacientů, kteří byli léčeni nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem, mělo 5 případů fatální průběh. Jako významné přispívající faktory byly identifikovány komplikace způsobené základním adenokarcinomem pankreatu, zejména obstrukce žlučodů nebo přítomnost biliárního stentu. Jestliže pacient dostane horečku (bez ohledu na počet neutrofilů), zahajte léčbu širokospektrými antibiotiky. Při febrilní neutropenii pozastavte podávání nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a gemcitabinu, dokud horečka neustoupí a absolutní počet neutrofilů nedosáhne $\geq 1\,500$ buněk/mm³, poté pokračujte v podávání snížených dávek (viz bod 4.2).

Poruchy krve a lymfatického systému

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu byla nejčastěji pozorovanou významnou hematologickou toxicitou neutropenie (hlášena u 79 % pacientů), která byla rychle reverzibilní a byla závislá na dávce; leukopenie byla hlášena u 71 % pacientů. Neutropenie 4. stupně (< 500 buněk/mm³) se vyskytla u 9 % pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu. Febrilní neutropenie se vyskytla u 4 pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu. Anemie (Hb < 10 g/dl) byla pozorována u 46 % pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a ve třech případech byla závažná (Hb < 8 g/dl). Lymfopenie byla pozorována u 45 % pacientů.

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabin

V tabulce 7 je uvedena četnost a závažnost laboratorně zjištěných hematologických abnormalit u pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem nebo u pacientů léčených gemcitabinem.

Tabulka 7: Laboratorně zjištěné hematologické abnormality v hodnocení u pacientů s adenokarcinomem pankreatu

	Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu (125 mg/m ²)/ gemcitabin		Gemcitabin	
	Stupeň 1-4 (%)	Stupeň 3-4 (%)	Stupeň 1-4 (%)	Stupeň 3-4 (%)
Anemie ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenie ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocytopenie ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 pacientů hodnocených ve skupině léčené nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabinem

^b 388 pacientů hodnocených ve skupině léčené gemcitabinem

^c 404 pacientů hodnocených ve skupině léčené nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu /gemcitabinem

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/karboplatina

V ramenu s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a karboplatinou byly anemie a trombocytopenie hlášeny častěji než v ramenu s přípravkem Taxol a karboplatinou (54 % versus 28 %, resp. 45 % versus 27 %).

Poruchy nervového systému

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

U pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byla četnost a závažnost neurotoxicity obvykle závislá na dávce. Periferní neuropatie (většinou senzorická neuropatie 1. nebo 2. stupně) byla pozorována u 68 % pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu, z toho 10 % byla 3. stupně, žádné případy 4. stupně.

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabin

U pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem byl medián doby do prvního výskytu periferní neuropatie 3. stupně 140 dnů. Medián doby do zlepšení alespoň o 1 stupeň byl 21 dnů a medián doby do zlepšení z periferní neuropatie 3. stupně na stupeň 0 nebo 1 byl 29 dnů. Z pacientů, u kterých byla léčba z důvodu periferní neuropatie přerušena, se bylo schopno 44 % (31/70) pacientů vrátit k léčbě nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu ve snížené dávce. Žádný z pacientů, který byl léčen nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem, neměl periferní neuropatii 4. stupně.

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/karboplatina

U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a karboplatinou byl medián doby do prvního výskytu periferní neuropatie 3. stupně spojené s léčbou 121 dnů a medián doby do zlepšení periferní neuropatie 3. stupně související s léčbou na stupeň 1 byl 38 dnů. U žádného pacienta léčeného nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a karboplatinou nebyla zaznamenána periferní neuropatie 4. stupně.

Poruchy oka

Po uvedení přípravku na trh byly ve vzácných případech v průběhu léčby nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu hlášeny případy snížené zrakové ostrosti v důsledku cystoidního makulárního edému (viz bod 4.4).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabin

Pneumonitida byla hlášena u 4 % pacientů při použití nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem. Ze 17 hlášených případů pneumonitidy u pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem měly 2 fatální následky. Pečlivě sledujte u všech pacientů výskyt známek a příznaků pneumonitidy. Po vyloučení infekční etiologie a po stanovení diagnózy pneumonitidy trvale ukončete léčbu nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a gemcitabinem a ihned zahajte vhodnou léčbu a učiňte podpůrná opatření (viz bod 4.2).

Gastrointestinální poruchy

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

U 29 % pacientů se vyskytla nauzea, u 25 % průjem.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

U > 80 % pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byla pozorována alopecie. Většina případů alopecie se vyskytla do jednoho měsíce po zahájení léčby nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu. U většiny pacientů, u nichž se vyskytne alopecie, se očekává výrazná ztráta vlasů ≥ 50 %.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

Artralgie se vyskytla u 32 % pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a v 6 % případů byla závažná. Myalgie se vyskytla u 24 % pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a v 7 % případů byla závažná. Symptomy byly obvykle přechodné, typicky se vyskytovaly tři dny po podání nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a do týdne vymizely.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

Astenie/únava byla hlášena u 40 % pacientů.

Pediatrická populace

Studie zahrnovala 106 pacientů, z nichž bylo 104 pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 18 let (viz bod 5.1). U každého pacienta došlo k nejméně 1 nežádoucímu účinku. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly neutropenie, anemie, leukopenie a pyrexie. Mezi závažné nežádoucí účinky hlášené u více než 2 pacientů patřily pyrexie, bolest zad, periferní otok a zvracení. U omezeného počtu pediatrických pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály a bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělé populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Při předávkování paklitaxelem není známo žádné antidotum. V případě předávkování musí být pacient pozorně sledován. Léčbu je nutno zaměřit na hlavní očekávané toxické účinky, což je suprese kostní dřeně, mukozitida a periferní neuropatie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, taxany, ATC kód: L01CD01

Mechanismus účinku

Paklitaxel je antimikrotubulová látka, která podporuje shlukování mikrotubulů z tubulinových dimerů a stabilizuje mikrotubuly tím, že brání depolymerizaci. Tato stabilita vede k inhibici normální dynamické reorganizace mikrotubulové sítě, která je nezbytná pro vitální interfázové a mitotické buněčné funkce. Paklitaxel navíc indukuje abnormální svazky mikrotubulů v průběhu celého buněčného cyklu a četné hvězdice mikrotubulů během mitózy.

Apexelsin obsahuje nanočástice o velikosti přibližně 130 nm, složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu, ve kterých je paklitaxel přítomen v nekystalické, tj. amorfní formě. Po intravenózním podání dochází k rozpadu nanočástic na rozpustné komplexy paklitaxelu vázaného na albumin o velikosti přibližně 10 nm. O albuminu je známo, že zprostředkovává endotelovou transcytózu složek plasmy kaveolami, a studie *in vitro* prokázaly, že přítomnost albuminu v přípravku Apexelsin zvyšuje transport paklitaxelu skrz endotelové buňky. Předpokládá se, že tento zvýšený kaveolární transport skrze endotel je zprostředkován receptorem albuminu gp-60 a že v oblasti tumoru je zvýšená kumulace paklitaxelu zprostředkována proteinem SPARC (*Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine*), který váže albumin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom prsu

Pro podporu využití nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu u metastazujícího karcinomu prsu jsou k dispozici údaje od skupiny 106 pacientů, nashromážděné ze dvou otevřených studií s jedním léčebným ramenem, a od skupiny 454 pacientů léčených v randomizované srovnávací studii fáze III. Tyto informace jsou uvedeny níže.

