

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALBİPAKSEL® 100 mg İnfüzyonluk Dispersiyon Hazırlamada Kullanılacak Konsantre İçin Toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon albumine bağlı nanopartiküller şeklinde formüle edilen 100 mg paklitaksel içerir.

20 mL sodyum klorür ile sulandırılma sonrası elde edilen dispersiyonun her mL'si albumine bağlı nanopartiküller şeklinde formüle edilen 5 mg paklitaksel içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her mL konsantre 4.2 mg sodyuma karşılık gelen 0.183 mmol sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk Dispersiyon Hazırlamada Kullanılacak Konsantre İçin Toz

Sulandırılmış dispersiyon 6-7.5 pH değerine ve 300-360 mOsm/kg ozmolaliteye sahiptir. Toz beyaz ile sarı arası bir renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ALBİPAKSEL® monoterapisi, metastatik hastalık için birinci basamak tedavinin başarısız olduğu ve standart antrasiklin içeren tedavinin endike olmadığı yetişkin hastalarda metastatik meme kanseri tedavisinde endikedir.

ALBİPAKSEL®, gemitabin ile kombine olarak, ileri evre pankreas adenokarsinomlu yetişkin hastalarda birinci basamak tedavide endikedir.

ALBİPAKSEL®, karboplatin ile kombine olarak, potansiyel olarak küratif cerrahi ve/veya küratif radyoterapi için aday olmayan yetişkin hastalarda ileri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin birinci basamak tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ALBİPAKSEL®, yalnızca, sitotoksik ajanların uygulamasında uzman birimlerde, deneyimli bir onkoloji uzmanı gözetiminde uygulanmalıdır. Diğer paklitaksel formülasyonlarının yerine ya da bu formülasyonlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Meme kanseri

ALBIPAKSEL® için tavsiye edilen doz her üç haftada bir 30 dakika boyunca infüzyonla 260 mg/m²'dir.

Meme kanseri tedavisi boyunca doz ayarlamaları

ALBIPAKSEL® tedavisi sırasında ağır nötropeni (1 hafta veya daha uzun süre için nötrofil sayısı < 500 hücre/mm³) veya ağır duyuşal nöropati yaşıyan hastalarda müteakip seanslarda doz 220 mg/m²'ye düşürülmelidir. Ağır nötropeni veya ağır duyuşal nöropati tekrarlmasını müteakip, doz 180 mg/m² olacak şekilde ilave doz azaltımı yapılmalıdır. ALBIPAKSEL®, nötrofil sayısı >1500 hücre/mm³ olana kadar uygulanmamalıdır. Grade 3 duyuşal nöropati için, hastalık Grade 1 veya 2'ye gerileyene kadar tedavi durdurulmalı ve takip eden seansların tümünde bir doz azaltımı yapılmalıdır.

Pankreas adenokarsinomu

Gemcitabin ile kombine şekilde ALBIPAKSEL® için önerilen doz her 28 günlük siklusun 1., 8. ve 15. günlerinde intravenöz olarak 30 dakika boyunca uygulanacak şekilde 125 mg/m²'dir. Birlikte uygulanan gemcitabin için önerilen doz, 28 günlük siklusun 1., 8. ve 15. günlerinde ALBIPAKSEL® uygulamasının tamamlanmasından hemen sonra intravenöz olarak 30 dakika boyunca uygulanacak şekilde 1000 mg/m²'dir

Pankreas adenokarsinomu tedavisi boyunca doz ayarlamaları

Tablo 1: Pankreas adenokarsinomlu hastalar için doz seviyesi azaltımları

| Doz seviyesi | ALBIPAKSEL® dozu (mg/m ²) | Gemcitabin dozu (mg/m ²) |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Tam doz | 125 | 1000 |
| 1. doz azaltımı | 100 | 800 |
| 2. doz azaltımı | 75 | 600 |
| Eğer ilave doz azaltımı gerekli olursa | Tedavi kesilir | Tedavi kesilir |

Tablo 2: Pankreas adenokarsinomlu hastalar için siklusun başında veya siklusta nötropeni ve/veya trombositopeni için doz ayarlamaları

| Siklus günü | Mutlak nötrofil sayısı (hücre/mm ³) | | Trombosit sayısı (hücre/mm ³) | ALBIPAKSEL® dozu | Gemcitabin dozu |
|---|---|------|---|---|-----------------|
| 1. gün | <1500 | VEYA | <100.000 | Dozlar iyileşmeye kadar ertelenir. | |
| 8. gün | ≥ 500 fakat <1000 | VEYA | ≥ 50.000 fakat <75.000 | Dozlar 1 seviye azaltılır | |
| | <500 | VEYA | <50.000 | Dozlar durdurulur | |
| 15. gün: Eğer 8. gün dozları azaltılmadan verilmişse : | | | | | |
| 15. gün | ≥ 500 fakat <1000 | VEYA | ≥ 50.000 fakat <75.000 | 8. gün dozları ile tedavi edilir ve müteakiben beyaz kan hücresi büyüme faktörleri ile devam edilir VEYA dozlar 8. gün dozlarından 1 doz seviyesi düşürülür | |
| | <500 | VEYA | <50.000 | Doz kesilir | |

| 15. gün: Eğer 8. gün dozları azaltılmışsa: | | | | |
|--|-------------------|------|------------------------|--|
| 15. gün | ≥ 1000 | VE | ≥ 75.000 | 1. gün dozuna dönülür ve müteakiben beyaz kan hücresi büyüme faktörleri ile devam edilir VEYA 8. gün ile aynı dozlarla tedavi edilir. |
| | ≥ 500 fakat <1000 | VEYA | ≥ 50.000 fakat <75.000 | 8. gün dozları ve müteakiben beyaz kan hücresi büyüme faktörleri ile tedavi edilir VEYA dozlar 8. gün dozlarından 1 doz seviyesi düşürülür |
| | <500 | VEYA | <50.000 | Dozlar durdurulur |
| 15. gün: Eğer 8. gün dozları durdurulmuşsa: | | | | |
| 15. gün | ≥ 1000 | VE | ≥ 75.000 | 1. gün dozuna dönülür ve müteakiben beyaz kan hücresi büyüme faktörleri ile devam edilir VEYA dozlar 1. gün dozlarından 1 seviye düşürülür |
| | ≥ 500 fakat <1000 | VEYA | ≥ 50.000 fakat <75.000 | dozlar 1 seviye azaltılır ve müteakiben beyaz kan hücresi büyüme faktörleri ile devam edilir VEYA dozlar 1. gün dozlarından 2 seviye düşürülür |
| | <500 | VEYA | <50.000 | Dozlar kesilir |

Tablo 3: Pankreas adenokarsinomlu hastalarda diğer advers ilaç reaksiyonları için doz ayarlamaları

| Advers ilaç reaksiyonu | ALBIPAKSEL® dozu | Gemsitabin dozu |
|--|--|--------------------------|
| Febril nötropeni Grade 3 veya 4 | Hastanın ateşi düşene ve mutlak nötrofil sayısı ≥ 1.500 olana kadar ilaç kesilir; tedaviye sonraki daha düşük doz seviyesinden devam edilir ^a | |
| Periferik nöropati Grade 3 veya 4 | ≤ Grade 1 seviyesine iyileşene kadar ilaç kesilir; tedaviye sonraki daha düşük doz seviyesi ile devam edilir ^a | Aynı dozla tedavi edilir |
| Deri toksisitesi Grade 2 veya 3 | Bir sonraki daha düşük doz seviyesine azaltım yapılır ^a ; advers ilaç reaksiyonu devam ederse tedavi durdurulur. | |
| Gastrointestinal toksite Grade 3 mukozit veya diyare | ≤ Grade 1 seviyesine iyileşene kadar doz durdurulur; tedaviye sonraki daha düşük doz seviyesi ile devam edilir ^a | |

^a Doz seviyesi azaltımları için bkz. Tablo 1

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri:

ALBIPAKSEL® için önerilen doz her 21 günlük siklusun 1., 8. ve 15. günlerinde intravenöz infüzyon olarak 30 dakika boyunca uygulanacak şekilde 100 mg/m²'dir. Karboplatin için önerilen doz her 21 günlük siklusun 1. gününde, ALBIPAKSEL® uygulamasının tamamlanmasından hemen sonra başlayacak şekilde EAA = 6 mg•dakika/mL'dir.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisi boyunca doz ayarlamaları:

Mutlak nötrofil sayısı ≥ 1500 hücre/mm³ ve trombosit sayısı $\geq 100,000$ hücre/mm³ olana kadar, ALBIPAKSEL® siklusun 1. gününde uygulanmamalıdır. Her bir müteakip haftalık ALBIPAKSEL® dozu için, hastaların mutlak nötrofil sayısı ≥ 500 hücre/mm³ ve trombosit sayısı $> 50,000$ hücre/mm³ olması gerekir veya bu sayılar elde edilene kadar doz durdurulur. Sayılar geri kazanılınca, sonraki hafta Tablo 4'deki kriterlere göre doza devam edilir. Müteakip doz ancak Tablo 4'deki kriterler karşılandığında azaltılır.

Tablo 4: Küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda hematolojik toksisite için doz azaltımları

| Hematolojik toksisite | Oluşumu | ALBIPAKSEL® dozu (mg/m ²) ¹ | Karboplatin dozu (EAA mg•dakika/mL) ¹ |
|---|---------|--|--|
| > 38°C nötrojenik ateş ile nadir en düşük mutlak nötrofil sayısı $< 500/\text{mm}^3$ VEYA İnatçı nötrojeni ² nedeniyle sonraki siklusun ertelenmesi (Nadir en düşük mutlak nötrofil sayısı $< 1500/\text{mm}^3$) VEYA Bir haftadan uzun süreyle nadir en düşük mutlak nötrofil sayısı $< 500/\text{mm}^3$ | İlk | 75 | 4.5 |
| | İkinci | 50 | 3.0 |
| | Üçüncü | Tedavi kesilir | |
| Nadir en düşük trombosit sayısı $< 50.000/\text{mm}^3$ | İlk | 75 | 4.5 |
| | İkinci | Tedavi kesilir | |

¹21 günlük siklusun 1. günü eş zamanlı ALBIPAKSEL® ve karboplatin dozu azaltılır. 21 günlük siklusun 8. veya 15. günü ALBIPAKSEL® dozu azaltılır; sonraki siklusta karboplatin dozu azaltılır.

²Sonraki siklusun planlı 1. gün dozundan sonra maksimum 7 gün

Grade 2 veya 3 kütanöz toksisite, Grade 3 diyare veya Grade 3 mukozit için, toksisite \leq Grade 1'e gerileyene kadar tedavi kesilir, sonrasında tedavi Tablo 5'deki kılavuzlara göre yeniden başlatılır. \geq Grade 3 periferik nöropati için, \leq Grade 1'e iyileşme sağlanana kadar tedavi durdurulur. Tedavi, müteakip sikluslarda Tablo 5'deki kılavuzlara göre sonraki daha düşük doz seviyesi ile devam edebilir. Herhangi başka bir Grade 3 veya 4 hematolojik olmayan toksisite için, toksisite \leq Grade 2'ye gerileyene kadar tedavi kesilir, sonrasında tedavi Tablo 5'deki kılavuzlara göre yeniden başlatılır.

Tablo 5: Küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda hematolojik olmayan toksisite için doz azaltımları

| Hematolojik olmayan toksisite | Oluşumu | ALBIPAKSEL® dozu (mg/m ²) ¹ | Karboplatin dozu (EAA mg•dakika/mL) ¹ |
|--|---------|--|--|
| Grade 2 veya 3 kütanöz toksisite Grade 3 diyare Grade 3 mukozit ≥ Grade 3 periferik nöropati Herhangi başka bir Grade 3 veya 4 hematolojik olmayan toksisite | İlk | 75 | 4.5 |
| | İkinci | 50 | 3.0 |
| Grade 4 kütanöz toksisite, diyare veya mukozit | Üçüncü | Tedavi kesilir | |
| | İlk | Tedavi kesilir | |

¹ 21 günlük siklusun 1. günü eş zamanlı ALBIPAKSEL ve karboplatin dozu azaltılır. 21 günlük siklusun 8. veya 15. günü ALBIPAKSEL® dozu azaltılır; sonraki siklusta karboplatin dozu azaltılır.

