

Přípavek již není registrován

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Apealea 60 mg prášek pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje paclitaxelum 60 mg.

Jeden ml roztoku po rekonstituci obsahuje paclitaxelum 1 mg (v micelární formě).

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 3,77 mg (0,164 mmol) sodíku. Jeden ml roztoku po rekonstituci obsahuje přibližně 3,60 mg (0,157 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Zelenožlutý až žlutý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Apealea v kombinaci s karboplatinou je indikován k léčbě dospělých pacientek s prvním relapsem epiteliálního karcinomu ovaria, primárního peritoneálního karcinomu a karcinomu vejcovodu citlivých na platinu (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Apealea má být podáván pouze pod dohledem kvalifikovaného onkologa na pracovištích, která se specializují na podávání cytotoxických látek. Nesmí se navzájem zaměňovat s jinými formami paclitaxelu.

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Apealea je 250 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (body surface area, BSA) podávaná intravenózní infuzí po dobu 1 hodiny, po níž následuje podání karboplatiny, každé tři týdny po dobu šesti cyklů. Doporučená dávka karboplatiny je AUC = 5–6 mg/ml × min.

#### Úpravy dávky a odklady během léčby

U pacientek, které mají během léčby neutropenii (počet neutrofilů < 1,5 × 10<sup>9</sup>/l), febrilní neutropenii nebo trombocytopenii (počet trombocytů < 100 × 10<sup>9</sup>/l), se další cyklus léčby odloží, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnotu ≥ 1,5 × 10<sup>9</sup>/l a počet trombocytů na ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l. U přípravku Apealea je vhodné zvážit snížení dávky nejprve o 50 mg/m<sup>2</sup> a v následných cyklech o dalších 25 mg/m<sup>2</sup> (viz tabulka 1).

V případě febrilní neutropenie nebo nízkého počtu trombocytů (< 75 × 10<sup>9</sup>/l) se má dávka karboplatiny snížit o 1 jednotku AUC v léčebných cyklech následujících po zotavení. Aby byla karboplatina použita náležitým způsobem, předepisujícímu lékaři se doporučuje nahlédnout rovněž do informací o přípravku pro karboplatinu.

Snížení dávky a/nebo odklad léčby je třeba zvážit při jakémkoli klinicky významném nežádoucím účinku, jak je uvedeno v tabulce 1.

**Tabulka 1. Odklad léčby a úrovně snížení dávky při nežádoucích účincích léčivého přípravku**

| Pozorování <sup>a</sup>                                                                                                            | Odložení dalšího cyklu kombinace Apealea / karboplatina  | Dávka přípravku Apealea pro následující cykly (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Hematologická toxicita<sup>b</sup></i></b>                                                                                   |                                                          |                                                                                                                            |
| počet neutrofilů < 1,5 × 10 <sup>9</sup> /l<br>nebo<br>počet trombocytů < 100 × 10 <sup>9</sup> /l<br>nebo<br>febrilní neutropenie | Pozdržte léčbu, dokud nedojde k zotavení                 | Standardní dávka: 250<br><u>Možná snížení dávky:</u><br>První úroveň snížení dávky: 200<br>Druhá úroveň snížení dávky: 175 |
| <b><i>Poruchy nervového systému</i></b>                                                                                            |                                                          |                                                                                                                            |
| periferní senzoričká neuropatie stupně ≥ 2<br>nebo<br>motorická neuropatie stupně ≥ 2                                              | Pozdržte léčbu, dokud nedojde k zotavení na stupeň < 2   | <u>Snížení dávky:</u><br>První úroveň snížení dávky: 200<br><u>Možné snížení dávky:</u><br>Druhá úroveň snížení dávky: 175 |
| <b><i>Všechny ostatní nežádoucí účinky</i></b>                                                                                     |                                                          |                                                                                                                            |
| Jakákoli toxicita stupně 4                                                                                                         | Ukončete léčbu                                           |                                                                                                                            |
| Jakákoli toxicita stupně 3 vyjma nauzey, zvracení a průjmu                                                                         | Pozdržte léčbu, dokud se příznaky nezmírní na stupeň ≤ 1 | <u>Možná snížení dávky:</u><br>První úroveň snížení dávky: 200<br>Druhá úroveň snížení dávky: 175                          |

<sup>a</sup> Stupeň nežádoucího účinku je definován podle Společných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE).

<sup>b</sup> V léčebných cyklech následujících po výskytu febrilní neutropenie nebo nízkého počtu trombocytů (< 75 × 10<sup>9</sup>/l) se má dávka karboplatiny snížit o 1 jednotku AUC.

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce jater*

Pacientky s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1 až ≤ 1,5 × horní hranice normálního rozmezí (upper limit of normal, ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) ≤ 10 × ULN) mohou být léčeny stejnými dávkami jako pacientky s normální funkcí jater.

U pacientek se středně těžkou až těžkou poruchou (celkový bilirubin > 1,5 až ≤ 5 × ULN a AST ≤ 10 × ULN) se doporučuje 20% snížení dávky. Sníženou dávku lze znovu zvýšit na dávku určenou pro pacientky s normální funkcí jater, jestliže pacientka snáší léčbu alespoň po dva cykly (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientek s celkovým bilirubinem > 5násobek ULN nebo AST > 10násobek ULN nejsou k dispozici dostačující údaje pro doporučení ohledně dávky (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

Pacientky s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) 89–60 ml/min nebo GFR 59–30 ml/min) mohou být léčeny přípravkem Apealea bez úpravy dávky. Pacientky s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) nemají být léčeny paklitaxelem (viz bod 5.2).

#### *Starší pacientky*

U pacientek ve věku 65 let a více nejsou doporučena žádná další snížení dávky než ta, která jsou uvedena u všech pacientek.

Z 391 pacientek s karcinomem vaječníku, které dostávaly v randomizované studii přípravek Apealea v kombinaci s karboplatinou, bylo 13 % pacientek ve věku 65 až 74 let. U tohoto omezeného počtu pacientek byly častěji pozorovány anorexie, únava, myalgie, artralgie, periferní senzorická neuropatie a průjem v porovnání s pacientkami do 65 let. Údaje o podávání pacientkám ve věku  $\geq 75$  let (2 % pacientek ve studii) jsou omezené.