Otevřené studie s jedním léčebným ramenem

V jedné studii byly nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu podávány ve formě 30minutové infuze v dávce 175 mg/m² 43 pacientům s metastazujícím karcinomem prsu. Druhá studie používala dávku 300 mg/m² ve formě 30minutové infuze podávané 63 pacientům s metastazujícím karcinomem prsu. Pacienti byli léčeni bez předchozí léčby steroidy nebo plánované podpory G-CSF. Cykly byly podávány v třítydenních intervalech. Léčebná odpověď u všech pacientů činila 39,5 % (95% CI: 24,9 %-54,2 %), resp. 47,6 % (95% CI: 35,3 %-60,0 %). Medián doby do progresu onemocnění byl 5,3 měsíce (175 mg/m²; 95% CI: 4,6-6,2 měsíce) a 6,1 měsíce (300 mg/m²; 95% CI: 4,2-9,8 měsíce).

Randomizovaná srovnávací studie

Tato multicentrická studie probíhala u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, léčených každé 3 týdny monoterapií paklitaxelem. Paklitaxel byl podáván v rozpustné formě v dávce 175 mg/m² jako tříhodinová infuze s premedikací pro prevenci hypersenzitivity (n = 225), nebo jako nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávce 260 mg/m² podávané jako 30minutová infuze bez premedikace (n = 229).

Šedesát čtyři procent pacientů mělo při zařazení do studie zhoršený výkonnostní stav (ECOG 1 nebo 2); 79 % mělo viscerální metastázy a 76 % mělo metastázy na více než 3 místech. Čtrnáct procent pacientů neprodělalo dřívější chemoterapii; 27 % prodělalo chemoterapii pouze jako adjuvantní léčbu, 40 % pouze pro metastazující onemocnění a 19 % pro metastazující onemocnění i jako adjuvantní léčbu. Padesát devět procent pacientů dostávalo hodnocený léčivý

přípravek jako terapii druhé nebo vyšší než druhé linie. Sedmdesát sedm procent pacientů bylo dříve vystaveno působení antracyklinů.

Výsledky míry celkové léčebné odpovědi a doby do progresu onemocnění, přežití bez progresu a přežití u pacientů, kterým byla podávána terapie vyšší než první linie, jsou uvedeny níže.

Tabulka 8: Výsledky míry celkové léčebné odpovědi, mediánu doby do progresu onemocnění a přežití bez progresu podle hodnocení zkoušejícího

Parametry účinnosti	Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu (260 mg/m ²)	Paklitaxel v rozpustné formě (175 mg/m ²)	p-hodnota
<i>Míra léčebné odpovědi [95% CI] (%)</i>			
> Terapie první linie	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Medián doby do progresu onemocnění [95% CI] (týdny)</i>			
> Terapie první linie	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Medián přežití bez progresu [95% CI] (týdny)</i>			
> Terapie první linie	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Přežití [95% CI] (týdny)</i>			
> Terapie první linie	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

* Tyto údaje jsou založeny na zprávě o klinické studii: CA012-0, dodatek z 23. března 2005

^a Chí-kvadrát test

^b Log-rank test

U 229 pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v randomizovaném kontrolovaném klinickém hodnocení byla posuzována bezpečnost. Neurotoxická paklitaxelu byla posuzována na základě zlepšení o jeden stupeň kdykoli během léčby u pacientů se 3. stupněm periferní neuropatie. V důsledku kumulativní toxicity nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu nebyl hodnocen přirozený průběh periferní neuropatie a návrat k počátečnímu stavu po více než 6 cyklech léčby a zůstává neznámý.

Adenokarcinom pankreatu

Byla provedena multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, otevřená studie s 861 pacienty ke srovnání léčby nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabinem a monoterapie gemcitabinem jako léčby první linie u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu. Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byly podávány pacientům (n = 431) intravenózní infuzí po dobu 30-40 minut v dávce 125 mg/m², potom následovalo podání gemcitabinu intravenózní infuzí po dobu 30-40 minut v dávce 1 000 mg/m². Oba léky se podávaly 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu. Ve srovnávacím léčebném rameni byl gemcitabin v monoterapii podáván pacientům (n = 430) podle doporučeného dávkování a režimu. Léčba se prováděla do progresu onemocnění nebo do rozvoje nepřijatelné toxicity. Ze 431 pacientů s adenokarcinomem pankreatu, kteří byli randomizováni do ramene s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem, byla většina (93 %) běloši, 4 % byli černoši a 2 % byli Asijci. 16 % mělo stav výkonnosti podle Karnofského (*Karnofsky performance status*, KPS) 100; 42 % mělo KPS 90; 35 % mělo KPS 80; 7 % mělo KPS 70 a < 1 % pacientů mělo KPS nižší než 70. Pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem, anamnézou periferního arteriálního onemocnění a/nebo poruch pojivové tkáně a/nebo intersticiální plicní nemoci byli ze studie vyřazeni.

Medián doby léčby pacientů byl 3,9 měsíců v rameni s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabinem a 2,8 měsíců ve větvi s gemcitabinem. 32 % pacientů v rameni s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabinem bylo léčeno 6 nebo více měsíců oproti 15 % pacientů ve větvi s gemcitabinem. V léčené populaci byl medián relativní intenzity dávky gemcitabinu 75 % v rameni s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabinem a 85 % v rameni s gemcitabinem. Medián relativní intenzity dávky nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byl 81 %. Vyšší medián kumulativní dávky gemcitabinu byl zjištěn v rameni s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabinem (11 400 mg/m²) ve srovnání s ramenem s gemcitabinem (9 000 mg/m²).

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (*overall survival*, OS). Klíčovými sekundárními cílovými parametry bylo přežití bez progresse (*progression-free survival*, PFS) a míra celkové odpovědi (*overall response rate*, ORR); oba sekundární cílové parametry byly posouzeny nezávislým centrálním zaslepeným radiologickým hodnocením za použití kritérií RECIST (verze 1.0).

Tabulka 9: Výsledky účinnosti z randomizované studie u pacientů s adenokarcinomem pankreatu (populace podle původního léčebného záměru (intent-to-treat))

	Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu (125 mg/m²)/gemcitabin (n = 431)	Gemcitabin (n = 430)
Celkové přežití		
Počet úmrtí (%)	333 (77)	359 (83)
Medián celkového přežití, měsíce (95% CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Míra přežití % (95% CI)		
v 1. roce	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
ve 2. roce	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75. percentil celkového přežití (měsíce)	14,8	11,4
Přežití bez progresse		
Úmrtí nebo progresse, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medián přežití bez progresse, měsíce (95% CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Míra celkové odpovědi		
Potvrzená úplná nebo částečná celková odpověď, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G/pG} (95% CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
p-hodnota (chí-kvadrát test)	< 0,0001	