Uygulama şekli:

ALBIPAKSEL® intravenöz kullanım içindir. Sulandırılmış ALBIPAKSEL® dispersiyonu 15 µm'lik bir filtre içeren bir infüzyon seti kullanılarak intravenöz yoldan uygulanır. Uygulamayı müteakip, tam dozun uygulandığından emin olmak için intravenöz hattın 9 mg/mL (%0.9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi ile yıkanması tavsiye olunur.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılması hakkındaki talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar için (total bilirubin >1 - ≤1.5 x normal üst sınır ve aspartat aminotransferaz [AST] ≤10 x normal üst sınır), endikasyon dikkate alınmaksızın, hiç bir doz ayarlaması gerekmez. Normal karaciğer fonksiyonu olan hastalarla aynı dozlarla tedavi uygulanır

Orta-ağır karaciğer yetmezliği (total bilirubin >1.5 ila ≤5 x normal üst sınır ve AST ≤10 x normal üst sınır) olan metastatik meme kanserli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalar için %20 doz azaltımı önerilmektedir. Eğer hasta tedaviyi en az iki siklus tolere ederse, azaltılan doz normal karaciğer fonksiyonu olan hastalarla aynı doza yükseltilebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Orta-ağır karaciğer yetmezliği olan metastatik pankreas adenokarsinomu tanılı hastalar için, doz tavsiyesine olanak verecek yeterli veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Total bilirubini >5 x normal üst sınır veya AST >10 x normal üst sınır olan hastalar için, endikasyondan bağımsız olarak, doz tavsiyesine olanak verecek yeterli veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği

Hafif-orta böbrek yetmezliği olan hastalar (öngörülen kreatinin klerensi ≥30 - <90 mL/dakika) için başlangıç ALBIPAKSEL® dozunun ayarlanması gerekmez. Ağır böbrek yetmezliği veya

son evre böbrek hastalığı olan (öngörülen kreatinin klerensi <30 mL/dakika) hastalarda ALBIPAKSEL® doz düzenlemesi önermek için mevcut veriler yetersizdir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

0-17 yaş arası çocuklarda ve ergenlerde insan serum albümin-paklitaksel nanopartiküllerinin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Güncel mevcut veriler bölüm 4.8 ve 5.2’de verilmiştir ancak pozoloji ile ilgili bir tavsiye yapılamamıştır. Metastatik meme kanseri veya pankreas adenokarsinomu veya küçük hücreli olmayan akciğer kanseri endikasyonlarında pediyatrik popülasyonda insan serum albümin-paklitaksel nanopartiküllerinin amacına uygun kullanımı yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalar için tüm hastalar için geçerli olanlar dışında ilave bir doz azaltımı önerilmemektedir

Randomize çalışmada, meme kanseri için insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri monoterapisi alan 229 hastanın %13’ü en az 65 yaşında ve < %2’si 75 yaş ve üzeri idi. İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri alan 65 yaş ve üzeri hastalar arasında dikkat çekici şekilde daha sıklıkta bir toksisite oluşmamıştır. Ancak, meme kanseri için insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri monoterapisi alan, %15’i ≥ 65 ve %2’si ≥ 75 yaşındaki 981 hastada gerçekleştirilen sonraki bir analiz ≥ 65 yaşındaki hastalarda daha yüksek oranda burun kanaması, diyare, vücutta su kaybı, yorgunluk ve periferik ödem insidansı göstermiştir.

Randomize bir klinik çalışmada, gemitabin ile kombinasyon şeklinde insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri alan pankreas adenokarsinomlu 421 hastanın %41’i 65 yaş ve üzeri ve %10’u 75 yaş ve üzeri idi. İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ve gemitabin alan 75 yaş ve üzeri hastalarda, daha yüksek oranda advers reaksiyon insidansı ve tedavinin kesilmesine yol açan advers olay olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). 75 yaş ve üzeri pankreas adenokarsinomlu hastalar tedaviye başlamadan önce dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Randomize klinik çalışmada karboplatin ile kombinasyon şeklinde insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri alan küçük hücreli olmayan akciğer kanserli 514 hastanın %31’i 65 yaş ve üzeri ve %3.5’i 75 yaş ve üzeri idi. Miyelosüpresyon olayları, periferik nöropati olayları ve artralji, 65 yaşından genç hastalarla karşılaştırıldığında 65 yaş ve üzeri hastalarda daha sıklıkla oluşmuştur. 75 yaş ve üzeri hastalarda insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri/karboplatin kullanımına ilişkin sınırlı deneyim mevcuttur.

İleri evre solid tümörlü 125 hastadan elde edilen verileri kullanan farmakokinetik / farmamodinamik modelleme ≥ 65 yaş hastaların ilk tedavi siklusunda nötropeni gelişimine daha duyarlı olabileceklerini göstermektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aktif maddeye veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda,

Emzirme (bkz. Bölüm 4.6) döneminde,

<1500 hücre/mm³ ‘den daha az başlangıç nütrofil sayısına sahip hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ALBIPAKSEL® diğer paklitaksel formülasyonları ile karşılaştırıldığında önemli derecede farklı farmakolojik özelliklere sahip olabilecek, albumine bağlı bir paklitaksel nanopartikül formülasyonudur (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). Diğer paklitaksel formülasyonları yerine kullanılmamalıdır.

Aşırı duyarlılık

Ölümcül sonuçları olan çok seyrek anaflaktik reaksiyon olayları dahil seyrek aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Eğer bir aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşursa, ürün derhal kesilmeli, semptomatik tedaviye başlanmalı ve hastaya yeniden paklitaksel verilmemelidir.

Hematoloji

İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile sıklıkla kemik iliği baskılanması (öncelikle nötropeni) oluşur. Nötropeni doza-bağımlıdır ve bir doz sınırlayıcı toksisitedir. ALBIPAKSEL® ile tedavi süresince kan hücre sayımı sıklıkla izlenmelidir. Nötrofil sayısı >1500 hücre/mm³ ve trombosit sayısı $>100,000$ hücre/mm³ seviyesine dönen kadar hastalar müteakip sikluslar ile tekrar tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Nöropati

Şiddetli semptomlar daha az yaygın olmasına rağmen, İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile sıklıkla duyuşal nöropati oluşur. Grade 1 veya 2 duyuşal nöropati oluşumu genellikle doz azaltımı gerektirmez. ALBIPAKSEL® monoterapi olarak kullanıldığında, eğer Grade 3 duyuşal nöropati gelişirse, Grade 1 veya 2'ye gerileyene kadar tedavinin durdurulması ve müteakiben sonraki tüm ALBIPAKSEL® seansları için bir doz azaltımı önerilir (bkz. Bölüm 4.2). ALBIPAKSEL® ve gemsitabin kombinasyonu için, eğer Grade 3 veya daha yüksek periferik nöropati gelişirse, ALBIPAKSEL® kesilir; tedaviye aynı doz gemsitabin ile devam edilir. Periferik nöropati Grade 0 veya 1'e gerilediğinde, ALBIPAKSEL®'e azaltılmış dozla devam edilir (bkz. Bölüm 4.2). ALBIPAKSEL® ve karboplatin kombinasyonu için, eğer Grade 3 veya daha yüksek periferik nöropati gelişirse, hastalık Grade 0 veya 1'e gerileyene kadar tedavi durdurulmalı ve sonraki tüm ALBIPAKSEL® ve karboplatin seansları için bir doz azaltımı uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Sepsis

Gemsitabin ile kombinasyon şeklinde ALBIPAKSEL® alan nötropenisi olan veya olmayan hastalarda %5 oranında sepsis rapor edilmiştir. Altta yatan pankreas kanserinden dolayı oluşan komplikasyonlar, özellikle de safra kanalı tıkanıklığı veya safra stenti varlığı, önemli katkı sağlayan faktörler olarak tespit edilmiştir. Eğer bir hasta febril olursa (nötrofil sayısına bakılmaksızın), geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedaviye başlanır. Febril nötropeni için, ateş düşene ve mutlak nötrofil sayısı ≥ 1500 hücre/mm³ olana kadar, ALBIPAKSEL® ve gemsitabin durdurulur, sonrasında ise tedaviye azaltılmış doz seviyeleri ile devam edilir (bkz. Bölüm 4.2).

Pnömoni

İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri monoterapi olarak kullanıldığında hastaların %1'inde, ALBIPAKSEL®, gemsitabin ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında ise hastaların %4'ünde pnömoni oluşmuştur. Pnömoni belirtileri ve semptomları için tüm hastalar yakından izlenmelidir. Enfeksiyöz etiyoloji dışlandıktan sonra ve pnömoni teşhisi konulması üzerine,

ALBIPAKSEL® ve gemsitabin ile tedavi kalıcı olarak kesilir ve hemen uygun tedaviye başlanır ve destekleyici önlemler alınır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Paklitakselin toksisitesi karaciğer yetmezliği ile artabileceğinden dolayı, karaciğer yetmezliği olan hastalarda ALBIPAKSEL® uygulaması dikkatle gerçekleştirilmelidir. Karaciğer yetmezliği olan hastalar özellikle miyelosüpresyon olmak üzere daha fazla toksisite riski taşıyabilirler; bu hastalar şiddetli miyelosüpresyon gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

ALBIPAKSEL®, total bilirubin seviyesi >5 x normal üst sınır veya AST seviyesi >10 x normal üst sınır olan hastalarda tavsiye edilmez. ALBIPAKSEL®, orta-şiddetli karaciğer yetmezliği olan metastatik pankreas adenokarsinomlu hastalarda da tavsiye edilmez (total bilirubin >1.5 x normal üst sınır ve AST ≤ 10 x normal üst sınır) (bkz. Bölüm 5.2).

Kardiyotoksosite

İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri alan bireyler arasında seyrek konjestif kalp yetmezliği ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu raporları gözlenmiştir. Bireylerin çoğu önceden antrasiklinler gibi kardiyotoksik tıbbi ürünlere maruz kalmış veya altta yatan kardiyak geçmişe sahiptir. Bundan dolayı, ALBIPAKSEL® alan hastalar kardiyak olayların oluşumu açısından hekimler tarafından dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Merkezi sinir sistemi metastazı

Merkezi sinir sistemi metastazı olan hastalarda insan serum albümin-paklitaksel nanopartiküllerinin etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Merkezi sinir sistemi metastazları genellikle sistemik kemoterapi ile iyi kontrol edilmez.

Gastrointestinal semptomlar

Eğer hastalar ALBIPAKSEL® uygulamasını müteakip bulantı, kusma ve diyare deneyimlense, yaygın şekilde kullanılan antiemetikler ve kabızlık yapıcı ajanlarla tedavi edilebilirler.