#### *Pacienti jiné rasy než kavkazské*

Údaje o podávání přípravku Apealea pacientkám jiné než kavkazské rasy jsou omezené a stávající údaje nejsou dostačující k doporučení dalších úprav dávky (viz bod 4.4). Pokud se objeví neuropatie, řiďte se doporučeními pro snížení dávky v tabulce 1.

#### *Pediatrická populace*

Použití paklitaxelu v indikaci epitelálního karcinomu ovaria, primárního peritoneálního karcinomu a karcinomu vejcovodu u pediatrické populace není relevantní. Bezpečnost a účinnost přípravku Apealea u dětí a dospívajících ve věku 0–17 let nebyla stanovena.

#### Způsob podání

Přípravek Apealea je určen k intravenóznímu podání.

Infuzní roztok po rekonstituci prášku je čirý, zelenožlutý roztok. Roztok se má podávat intravenózní infuzí po dobu přibližně jedné hodiny (120–140 kapek/min). Má se použít infuzní set obsahující 15  $\mu$ m polyamidový filtr tekutin. Je důležité propláchnout před podáním a po podání infuzní set a katetr/kanylu roztokem k rekonstituci, aby se zabránilo náhodnému podání do okolní tkáně a zajistilo se podání úplné dávky.

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

### **4.3 Kontraindikace**

Těžká hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

Kojení (viz bod 4.6).

Výchozí počet neutrofilů <  $1,5 \times 10^9/l$ .

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hematologie

Paklitaxel způsobuje myelosupresi (především neutropenii). Neutropenie je nežádoucí účinek závisející na dávce a omezující dávku. Proto se během léčby přípravkem Apealea má častěji provádět kompletní vyšetření krevního obrazu. V pilotní studii obdržela přibližně jedna třetina pacientek faktor stimulující kolonie granulocytů (granulocyte colony stimulating factor, GCSF) k léčbě neutropenie a lékaři mají zvážit, zda mohou mít jednotlivé případy prospěch z GCSF. Pacientky se nemají léčit dalšími cykly, dokud se počet neutrofilů nevrátí na  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  a počet trombocytů na  $\geq 100 \times 10^9/l$ .

Pacientky s nízkým počtem neutrofilů mají být informovány o zvýšeném riziku infekcí. Riziko myelosuprese je zvýšeno v důsledku kombinovaného podání s karboplatinou. V případě myelosuprese je nutné řídit se doporučeními ohledně dávkování přípravku Apealea a rovněž karboplatiny (viz bod 4.2).

### Neuropatie

Periferní senzorická neuropatie a periferní neuropatie jsou velmi častými nežádoucími účinky. V případě senzorické nebo motorické neuropatie stupně  $\geq 2$  dle kritérií CTCAE pozastavte léčbu, dokud nedojde k zotavení na stupeň  $< 2$  a poté snižte dávku pro všechny následující cykly (viz bod 4.2).

### Porucha funkce jater

Podávání přípravku Apealea pacientkám s poruchou funkce jater nebylo studováno, avšak mohou být vystaveny zvýšenému riziku toxicity, zejména v důsledku myelosuprese. Podávání přípravku pacientkám s poruchou funkce jater definovanou jako celkový bilirubin  $> 1$  až  $\leq 5 \times \text{ULN}$  a  $\text{AST} \leq 10 \times \text{ULN}$  (viz bod 4.2) se proto má provádět obezřetně a tyto pacientky se mají pečlivě sledovat s ohledem na zvýšenou poruchu funkce jater a myelosupresi. Pacientky, které mají celkový bilirubin  $> 5 \times \text{ULN}$  nebo  $\text{AST} > 10 \times \text{ULN}$ , se nemají paklitaxelem léčit.

### Gastrointestinální symptomy

Gastrointestinální nežádoucí účinky jsou velmi časté. Jestliže se u pacientek vyskytne po podání přípravku Apealea nauzea, zvracení a průjem, mohou být léčeny antiemetiky a/nebo antidiaroiiky. U pacientek, u kterých se v minulosti objevily gastrointestinální symptomy při léčbě cytotoxickými léčivými přípravky, je možné zvážit premedikaci.

### Reakce spojené s infuzí

Lokální reakce v místě infuze jsou během podávání infuzí přípravku Apealea velmi časté. Pozorované reakce v místě infuze zahrnují bolest, flebitidu, změnu zbarvení, zarudnutí, edém a vyrážku. Tyto reakce jsou častější při první infuzi a mohou se zlepšit zpomalením rychlosti infuze. U pacientek, u kterých se objeví silná bolest nebo jiné reakce na infuzi přípravku Apealea, se doporučuje zvážit použití centrálního žilního katetru. Během intravenózního podání je třeba zamezit náhodnému podání přípravku do okolní tkáně. Pokud se objeví jakákoli známka extravazálního podání, okamžitě proveďte opatření: ukončete infuzi, aspirujte tekutinu z katetru/kanyly před vytažením jehly, podejte do postižené oblasti infuzi sterilního fyziologického roztoku nebo Ringerova roztoku s laktátem nebo acetátem a pečlivě oblast sledujte. Abyste zamezili náhodnému podání přípravku do okolní tkáně a zajistili intravenózní podání úplné dávky, propláchněte infuzní set a katetr/kanylu před podáním i po podání.

### Hypersenzitivita

Většina hypersenzitivních reakcí souvisejících s přípravkem Apealea je lehká až středně těžká a převážně se manifestují jako poruchy kůže a podkožní tkáně, celkové poruchy a reakce v místě aplikace, avšak byly hlášeny i závažné reakce precitlivělosti včetně anafylaktického šoku. Méně závažné příznaky, jako je zarudnutí nebo kožní reakce, nevyžadují přerušení léčby. Středně závažné případy mohou vyžadovat premedikaci kortikosteroidy, antihistaminiky a/nebo antagonisty  $\text{H}_2$  receptorů v následujících léčebných cyklech. Závažné reakce, jako je hypotenze vyžadující léčbu, dušnost vyžadující bronchodilatancia, angioedém nebo generalizovaná kopřivka, vyžadují okamžité ukončení podávání paklitaxelu a zahájení symptomatické léčby. Pacientkám, u kterých se objeví závažné reakce, se nemá paklitaxel znovu podávat. Pacientky se mají během léčby pečlivě sledovat, zejména ty pacientky, které měly v minulosti reakce precitlivělosti na jakýkoli přípravek ze skupiny taxanů.