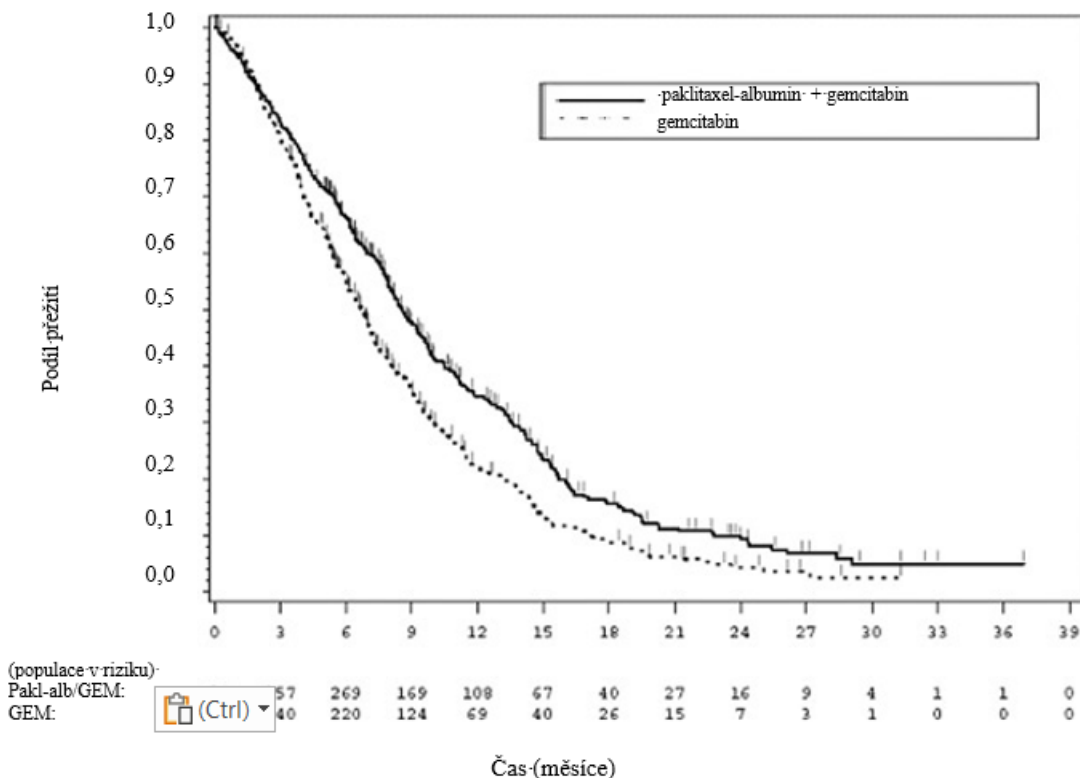
CI = interval spolehlivosti, HR_{A+G/G} = poměr rizik nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu +gemcitabinu/gemcitabinu, p_{A+G/pG} = poměr míry odpovědi u nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu +gemcitabinu/gemcitabinu

^a stratifikovaný Coxův model proporcionálních rizik

^b stratifikovaný log-rank test, stratifikovaný podle geografických regionů (severní Amerika vs ostatní), KPS (70 až 80 versus 90 až 100) a přítomnost metastáz v játrech (ano nebo ne).

Bylo zjištěno statisticky významné zlepšení OS u pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabinem oproti samotnému gemcitabinu s 1,8měsíčním zvýšením mediánu OS, 28% celkovým snížením rizika úmrtí, 59% zlepšením v 1roční míře přežití a 125% zlepšením ve 2leté míře přežití.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití (populace intent-to-treat)



Léčebné účinky na OS favorizovaly rameno s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabinem napříč většinou dříve specifikovaných podskupin (zahrnujících pohlaví, KPS, geografický region, primární lokalizaci adenokarcinomu pankreatu, rozsah nádoru (*stage*) při diagnóze, přítomnost metastáz v játrech, přítomnost peritoneální karcinomatózy, provedenou Whippleovu operaci, přítomnost biliárního stentu na začátku léčby, přítomnost metastáz v plicích a počet míst s metastázami). U pacientů ve věku ≥ 75 let byl v rameni s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabinem a v rameni s gemcitabinem poměr rizik u přežití 1,08 (95% CI 0,653; 1,797). U pacientů s normálními hladinami CA 19-9 na začátku léčby byl poměr rizik u přežití 1,07 (95% CI 0,692; 1,661).

U pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/gemcitabinem bylo zaznamenáno statisticky významné zlepšení PFS oproti pacientům léčeným samotným gemcitabinem, a to zvýšení mediánu PFS o 1,8 měsíců.

Nemalobuněčný karcinom plic

U 1 052 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic ve stadiu IIIB/IV, kteří do té doby nepodstoupili chemoterapii, byla provedena multicentrická, randomizovaná, otevřená studie. Ve studii se porovnávaly nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s karboplatinou oproti paklitaxelu v rozpustné formě v kombinaci s karboplatinou jako léčba první linie u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic. Přes 99 % pacientů mělo výkonnostní stav dle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 nebo 1. Pacienti s preexistující neuropatií ≥ 2 . stupně nebo se závažnými zdravotními rizikovými faktory, týkajícími se jakéhokoli hlavního orgánového systému, byli vyloučeni. Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byly podávány pacientům ($n = 521$) intravenózní infuzí po dobu 30 minut v dávce 100 mg/m^2 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu bez jakékoli premedikace steroidy a bez profylaxe faktorem stimulujícím kolonie granulocytů. Karboplatina v dávce $\text{AUC} = 6 \text{ mg}\cdot\text{min/ml}$ byla podávána

intravenózně pouze 1. den každého 21denního cyklu, přičemž podávání bylo zahájeno ihned po dokončení podání nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu. Paklitaxel v rozpustné formě byl podáván pacientům (n = 531) v dávce 200 mg/m² intravenózní infuzí po dobu 3 hodin se standardní premedikací, ihned následovalo intravenózní podání karboplatiny v dávce AUC = 6 mg•min/ml. Každý léčivý přípravek byl podán 1. den každého 21denního cyklu. V obou ramenech studie byla léčba poskytována, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo rozvoji nepřijatelné toxicity. Medián počtu léčebných cyklů u pacientů v obou ramenech studie byl 6.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla míra celkové odpovědi, definovaná jako procento pacientů, u kterých bylo dosaženo objektivně potvrzené úplné odpovědi nebo částečné odpovědi na základě nezávislého centrálního zaslepeného radiologického hodnocení za použití kritérií RECIST (verze 1.0). U pacientů v rameni s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/karboplatinou byla zaznamenána významně vyšší míra celkové odpovědi ve srovnání s pacienty v kontrolním rameni: 33 % versus 25 %, p = 0,005 (tabulka 10). Byl nalezen významný rozdíl v míře celkové odpovědi v rameni s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/karboplatinou v porovnání s kontrolním ramenem u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic skvamózní histologie (n = 450, 41 % vs. 24 %, p < 0,001), tento rozdíl se však neprojevil jako rozdíl v PFS ani OS. V rámci léčebných skupin nebyl rozdíl v ORR u pacientů s neskvamózní histologií (n = 602, 26 % vs 25 %, p = 0,808).

Tabulka 10: Míra celkové odpovědi v randomizované studii nemalobuněčného karcinomu plic (populace intent-to-treat)

Parametr účinnosti	Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu (100 mg/m ² /týden) + karboplatina (n = 521)	Paklitaxel v rozpustné formě (200 mg/m ² každé 3 týdny) + karboplatina (n = 531)
Míra celkové odpovědi (nezávislé hodnocení)		
Potvrzená úplná nebo částečná celková odpověď, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95% CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
pA/pT (95,1% CI)	1,313 (1,082; 1,593)	
p-hodnota ^a	0,005	

CI = interval spolehlivosti; HR_{A/T} = poměr rizik nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu /karboplatiny a paklitaxelu v rozpustné formě / karboplatiny;

pA/pT = poměr míry odpovědi nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/karboplatiny a paklitaxelu v rozpustné formě / karboplatiny

^a p-hodnota vychází z chí-kvadrát testu.

Mezi oběma léčebnými rameny nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v přežití bez progresu (zaslepeným hodnocením radiologa) a celkovém přežití. Analýza non-inferiority byla provedena pro PFS a OS s předem stanovenou hranicí non-inferiority 15 %. Kritérium pro non-inferioritu bylo splněno u PFS i OS s horní hranicí 95% intervalu spolehlivosti pro související poměry rizik s hodnotami nižšími než 1,176 (tabulka 11).