75 yaş ve üzeri hastalar

75 yaş ve üzeri hastalar için, gemsitabin monoterapisi ile karşılaştırıldığında, ALBIPAKSEL® ve gemsitabin ile kombinasyon tedavisinin hiçbir faydası olmadığı gösterilmiştir. ALBIPAKSEL® ve gemsitabin alan çok yaşlı (≥75 yaş) hastalarda, ciddi advers reaksiyon ve tedavinin kesilmesine yol açan hematolojik toksisite, periferik nöropati, iştah azalması ve dehidratasyonu içeren advers reaksiyon insidansı daha yüksek olmuştur. 75 yaş ve üzeri pankreas adenokarsinomlu hastalar gemsitabin ile kombine ALBIPAKSEL®'i tolere etme yetenekleri için, performans durumu, ek hastalıklar ve artan enfeksiyon riskine özel dikkat gösterilerek dikkatle değerlendirilmelidirler (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Diğer

Sınırlı veri olmasına rağmen, ALBIPAKSEL® ve gemsitabin ile tedaviye başlamadan önce normal CA 19-9 seviyelerine sahip pankreas adenokarsinomlu hastalarda uzayan genel sağkalım açısından hiçbir belirgin fayda gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). Erlotinib, ALBIPAKSEL® ve gemsitabin kombinasyonu ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Paklitakselin metabolizması kısmen sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C8 ve CYP3A4 tarafından katalize edilir (bkz. Bölüm 5.2). Bundan dolayı, bir farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşim çalışması bulunmadığında, yüksek paklitaksel maruziyetinden dolayı paklitakselin toksisitesi artabileceği için CYP2C8'i veya CYP3A4'ü inhibe ettiği bilinen ilaçlarla (örn.; ketokonazol ve diğer imidazol mantar karşıtı ilaçlar, eritromisin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidogrel, simetidin, ritonavir, sakuinavir, indinavir ve nelfinavir) birlikte uygulandığında dikkat edilmelidir. Düşük paklitaksel maruziyetlerinden dolayı etkililiğini zayıflatabileceği için, paklitakselin CYP2C8'i veya CYP3A4'ü indüklediği bilinen ilaçlar (örn.; rifampisin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) ile birlikte uygulanması önerilmez.

Paklitaksel ve gemsitabin ortak bir metabolik yolağı paylaşmazlar. Gemsitabin üriner atılımın izlediği sitidin deaminaz ile inaktive edilirken, paklitakselin klerensi esas olarak biliyer atılımın izlediği CYP2C8 ve CYP3A4 aracılı metabolizma ile belirlenir. ALBIPAKSEL® ve gemsitabin arasındaki farmakokinetik etkileşimler insanlarda değerlendirilmemiştir.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ve karboplatin ile bir farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmiştir. İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ve karboplatin arasında klinik olarak anlamlı hiçbir farmakokinetik etkileşim olmamıştır.

ALBIPAKSEL®, monoterapi olarak meme kanseri için, gemsitabin ile kombinasyon şeklinde pankreas adenokarsinomu için ve karboplatin ile kombinasyon şeklinde küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için endikedir (bkz. Bölüm 4.1). ALBIPAKSEL® diğer antikanser ajanlarla kombinasyon şeklinde kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği
(bkz. Bölüm 4.2)

Pediyatrik popülasyon
(bkz. Bölüm 4.2)

Geriyatrik popülasyon
(bkz. Bölüm 4.2)

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ALBIPAKSEL® ile tedavi boyunca ve tedaviden

sonraki 1 aya kadar etkili bir kontraseptif kullanmalıdır. ALBIPAKSEL® ile tedavi edilen erkek hastalara tedavi boyunca ve tedaviden sonraki 6 aya kadar baba olmaları önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Paklitakselin insan gebeliğinde kullanımına ilişkin çok sınırlı veri mevcuttur. Gebelik boyunca uygulandığında paklitakselin ciddi doğum hasarlarına neden olduğundan kuşku duyulmaktadır.

Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ALBIPAKSEL® ile tedaviye başlamadan önce gebelik testi yaptırmalıdır. Annenin klinik koşulları paklitaksel ile tedaviyi gerektirmediği sürece, paklitaksel, gebelikte ve etkili bir kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Paklitaksel ve/veya metabolitleri emziren sıçanlarda süte geçmiştir (bkz Bölüm 5.3). Paklitakselin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde ciddi advers reaksiyon potansiyelinden dolayı, ALBIPAKSEL® emzirme süresince kontrendikedir. Tedavi süresince emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri erkek sıçanlarda infertiliteyi indüklemiştir (bkz Bölüm 5.3). Hayvanlardaki bulgulara göre, erkek ve dişi doğurganlığı tehlikeye atılabilir. ALBIPAKSEL® ile tedaviden kaynaklanan, geri çevrilemez infertilite olasılığından dolayı erkek hastalar tedaviden önce sperm koruması için tavsiye almalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

ALBIPAKSEL® araç ve makine kullanımını üzerinde küçük veya orta dereceli etkiye sahiptir. ALBIPAKSEL®, araç ve makine kullanma kabiliyetini etkileyebilecek yorgunluk (çok yaygın) ve baş dönmesi (yaygın) gibi advers reaksiyonlara neden olabilir. Hastalara yorgunluk veya baş dönmesi hissettiklerinde araç ve makine kullanmamaları için tavsiyede bulunulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri kullanımını ile ilgili klinik olarak anlamlı en yaygın advers reaksiyonlar nötropeni, periferik nöropati, artralji/miyalji ve gastrointestinal bozukluklar olmuştur.

İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri uygulaması ile ilişkili advers olayların sıklığı Tablo 6'da (monoterapi olarak ALBIPAKSEL®), Tablo 7'de (gemsitabin ile insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri kombinasyonu) ve Tablo 9'da (karboplatin ile insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri kombinasyonu) listelenmiştir.

Advers olayların sıklığı şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan şiddet sırasıyla verilmiştir.

Meme kanseri (monoterapi olarak uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri)

Advers olayların tablolanmış listesi

Tablo 6 hastalara herhangi bir endikasyon için herhangi bir dozda monoterapi olarak uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartiküllerini içeren çalışmalardan (N=789) insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri uygulaması ile ilişkili advers olayları listelemektedir.

Tablo 6: Klinik çalışmalarda herhangi bir dozda monoterapi olarak uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile bildirilen advers reaksiyonlar

| | |
|--|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | <i>Yaygın:</i> Enfeksiyon, idrar yolu enfeksiyonu, folikülit, üst solunum yolu enfeksiyonu, kandidiyaz, sinüzit <i>Yaygın olmayan:</i> Oral kandidiyaz, nazofarenjit, selülit, herpes simpleks, viral enfeksiyon, pnömoni, kateter ilişkili enfeksiyon, mantar enfeksiyonu, herpes zoster, enjeksiyon bölgesi enfeksiyonu, sepsis ² , nötropenik sepsis ² |
| İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmlar (kistler ve polipler dahil) | <i>Yaygın olmayan:</i> Metastatik ağrı, tümör nekrozu |
| Kan ve lenf sistemi bozuklukları | <i>Çok yaygın:</i> Nötropeni, anemi, lökopeni, trombositopeni, lenfopeni, kemik iliği baskılanması <i>Yaygın:</i> Febril nötropeni <i>Seyrek:</i> Pansitopeni |
| Bağışıklık sistemi bozuklukları | <i>Yaygın olmayan¹:</i> Aşırı duyarlılık <i>Seyrek:</i> Şiddetli aşırı duyarlılık |
| Metabolizma ve beslenme bozuklukları | <i>Çok yaygın:</i> Anoreksi <i>Yaygın:</i> Dehidratasyon, iştah azalması, hipokalemi <i>Yaygın olmayan:</i> Hipofosfatemi, sıvı tutulması, hipoalbuminemi, polidipsi, hiperglisemi, hipokalsemi, hipoglisemi, hiponatremi |
| Psikiyatrik bozukluklar | <i>Yaygın:</i> İnsomnia, depresyon, anksiyete <i>Yaygın olmayan:</i> Huzursuzluk |

| | |
|---|---|
| Sinir sistemi bozuklukları | <p><i>Çok yaygın:</i> Periferik nöropati, nöropati, hipoestezi, parestezi</p> <p><i>Yaygın:</i> Periferik duyuşal nöropati, baş ağrısı, disguzi, baş dönmesi, periferik motor nöropati, ataksi, duyuşal bozukluk, somnolans</p> <p><i>Yaygın olmayan:</i> Polinöropati, arefleksi, diskinezi, hiporefleksi, nevrâlji, duyuş kaybı, senkop, postural baş dönmesi, nöropatik ağrı, titreme</p> |
| Göz bozuklukları | <p><i>Yaygın:</i> Artan göz yaşarması, bulanık görüş, gözde kuruluk, keratokonjunktivitis sicca, madarozis</p> <p><i>Yaygın olmayan:</i> Göz irritasyonu, göz ağrısı, görme anormallığı, görüş keskinliğinde azalma, konjunktivit, görüş bozukluğu, gözde pruritus, keratit</p> <p><i>Seyrek:</i> Kistoid makula ödemi²</p> |
| Kulak ve iç kulak bozuklukları | <p><i>Yaygın:</i> Vertigo</p> <p><i>Yaygın olmayan:</i> Kulak ağrısı, kulak çınlaması</p> |
| Kardiyak bozukluklar | <p><i>Yaygın:</i> Taşikardi, aritmi, supraventriküler taşikardi</p> <p><i>Seyrek:</i> Bradikardi, kardiyak arrest, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği, atriyoventriküler blok²</p> |
| Vasküler bozukluklar | <p><i>Yaygın:</i> Cilt kızarıklığı, sıcak basması, hipertansiyon, lenfodemi</p> <p><i>Yaygın olmayan:</i> Hipotansiyon, periferal soğukluk, ortostatik hipotansiyon</p> <p><i>Seyrek:</i> Tromboz</p> |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları | <p><i>Yaygın:</i> İnterstiyel pnömoni³, nefes darlığı, burun kanaması, faringolaringeal ağrı, öksürük, rinit, rinore</p> <p><i>Yaygın olmayan:</i> Balgamlı öksürük, efor dispnesi, sinüs tıkanıklığı, solunum sesinde azalma, plevral efüzyon, alerjik rinit, ses kısıklığı, burun tıkanıklığı, burun kuruluğu, hırıltılı solunum, pulmoner emboli, pulmoner tromboembolizm</p> |
| Gastrointestinal bozukluklar | <p><i>Çok yaygın:</i> Bulantı, diyare, kusma, kabızlık, stomatit</p> <p><i>Yaygın:</i> Karın ağrısı, karında distansiyon, üst batın ağrısı, hazımsızlık, gastroözofageal reflü hastalığı, oral hipoestezi</p> <p><i>Yaygın olmayan:</i> Yutma güçlüğü, mide gazı, glosodini, ağız kuruluğu, diş eti ağrısı, yumuşak dışkı, özofajit, alt karın ağrısı, ağız ülserasyonu, oral ağrı, rektal kanama</p> |
| Hepatobilyer rahatsızlıklar | <p><i>Yaygın olmayan:</i> Hepatomegali</p> |