Skutečnou incidenci, závažnost a dobu do nástupu hypersenzitivních reakcí na přípravek Apealea nebylo možné během klinického vývoje stanovit kvůli kombinované léčbě s karboplatinou. Nelze vyloučit opožděné reakce související s paklitaxelem, které se vyskytnou během infuze karboplatiny nebo po ní.

### Alopecie

Alopecie je velmi častým nežádoucím účinkem a vyskytuje se v časně fázi léčby. Může mít významný dopad na sebevědomí a kvalitu života pacientek a pacientky mají být informovány o pravděpodobnosti tohoto nežádoucího účinku a o tom, jaká opatření ho mohou zmírnit, například použití chladičí helmy (cold cap). Ve studiích s přípravkem Apealea hlásilo 45 % pacientek alopecii během terapie.

### Kardiotoxicita

U některých pacientek léčených přípravkem Apealea bylo pozorováno srdeční selhání. V některých případech byly pacientky v minulosti vystaveny kardiotoxickým léčivým přípravkům, jako je doxorubicin, nebo měly srdeční onemocnění v anamnéze. Lékaři mají tyto pacientky pečlivě sledovat s ohledem na výskyt srdečních příhod.

### Pacientky ve věku 65 let a starší

Nebyl pozorován žádný výrazný rozdíl v celkové snášenlivosti přípravku mezi věkovou skupinou 65–74 let a mladšími pacientkami. Údaje o podávání pacientkám ve věku  $\geq 75$  let jsou omezené. S ohledem na tuto skutečnost a na potenciálně křehké zdraví a možné komorbidity mají být starší pacientky pečlivě sledovány.

### Rasa

Údaje o podávání přípravku Apealea pacientkám jiné rasy než kavkazské jsou omezené. Nicméně studie provedené u pacientek s rakovinou prsu léčených režimy obsahujícími paklitaxel naznačují možné zvýšené riziko neuropatie u pacientek jiné rasy než kavkazské (viz bod 4.2).

### Pomocné látky

Po rekonstituci obsahuje tento léčivý přípravek přibližně až 1,6 g sodíku v každé dávce (0,9 g/m<sup>2</sup> BSA; 3,6 mg/ml), což odpovídá 80 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie k vyhodnocení lékových interakcí mezi přípravkem Apealea a jinými léčivými přípravky.

Metabolismus paklitaxelu je zčásti katalyzován izoenzymy CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450 (viz bod 5.2). Proto je třeba postupovat opatrně při podávání paklitaxelu souběžně s léčivými přípravky, o kterých je známo, že inhibují buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. ketokonazol a jiná imidazolová antimykotika, erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidin, ritonavir, sachinavir, indinavir a nelfinavir), protože toxicita paklitaxelu pak může být zvýšena v důsledku vyšší expozice paklitaxelu. Podání paklitaxelu souběžně s léčivými přípravky, o kterých je známo, že indukují buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin), se nedoporučuje, protože účinnost může být narušena v důsledku nižší expozice paklitaxelu.

Přípravek Apealea obsahuje jako pomocné látky směs dvou derivátů kyseliny retinové. Studie *in vitro* používající lidské mikrozomy prokázaly, že tyto deriváty působí inhibičně na CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a v menší míře na CYP2D6. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici studie *in vivo* zabývající se inhibicí CYP2B6 a CYP2C9, má se souběžné podávání přípravku Apealea a látek metabolizovaných primárně těmito enzymy CYP provádět opatrně.

Přípravek Apealea je indikován k použití v kombinaci s karboplatinou (viz bod 4.1). Přípravek Apealea se má podat jako první a poté se podá karboplatina. Na základě údajů z literatury se neočekává žádná klinicky relevantní farmakokinetická interakce mezi paklitaxelem a karboplatinou.

Byla pozorována klinicky relevantní farmakokinetická interakce mezi paklitaxelem a cisplatinou. Když se paklitaxel podává před cisplatinou, je bezpečnostní profil paklitaxelu na bázi rozpouštědla v souladu s profilem hlášeným při podávání monoterapie. Když se paklitaxel na bázi rozpouštědla podával po cisplatině, vykazovali pacienti hlubší myelosupresi a přibližně 20% snížení clearance paklitaxelu. Podobný účinek lze očekávat u přípravku Apealea (paklitaxel v micelární formě). Pacientky s gynekologickými karcinomy léčené paklitaxelem a cisplatinou mohou být vystaveny zvýšenému riziku renálního selhání v porovnání s léčbou samotnou cisplatinou.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a po dobu šesti měsíců po ní účinnou antikoncepci.

##### Těhotenství

Údaje o používání paklitaxelu u těhotných žen jsou velmi omezené. Existuje podezření, že paklitaxel způsobuje závažné vrozené vady, pokud se podává během těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Paklitaxel lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud klinický stav ženy tuto léčbu vyžaduje.

##### Kojení

Paklitaxel se vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním závažným nežádoucím účinkům na kojené děti je podávání přípravku Apealea během kojení kontraindikováno. Kojení musí být po dobu trvání léčby přerušeno.

##### Fertilita

Studie na zvířatech léčených paklitaxelem prokázaly sníženou fertilitu (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Apealea má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek Apealea může způsobit nežádoucí účinky, jako je únava (velmi častá) a závrať (častá), které mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientky mají být poučeny, aby neřídily ani neobsluhovaly stroje, pokud se cítí unavené nebo mají závrať.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími klinicky významnými nežádoucími účinky spojenými s podáváním přípravku Apealea jsou neutropenie, gastrointestinální poruchy, periferní neuropatie, artralgie/myalgie a reakce v místě infuze. Přibližně u 86 % pacientek se vyskytly nežádoucí účinky.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků uvedených v tabulce 2 je definována následovně: 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 ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé kategorii četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky spojené s podáním přípravku Apealea v kombinaci s karboplatinou pozorované v klinické studii (n = 391) a nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Ty mohou být přisuzovány paklitaxelu bez ohledu na léčebný režim.