Tabulka 11: Analýzy non-inferiority týkající se přežití bez progresu a celkového přežití v randomizované studii nemalobuněčného karcinomu plic (populace intent-to-treat)

Parametr účinnosti	Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu (100 mg/m ² /týden) + karboplatina (n = 521)	Paklitaxel v rozpustné formě (200 mg/m ² každé 3 týdny) + karboplatina (n = 531)
Přežití bez progresu^a (nezávislé hodnocení)		
Úmrtí nebo progresu, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Medián PFS (95% CI) (měsíce)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{A/T} (95% CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Celkové přežití		
Počet úmrtí, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Medián OS (95% CI) (měsíce)	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 spolehlivosti; HR_{A/T} = poměr rizik nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/karboplatiny a paklitaxelu v rozpustné formě / karboplatiny;

p_A/p_T = poměr míry odpovědi nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/karboplatiny a paklitaxelu v rozpustné formě / karboplatiny

^a Podle metodologických kritérií EMA pro cílový parametr PFS nebyla chybějící pozorování nebo zahájení následné nové terapie použita pro cenzorování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena (viz bod 4.2).

Studie ABI-007-PST-001, multicentrická, otevřená, dávku zjišťující studie fáze 1/2 k vyhodnocení bezpečnosti, snášenlivosti a předběžné účinnosti nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu podávaného jednou týdně pediatrickým pacientům s rekurentními nebo refrakterními solidními nádory, zahrnovala celkem 106 pacientů ve věku ≥ 6 měsíců až ≤ 24 let.

Fáze 1 studie zahrnovala celkem 64 pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 18 let a během ní byla zjištěna maximální tolerovaná dávka (MTD) 240 mg/m² při podávání intravenózní infuzí po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu.

Do fáze 2 k posouzení protinádorové aktivity vyhodnocené podle míry celkové odpovědi (ORR) bylo zařazeno celkem 42 pacientů za použití Simonova dvouúrovňového mini-maximálního designu, kteří byli ve věku od 6 měsíců do 24 let a měli rekurentní nebo refrakterní Ewingův sarkom, neuroblastom nebo rhabdomyosarkom. Z těchto 42 pacientů byl 1 pacient ve věku < 2 roky, 27 pacientů bylo ve věku ≥ 2 až < 12 let, 12 pacientů bylo ve věku ≥ 12 až < 18 let a 2 dospělí pacienti byli ve věku ≥ 18 až 24 let.

Medián počtu cyklů podaných pacientům byl 2 cykly při MTD. Ze 41 pacientů způsobilých k posouzení účinnosti v úrovni 1 měl jeden pacient ve skupině s rhabdomyosarkomem (n = 14) potvrzenou částečnou odpověď (PR), která vedla k 7,1 % ORR (95 % CI: 0,2; 33,9). Nebyla pozorována potvrzená úplná odpověď (CR) nebo PR ve skupině s Ewingovým sarkomem (n = 13) ani ve skupině s neuroblastomem (n = 14). Ani jedno léčebné rameno nepokračovalo do úrovně 2, protože požadavek stanovený protokolem, podle něhož musí mít ≥ 2 pacienti potvrzenou odpověď, nebyl splněn.

Výsledky mediánu celkového přežití, včetně 1ročního období sledování, byly 32,1 týdne (95% CI: 21,4; 72,9) u skupiny s Ewingovým sarkomem, 32,0 týdne (95% CI: 12, nebyl stanoven) u skupiny s neuroblastomem a 19,6 týdne (95% CI: 4; 25,7) u skupiny s rhabdomyosarkomem.

Celkový bezpečnostní profil nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu u pediatrických pacientů byl v souladu se známým bezpečnostním profilem nanočástic složených

z lidského sérového albuminu a paklitaxelu u dospělých (viz bod 4.8). Na základě těchto výsledků bylo stanoveno, že nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii nemají významnou klinickou aktivitu ani přínos z hlediska přežití, které by byly důvodem k dalšímu vývoji u pediatrické populace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika celkově podaného paklitaxelu ve formě nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu, podaného v dávkách 80 až 375 mg/m² v infuzích trvajících 30 a 180 minut, byla stanovena v klinických studiích. Expozice paklitaxelu (křivka AUC) stoupala lineárně od 2 653 do 16 736 ng.hod/ml při dávkování od 80 do 300 mg/m².

Ve studii pacientů s pokročilými solidními tumory byly srovnávány farmakokinetické charakteristiky paklitaxelu po intravenózním podání nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávce 260 mg/m² po dobu 30 minut s charakteristikami paklitaxelu v rozpustné formě v dávce 175 mg/m², podávaného injekcí po dobu 3 hodin. Z non-kompartmentové farmakokinetické analýzy vyplývá, že plazmatická clearance paklitaxelu ve formě nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byla větší (43 %) než po injekci paklitaxelu v rozpustné formě, a také zde byl vyšší distribuční objem (53 %). Terminální poločasy se nelišily.

Ve studii s opakovaným podáváním provedené u 12 pacientů, kterým byly intravenózně podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávce 260 mg/m², byla variabilita mezi pacienty v AUC 19 % (rozmezí = 3,21 %-37,70 %). Nebyla prokázána kumulace paklitaxelu při vícenásobných léčebných kúrách.

Distribuce

Po podání nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu pacientům se solidními tumory se paklitaxel rovnoměrně distribuuje do krevních buněk a plazmy a ve vysoké míře se váže na bílkoviny krevní plazmy (94 %).

Vazba paklitaxelu na bílkoviny po podání nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byla stanovena ultrafiltrací v rámci intraindividuální srovnávací studie. Frakce volného paklitaxelu byla významně vyšší u nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu (6,2 %) než u paklitaxelu v rozpustné formě (2,3 %). To vedlo k významně vyšší expozici volnému paklitaxelu u nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu ve srovnání s paklitaxelem v rozpustné formě, přestože celková expozice je srovnatelná. To je pravděpodobně způsobeno tím, že paklitaxel není zachycen v Cremophor EL micelách, jak je tomu u paklitaxelu v rozpustné formě.

Z publikované literatury vyplývá, že studie *in vitro*, které zkoumaly vazbu na bílkoviny lidského séra (za použití paklitaxelu v rozmezí koncentrací od 0,1 do 50 µg/ml), naznačují, že přítomnost cimetidinu, ranitidinu, dexametazonu či difenhydraminu neovlivnila vazbu paklitaxelu na bílkoviny.

Z populační farmakokinetické analýzy vyplývá, že celkový distribuční objem je přibližně 1 741 l; velký distribuční objem naznačuje rozsáhlou extravaskulární distribuci a/nebo vazbu paklitaxelu ve tkáních.

Biotransformace a eliminace

Z publikované literatury dále vyplývá, že studie *in vitro* prováděné s mikrozomy lidských jater a vzorky tkání prokázaly, že paklitaxel je metabolizován především na 6 α -hydroxypaklitaxel a na dva vedlejší metabolity, 3'-*p*-hydroxypaklitaxel a 6 α -3'-*p*-dihydroxypaklitaxel. Tvorbu těchto hydroxylovaných metabolitů katalyzují CYP2C8, CYP3A4, respektive oba typy izoenzymů CYP2C8 i CYP3A4.

U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu byla po 30minutové infuzi nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávce 260 mg/m² průměrná hodnota kumulativní exkrece nezměněné léčivé látky močí 4 % z celkové podané dávky; méně než 1 % bylo vyloučeno močí ve formě metabolitů 6 α -hydroxypaklitaxelu a 3'-*p*-hydroxypaklitaxelu, což naznačuje rozsáhlou non-renální clearance. Paklitaxel se eliminuje zejména metabolismem v játrech a biliární exkrecí.