| | |
|---|---|
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | <p><i>Çok yaygın:</i> Saç dökülmesi, deride döküntü</p> <p><i>Yaygın:</i> Tırnak bozukluğu, prurit, deri kuruluğu, eritem, tırnak pigmentasyonu/rengi değişimi, deri pigmentinin artımı, onikoliz, tırnaklarda değişim</p> <p><i>Yaygın olmayan:</i> Tırnak yatağı hassasiyeti, ürtiker, deride ağrı, ışığa duyarlılık reaksiyonu, pigmentasyon bozukluğu, kaşıntılı döküntü, deri bozukluğu, aşırı terleme, onikomadez, eritematöz döküntü, jeneralize döküntü, dermatit, gece terlemeleri, makulopapüler döküntü, vitiligo, hipotrikoz, tırnak rahatsızlığı, jeneralize kaşıntı, makular döküntü, papüler döküntü, deri lezyonu, yüzde şişlik</p> <p><i>Çok seyrek:</i> Stevens-Johnson sendromu², toksik epidermal nekroliz²</p> |
| Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları | <p><i>Çok yaygın:</i> Artralji, miyalji</p> <p><i>Yaygın:</i> Kol ve bacaklarda ağrı, kemik ağrısı, sırt ağrısı, kas krampları, uzuv ağrısı</p> <p><i>Yaygın olmayan:</i> Göğüs duvarı ağrısı, kaslarda güçsüzlük, boyun ağrısı, kasık ağrısı, kas spazmları, kas-iskelet ağrısı, bögür ağrısı, ekstremitelerde rahatsızlığı, kas güçsüzlüğü</p> |
| Böbrek rahatsızlıkları ve üriner rahatsızlıklar | <p><i>Yaygın olmayan:</i> Dizüri, pollaküri, hematüri, gece idrara kalkma, poliüri, idrar kaçırma</p> |
| Üreme sistemi ve meme rahatsızlıkları | <p><i>Yaygın olmayan:</i> Meme ağrısı</p> |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi durumları | <p><i>Çok yaygın:</i> Yorgunluk, halsizlik, ateş</p> <p><i>Yaygın:</i> Periferik ödem, mukozal enflamasyon, ağrı, rigor, ödem, güçsüzlük, performans durumunda düşüş, göğüs ağrısı, grip benzeri hastalık, kırgınlık, letarji, yüksek ateş</p> <p><i>Yaygın olmayan:</i> Göğüs rahatsızlığı, anormal yürüme, şişlik, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu</p> <p><i>Seyrek:</i> Ekstravazasyon</p> |
| İncelemeler | <p><i>Yaygın:</i> Kilo kaybı, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, hematokrit azalması, eritrosit sayısında azalma, vücut ısısında artış, gamma glutamil transferaz artışı, kan alkali fosfat artışı</p> <p><i>Yaygın olmayan:</i> Kan basıncında artış, kilo artışı, kan laktat dehidrogenaz artışı, kan kreatininde artış, kan şekerinde artış, kanda fosfor artışı, kan potasyumunda azalma, bilirubin seviyesinde artış</p> |

| | |
|---|---|
| Yaralanma, zehirlenme ve girişimsel komplikasyonlar | <i>Yaygın olmayan:</i> Kontüzyon <i>Seyrek:</i> Radyasyon recall fenomeni, radyasyon pnömonisi |
|---|---|

MedDRA = Ruhsatlandırma faaliyetleri için tıp sözlüğü

SMQ = Standardize Edilmiş MedDRA Sorgusu; Standardize Edilmiş MedDRA Sorgusu bir tıbbi konsept oluşturmak için birçok MedDRA tercihi teriminin gruplandırılmasıdır.

¹ Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sıklığı 789 hastadan oluşan bir popülasyonda kesin olarak ilişkili bir vakaya dayalı olarak hesaplanmaktadır

² İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartiküllerinin pazarlama sonrası izlenmesinde rapor edildiği gibi

³ Pnömoninin sıklığı, interstisyel akciğer hastalığı Standardize Edilmiş MedDRA Sorgusu kullanarak, klinik çalışmalarda, meme kanseri ve diğer endikasyonlar için monoterapi olarak insan serum albümin-paklitaksel nanopartiküllerinin alan 1310 hastanın

birleştirilmiş verilerine dayalı olarak hesaplanmıştır. Bkz. Bölüm 4.4

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Aşağıdakiler pivotal faz III klinik çalışmada üç haftada bir 260 mg/m² insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri alan metastatik meme kanserli 229 hastayla ilgili en yaygın ve klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlardır.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Nötropeni en dikkate değer hematolojik toksisite (hastaların %79'unda rapor edilmiştir) olmuş ve hızla geri çevrilebilir ve doz bağımlı şekilde seyretmiştir; lökopeni hastaların %71'inde rapor edilmiştir. Grade 4 nötropeni (<500 hücre/mm³) insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi edilen hastaların %9'unda oluşmuştur. Febril nötropeni insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi edilen 4 hastada oluşmuştur. Anemi (hemoglobin <10 g/dl) insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi edilen hastaların %46'sında gözlenmiştir ve üç vakada şiddetli (hemoglobin < 8 g/dl) olmuştur. Lenfopeni hastaların %45'inde gözlenmiştir.

Sinir sistemi bozuklukları

Genel olarak, insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri alan hastalarda nörotoksitenin sıklığı ve şiddeti doz bağımlı olmuştur. Periferik nöropati (çoğunlukla Grade 1 veya 2 duyuşal nöropati) insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi edilen hastaların %68'inde gözlenmiş; %10'unda Grade 3 görülmüş fakat hiç Grade 4 vaka gözlenmemiştir.

Gastrointestinal bozukluklar

Bulantı hastaların %29'unda ve diyare hastaların %25'inde görülmüştür.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Saç dökülmesi insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi edilen hastaların >%80'inde gözlenmiştir. Saç dökülmesi vakalarının çoğu insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavinin başlamasından sonraki 1 aydan kısa sürede ortaya çıkmıştır. Saç dökülmesi deneyimleyen hastaların çoğu için ≥%50 belirgin saç dökülmesi beklenmektedir.

Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Eklem ağrısı insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi edilen hastaların %32'sinde gözlenmiş ve vakaların %6'sında şiddetli olmuştur. Kas ağrısı insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi edilen hastaların %24'ünde gözlenmiş ve vakaların %7'sinde şiddetli olmuştur. Semptomlar genellikle geçici olmuş; genellikle insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri uygulamasından üç gün sonra oluşmuş ve bir hafta içinde iyileşmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi durumları

Halsizlik/yorgunluk hastaların %40'ında rapor edilmiştir.

Pankreas adenokarsinomu (gemsitabin ile kombinasyon şeklinde uygulanan ALBIPAKSEL®)

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

Advers reaksiyonlar, faz III randomize, kontrollü, açık etiketli bir çalışmada metastatik pankreas adenokarsinomunun birinci basamak sistemik tedavisini alan gemsitabin ile kombinasyon şeklinde uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi edilen 421 hastada ve gemsitabin monoterapisi ile tedavi edilen 402 hastada değerlendirilmiştir. Tablo 7 gemsitabin ile kombinasyon şeklinde uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi edilen hastalarda advers reaksiyonları listelemektedir.

Tablo 7: Gemsitabin ile kombinasyon şeklinde uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile rapor edilen advers reaksiyonlar (N=421)

| | |
|--------------------------------------|---|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | <i>Yaygın:</i> Sepsis, pnömoni, oral kandidiyaz |
| Kan ve lenf sistemi bozuklukları | <i>Çok yaygın:</i> Nötropeni, anemi, trombositopeni <i>Yaygın:</i> Pansitopeni <i>Yaygın olmayan:</i> Trombotik trombositopenik purpura |
| Metabolizma ve beslenme bozuklukları | <i>Çok yaygın:</i> Dehidratasyon, iştah azalması, hipokalemi |
| Psikiyatrik bozukluklar | <i>Çok yaygın:</i> İnsomnia, depresyon <i>Yaygın:</i> Anksiyete |
| Sinir sistemi bozuklukları | <i>Çok yaygın:</i> Periferik nöropati ¹ , disguzi, baş ağrısı, baş dönmesi <i>Yaygın olmayan:</i> 7. sinir paralizisi |
| Göz bozuklukları | <i>Yaygın:</i> Artan göz yaşarması <i>Yaygın olmayan:</i> Kistoid makula ödemi |
| Kardiyak bozukluklar | <i>Yaygın:</i> Konjestif kalp yetmezliği, taşikardi |
| Vasküler bozukluklar | <i>Yaygın:</i> Hipotansiyon, hipertansiyon |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve | <i>Çok yaygın:</i> Dispne, burun kanaması, öksürük |

| | |
|---|--|
| mediastinal hastalıkları | <i>Yaygın:</i> Pnömoni ² , burun tıkanıklığı <i>Yaygın olmayan:</i> Boğaz kuruluğu, burun kuruluğu |
| Gastrointestinal bozukluklar | <i>Çok yaygın:</i> Bulantı, diyare, kusma, kabızlık, abdominal ağrı, üst karın ağrısı <i>Yaygın:</i> Stomatit, bağırsak tıkanması, kolit, ağız kuruluğu |
| Hepatobilyer rahatsızlıklar | <i>Yaygın:</i> Kolanjit |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | <i>Çok yaygın:</i> Alopesi, döküntü <i>Yaygın:</i> Kaşıntı, cilt kuruluğu, tırnak bozukluğu, cilt kızarması |
| Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları | <i>Çok yaygın:</i> Kol ve bacaklarda ağrı, artralji, miyalji <i>Yaygın:</i> Kaslarda güçsüzlük, kemik ağrısı |
| Böbrek rahatsızlıkları ve üriner rahatsızlıklar | <i>Yaygın:</i> Akut böbrek yetmezliği <i>Yaygın olmayan:</i> Hemolitik üremik sendrom |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi durumları | <i>Çok yaygın:</i> Yorgunluk, periferik ödem, ateş, halsizlik, üşüme <i>Yaygın:</i> İnfüzyon bölgesi reaksiyonu |
| İncelemeler | <i>Çok yaygın:</i> Kilo kaybı, alanin aminotransferaz artışı <i>Yaygın:</i> Aspartat aminotransferaz artışı, kan bilirubin seviyesinde artış, kan kreatininde artış |

MedDRA = Ruhsatlandırma faaliyetler için tıp sözlüğü

SMQ = Standardize Edilmiş MedDRA Sorgusu; Standardize Edilmiş MedDRA Sorgusu bir tıbbi konsept oluşturmak için birçok MedDRA tercih edilen teriminin gruplandırılmasıdır.

¹ Periferik nöropati Standardize Edilmiş MedDRA Sorgusu kullanılarak değerlendirilmiştir (geniş kapsamlı).

² Pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı Standardize Edilmiş MedDRA Sorgusu kullanılarak değerlendirilmiştir (geniş kapsamlı).

Bu faz III, randomize, kontrollü, açık etiketli, çalışmada, çalışma ilacının son dozundan sonraki 30 gün içinde ölüme neden olan advers reaksiyonlar hem gemsitabin ile kombinasyon şeklinde uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri alan hastaların %4'ünde hem de gemsitabin monoterapisi alan hastaların %4'ünde rapor edilmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Aşağıdakiler faz III klinik çalışmada, 28 günlük siklusun 1., 8., ve 15. günlerinde 1000 mg/m² gemsitabin ile kombinasyon şeklinde 125 mg/m² insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri alan metastatik pankreas adenokarsinomlu 421 hastayla ilgili en yaygın ve önemli advers reaksiyon insidanslarıdır.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Tablo 8 gemsitabin alan veya gemsitabin ile kombinasyon şeklinde insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi edilen hastalar için laboratuvar testlerinde tespit edilen hematolojik anormalliklerin sıklığını ve şiddetini göstermektedir.

Tablo 8: Pankreas adenokarsinomu çalışmasında laboratuvar testlerinde tespit edilen hematolojik anormallikler

| | İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri (125 mg/m ²)/ Gemsitabin | | Gemsitabin | |
|-------------------------------|---|---------------|---------------|---------------|
| | Grade 1-4 (%) | Grade 3-4 (%) | Grade 1-4 (%) | Grade 3-4 (%) |
| Anemi ^{a,b} | 97 | 13 | 96 | 12 |
| Nötropeni ^{a,b} | 73 | 38 | 58 | 27 |
| Trombositopeni ^{b,c} | 74 | 13 | 70 | 9 |

* İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri / Gemsitabin ile tedavi edilen grupta değerlendirilen 405 hasta

^b Gemsitabin ile tedavi edilen grupta değerlendirilen 388 hasta

^c İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri / Gemsitabin ile tedavi edilen grupta değerlendirilen 404 hasta

Periferik nöropati

Gemsitabin ile kombinasyon şeklinde uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi edilen hastalar için, Grade 3 periferik nöropati oluşumu için medyan süre 140 gün olmuştur. En az 1 grade gerileme için medyan süre 21 gün ve periferik nöropatinin Grade 3'ten Grade 0 veya Grade -1'e gerilemesi için medyan süre 29 gün olmuştur. Periferik nöropati nedeniyle tedavisi kesilen hastaların %44'ü (31/70 hasta), azaltılmış insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri dozu ile tedaviyi sürdürebilmiştir. Gemsitabin ile kombinasyon şeklinde uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi edilen hiçbir hastada Grade 4 periferik nöropati oluşmamıştır.