**Tabulka 2. Přehled nežádoucích účinků**

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                                                | <b>Frekvence</b>                                           | <b>Preferovaný termín</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekce a infestace</b>                                                     | <i>Méně časté:</i>                                         | sepsa, absces, pneumonie, chřipka, virová infekce dýchacích cest, herpes simplex, celulitida v místě infuze, tonsilitida, infekce močových cest, kožní infekce, cystitida                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b> | <i>Méně časté:</i>                                         | bolest způsobená metastázou                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>                                     | <i>Velmi časté:</i><br><i>Časté:</i><br><i>Méně časté:</i> | neutropenie <sup>a</sup><br>febrilní neutropenie <sup>a</sup> , leukopenie <sup>a</sup> , trombocytopenie <sup>a</sup> , granulocytopenie <sup>a</sup> , anémie <sup>a</sup><br>diseminovaná intravaskulární koagulace <sup>a</sup> , pancytopenie, hematotoxicita, koagulopatie                                                                                                                                                                                 |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>                                              | <i>Časté:</i><br><i>Méně časté:</i>                        | hypersenzitivita<br>anafylaktický šok, přecitlivělost na lék                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>                                            | <i>Velmi časté:</i><br><i>Méně časté:</i>                  | anorexie<br>hyponatremie, hypokalemie, hypomagnezemie, dehydratace, snížená chuť k jídlu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>                                                   | <i>Méně časté:</i>                                         | deprese, insomnie, úzkost                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                                               | <i>Velmi časté:</i><br><i>Časté:</i><br><i>Méně časté:</i> | periferní senzorická neuropatie <sup>a,b</sup> , periferní neuropatie <sup>a,b</sup><br>hypestezie, závrať, parestezie, periferní motorická neuropatie, dysgeuzie, bolest hlavy<br>status epilepticus, kóma, cévní mozková příhoda, periferní senzomotorická neuropatie, letargie, hypotonie, neurotoxická, polyneuropatie, polyneuropatie u maligního onemocnění, pocit pálení, somnolence, kognitivní porucha, paréza n. facialis, encefalopatie, hydrocefalus |
| <b>Poruchy oka</b>                                                             | <i>Méně časté:</i>                                         | rozmazané vidění, podráždění oka, oční diskomfort, zvýšené slzení                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                                                | <i>Méně časté:</i>                                         | vertigo, hluchota, porucha vnitřního ucha, tinitus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Srdeční poruchy</b>                                                         | <i>Časté:</i><br><i>Méně časté:</i>                        | angina pectoris, tachykardie<br>srdeční zástava, chronické srdeční selhání, cyanóza, atriální fibrilace, sinusová tachykardie, palpitace, sinusová bradykardie                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



| <b>Třídy orgánových systémů</b>                             | <b>Frekvence</b>                                                                 | <b>Preferovaný termín</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cévní poruchy</b>                                        | <i>Časté:</i><br><i>Méně časté:</i>                                              | hypotenze, zrudnutí, flebitida, bolest cévního původu, hyperemie<br>oběhový kolaps, žilní trombóza, vaskulitida, trombóza, hypertenze, hluboká žilní trombóza, lymfedém, povrchová flebitida, tromboflebitida, kolísání krevního tlaku, krvácení, angiopatie, návaly horka, bledost                                                                                         |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>           | <i>Časté:</i><br><i>Méně časté:</i>                                              | dušnost, nosní kongesce<br>respirační selhání, epistaxe, kašel, rinorea, orofaryngeální bolest, faryngeální porucha, asfyxie, bronchospasmus, dysfonie, alergická rinitida, alergický kašel, orofaryngeální diskomfort                                                                                                                                                      |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                           | <i>Velmi časté:</i><br><i>Časté:</i><br><i>Méně časté:</i>                       | průjem <sup>a</sup> , nauzea <sup>a</sup> , zvracení <sup>a</sup><br>bolest břicha, zácpa, bolest v epigastriu, flatulence, sucho v ústech, stomatitida<br>břišní distenze, gastritida, břišní diskomfort, bolest v hypogastriu, dyspepsie, fekalom, funkční střevní porucha, krvácení z dásní, hematochezie, orální parestezie                                             |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                       | <i>Méně časté:</i>                                                               | hepatitida, porucha jater                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>                        | <i>Velmi časté:</i><br><i>Časté:</i><br><i>Méně časté:</i><br><i>Není známo:</i> | alopecie <sup>a</sup><br>erytém, vyrážka, pruritus, kopřivka<br>angioedém, generalizovaná vyrážka, změna barvy kůže, hyperhidróza, papulózní vyrážka, bulózní dermatitida, otok obličeje, porucha pigmentace, suchá kůže, studený pot, livedo reticularis, porucha nehtů, svědění alergického původu, kožní porucha<br>syndrom palmoplantární erytrodysestezie <sup>c</sup> |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b> | <i>Velmi časté:</i><br><i>Časté:</i><br><i>Méně časté:</i>                       | artralgie <sup>a</sup> , myalgie <sup>a</sup><br>bolest zad, bolest kostí, muskuloskeletální bolest, svalová slabost, bolest končetiny<br>hemartros, muskuloskeletální diskomfort, pocit tíhy                                                                                                                                                                               |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                       | <i>Méně časté:</i>                                                               | azotemie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>                 | <i>Méně časté:</i>                                                               | vaginální krvácení, bolest v oblasti pánve, bolest prsu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                  | <b>Frekvence</b>                                           | <b>Preferovaný termín</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> | <i>Velmi časté:</i><br><i>Časté:</i><br><i>Méně časté:</i> | astenie <sup>a</sup> , únava <sup>a</sup> , reakce v místě infuze <sup>a,d</sup><br>periferní edém, bolest, pyrexie, hrudní diskomfort, hypertermie, edém obličeje<br>úmrtí, multiorgánové selhání, edém, bolest v místě podání, krvácení v místě katetru, otok v místě katetru, místní otok, generalizovaný edém, hernie, bolest na hrudi, onemocnění podobné chřipce, lokalizovaný edém, hypotermie, zimnice, pocit horka |
| <b>Vyšetření</b>                                 | <i>Méně časté:</i>                                         | zvýšená alaninaminotransferáza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

<sup>a</sup> Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

<sup>b</sup> Může přetrvávat déle než 6 měsíců po vysazení paklitaxelu.<sup>c</sup>

<sup>c</sup> Hlášený v peregistračním sledování paklitaxelu.