Při klinickém rozmezí dávek 80 až 300 mg/m² se průměrná plazmatická clearance paklitaxelu pohybuje v rozmezí 13 až 30 l/h/m² a průměrný terminální poločas se pohybuje v rozmezí 13 až 27 hodin.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na populační farmakokinetiku nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byl studován u pacientů s pokročilými solidními tumory. Do této analýzy byli zahrnuti pacienti s normální funkcí jater (n = 130) a preexistující lehkou (n = 8), středně těžkou (n = 7) nebo těžkou (n = 5) poruchou funkce jater (podle kritérií *Organ Dysfunction Working Group NCI*). Výsledky prokazují, že lehká porucha funkce jater (celkový bilirubin > 1 až ≤ 1,5 x ULN) nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku paklitaxelu. U pacientů se středně těžkou (celkový bilirubin > 1,5 až ≤ 3 x ULN) nebo těžkou (celkový bilirubin > 3 až ≤ 5 x ULN) poruchou funkce jater dochází k poklesu maximální míry eliminace paklitaxelu o 22 % až 26 % a ke zvýšení průměrné AUC paklitaxelu přibližně o 20 % ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Porucha funkce jater nemá žádný účinek na průměrnou C_{max} paklitaxelu. Kromě toho je eliminace paklitaxelu nepřímo úměrná množství celkového bilirubinu a přímo úměrná množství sérového albuminu.

Farmakokinetické/farmakodynamické modelování naznačuje, že neexistuje žádná korelace mezi funkcí jater (stanovenou počáteční hladinou albuminu nebo hladinou celkového bilirubinu) a neutropenií po úpravě na expozici nanočásticím složeným z lidského sérového albuminu a paklitaxelu.

Nejsou dostupné farmakokinetické údaje pro pacienty s celkovým bilirubinem > 5 x ULN ani pro pacienty s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Do populační farmakokinetické analýzy byli zahrnuti pacienti s normální funkcí ledvin (n = 65) a preexistující lehkou (n = 61), středně těžkou (n = 23) nebo těžkou (n = 1) poruchou funkce ledvin (podle kritérií FDA 2010 – *draft FDA guidance criteria 2010*). Lehká až středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 až < 90 ml/min) nemá žádný klinicky významný účinek na maximální míru eliminace a systémovou expozici (AUC a C_{max}) paklitaxelu. Farmakokinetické údaje pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin jsou nedostatečné a pro pacienty v terminálním stádiu selhání ledvin nejsou dostupné.

Starší osoby

Do populační farmakokinetické analýzy pro nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byli zahrnuti pacienti ve věkovém rozmezí od 24 do 85 let. Bylo prokázáno, že věk nemá významný vliv na maximální rychlost eliminace a systémovou expozici (AUC a C_{max}) paklitaxelu.

Farmakokinetické/farmakodynamické modely s využitím údajů od 125 pacientů s pokročilými solidními nádory naznačují, že pacienti ve věku ≥ 65 let mohou být náchylnější k rozvoji neutropenie během prvního léčebného cyklu, ačkoliv plazmatická expozice paklitaxelu není ovlivněna věkem.

Pediatriká populace

Farmakokinetika paklitaxelu po 30 minutách intravenózního podávání v dávkách 120 mg/m² až 270 mg/m² byla stanovena u 64 pacientů (2 až ≤ 18 let) ve fázi 1 studie fáze 1/2 u rekurentních nebo refrakterních pediatrických solidních nádorů. Po zvýšení dávky ze 120 na 270 mg/m² byla průměrná AUC_(0-inf) paklitaxelu v rozsahu od 8 867 do 14 361 ng*h/ml a C_{max} v rozsahu od 3 488 do 8 078 ng/ml.

Vrcholové hodnoty expozice léku při normalizované dávce byly srovnatelné v celém zkoumaném rozsahu dávek; nicméně hodnoty celkové expozice léku při normalizované dávce byly srovnatelné pouze při dávkách od 120 mg/m² do 240 mg/m²; s nižší AUC_∞ při normalizované dávce na úrovni 270 mg/m². Při MTD 240 mg/m² byla průměrná Cl 19,1 l/h a průměrný terminální poločas byl 13,5 hodiny.

U dětských a dospívajících pacientů se expozice paklitaxelu zvyšovala s vyššími dávkami a týdenní expozice léku byla vyšší než u dospělých pacientů.

Ostatní vnitřní faktory

Populační farmakokinetické analýzy pro nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu naznačují, že pohlaví, rasa (Asijci versus běloši) a typ solidního tumoru nemají klinicky významný vliv na systémovou expozici (AUC a C_{max}) paklitaxelu. Pacienti s tělesnou hmotností 50 kg měli AUC paklitaxelu přibližně o 25 % nižší než ti, kteří vážili 75 kg. Klinický význam těchto zjištění není jasný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál paklitaxelu dosud nebyl studován. Z publikované literatury však vyplývá, že paklitaxel podávaný v klinických dávkách je potenciálně kancerogenní a genotoxický na základě farmakodynamického mechanismu jeho působení. Paklitaxel vykazuje klastogenní účinky *in vitro* (chromozomové aberace lidských lymfocytů) a *in vivo* (mikrojaderný test u myši). Bylo prokázáno, že paklitaxel je genotoxický *in vivo* (mikrojaderný test u myši), nezpůsobil však mutagenitu v Amesově testu nebo v testu genové mutace hypoxanthin-guanin fosforibosyltransferázy v linii ovariálních buněk křečička čínského (CHO/HGPRT).

Paklitaxel v dávkách nižších, než je léčebná dávka pro člověka, byl spojen s nízkou fertilitou, zjištěnou při podávání potkaním samcům a samicím před a při páření, a fetální toxicitou u potkanů. Studie s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu prováděné na zvířatech prokázaly nevratné toxické účinky na samčí reprodukční orgány při klinicky relevantních hladinách expozice.

Paklitaxel a/nebo jeho metabolity se vylučují do mléka laktujících potkaních samic. Poté, co byl potkanům 9. a 10. den po vrhu intravenózně podán radioaktivně značený paklitaxel, byla koncentrace radioaktivních látek v mléku vyšší než v plazmě a poklesla souběžně s poklesem koncentrace v plazmě.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok lidského albuminu (obsahuje natrium-oktanoát a acetyltryptofan).

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

3 roky

Stabilita rekonstituované disperze v injekční lahvičce

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 °C až 8 °C při uchovávání v krabičce, když byl přípravek chráněn před světlem.

Stabilita rekonstituované disperze v infuzním vaku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 °C až 8 °C, a poté 4 hodiny při 25 °C, když byl přípravek chráněn před světlem.

Z mikrobiologického hlediska však má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci a naplnění infuzních vaků, pokud způsob rekonstituce a plnění infuzních vaků nevyvolá riziko mikrobiální kontaminace.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Celková kombinovaná doba uchovávání rekonstituovaného přípravku v injekční lahvičce a v infuzním vaku, pokud je uchováván v chladu a chráněn před světlem, je 24 hodin. Infuzní vak poté může být uchováván při teplotě do 25 °C po dobu 4 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Mráz ani chlad nemají nepříznivý vliv na stabilitu přípravku. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Rekonstituovaná disperze

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50ml injekční lahvička (sklo třídy 1) s 20mm zátkou (brombutylová pryž) a 20mm uzávěrem (hliník) s odtrhovacím těsněním obsahující 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření pro přípravu a podávání

Paklitaxel je cytotoxická protinádorová léčivá látka. Stejně jako u ostatních potenciálně toxických sloučenin je při zacházení s přípravkem Apexelsin nutná zvýšená opatrnost. Doporučuje se používat rukavice, ochranné brýle a ochranný oděv. Dojde-li ke kontaktu disperze s kůží, je třeba zasažené místo neprodleně a důkladně omýt vodou a mýdlem. Jestliže dojde ke kontaktu disperze se sliznicemi, je nutné je důkladně opláchnout vodou. Apexelsin musí připravovat a podávat pouze pracovník patřičně vyškolený pro zacházení s cytotoxickými látkami. S přípravkem Apexelsin nesmějí pracovat těhotné ženy.