Sepsis

Bir pankreas adenokarsinomu çalışması boyunca gemsitabin ile kombinasyon şeklinde uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri alan nötropeni olan veya olmayan hastalarda sepsis rapor edilme oranı %5 olmuştur. Altta yatan pankreas kanserinden dolayı oluşan komplikasyonlar, özellikle de safra kanalı tıkanıklığı veya safra stenti varlığı, önemli katkı sağlayan faktörler olarak tespit edilmiştir. Eğer bir hasta febril olursa (nötrofil sayısına bakılmaksızın), geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedaviye başlanır. Febril nötropeni için, ateş düşene ve mutlak nötrofil sayısı ≥ 1500 hücre/mm³ olana kadar, ALBIPAKSEL® ve gemsitabin durdurulur, sonrasında ise tedaviye azaltılmış doz seviyeleri ile devam edilir (bkz. Bölüm 4.2).

Pnömoni

Gemsitabin ile kombinasyon şeklinde uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri kullanımı ile pnömoni rapor edilme oranı %4 olmuştur. Gemsitabin ile kombinasyon şeklinde uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi edilen hastalarda rapor edilen 17 pnömoni vakasının 2'si ölümcül olmuştur. Pnömoni belirti ve semptomları için hastalar yakından izlenmelidir. Enfeksiyöz etiyojiden dışlandıktan

sonra ve pnömoni teşhisi konulması üzerine, ALBİPAKSEL® ve gemsitabin ile tedavi kalıcı olarak kesilir ve hemen uygun tedaviye başlanır ve destekleyici önlemler alınır (bkz. Bölüm 4.2).

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (Karboplatin ile kombinasyon şeklinde uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri)

Advers olayların tablolanmış listesi

Tablo 9 Karboplatin ile kombinasyon şeklinde uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile ilişkili advers olayları listelemektedir.

Tablo 9: Karboplatin ile kombinasyon şeklinde uygulanan insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile rapor edilen advers olaylar (N=514)

| | |
|---|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | <i>Yaygın:</i> Pnömoni, bronşit, üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu <i>Yaygın olmayan:</i> Sepsis, oral kandidiyaz |
| Kan ve lenf sistemi bozuklukları ¹ | <i>Çok yaygın:</i> Nötropeni ¹ , trombositopeni ¹ , anemi ¹ , lökopeni ¹ <i>Yaygın:</i> Febril nötropeni, lenfopeni <i>Yaygın olmayan:</i> Pansitopeni |
| Bağışıklık sistemi bozuklukları | <i>Yaygın olmayan:</i> İlaça karşı aşırı duyarlılık, aşırı duyarlılık |
| Metabolizma ve beslenme bozuklukları | <i>Çok yaygın:</i> İştah kaybı <i>Yaygın:</i> Dehidratasyon |
| Psikiyatrik bozukluklar | <i>Yaygın:</i> İnsomnia |
| Sinir sistemi bozuklukları | <i>Çok yaygın:</i> Periferik nöropati ² <i>Yaygın:</i> Disguzi, baş ağrısı, baş dönmesi |
| Göz bozuklukları | <i>Yaygın:</i> Bulanık görüş |
| Vasküler bozukluklar | <i>Yaygın:</i> Hipotansiyon, hipertansiyon <i>Yaygın olmayan:</i> Cilt kızarması |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları | <i>Çok yaygın:</i> Dispne <i>Yaygın:</i> Kanlı balgam, burun kanaması, öksürük <i>Yaygın olmayan:</i> Pnömoni ³ |
| Gastrointestinal bozukluklar | <i>Çok yaygın:</i> Diyare, kusma, bulantı, kabızlık <i>Yaygın:</i> Stomatit, dispepsi, karın ağrısı, yutma güçlüğü |
| Hepatobiliyer rahatsızlıklar | <i>Yaygın:</i> Kanda bilirübin yükselmesi |

| | |
|---|--|
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | <i>Çok yaygın:</i> Döküntü, alopesi <i>Yaygın:</i> Kaşıntı, tırnak bozukluğu <i>Yaygın olmayan:</i> Derinin pul pul dökülmesi, alerjik dermatit, ürtiker |
| Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları | <i>Çok yaygın:</i> Artralji, miyalji <i>Yaygın:</i> Sırt ağrısı, kol ve bacaklarda ağrı, kas-iskelet ağrısı |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi durumları | <i>Çok yaygın:</i> Yorgunluk, halsizlik, periferik ödem <i>Yaygın:</i> Ateş, göğüs ağrısı <i>Yaygın olmayan:</i> Mukozal inflamasyon, infüzyon bölgesinde ekstremitelerde inflamasyon, infüzyon bölgesinde döküntü |
| İncelemeler | <i>Yaygın:</i> Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kan alkalen fosfataz artışı, kilo kaybı |

MedDRA = Ruhsatlandırma faaliyetler için tıp sözlüğü

SMQ = Standardize Edilmiş MedDRA Sorgusu; Standardize Edilmiş MedDRA Sorgusu

¹Laboratuvar değerlendirmelerine dayalı olarak: maksimum miyelosüpresyon derecesi (tedavi edilen popülasyon).

²Periferik nöropati, nöropati Standardize Edilmiş MedDRA Sorgusu kullanılarak değerlendirilmiştir (geniş kapsamlı).

³Pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı Standardize Edilmiş MedDRA Sorgusu kullanılarak değerlendirilmiştir (geniş kapsamlı).

İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ve karboplatin ile tedavi edilen küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için, ilk tedavi ilişkili Grade 3 periferik nöropati oluşumuna kadar geçen medyan süre 121 gün ve tedavi ilişkili Grade 3 periferik nöropatinin Grade 1'e gerilemesi için geçen medyan süre 38 gün olmuştur. İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ve karboplatin ile tedavi edilen hiçbir hasta Grade 4 periferik nöropati deneyimlememiştir.

Anemi ve trombositopeni Taxol grubuna göre insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri grubunda daha yaygın şekilde rapor edilmiştir (sırasıyla %54 ve %28; %45 ve %27).

Taksan toksisitesi bildiren hastalar, kanser tedavisinin fonksiyonel değerlendirmesi(FACT)-Taksan anketinin 4 alt ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Tekrarlı ölçüm analizi kullanıldığında, 4 alt ölçeğin 3'ü (periferik nötropati, ellerde/ayaklarda ağrı ve işitme) insan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ve karboplatin lehine olmuştur ($p \leq 0.002$). Diğer alt ölçek için (ödem), tedavi grupları arasında hiçbir fark olmamıştır.

Pazarlama sonrası deneyim

İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartiküllerinin pazarlama sonrası gözlemlerinde kranial sinir paralizleri, vokal kord parazisi ve seyrek rapor edilen şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi boyunca kistoid makula ödemi nedeniyle görüş keskinliğinde azalmaya ilişkin seyrek raporlar bildirilmiştir. Kistoid makula ödemi teşhisi üzerine ALBİPAKSEL® ile tedavi kesilmelidir.

ALBİPAKSEL® nanopartikülleri ile tedavi sırasında tümör lizis sendromu raporları alınmıştır.

Deride skleroderma rapor edilmiştir. Daha önce kapesitabin kullanan bazı hastalarda, İnsan serum albümin-paklitaksel nanopartikülleri için devam eden süreyansın bir parçası olarak palmar-plantar eritrodisestezi raporları bildirilmiştir. Bu olaylar klinik uygulama sırasında gönüllü olarak bildirildiğinden, gerçek olasılık tahminleri yapılamaz ve olaylarla nedensel bir ilişki kurulmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Çalışma, 104'ü yaşları 6 ay ile 18 yaş arasında değişen pediyatrik hasta olan 106 hastayı kapsamaktadır (bkz. Bölüm 5.1). Her hasta en az bir tane advers reaksiyon yaşamıştır. En sık bildirilen advers reaksiyonlar nötropeni, anemi, lökopeni ve ateştir. 2'den fazla hastada bildirilen ciddi advers reaksiyonlar ateş, sırt ağrısı, periferik ödem ve kusmadır. İnsan serum albümini-paklitaksel nanopartikülleri ile tedavi edilen sınırlı sayıda pediyatrik hastada yeni güvenlik sinyalleri tanımlanmamıştır ve güvenlik profili yetişkinlerinkine benzerdir.

şüpheli Advers Reaksiyonların Raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz Aşımı ve tedavisi

Paklitaksel doz aşımı için bilinen herhangi bir panzehir yoktur. Doz aşımı durumunda, hasta yakından izlenmelidir. Tedavi, beklenen kemik iliği baskılanması, mukozit ve periferik nöropati gibi başlıca toksisitelere yönelik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, bitkisel alkaloidler ve diğer doğal ürünler, taksanlar

ATC Kodu: L01CD01

Etki Mekanizması

Paklitaksel tübül dimerlerinden mikrotübüllerin birleşim düzeyini artıran ve depolimerizasyonu önleyerek mikrotübülleri stabilize eden yeni bir antimikrotübül ajanıdır.

Bu stabilizasyon sonucu, yaşamsal interfaz ve mitotik hücre fonksiyonları için gerekli olan mikrotübül ağının normal dinamik reorganizasyonu inhibe olur. Paklitaksel ayrıca hücre siklusu boyunca mikrotübüllerde anormal mikrotübül demetlerinin oluşumunu ve mitoz esnasında mikrotübül multipl asterlerini indüklemektedir.

ALBİPAKSEL[®], paklitakselin kristal olmayan, amorf halde bulunduğu, yaklaşık 130 nm boyutunda, insan serum albümini-paklitaksel nanopartikülleri içermektedir. İntravenöz uygulama üzerine, nanopartiküller yaklaşık 10 nm boyutundaki çözünebilir, albumine bağlı paklitaksel komplekslerine ayrışır. Albumin, plazma bileşenlerinin endotel kaveolar transsitozuna aracılık ettiği bilinmektedir ve in vitro çalışmalar ALBİPAKSEL[®]'de albumin varlığının paklitakselin endotel hücreleri boyunca taşınımını artırdığını göstermiştir. Endotel boyunca artan bu kaveolar taşınımına gp-60 albumin reseptörünün aracılık ettiği ve albumine bağlı asidik sisteinden zengin sekrete proteinden (SPARC) dolayı tümör bölgesinde artan bir paklitaksel birikimi olduğu varsayılmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Meme kanseri

İki tek-kollu açık etiketli çalışmadaki 106 hastadan ve bir randomize Faz III karşılaştırma çalışmasında tedavi edilen 454 hastadan toplanan, metastatik meme kanserinde ALBİPAKSEL[®] kullanımını destekleyen veriler mevcuttur. Bu bilgiler aşağıda sunulmuştur.

Tek-kollu açık etiketli çalışmalar

Bir çalışmada, 43 meme kanserli hastaya, 30 dakikalık infüzyonla 175 mg/m² dozda ALBİPAKSEL[®] uygulanmıştır. İkinci çalışma 63 meme kanserli hastada 30 dakikalık infüzyonla 300 mg/m² dozda ALBİPAKSEL[®] kullanmıştır. Hastalar steroid ön tedavisi veya planlı G-CSF (granülosit-koloni uyarıcı faktör) desteği olmaksızın tedavi edilmiştir. Sikluslar 3 haftalık aralıklarla uygulanmıştır. Tüm hastalarda yanıt oranları, sırasıyla %39.5 (%95 Güven aralığı: %24.9-%54.2) ve %47.6 (%95 Güven aralığı: %35.3-%60.0) olmuştur. Hastalığın progresyonuna kadar geçen medyan süre 5.3 ay (175 mg/m² %95 Güven aralığı 4.6- 6.2 ay) ve 6.1 ay (300 mg/m² %95 Güven aralığı 4.2-9.8 ay) olmuştur.