<sup>d</sup> Zahnuje tyto preferované termíny: bolest v místě infuze, flebitida v místě infuze, reakce v místě infuze, změna barvy místa infuze, erytém v místě infuze, extravazace v místě infuze, zánět v místě infuze, edém v místě infuze, parestezie v místě infuze, podráždění místa infuze a vyrážka v místě infuze.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

V pivotalní klinické studii byli pacienti léčeni buď přípravkem Apealea (paklitaxel v micelární formě) v dávce 250 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s karboplatinou, nebo paklitaxelem na bázi rozpouštědla v dávce 175 mg/m<sup>2</sup> (n = 391 v každém rameni). Celkově byla míra závažných nežádoucích účinků při použití micelární formy paklitaxelu (41 %) vyšší než při použití paklitaxelu na bázi rozpouštědla (27 %). V obou skupinách tvořily většinu závažných nežádoucích účinků hematologické toxicity. Mezi dvěma studovanými skupinami se neobjevily žádné rozdíly ve skóre výkonnosti dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) v průběhu léčby ani po ní (převážně skóre 0 nebo 1).

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Téměř u všech pacientů léčených přípravkem Apealea se vyskytla neutropenie nějakého stupně, 79 % pacientů mělo stupeň 3 nebo 4. Neutropenie jako závažný nežádoucí účinek se vyskytla u 29 % pacientů a febrilní neutropenie se vyskytla u 3 % pacientů. Neutropenie se upravila na hodnotu  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  před dalším cyklem léčby. Téměř u všech pacientů se během léčebného období vyskytla anemie, snížený počet trombocytů a snížený počet leukocytů jakéhokoli stupně (98 %, 93 % a 98 % v tomto pořadí). Anemie jako závažný nežádoucí účinek se vyskytla u 5 % pacientů, trombocytopenie u 3 % pacientů a leukopenie u 6 % pacientů.

V porovnání s pacienty, jimž byl podáván paklitaxel na bázi rozpouštědla, se ve skupině, již byla podávána micelární forma paklitaxelu, u více pacientů objevily hematologické toxicity stupně 3 a 4. V léčebných ramenech, kterým byla podávána buď micelární forma paklitaxelu, nebo paklitaxel na bázi rozpouštědla, se neutropenie vyskytla u 79 % a 66 %, leukopenie u 53 % a 34 %, trombocytopenie u 18 % a 10 % a anemie u 24 % a 14 % pacientů (v tomto pořadí).

Byla hlášena diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), často spojená se sepsí nebo multiorgánovým selháním.

#### Gastrointestinální poruchy

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ve studii patřily nauzea (38 %), zvracení (22 %) a průjem (15 %).

#### Poruchy nervového systému

Periferní neuropatie (včetně preferovaných termínů periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie, periferní senzorická neuropatie, polyneuropatie a polyneuropatie u maligního onemocnění) byly hlášeny u 29 % pacientů a většinou (98 %) byly lehké

až středně těžké (stupeň  $\leq 2$  dle kritérií CTCAE). Průměrná doba do jejich počátku byla 53 dnů od první dávky. Periferní senzorická neuropatie představovala nejčastější reakci a byla hlášena u 16 % pacientů. Jiné související reakce byly hlášeny u 10 % pacientů a byly většinou (98 %) lehké až středně těžké (stupeň  $\leq 2$  dle kritérií CTCAE). Nejčastějšími byly parestezie a hypestezie. V průběhu pilotní studie ustoupilo 46 % periferních neuropatií a rovněž většina (78 %) souvisejících reakcí. Závislost frekvence a závažnosti neurotoxicity na dávce nebyla u přípravku Apealea studována, avšak byla pozorována u jiných lékových forem paklitaxelu v jiných indikacích. Dále bylo prokázáno, že periferní neuropatie mohou přetrvávat déle než 6 měsíců po vysazení paklitaxelu.

#### Hypersenzitivní reakce

Většina hypersenzitivních reakcí souvisejících s přípravkem Apealea byla lehká až středně těžká (viz bod 4.4). Frekvence reakcí přecitlivělosti souvisejících s paklitaxelem byla podobná u obou skupin (5 % pacientů, kterým byla podávána micelární forma paklitaxelu, a 7 % pacientů, kterým byl podáván paklitaxel na bázi rozpouštědla), přičemž vyšší frekvence hypersenzitivních reakcí souvisejících s karboplatinou byla pozorována ve skupině dostávající paklitaxel v micelární formě (12 % oproti 7 %). V důsledku kombinované léčby není možné určit, zda je toto pozorování způsobeno přípravkem Apealea nebo jinými faktory, a nelze vyloučit opožděné reakce související s paklitaxelem.

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

U 45 % pacientů byla pozorována alopecie, jejíž počátek byl náhlý. U většiny pacientů, u nichž se objeví alopecie, se očekává výrazné vypadání  $\geq 50$  % vlasů.

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Artralgie se vyskytla u 19 % pacientů a myalgie u 10 %.

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Astenie a únava byly velmi časté a vyskytly se u 23 % a 11 % pacientů. Reakce v místě infuze, jako je bolest, flebitida a erytém, byly pozorovány u 12 % pacientů (viz bod 4.4).

Ve skupině léčené micelární formou paklitaxelu bylo více případů hlášení bolesti v místě infuze v porovnání se skupinou léčenou paklitaxelem na bázi rozpouštědla (8 % oproti 1 %).

#### Další zkušenosti z klinických studií

Přípravek Apealea byl podáván jako monoterapie v různých indikacích celkem 132 pacientům v dávkách pohybujících se v rozmezí od 90 mg/m<sup>2</sup> v 3týdenním režimu do týdenních dávek po 250 mg/m<sup>2</sup>. Na základě sloučených údajů ze studií monoterapie byly velmi časté nežádoucí účinky a nežádoucí účinky zvláštního zájmu tyto: neutropenie (45 %), únava (37 %), leukopenie (33 %), alopecie (30 %), nauzea (27 %), reakce v místě infuze<sup>a</sup> (23 %), periferní senzorická neuropatie (20 %), průjem (17 %), astenie (15 %), pyrexie (12 %), zácpa (12 %), artralgie (12 %), parestezie (11 %), bolest (11 %), zvracení (9 %), myalgie (9 %), periferní motorická neuropatie (5 %), neuropatie (5 %), periferní neuropatie (5 %), trombocytopenie (4 %), febrilní neutropenie (2 %), sepse (2 %), tachykardie (2 %), flebitida (2 %), trombóza (2 %).