Z důvodu možné extravazace se doporučuje v průběhu podávání přípravku pozorně sledovat místo infuze, zda nedochází k infiltraci tkání při podávání léčivého přípravku. Omezení trvání doby infuze přípravku Apexelsin na 30 minut podle doporučení snižuje pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků spojených s infuzí.

Rekonstituce a podávání přípravku

Apexelsin je dodáván jako sterilní lyofilizovaný prášek k rekonstituci před použitím. Jeden mililitr disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Sterilní injekční stříkačkou je třeba pomalu, nejméně po dobu 1 minuty, vstříkovat do injekční lahvičky s přípravkem Apexelsin 20 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Roztok má dopadat na vnitřní stěnu injekční lahvičky. Roztok se nesmí vstříkovat přímo na prášek, způsobilo by to napěnění.

Po dokončení vstříkování roztoku nechte injekční lahvičku stát nejméně 5 minut, aby se prášek důkladně navlhčil. Poté injekční lahvičkou jemně a pomalu otáčejte a/nebo převracejte po dobu

nejméně 2 minut, dokud se všechny prášek zcela nerozpustí. Dbejte, aby se nevytvořila pěna. Jestliže dojde k napěnění či shluknutí, musí se disperze nechat alespoň 15 minut odstát, než pěna opadne.

Rekonstituovaná disperze má být mléčná a homogenní, bez viditelných sraženin. Může dojít k drobnému usazování rekonstituované disperze. Jestliže jsou vidět sraženiny či usazeniny, injekční lahvičku znovu jemně převracejte, aby se před použitím zajistila kompletní redisperze.

Zkontrolujte, zda disperze v injekční lahvičce neobsahuje částice. Nepodávejte rekonstituovanou disperzi, pokud jsou v injekční lahvičce viditelné částice.

Přesný celkový objem dávky disperze o koncentraci 5 mg/ml pro pacienta je třeba vypočítat a příslušné množství rekonstituovaného přípravku Apexelsin vstříknout do prázdného sterilního vaku pro intravenózní infuzi z PVC nebo jiného materiálu.

Použití zdravotnických prostředků obsahujících silikonový olej jako lubrikant (tj. injekčních stříkaček nebo vaků pro intravenózní infuzi) k rekonstrukci a podání přípravku Apexelsin může mít za následek tvorbu bílkovinných vláken. Podávejte přípravek Apexelsin pomocí infuzního setu s vestavěným 15 µm filtrem, abyste se vyvarovali podání těchto vláken. Použití 15 µm filtru odstraní vlákna a nezmění fyzikální ani chemické vlastnosti rekonstituovaného přípravku.

Použití filtrů s velikostí pórů menší než 15 µm může vést k ucpání filtru.

Pro přípravu či podávání infuzí přípravku Apexelsin není nutné použití speciálních nádob nebo souprav bez dioktyl-ftalátu (bis(2-ethylhexyl) ftalátu (DEHP)).

Po podání se doporučuje propláchnout intravenózní linku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1835/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apexelsin 5 mg/ml prášek pro infuzní disperzi
paklitaxel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Jeden ml disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Roztok lidského albuminu (obsahuje natrium-oktanoát a acetyltryptofan)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní disperzi

1 injekční lahvička

100 mg/20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek Apexelsin může nahrazovat pouze takové přípravky s paklitaxelem, které obsahují paklitaxel ve formě nanočástic vázaných na albumin, nebo může být nahrazován pouze těmito přípravky.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci, viz příbalová informace.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1835/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apexelsin 5 mg/ml prášek pro infuzní disperzi
paklitaxel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Jeden ml disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Roztok lidského albuminu (obsahuje natrium-oktanoát a acetyltryptofan)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní disperzi

1 injekční lahvička

100 mg/20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek Apexelsin nemá nahrazovat přípravky obsahující jiné formy paklitaxelu a ani jimi nemá být nahrazován.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1835/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Apexelsin 5 mg/ml prášek pro infuzní disperzi paklitaxel

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Apexelsin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Apexelsin podán
3. Jak se Apexelsin podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Apexelsin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Apexelsin a k čemu se používá

Co je Apexelsin

Léčivou látkou v přípravku Apexelsin je paklitaxel navázaný na lidskou bílkovinu albumin ve formě malých částic známých jako nanočástice. Paklitaxel patří do skupiny léčiv zvaných „taxany“, které se používají k léčbě rakoviny.

- Paklitaxel představuje část léku působící na nádor, zastavuje dělení nádorových buněk – buňky tedy odumírají.
- Albumin je část léku, která pomáhá paklitaxelu rozpustit se v krvi a procházet přes stěnu cév do nádoru. To znamená, že není potřeba jiných chemických látek, které mohou způsobovat nežádoucí účinky, jež mohou ohrožovat život. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují u přípravku Apexelsin v podstatně menší míře.

K čemu se Apexelsin používá

Apexelsin se používá k léčbě těchto typů rakoviny:

- **Rakovina prsu**
 - Rakovina prsu, která se rozšířila do dalších částí těla (nazývá se „metastazující“ karcinom prsu).
 - Apexelsin se používá u metastazujícího karcinomu prsu v případě, kdy byla vyzkoušena nejméně jedna další léčba, která ale nebyla účinná, a není pro Vás vhodná léčba obsahující skupinu léků zvaných „antracykliny“.
 - Lidé s metastazujícím karcinomem prsu, kterým byl podán paklitaxel navázaný na lidskou bílkovinu albumin poté, když u nich jiná léčba selhala, častěji zaznamenávali zmenšení velikosti nádoru a žili déle než lidé, kteří podstoupili alternativní léčbu.
- **Rakovina slinivky břišní**
 - Jestliže máte metastazující karcinom slinivky břišní, používá se Apexelsin společně s lékem, který se jmenuje gemcitabin. Lidé s metastazujícím karcinomem slinivky břišní (nádor slinivky břišní, který se rozšířil do dalších částí těla), kteří byli v klinickém hodnocení léčeni paklitaxelem navázaným na lidskou bílkovinu albumin s gemcitabinem, žili déle než lidé, kteří byli léčeni pouze gemcitabinem.

- **Rakovina plic**
 - Apexelsin se používá také společně s lékem, který se nazývá karboplatina, jestliže máte nejčastější typ rakoviny plic, která se označuje jako „nemalobuněčný karcinom plic“.
 - Apexelsin se používá u nemalobuněčného karcinomu plic, když pro léčbu tohoto onemocnění není vhodná operace ani léčba ozařováním.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Apexelsin podán

Apexelsin Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na paklitaxel nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže kojíte;
- jestliže máte nízký počet bílých krvinek (počet neutrofilů (typ bílých krvinek) před léčbou nižší než 1 500 buněk/mm³ – lékař vás o tom bude informovat).

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude přípravek Apexelsin podán, se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou,

- jestliže máte zhoršenou funkci ledvin;
- jestliže máte závažné jaterní potíže;
- jestliže máte potíže se srdcem.

Poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže máte při léčbě přípravkem Apexelsin jakékoli z následujících potíží. Lékař může ukončit léčbu nebo snížit dávkování:

- jestliže se u Vás objeví neobvyklá tvorba modřin, krvácení nebo známky infekce, např. bolest v hrdle nebo horečka;
- jestliže pociťujete znečitlivění, brnění či píchání, citlivost na dotek nebo svalovou slabost;
- jestliže máte problémy s dýcháním, jako je dechová nedostatečnost nebo suchý kašel.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro dospělé a nesmí být podán dětem a dospívajícím do 18 let.