Randomize karşılaştırma çalışması

Bu çok merkezli çalışma, üç haftada bir tek ajan olarak paklitaksel ile tedavi edilen metastatik meme kanserli hastalarda yapılmış hastalar ya aşırı duyarlılığı önlemek için ön tedavi ile 3 saatlik infüzyonla verilen 175 mg/m² dozda çözücü bazlı paklitaksel (N = 225) ya da ön tedavi olmaksızın 30 dakikalık infüzyonla verilen 260 mg/m² dozda ALBİPAKSEL[®] (N = 229) ile tedavi edilmiştir.

Hastaların %64'ünde çalışmaya girişte bozulmuş performans durumu (ECOG ölçeği 1 veya 2); %79'unda iç organ metastazı; ve %76'sında üçten fazla bölgede metastaz mevcuttur. Hastaların %14'ü daha önceden kemoterapi almamış; %27'si yalnız adjuvan koşullarda, %40'ı metastatik koşullarda ve %19'u hem metastatik hem de adjuvan koşullarda kemoterapi almıştır. Hastaların %59'u çalışma ilacını ikinci basamak veya daha sonraki basamaklardaki tedaviler olarak almıştır. Hastaların %77'si daha önce antrasiklin kullanmıştır.

İlacı > birinci basamak tedavi olarak alan hastalar için genel yanıt oranları ve hastalığın progresyonuna kadar geçen süreler, progresyonsuz sağkalım ve sağkalım sonuçları aşağıda Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Araştırmacı tarafından değerlendirilen genel yanıt oranları ve hastalığın progresyonuna kadar geçen süreler, progresyonsuz sağkalım ve sağkalım sonuçları

| Etkililik Parametresi | ALBİPAKSEL® (260 mg/m ²) | Çözücü bazlı paklitaksel (175 mg/m ²) | p değeri |
|---|--------------------------------------|---|--------------------|
| <i>Yanıt oranı [%95 Güven aralığı] (%)</i> | | | |
| > 1. basamak tedavi | 26.5 [18.98, 34.05] (n = 132) | 13.2 [7.54, 18.93] (n = 136) | 0.006 ^a |
| <i>* Hastalığın progresyonuna kadar geçen medyan süre [%95 Güven aralığı] (hafta)</i> | | | |
| > 1. basamak tedavi | 20.9 [15.7, 25.9] (n = 131) | 16.1 [15.0, 19.3] (n = 135) | 0.011 ^b |
| <i>* Medyan progresyonsuz sağkalım [%95 Güven aralığı] (hafta)</i> | | | |
| > 1. basamak tedavi | 20.6 [15.6, 25.9] (n = 131) | 16.1 [15.0, 18.3] (n = 135) | 0.010 ^b |
| <i>Sağkalım [%95 Güven aralığı] (hafta)</i> | | | |
| > 1. basamak tedavi | 56.4 [45.1, 76.9] (n = 131) | 46.7 [39.0, 55.3] (n = 136) | 0.020 ^b |

* Bu veriler 23 Mart 2005 tarihli Ek CA012-0 klinik çalışma raporuna dayanmaktadır.

^a Ki-kare testi

^b Log-sıra testi

Randomize, kontrollü klinik çalışmada ALBİPAKSEL® ile tedavi edilen 229 hasta güvenilirlik için değerlendirilmiştir. Paklitakselin nörotoksitesisi tedavi boyunca herhangi bir zamanda Grade 3 nöropati yaşayan hastalar için bir grade iyileşme ile değerlendirilmiştir. > 6 kür tedavi seansından sonra ALBİPAKSEL®'in kümülatif toksisitesinden dolayı periferik nöropatinin başlangıca dönüştüğü doğal seyri değerlendirilmemiş ve bilinmez olarak kalmıştır.

Pankreas adenokarsinomu

Metastatik pankreas adenokarsinomlu hastaların 1.basamak tedavisinde, ALBİPAKSEL®/gemsitabin kombinasyonunu gemsitabin monoterapisi ile karşılaştırmak için 861 hastada çok merkezli, çok uluslu, randomize, açık etiketli bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Hastalara, 28 günlük siklusun 1., 8. ve 15. günlerinde intravenöz olarak 30-40 dakika boyunca 125 mg/m² dozda ALBİPAKSEL® uygulanmış ve bunu intravenöz olarak 30-40 dakika boyunca 1000 mg/m² dozda gemsitabin uygulaması izlemiştir. Karşılaştırma grubunda, gemsitabin monoterapisi hastalara (N=430) önerilen doz ve rejime göre uygulanmıştır. Tedavi hastalığın progresyonuna veya kabul edilemeyen bir toksisite gelişimine kadar uygulanmıştır. ALBİPAKSEL®/gemsitabin grubuna randomize edilen pankreas adenokarsinomlu 431 hastanın çoğu (%93) beyaz, %4'ü siyahi ve %2'si asyalı olmuştur. Karnofsky Performans

Durumu hastaların %16'sında 100, %42'sinde 90, %35'inde 80, %7'sinde 70 ve <%1'inde 70'in altında olmuştur. Yüksek kardiyovasküler risk, periferik arter hastalığı ve/veya bağ dokusu bozuklukları ve/veya interstisyel akciğer hastalığı geçmişi olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

ALBIPAKSEL®/gemsitabin grubundaki hastalar medyan olarak 3.9 ay ve gemsitabin monoterapi grubundaki hastalar medyan olarak 2.8 ay tedavi görmüştür. ALBIPAKSEL®/gemsitabin grubundaki hastaların %32'si, 6 ay daha fazla tedavi gören gemsitabin monoterapi grubundaki hastaların %15'i ile karşılaştırılmıştır. Tedavi edilen popülasyon için, medyan relatif doz yoğunluğu ALBIPAKSEL®/gemsitabin grubunda %75 ve gemsitabin monoterapi grubunda %85 olmuştur. ALBIPAKSEL® için medyan relatif doz yoğunluğu %81 olmuştur. Gemsitabin monoterapi grubu (9000 mg/m²) ile karşılaştırıldığında ALBIPAKSEL®/gemsitabin grubunda (11400 mg/m²) daha yüksek bir medyan kümülatif gemsitabin dozu dağılımı olmuştur.

Primer sonlanım noktası genel sağkalım olmuştur. Sekonder sonlanım noktaları progresyonsuz sağkalım ve genel yanıt oranı olmuş; her ikisi de RECIST (Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri) kılavuzları (Sürüm 1.0) kullanılarak, bağımsız, merkezi kör radyolojik inceleme ile değerlendirilmiştir.

Tablo 11: Pankreas adenokarsinomlu hastalarda (tedavi amaçlı popülasyon) randomize çalışmadan elde edilen etkililik sonuçları

| | ALBIPAKSEL® (125 mg/m ²)/gemsitabin (N=431) | Gemsitabin (N=430) |
|---|---|--------------------|
| Genel sağkalım | | |
| Ölümlerin sayısı (%) | 333(77) | 359 (83) |
| Medyan genel sağkalım, ay (%95 GA) | 8.5 (7.89, 9.53) | 6.7 (6.01, 7.23) |
| HR _{A+G/G} (%95 GA) | 0.72 (0.617, 0.835) | |
| P-değeri ^b | <0.0001 | |
| Sağkalım oranı (%95 GA) | | |
| 1 yılda | 35% (29.7, 39.5) | 22% (18.1, 26.7) |
| 2 yılda | 9% (6.2, 13.1) | 4% (2.3, 7.2) |
| Genel sağkalım 75. persantil (ay) | 14.8 | 11.4 |
| Progresyonsuz sağkalım | | |
| Ölüm veya hastalık progresyonu, n (%) | 277 (64) | 265 (62) |
| Medyan progresyonsuz sağkalım, ay (%95 GA) | 5.5 (4.47, 5.95) | 3.7 (3.61, 4.04) |
| HR _{A+G/G} (%95 GA) | 0.69 (0.581, 0.821) | |
| P-değeri ^b | <0.0001 | |
| Genel yanıt oranı | | |
| Onaylanmış tam veya kısmi genel yanıt n (%) | 99 (23) | 31 (7) |
| HR _{A+G/G} (%95 GA) | 19.1,27.2 | 5.0, 10.1 |
| P _{A+G/PG} (%95 GA) | 3.19 (2.178, 4.662) | |
| P-değeri ^b (ki-kare testi) | <0.0001 | |

GA = Güven aralığı

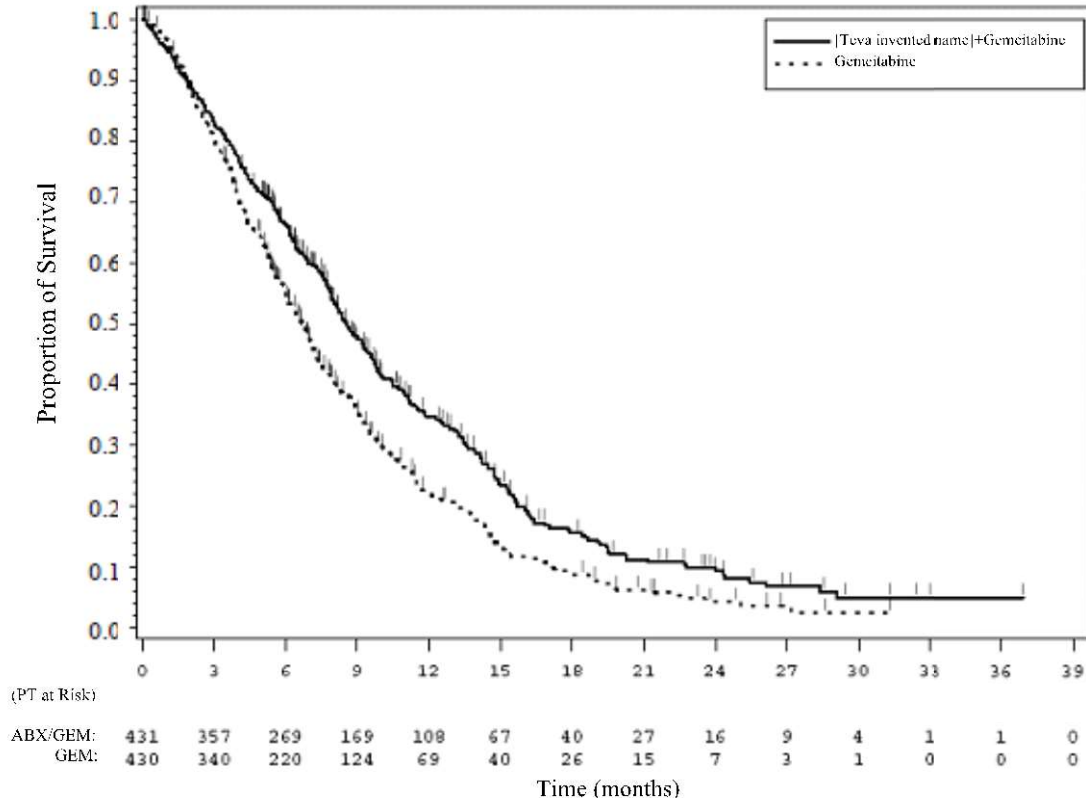
HR_{A+G/G}=ALBIPAKSEL® (125 mg/m²)+ gemsitabin/gemsitabin risk oranı

$p_{A+G/pG}$ =ALBIPAKSEL® (125 mg/m2)+ gemitabin/gemitabin yanıt oranlarının oranı
a tabakalı cox orantısız risk modeli

b tabakalı Log-sıra testi, tabakalı coğrafi bölge (diğer bölgelere karşı Kuzey Amerika), Karnofsky Performans Durumu (90 - 100'e karşı 70 - 80) ve karaciğer metastaz varlığı (hayıra karşı evet).