<sup>a</sup> Zahnuje tyto preferované termíny: flebitida v místě infuze, bolest v místě infuze, reakce v místě injekce, zánět v místě injekce, erytém v místě infuze, extravazace v místě injekce, reakce v místě infuze, edém v místě injekce.

#### 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

Není známa žádná protilátka při předávkování paklitaxelem. V případě předávkování je nutné pacientku pečlivě sledovat. Léčba má být zaměřena na hlavní předpokládané toxicity, kterými je nauzea, zvracení, průjem, myelosuprese, periferní senzorická neuropatie a periferní neuropatie.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, taxany, ATC kód: L01CD01

#### Mechanismus účinku

Paklitaxel je antimikrotubulární látka, která podporuje sestavení mikrotubulů z dimerů tubulinu a stabilizuje mikrotubuly tím, že zabraňuje jejich depolymerizaci. Tato stabilizace vede k inhibici normální dynamické reorganizace mikrotubulární sítě, která je nezbytná pro životně důležité buněčné funkce během interfáze a mitózy. Kromě toho paklitaxel indukuje tvorbu mikrotubulárního svazku v průběhu celého buněčného cyklu a indukuje tvorbu mikrotubulárních hvězdic během mitózy.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Byla provedena otevřená, randomizovaná, multicentrická studie u 789 žen s rekurentním epiteliálním karcinomem ovaria, primárním peritoneálním karcinomem a karcinomem vejcovodu s cílem porovnat přípravek Apealea (micelární forma paklitaxelu) v kombinaci s karboplatinou s paklitaxelem na bázi rozpouštědla v kombinaci s karboplatinou. Pacientky byly léčeny každé tři týdny po dobu šesti cyklů, a to buď přípravkem Apealea v dávce 250 mg/m<sup>2</sup> podávaným formou 1hodinové intravenózní infuze (n = 391) nebo paklitaxelem na bázi rozpouštědla v dávce 175 mg/m<sup>2</sup> podávaným formou 3hodinové infuze (n = 391). V obou léčebných ramenech byla po infuzi paklitaxelu po 30 minutách podána karboplatina.

Pacientky byly stratifikovány na základě relapsu (prvního nebo druhého) a hodnot CA125. Podíl pacientek léčených při prvním nebo druhém relapsu byl pak v obou léčebných skupinách stejný (76 % léčeno při prvním relapsu a 24 % při druhém relapsu). Pacientky, které měly preexistující neuropatii stupně  $\geq 2$  nebo závažné zdravotní rizikové faktory zahrnující kterýkoli z hlavních orgánových systémů, se studie nesměly účastnit. Průměrný věk v obou léčebných skupinách byl 56 let (rozmezí 26–81 let). Většina pacientek zahrnutých do studie měla stav výkonnosti dle ECOG roven 0 nebo 1 ( $\geq 96$  %), v obou léčebných ramenech se jednalo o podobný podíl. Pouze několik pacientek mělo stav výkonnosti dle ECOG roven 2.

Podíl pacientek, které v klinické studii podstoupily šest léčebných cyklů, byl 81 % ve skupině léčené micelární formou paklitaxelu a 87 % ve skupině léčené paklitaxelem na bázi rozpouštědla. Odpovídající medián počtu cyklů (min; max) v těchto dvou skupinách byl 6 (1; 12) a 6 (1; 9).

Pacientky léčené paklitaxelem na bázi rozpouštědla, micelární formou paklitaxelu a karboplatinou dostávaly před infuzí premedikaci, jak je shrnuto v níže uvedené tabulce 3. Premedikace před infuzí paklitaxelu v micelární formě nebyla povinná.

**Tabulka 3. Podíl pacientek, které dostaly premedikaci před infuzí paklitaxelu nebo karboplatiny nebo celkově (bezpečnostní populace)**

| Typ premedikace                      | Apealea<br>(n = 391) |            |              | Paklitaxel (na bázi rozpouštědla)<br>(n = 391) |            |              |
|--------------------------------------|----------------------|------------|--------------|------------------------------------------------|------------|--------------|
|                                      | Celkově              | Paklitaxel | Karboplatina | Celkově                                        | Paklitaxel | Karboplatina |
| Kortikosteroidy                      | 43 %                 | 6 %        | 39 %         | 99 %                                           | 97 %       | 15 %         |
| Antihistaminika                      | 19 %                 | 4 %        | 16 %         | 85 %                                           | 85 %       | 9 %          |
| Antagonisté H <sub>2</sub> receptorů | 5 %                  | 2 %        | 2 %          | 90 %                                           | 90 %       | 1 %          |
| Antiemetika a přípravky proti nauze  | 87 %                 | 8 %        | 81 %         | 92 %                                           | 38 %       | 63 %         |

Celkem 35 % pacientek ve skupině micelární formy paklitaxelu a 30 % pacientek ve skupině paklitaxelu na bázi rozpouštědla dostalo GCSF k léčbě neutropenie. Medián počtu cyklů v případě léčby paklitaxelem/karboplatinou u pacientek, kterým byl podáván GCSF, byl v obou skupinách 6. Medián počtu cyklů v případě podávání GCSF byl v obou skupinách 3 (1;6), přičemž průměrná hodnota byla 3,1.

Hlavními měřítky účinnosti byly přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) a celkové přežití (overall survival, OS). PFS bylo jako primární cílový parametr hodnoceno zaslepeným posouzením snímků počítačové tomografie za použití Kritérií pro hodnocení odpovědi u solidních nádorů (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) 1.0.