Další léčivé přípravky a Apexelsin

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, včetně rostlinných přípravků. To proto, že Apexelsin může ovlivňovat působení některých jiných léčivých přípravků. Některé jiné léčivé přípravky mohou také ovlivňovat působení přípravku Apexelsin.

Postupujte s opatrností a poradte se se svým lékařem, pokud užíváte Apexelsin současně s kterýmikoli z následujících léčivých přípravků.

- léky k léčbě infekcí (jako jsou antibiotika, např. erythromycin, rifampicin atd.; zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka, pokud si nejste jistý(á), zda je lék, který užíváte, antibiotikem), včetně léků k léčbě plísňových infekcí (jako je ketokonazol)
- léky pomáhající stabilizovat náladu, někdy také zvané antidepresiva (jako je fluoxetin)
- léky k léčbě záchvatů křečí (epilepsie) (jako je karbamazepin, fenytoin)
- léky pomáhající snižovat hladiny tuků v krvi (jako je gemfibrozil)
- léky k léčbě pálení žáhy nebo žaludečních vředů (jako je cimetidin)
- léky k léčbě infekce HIV a AIDS (jako je ritonavir, sachinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- lék zvaný klopidogrel používaný k prevenci tvorby krevních sraženin

Těhotenství, kojení a plodnost

Paklitaxel může způsobit závažné vrozené vady, a proto nesmí být používán v těhotenství. Před zahájením léčby přípravkem Apexelsin vám lékař provede těhotenský test.

Ženy v plodném věku musí během léčby přípravkem Apexelsin a ještě 1 měsíc po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci.

Během užívání tohoto léčivého přípravku nekojte, neboť není známo, zda léčivá látka paklitaxel přechází do mateřského mléka.

Mužům se doporučuje, aby během léčby a až šest měsíců po jejím ukončení používali účinnou antikoncepci a nepočali dítě, a aby se před léčbou poradili ohledně uchování spermatu, protože léčba tímto léčivým přípravkem může způsobit trvalou neplodnost.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé mohou po podání tohoto léčivého přípravku pociťovat únavu nebo závrať. Pokud tyto pocity zaznamenáte, neříďte dopravní prostředky ani nepoužívejte stroje nebo přístroje.

Jestliže jako součást léčby dostáváte další léky, poradte se se svým lékařem o možnosti řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů.

Apexelsin obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Apexelsin podává

Tento léčivý přípravek vám bude v nitrožilní infuzi podávat lékař nebo zdravotní sestra.

Dávka, kterou budete dostávat, závisí na velikosti tělesného povrchu a výsledcích krevních testů.

- Obvyklá dávka přípravku u karcinomu prsu je 260 mg/m² povrchu těla podávaných po dobu 30 minut.
- Obvyklá dávka přípravku u pokročilého karcinomu slinivky břišní je 125 mg/m² povrchu těla podávaných po dobu 30 minut.
- Obvyklá dávka přípravku u nemalobuněčného karcinomu plic je 100 mg/m² povrchu těla podávaných po dobu 30 minut.

Jak často budete Apexelsin dostávat?

- Při léčbě metastazujícího karcinomu prsu se Apexelsin obvykle podává jednou za každé tři týdny (1. den 21denního cyklu).
- Při léčbě pokročilého karcinomu slinivky břišní se Apexelsin podává 1., 8. a 15. den každého 28denního léčebného cyklu. Gemcitabin se podává ihned po podání přípravku Apexelsin.
- Při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic se Apexelsin podává jednou za každý týden (tj. 1., 8. a 15. den 21denního cyklu) a karboplatina se podává jednou za každé tři týdny (tj. pouze 1. den každého 21denního cyklu) ihned po podání dávky přípravku Apexelsin.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté: mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 lidí

- Vypadávání vlasů (většina případů vypadávání vlasů nastala do jednoho měsíce po zahájení léčby paklitaxelem. Pokud k vypadávání vlasů dojde, je u většiny pacientů výrazné (více než 50 %))
- Vyrážka
- Abnormální snížení počtu určitých typů bílých krvinek (neutrofilů, lymfocytů nebo bílých krvinek) v krvi
- Nedostatek červených krvinek
- Snížení počtu krevních destiček v krvi
- Účinek na periferní nervy (bolest, znecitlivění, brnění nebo ztráta citu)
- Bolest v kloubu či kloubech
- Bolesti svalů
- Pocit na zvracení, průjem, zácpa, bolestivost úst, ztráta chuti k jídlu
- Zvracení
- Slabost a únava, horečka
- Dehydratace, poruchy chuti, úbytek tělesné hmotnosti
- Nízká hladina draslíku v krvi
- Deprese, potíže se spánkem
- Bolest hlavy
- Zimnice
- Dýchací potíže
- Závrať
- Otoky sliznic a měkkých tkání
- Zvýšené hodnoty jaterních testů
- Bolest končetin
- Kašel
- Bolest břicha
- Krvácení z nosu

Časté: mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí

- Svědění, suchá kůže, poruchy nehtů
- Infekce, horečka se sníženým počtem určitého typu bílých krvinek (neutrofilů) v krvi, zrudnutí, kvasinková infekce, závažná infekce krve, která může být zapříčiněná sníženým počtem bílých krvinek
- Snížení počtu všech krvinek
- Bolest na hrudi nebo bolest v hrdle
- Trávicí potíže, nepříjemné pocity v břiše
- Ucpaný nos
- Bolest zad, bolest kostí
- Zhoršená svalová koordinace nebo potíže při čtení, zvýšená nebo snížená produkce slz, ztráta řas
- Změny srdeční frekvence nebo rytmu, selhání srdce
- Snížený nebo zvýšený krevní tlak
- Zrudnutí nebo otok v místě vpichu jehly
- Úzkost
- Infekce v plicích
- Infekce v močových cestách
- Ucpaní střeva, zánět tlustého střeva, zánět žlučového
- Akutní selhání ledvin
- Zvýšená hladina bilirubinu v krvi
- Vykašlávání krve
- Sucho v ústech, potíže s polykáním
- Svalová slabost
- Rozmazané vidění

Méně časté: mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 lidí

- Nárůst tělesné hmotnosti, zvýšená hodnota laktátdehydrogenázy v krvi, snížená funkce ledvin, zvýšená hladina cukru v krvi, zvýšená hladina fosforu v krvi
- Zhoršení nebo ztráta reflexů, mimovolní pohyby, bolest v okolí nervů, mdloba, závrať při přechodu do vzpřímené polohy, třes, ochrnutí lícního nervu
- Podráždění očí, bolest očí, zarudnutí očí, svědění očí, dvojité vidění, zhoršení vidění, mžítka, rozmazané vidění v důsledku otoku sítnice (cystoidní makulární edém)
- Bolest uší, ušní šelest
- Vykašlávání hlenu, zadýchávání se při chůzi nebo chůzi do schodů, rýma, suchý nos, oslabené dýchání, výpotek (tekutina) na plicích, ztráta hlasu, krevní sraženiny v plicích, sucho v hrdle
- Plynatost, žaludeční křeče, bolestivé dásně, vřídky na dásních, krvácení z konečníku
- Bolestivé močení, časté močení, krev v moči, neschopnost udržet moč
- Bolest nehtů, lámavost nehtů, vypadávání nehtů, kopřivka, bolest kůže, červené spáleniny od slunce, změna barvy kůže, zvýšení pocení, pocení v noci, bílé skvrny na kůži, vřídky, otoky obličeje
- Snížená hladina fosforu v krvi, zadržování tekutin, nízká hladina albuminu v krvi, zvýšená žízeň, snížená hladina vápníku v krvi, snížená hladina cukru v krvi, snížená hladina sodíku v krvi
- Bolest nebo otok v nose, kožní infekce, infekce v důsledku zavedení katétru
- Podlitiny
- Bolest v místě nádoru, odumření nádoru
- Snížení krevního tlaku při přechodu do vzpřímené polohy, studené ruce a chodidla
- Obtíže při chůzi, otoky
- Alergická reakce
- Snížená funkce jater, zvětšení jater
- Bolest prsou
- Neklid
- Drobné krvácení do kůže v důsledku krevních sraženin
- Stav zahrnující rozpad červených krvinek a akutní selhání ledvin