Tek başına gemitabin ile karşılaştırıldığında ALBIPAKSEL®/gemitabin ile tedavi edilen hastalar için, medyan genel sağkalımda 1.8 aylık artış, ölüm riskinde %28'lik genel azalma, 1 yıllık sağkalımda %59 iyileşme ve 2 yıllık sağkalımda %125 iyileşme ile, genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olmuştur.

Şekil 1: Genel sağkalım Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Tedavinin genel sağkalım üzerinde etkileri, önceden belirlenmiş tüm alt gruplarda (cinsiyet, Karnofsky Performans Durumu, coğrafi bölge, pankreas kanserinin primer lokasyonu, teşhisteki evresi, karaciğer metastazı varlığı, peritoneal karsinomatoz varlığı, önceki pankreatikoduodenektomi, başlangıçta safra stenti varlığı, pulmoner metastazların varlığı ve metastaz bölgelerinin sayısı) ALBIPAKSEL®/gemitabin lehine olmuştur. ALBIPAKSEL®/gemitabin grubundaki ≥ 75 hastalar için sağkalım risk oranı (HR) 1.08 (%95 GA 0.653, 1.797) olmuştur. Normal başlangıç CA 19-9 seviyeleri olan hastalar için sağkalım HR 1.07 (%95 GA 0.692, 1.661) olmuştur.

Tek başına gemitabine karşı ALBIPAKSEL®/gemitabin ile tedavi edilen hastalar için, medyan progresyonsuz sağkalımda 1.8 aylık bir artışla, progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olmuştur.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

Kemoterapi almamış, evre IIIb/IV küçük hücreli olmayan akciğer kanserli 1052 hastada çok merkezli, randomize, açık etiketli bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışma, ileri evre küçük

hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda, birinci basamak tedavi olarak karboplatin/çözücü bazlı paklitaksel kombinasyonuna karşı karboplatin/ALBIPAKSEL® kombinasyonunu karşılaştırmıştır. Hastaların %99'undan fazlası 0 veya 1 ECOG (Doğu kooperatif Onkoloji Grubu) performans durumuna sahip olmuştur. Önceden mevcut Grade ≥ 2 nöropatisi olan veya majör organ sistemlerinin herhangi birini içeren ciddi tıbbi risk faktörleri taşıyan hastalar çalışma dışı tutulmuştur. ALBIPAKSEL® hastalara, 21 günlük siklusun 1., 8. ve 15. günlerinde, herhangi bir steroid ön tedavisi ve granülosit-koloni uyarıcı faktör desteği olmaksızın, 30 dakika boyunca intravenöz infüzyonla 100 mg/m^2 dozda uygulanmıştır. Her 21 günlük siklusun yalnızca 1. günlerinde, ALBIPAKSEL® uygulamasının tamamlanmasından hemen sonra başlayacak şekilde, intravenöz olarak EAA = $6 \text{ mg}\cdot\text{dakika/mL}$ dozda karboplatin uygulanmıştır. Çözücü bazlı paklitaksel, hastalara (N=531) standart ön tedavi ile, 3 saatten uzun intravenöz infüzyonla 200 mg/m^2 dozda uygulanmış ve bunu hemen sonra EAA = $6 \text{ mg}\cdot\text{dakika/mL}$ dozda intravenöz olarak uygulanan karboplatin izlemiştir. Her ilaç 21 günlük siklusun 1. gününde uygulanmıştır. Her iki çalışma grubunda da tedavi hastalığın progresyonuna veya kabul edilemeyen bir toksisite gelişimine kadar uygulanmıştır. Her iki çalışma grubunda da hastalar medyan olarak 6 tedavi siklusu almıştır.

Primer sonlanım noktası, RECIST (Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri) (sürüm 1.0) kullanan bağımsız, merkezi, kör radyolojik incelemeye dayalı olarak, objektif bir onayı tam yanıtı veya kısmi yanıtı ulaşan hastaların oranı olarak tanımlanan genel sağkalım oranı olmuştur. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ALBIPAKSEL®/karboplatin grubundaki hastalar önemli derecede daha yüksek genel yanıt oranına sahip olmuşlardır; %25'e karşı %33 $p = 0.005$ (Tablo 12). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ALBIPAKSEL®/karboplatin grubundaki skuamöz histolojisi olan küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda genel yanıt oranında önemli bir fark olmuştur (N=450, %24'e karşı %41, $p < 0.001$), ancak bu fark progresyonsuz sağkalıma veya genel sağkalıma yansımamıştır. Non-Skuamöz histolojisi olan hastalarda tedavi grupları arasında genel yanıt oranında hiçbir fark olmamıştır (N=602, %26 ve %25, $p=0.808$).

Tablo 12: Randomize küçük hücreli olmayan akciğer kanseri çalışmasında genel yanıt oranı (tedavi amaçlı popülasyon)

| Etkililik parametresi | ALBIPAKSEL® (100 mg/m^2 /hafta) +karboplatin (N=521) | Çözücü bazlı paklitaksel (üç haftada bir 200 mg/m^2) + karboplatin (N=531) |
|--|---|--|
| Genel yanıt oranı (bağımsız inceleme) | | |
| Onaylanmış tam ve kısmi yanıt, n (%) | 170 (%33) | 132 (%25) |
| %95 GA | 28.6, 36.7 | 21.2, 28.5 |
| P_A/P_T (%95 GA) | 1.313 (1.082, 1.593) | |
| P-değeri ^a | 0.005 | |

GA = güven aralığı;

P_A/P_T = ALBIPAKSEL®/karboplatin ile çözücü bazlı paklitaksel/karboplatin yanıt oranlarının oranı

^a P-değeri ki-kare testine dayalıdır.

İki tedavi grubu arasında, progresyonsuz sağkalım (kör radyolojik değerlendirme) ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamıştır. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için, önceden belirlenmiş %15 non-inferiority sınırı ile bir non-inferiority analizi gerçekleştirilmiştir. İlişkili hazar ratio oranları 1.176'dan az olacak şekilde %95 güven aralığı üst sınırı ile non-inferiority kriterleri hem progresyonsuz sağkalım ve hem de genel sağkalım için karşılanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Randomize küçük hücreli olmayan akciğer kanseri çalışmasında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım non inferiority analizi (tedavi amaçlı popülasyon)

| Etkililik parametresi | ALBİPAKSEL® (100 mg/m ² /hafta)+karboplatin (N=521) | Çözücü bazlı paklitaksel (üç haftada bir 200 mg/m ²) + karboplatin (N=531) |
|---|--|--|
| Progresyonsuz sağkalım^a (bağımsız inceleme) | | |
| Ölüm veya hastalığın progresyonu, n (%) | 429 (%82) | 442 (%83) |
| Medyan progresyonsuz sağkalım (%95 GA) (ay) | 6.8 (5.7, 7.7) | 6.5 (5.7, 6.9) |
| HR _{AT} (%95 GA) | 0.949 (0.830, 1.086) | |
| Genel sağkalım | | |
| Ölüm sayısı, n (%) | 360 (%69) | 384 (%72) |
| Medyan genel sağkalım (%95 GA) (ay) | 12.1 (10.8, 12.9) | 11.2 (10.3, 12.6) |
| HR _{AT} (%95 GA) | 0.922 (0.797, 1.066) | |

GA = güven aralığı;

HR_{AT}=ALBİPAKSEL® (125 mg/m²)+ karboplatin/çözücü bazlı paklitaksel+ karboplatin risk oranı

^aEMA metodolojik mülahazaları uyarınca, gözden kaçan gözlemler veya müteakip yeni tedavinin başlangıcı sansürleme için kullanılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu metastatik meme kanserinin, pankreas adenokarsinomunun ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında ALBİPAKSEL® ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması zorunluluğundan muaf tutmuştur (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Klinik çalışmalarda 80- 375 mg/m² dozlarda 30 ve 180 dakikalık infüzyonla uygulanan ALBİPAKSEL®'i müteakip total paklitakselin farmakokinetikleri belirlenmiştir. 80 mg/m² dozdan 300 mg/m²'a kadar olan dozları müteakip paklitaksel maruziyeti (EAA) 2563'den 16736 ng.saat/mL'ye doğrusal olarak artış göstermiştir.

Bir çalışmada, ileri evre solid tümörlü hastalarda, intravenöz olarak 30 dakika boyunca infüzyonla 260 mg/m² dozda uygulanan ALBİPAKSEL®'i müteakip paklitakselin farmakokinetik karakteristikleri 3 saat süreyle 175 mg/m² dozda enjekte edilen çözücü bazlı paklitakselin farmakokinetik karakteristikleri ile karşılaştırılmıştır.

Kompartmansız farmakokinetik analize dayalı olarak, ALBİPAKSEL® ile paklitakselin plazma klerensi, çözücü bazlı paklitaksel enjeksiyonunu sonrası plazma klerensinden daha fazla (%43) olmuş ve dağılım hacmi de daha yüksek olmuştur (%53). Terminal yarılanma ömürlerinde bir fark olmamıştır.

İntravenöz olarak 260 mg/m² dozda ALBİPAKSEL® alan 12 hastada gerçekleştirilen bir tekrarlı doz çalışmasında, EAA değerindeki hasta içi değişkenlik %19 olmuştur (aralık = %3.21-%37.70). Çoklu tedavi uygulamaları ile paklitakselin birikimi ile ilgili kanıt bulunmamıştır.

Dağılım

Solid tümörlü hastalara ALBIPAKSEL® uygulamasını müteakip, paklitaksel kan hücrelerine ve plazmaya dengeli şekilde dağılmış ve plazma proteinlerine yüksek derecede bağlanmıştır (%94).

ALBIPAKSEL® uygulamasını müteakip paklitakselin protein bağlanması, hasta karşılaştırma çalışmasında ultrafiltrasyon ile değerlendirilmiştir. Çözücü bazlı paklitaksel (% 2.3) ile karşılaştırıldığında ALBIPAKSEL® ile serbest paklitaksel fraksiyonu (%6.2) önemli derecede daha yüksek olmuştur. Bu durum, toplam maruziyet benzer olmasına rağmen, çözücü bazlı paklitaksel ile karşılaştırıldığında ALBIPAKSEL® ile bağlı olmayan paklitaksele önemli derecede daha yüksek maruziyete yol açmıştır. Bu durum, muhtemelen çözücü bazlı paklitakselde olduğu gibi paklitakselin Cremophor EL misellerinde hapis olmamasından kaynaklanmaktadır. Yayınlanmış literatüre dayalı olarak, *in vitro* insan serum proteinlerine bağlanma çalışmaları (0.1 ila 50 µg/mL arasında değişen konsantrasyonlarda paklitaksel kullanan) simetidin, ranitidin, deksametazon veya difenhidramin varlığının paklitakselin protein bağlanmasını etkilemediğini göstermektedir.

Popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak, toplam dağılım hacmi yaklaşık 1741 L'dir; geniş dağılım hacmi paklitakselin geniş çaplı ekstravasküler dağılımını ve/veya doku bağlanmasını göstermektedir.

Biyotransformasyon ve eliminasyon

Yayınlanmış literatüre dayalı olarak, insan karaciğer mikrozomları ve doku kesitleri ile yapılan *in vitro* çalışmalar paklitakselin esas olarak 6 α -hidroksipaklitaksel ve iki minör metabolit olan 3'p-hidroksipaklitaksel ve 6 α -3'p-hidroksipaklitaksele metabolize edildiğini göstermektedir. Bu hidroksillenmiş metabolitlerin oluşumunu sırasıyla CYP2C8, CYP3A4 ve CYP2C8 ile CYP3A4 izoenzimleri katalize eder.