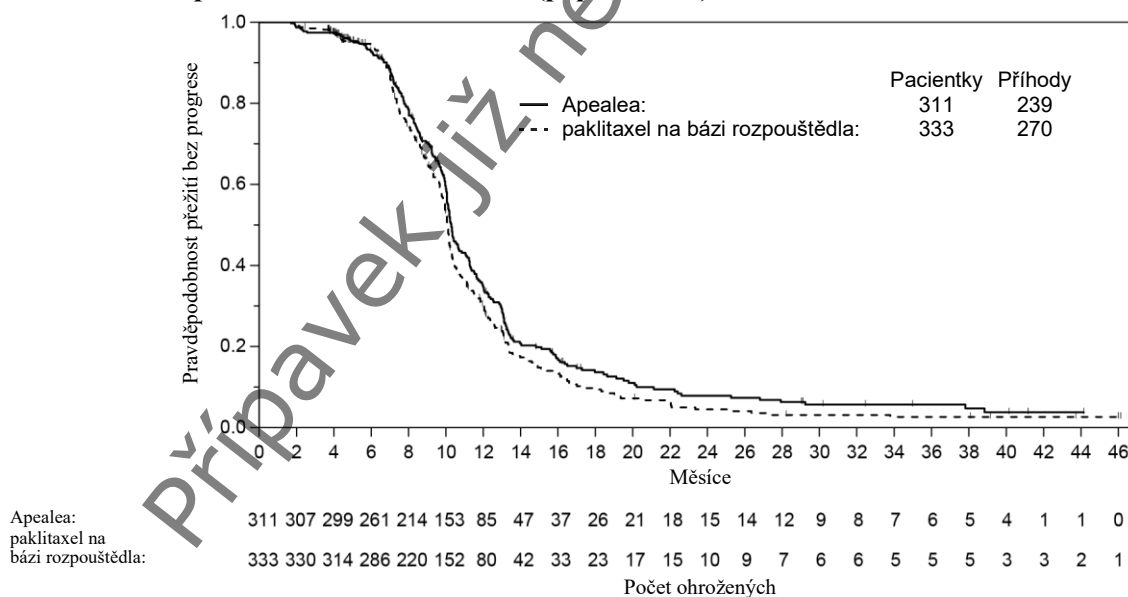
Mezi dvěma léčebnými rameny nebyl žádný statisticky významný rozdíl v PFS nebo OS. U populace dle protokolu (PP) byla provedena analýza noninferiority pro PFS s předem specifikovanou hranicí noninferiority. Bylo splněno kritérium noninferiority pro PFS, přičemž horní hranice jednostranného 97,5% intervalu spolehlivosti (confidence interval, CI) pro související poměr rizik byla menší než 1,2. Bylo splněno kritérium noninferiority pro OS u populace PP, přičemž horní hranice jednostranného 95,7% CI pro související poměr rizik byla menší než 1,185 (tabulka 4; obrázky 1 a 2). V populaci se záměrem léčit (ITT) (n = 789) byl poměr rizik pro PFS 0,85 (95% CI: 0,72; 1,00) a pro OS 1,02 (95% CI: 0,85; 1,22). V populaci se záměrem léčit byla tedy stanovena noninferiorita pro PFS, ovšem nikoli pro OS. V době, kdy probíhala analýza údajů OS, bylo zaznamenáno úmrtí u 56 % pacientek ve skupině léčené micelární formou paklitaxelu ve srovnání se 60 % pacientek ve skupině léčené paklitaxelem na bázi rozpouštědla (populace ITT).

**Tabulka 4. Analýzy noninferiority pro PFS a OS v randomizované studii u pacientek s rekurentním epitelálním karcinomem ovaria, primárním peritoneálním karcinomem a karcinomem vejcovodu (populace PP)<sup>a</sup>**

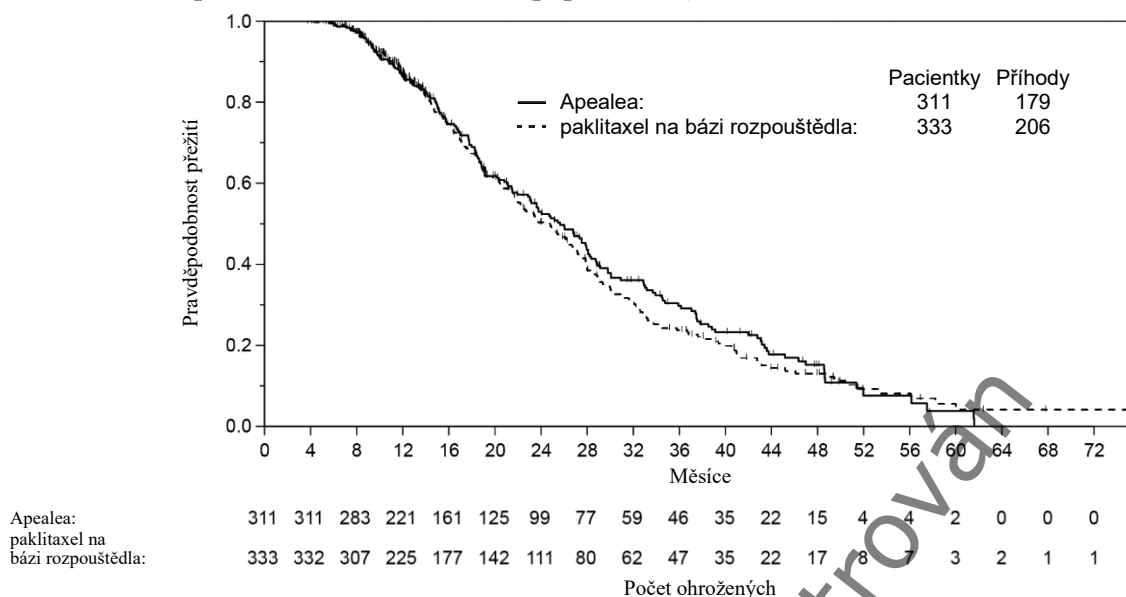
|                                                                      | <b>Apealea</b><br>250 mg/m <sup>2</sup> + karboplatina<br>každé 3 týdny<br>(n = 311) | <b>Paklitaxel na<br/>bázi rozpouštědla</b><br>175 mg/m <sup>2</sup> + karboplatina<br>každé 3 týdny<br>(n = 333) |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Přežití bez progresse (nezávislé hodnocení)</i></b>            |                                                                                      |                                                                                                                  |
| Úmrtí nebo progresse, n (%)                                          | 239 (77 %)                                                                           | 270 (81 %)                                                                                                       |
| Medián doby do úmrtí nebo progresse<br>onemocnění [měsíce] (95 % CI) | 10,3 (10,1; 10,7)                                                                    | 10,1 (9,9; 10,2)                                                                                                 |
| Poměr rizik (95 % CI)                                                | 0,86 (0,72; 1,03)                                                                    |                                                                                                                  |
| <b><i>Celkové přežití</i></b>                                        |                                                                                      |                                                                                                                  |
| Počet úmrtí, n (%)                                                   | 179 (58 %)                                                                           | 206 (62 %)                                                                                                       |
| Medián doby do úmrtí [měsíce] (95 %<br>CI)                           | 25,7 (22,9; 28,1)                                                                    | 24,8 (21,7; 27,1)                                                                                                |
| Poměr rizik (95 % CI)                                                | 0,95 (0,78; 1,16)                                                                    |                                                                                                                  |

<sup>a</sup> Primární populace byla u analýzy noninferiority předem definována jako populace PP.