Vzácné: mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 lidí

- Reakce kůže na jinou látku nebo zánět plic po ozáření
- Krevní sraženiny
- Velmi pomalý pulz, srdeční infarkt
- Prosakování přípravku z žíly do tkání
- Porucha srdečního převodního systému (atrioventrikulární blokáda)

Velmi vzácné: mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 lidí

- Závažný zánět/závažná vyrážka kůže a sliznic (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza)

Není známo: (z dostupných údajů nelze určit)

- Tuhnutí/zesílení kůže (sklerodermie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Apexelsin uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a na injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po první rekonstituci musí být disperze okamžitě použita. Pokud není použita okamžitě, může být disperze uložena v chladničce (při 2-8 °C) na dobu až 24 hodin v injekční lahvičce, pokud je uchovávána v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovanou disperzi v nitrožilní infuzi lze uchovávat v chladničce (při 2-8 °C) až 24 hodin, chráněnou před světlem.

Celková kombinovaná doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku v injekční lahvičce a v infuzním vaku, pokud je uchováván v chladu a chráněn před světlem, je 24 hodin. Infuzní vak poté může být uchováván při teplotě do 25 °C po dobu 4 hodin.

Za správnou likvidaci veškerého nepoužitého přípravku Apexelsin zodpovídá lékař nebo lékárník.

6. Obsah balení a další informace

Co Apexelsin obsahuje

- Léčivou látkou je paklitaxel.
Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin. Jeden ml disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.
- Další složkou je roztok lidského albuminu (obsahuje natrium-oktanoát a acetyltryptofan), viz bod 2 „Apexelsin obsahuje sodík“.

Jak Apexelsin vypadá a co obsahuje toto balení

Apexelsin se dodává jako bílý až žlutý lyofilizovaný koláč nebo prášek pro infuzní disperzi ve skleněných injekčních lahvičkách. Injekční lahvička přípravku Apexelsin obsahuje 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře a zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro použití, zacházení a likvidaci

Opatření pro přípravu a podávání

Paklitaxel je cytotoxická protinádorová léčivá látka. Stejně jako u ostatních potenciálně toxických sloučenin je při zacházení s přípravkem Apexelsin nutná zvýšená opatrnost. Je třeba používat rukavice, ochranné brýle a ochranný oděv. Dojde-li ke kontaktu disperze přípravku Apexelsin s kůží, je třeba zasažené místo neprodleně a důkladně omýt vodou a mýdlem. Jestliže dojde ke kontaktu disperze se sliznicemi, je nutné je důkladně opláchnout vodou. Apexelsin musí připravovat a podávat pouze pracovník patřičně vyškolený pro zacházení s cytotoxickými látkami. S přípravkem Apexelsin nesmějí pracovat těhotné ženy.

Z důvodu možné extravazace se doporučuje v průběhu podávání léčivého přípravku pozorně sledovat místo infuze, zda nedochází k infiltraci tkání při podávání přípravku. Omezení trvání doby infuze přípravku Apexelsin na 30 minut podle doporučení snižuje pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků spojených s infuzí.

Rekonstituce a podávání přípravku

Apexelsin musí být podáván pod dohledem kvalifikovaného onkologa na pracovištích, která se specializují na podávání cytotoxických léčiv.

Apexelsin je dodáván jako sterilní lyofilizovaný prášek k rekonstituci před použitím. Jeden mililitr disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin. Rekonstituovaná disperze přípravku Apexelsin se podává intravenózně pomocí infuzního setu s vestavěným 15 µm filtrem.

Sterilní injekční stříkačkou je třeba nejméně po dobu 1 minuty pomalu vstříkovat do 100mg injekční lahvičky s přípravkem Apexelsin 20 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Roztok má dopadat na vnitřní stěnu injekční lahvičky. Roztok se nesmí vstříkovat přímo na prášek, způsobilo by to napěnění.

Po dokončení vstříkování roztoku nechte injekční lahvičku stát nejméně 5 minut, aby se prášek důkladně navlhl. Poté injekční lahvičkou jemně a pomalu otáčejte a/nebo převracejte po dobu

nejméně 2 minut, dokud se všechny prášek zcela nerozpustí. Dbejte, aby se nevytvořila pěna. Jestliže dojde k napěnění či shluknutí, je třeba nechat disperzi alespoň 15 minut odstát, než pěna opadne.

Rekonstituovaná disperze má být mléčná a homogenní, bez viditelných sraženin. Může dojít k drobnému usazování rekonstituované disperze. Jestliže jsou vidět sraženiny či usazeniny, injekční lahvičku znovu jemně převracejte, aby se před použitím zajistila kompletní redisperze.

Zkontrolujte, zda disperze v injekční lahvičce neobsahuje částice. Nepodávejte rekonstituovanou disperzi, pokud jsou v injekční lahvičce viditelné částice.

Přesný celkový objem dávky disperze o koncentraci 5 mg/ml pro pacienta je třeba vypočítat a příslušné množství rekonstituovaného přípravku Apexelsin vstříknout do prázdného sterilního vaku pro intravenózní infuzi z PVC nebo jiného materiálu.

Použití zdravotnických prostředků obsahujících silikonový olej jako lubrikant (tj. injekčních stříkaček nebo vaků pro intravenózní infuzi) k rekonstrukci a podání přípravku Apexelsin může mít za následek tvorbu bílkovinných vláken. Podávejte přípravek Apexelsin pomocí infuzního setu s vestavěným 15 µm filtrem, abyste se vyvarovali podání těchto vláken. Použití 15 µm filtru odstraní vlákna a nezmění fyzikální ani chemické vlastnosti rekonstituovaného přípravku.

Použití filtrů s velikostí pórů menší než 15 µm může vést k ucpání filtru.

Pro přípravu či podávání infuzí přípravku Apexelsin není nutné použití speciálních nádob nebo souprav bez ftalátů DEHP.

Po podání se doporučuje propláchnout intravenózní linku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Stabilita

Neotevřené injekční lahvičky přípravku Apexelsin jsou stabilní do data vyznačeného na obalu, jestliže jsou uchovávány v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Mráz ani chlad nemají nepříznivý vliv na stabilitu přípravku. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Stabilita rekonstituované disperze v injekční lahvičce

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 °C až 8 °C při uchovávání v krabičce, když byl přípravek chráněn před světlem.

Stabilita rekonstituované disperze v infuzním vaku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 °C až 8 °C a poté 4 hodiny při 25 °C, když byl přípravek chráněn před světlem.

Z mikrobiologického hlediska však má být přípravek použit okamžitě po rekonstrukci a naplnění infuzních vaků, pokud způsob rekonstrukce a plnění infuzních vaků nevyvolá riziko mikrobiální kontaminace.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Celková kombinovaná doba uchovávání rekonstituovaného přípravku v injekční lahvičce a v infuzním vaku, pokud je uchováván v chladu a chráněn před světlem, je 24 hodin. Infuzní vak poté může být uchováván při teplotě do 25 °C po dobu 4 hodin.