Metastatik meme kanserli hastalarda, 260 mg/m² dozda ALBIPAKSEL®'in 30 dakikalık infüzyonundan sonra değişmemiş aktif maddenin kümülatif üriner atılımı için ortalama değer, %1'den az 6 α -hidroksipaklitaksel ve 3'p-hidroksipaklitaksel metabolitleri olmak üzere, uygulanan toplam dozun %4'üne karşılık gelmiştir; bu da geniş ölçüde renal olmayan klerensi göstermektedir. Paklitaksel başlıca hepatik metabolizma ve biliyer atılım ile elimine edilir.

80 ila 300 mg/m² klinik doz aralığında, paklitakselin ortalama plazma klerensi 13 ila 30 L/saat/m² arasında ve ortalama terminal yarılanma ömrü 13 ila 27 saat arasında olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinin ALBIPAKSEL®'in popülasyon farmakokinetikleri üzerindeki etkisi ileri evre solid tümörlü hastalarda çalışılmıştır. Bu analiz, normal karaciğer fonksiyonu olan hastaları (n=130) ve önceden var olan hafif (n=8), orta (n=7) veya ağır (n=5) karaciğer yetmezliği (Ulusal Kanser Enstitüsü Organ Fonksiyon Bozukluğu Çalışma Grubu kriterlerine göre) olan hastaları içermiştir. Sonuçlar hafif karaciğer yetmezliğinin (total bilirubin >1 - ≤1.5 x normal üst sınır) paklitakselin farmakokinetikleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Orta (total bilirubin >1.5 - ≤3 x normal üst sınır) veya ağır (total bilirubin >3 - ≤5 x normal üst sınır) karaciğer yetmezliği olan hastalar, normal karaciğer

fonksiyonu olan hastalar ile karşılaştırıldığında paklitakselin eliminasyon oranında %22 ile %26 azalma ve ortalama paklitaksel EAA değerinde yaklaşık %20 artışa sahip olmuşlardır. Karaciğer yetmezliğinin paklitakselin C_{maks} değeri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. İlâveten, paklitakselin eliminasyonu total bilirubin ile ters ve serum albumin ile pozitif bir korelasyon göstermektedir.

Farmakokinetik/farmakodinamik modelleme, ALBIPAKSEL® maruziyeti için ayarlama yapıldıktan sonra hepatik fonksiyon (başlangıç albumin veya total bilirubin seviyesi ile gösterildiği şekilde) ve nötropeni arasında bir korelasyon olmadığını göstermemektedir. Total bilirubin değeri >5 x normal üst sınır olan hastalar veya metastatik pankreas adenokarsinomlu hastalar için farmakokinetik veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği

Popülasyon farmakokinetikleri analizi normal böbrek fonksiyonu olan (n=65) ve önceden varolan hafif (n=61), orta (n=23) ve ağır (n=1) böbrek yetmezliği (2010 taslak FDA kılavuzu kriterlerine göre) olan hastaları kapsamıştır. Hafif-orta böbrek yetmezliğinin (kreatinin klerensi ≥ 30 - <90 ml/dakika) paklitakselin maksimum eliminasyon hızı ve sistemik maruziyeti (EAA ve C_{maks}) üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. Farmakokinetik veriler ağır böbrek yetmezliği olan hastalar için yetersiz ve son evre böbrek hastalığı olan hastalar için ise mevcut değildir.

Yaşlılar

ALBIPAKSEL® için popülasyon farmakokinetikleri analizi 24 ilâ 85 yaş arası hastaları kapsamıştır ve yaşın paklitakselin maksimum eliminasyon hızı ve sistemik maruziyeti (EAA ve C_{maks}) üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir.

İleri evre solid tümörlü 125 hastadan elde edilen verileri kullanan farmakokinetik/farmakodinamik modelleme, plazma paklitaksel maruziyeti yaştan etkilenmemesine rağmen ≥ 65 yaş hastaların ilk tedavi siklusunda nötropeni gelişimine daha duyarlı olabileceğini göstermektedir.

Diğer intrinsik faktörler

ALBIPAKSEL® için popülasyon farmakokinetik analizleri, cinsiyet, ırk (beyaz ırka karşı Asyalı) ve solid tümörlerin tiplerinin paklitakselin sistemik maruziyeti (EAA ve C_{maks}) üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. 75 kg ağırlığındaki hastalarla karşılaştırıldığında, 50 kg ağırlığındaki hastalar yaklaşık olarak %25 daha düşük EAA değerine sahip olmuştur. Bu bulgunun klinik önemi belirsizdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Paklitakselin karsinojenik potansiyeli çalışılmamıştır. Ancak, yayınlanmış literatüre ve farmakokinetik etki mekanizmasına dayalı olarak, paklitaksel klinik dozlarda potansiyel olarak karsinojenik ve genotoksik bir ajandır. *In vitro* (insan lenfositlerinde kromozom sapmaları) ve *in vivo* (farelerde micronükleus testi) olarak paklitakselin klastojenik olduğu gösterilmiştir. Paklitakselin *in vivo* olarak (farelerde micronükleus testi) genotoksik olduğu gösterilmiş, ancak Ames testinde veya Çin Hamsteri overi/hipoksantin guanin fosforiboksil transferazı (CHO/HGPRT) gen mutasyon testinde mutajenisiteyi indüklememiştir.

Sıçanlarda, insan terapötik dozu altındaki dozlardaki paklitaksel, düşük fertilitte ve fetal toksisite ile ilişkilendirilmiştir.

ALBIPAKSEL® ile yapılan hayvan çalışmaları, klinik olarak anlamlı maruziyet seviyelerinde, erkek üreme organlarında geri çevrilemez toksik etkiler göstermiştir.

Paklitaksel ve/veya metabolitleri emziren sıçanların sütüne geçmiştir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş paklitakselin, sıçanlara doğum sonrası 9 ila 10. günlerde intravenöz uygulamasını takiben, sütteki radyoaktivite konsantrasyonları plazmadakinden daha yüksek bulunmuştur ve plazma konsantrasyonlarını paralel olarak azaltmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Albumin (insan)
Sodyum kaprilat
N-asetil DL-triptofan
Sodyum klorür
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakonlar

18 ay

Sulandırılmış dispersiyonun flakondaki stabilitesi

Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin, 2°C-8°C'de orjinal kutusunda ve parlak ışıktan korunmuş şekilde 24 saat olduğu gösterilmiştir. Temiz odada alternatif ışık koruması kullanılabilir.

Mikrobiyolojik açıdan, açılmış/sulandırılmış/seyreltme yöntemi mikrobiyal kontaminasyon risklerini engellemedikçe, ürün derhal bir infüzyon torbasına doldurulmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanımdaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

Sulandırılmış dispersiyonun infüzyon torbasındaki stabilitesi

Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin, 2-8°C'de ışıktan korunarak 24 saat ve takiben 15-25°C de 4 saat olduğu gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, açılmış/sulandırılmış/seyreltme yöntemi mikrobiyal kontaminasyon risklerini engellemedikçe, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanımdaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakonlar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için flaconu kullanımına kadar dış karton kutu içinde saklayınız.

Dondurmak ya da buzdolabında saklamak ürünün stabilitesini advers olarak etkilemez.

Sulandırılmış dispersiyon

Tıbbi ürünün sulandırıldıktan sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Albumine bağlı nanopartiküller olarak formüle edilmiş 100 mg paklitaksel içeren 50 mL flakon (tip 1 cam), bir tıpa (butil kauçuk), bir üst conta (alüminyum) kaplama.

Her bir karton kutu bir flakon içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Hazırlama ve uygulama önlemleri

Paklitaksel sitotoksik bir kanser karşıtı tıbbi üründür ve diğer potansiyel toksik bileşikler gibi, ALBİPAKSEL®'in kullanımında da özel dikkat gösterilmelidir. Eldiven, gözlük ve koruyucu elbise kullanılması önerilmektedir. Eğer dispersiyon deri ile temas ederse, temas ettiği bölge derhal su ve sabunla iyice yıkanmalıdır. Eğer dispersiyon mukoz membranlar ile temas ederse, membranlar su ile iyice yıkanmalıdır. ALBİPAKSEL®, sitotoksik ajanların kullanımında yeteri kadar eğitilmiş personel tarafından hazırlanmalı ve uygulanmalıdır. Hamile personel ALBİPAKSEL® ile işlem yapmamalıdır.

Ekstravazasyon olasılığından dolayı, tıbbi ürünün uygulanması süresince olası infiltrasyon için infüzyon bölgesinin yakından izlenmesi önerilmektedir. Belirtildiği şekilde, ALBİPAKSEL®'in infüzyonunu 30 dakika ile sınırlamak infüzyona bağlı reaksiyonların oluşma olasılığını azaltır.

Ürünün sulandırılması ve uygulanması

ALBİPAKSEL® kullanımdan önce sulandırılmak üzere steril liyofilize toz olarak tedarik edilir. Sulandırıldıktan sonra, dispersiyonun her ml'si albumine bağlı nanopartiküller olarak formüle edilmiş 5 mg paklitaksel içerir.

Steril bir şırınga kullanılarak, infüzyon için 20 mL sodyum klorür 9 mg/mL (%0.9) çözeltisi bir ALBİPAKSEL® flakonuna minimum 1 dakika süre boyunca yavaş yavaş enjekte edilir.

Çözelti flakonun iç çeperine doğru yönlendirilmelidir. Köpürmeye neden olacağından, çözelti doğrudan toz üzerine enjekte edilmemelidir,

Çözeltinin ilave edilmesi tamamlanınca, flakon katı kısmın uygun şekilde ıslanması için minimum 5 dakika dinlenmeye bırakılmalıdır. Sonra, flakon tozun tam olarak dağılması tamamlanana kadar, en az 2 dakika süreyle nazik ve yavaş bir şekilde döndürülmeli ve/veya ters çevrilmelidir. Köpük oluşmasından kaçınılmalıdır. Eğer köpürme veya topaklanma oluşursa, köpük çökeline kadar en az 15 dakika dinlenmeye bırakılmalıdır.

Sulandırılan dispersiyon gözle görünür bir çökelti olmaksızın süte benzer ve homojen olmalıdır. Rekonstitüe edilmiş dispersiyonda çökme olabilir. Eğer gözle görünür çökelti veya çökme olursa, tam dağılmanın olduğundan emin olmak için kullanımdan önce flakon nazikçe yeniden ters çevrilmelidir.

Partiküllü maddeler için flakon kontrol edilir. Eğer flakonda partiküllü maddeler gözlenirse sulandırılan dispersiyon uygulanmaz.

Hasta için gerekli olan 5 mg/mL dispersiyonun tam olarak toplam doz hacmi hesaplanmalı ve uygun miktarda sulandırılmış ALBIPAKSEL® boş, steril, PVC veya PVC olmayan tipteki infüzyon torbasına enjekte edilmelidir.

ALBIPAKSEL®'i sulandırmak ve uygulamak için kaydırıcı olarak silikon yağı içeren tıbbi gereçlerin (şırıngalar ve infüzyon torbaları) kullanımı proteinimsi liflerinin oluşmasına neden olabilir. Bu liflerin uygulanmasını önlemek için, ALBIPAKSEL® 15 µm'lik filtre içeren bir infüzyon seti kullanılarak uygulanmalıdır. 15 µm'lik filtre kullanımı lifleri bertaraf eder ve sulandırılan ürünün fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirmez.

Gözenek büyüklüğü 15 µm'den daha küçük filtrelerin kullanımı filtrenin blokajına neden olabilir.

ALBIPAKSEL® infüzyonlarının hazırlanması ve uygulanması için özel di(2-etilheksil)ftalat (DEHP) içermeyen çözelti kaplarının veya uygulama setlerinin kullanımı gerekli değildir.

Uygulamayı müteakip, tam dozun uygulandığından emin olmak için intravenöz hattın enjeksiyonluk 9 mg/mL (%0.9) sodyum klorür ile yıkanması tavsiye olunur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Ümraniye / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2021/547

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.12.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