**Obrázek 1. Kaplan-Meierova křivka PFS (populace PP)**



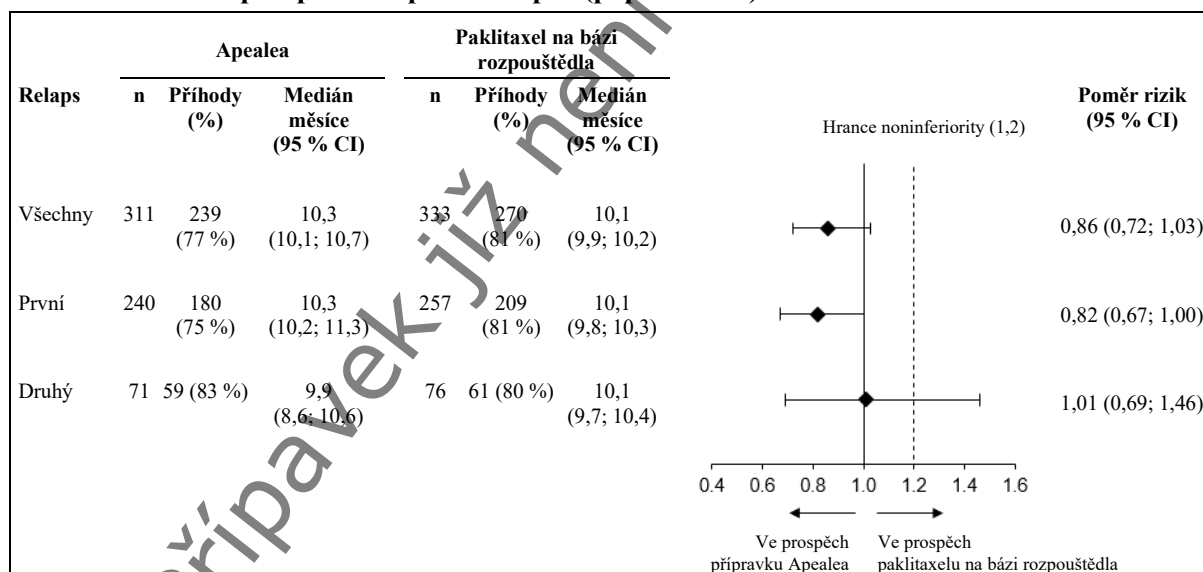
**Obrázek 2. Kaplan-Meierova křivka OS (populace PP)**



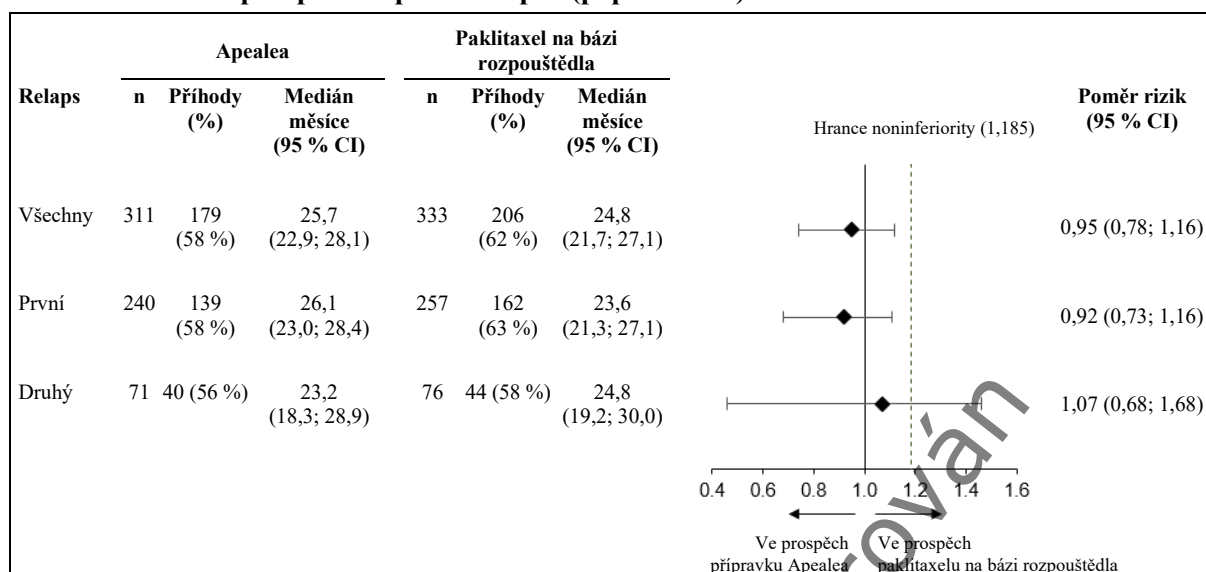
Post-hoc analýza podskupin podle relapsu

U populace PP a ITT byly provedeny další analýzy podskupin pro vyhodnocení účinnosti podle relapsu (první a druhý). Výsledky PFS a OS u populace PP jsou shrnuty na obrázcích 3 a 4.

**Obrázek 3. Forest plot pro PFS podle relapsu (populace PP)**



**Obrázek 4. Forest plot pro OS podle relapsu (populace PP)**



U populace ITT dosáhl poměr rizik pro PFS v podskupinách pacientek s prvním a druhým relapsem hodnoty 0,80 (95 % CI: 0,66; 0,97) a 1,04 (95 % CI: 0,74; 1,47), v uvedeném pořadí. Poměr rizik pro OS u pacientek s prvním a druhým relapsem byl 0,98 (95 % CI: 0,79; 1,21) a 1,18 (95 % CI: 0,79; 1,75), v uvedeném pořadí. Výsledky v podskupině pacientek s prvním relapsem jsou tudíž konzistentní s výsledky u celkové populace, a kromě toho byl ve vztahu k přípravku Apealea indikován přínos v rámci PFS.

Údaje o bezpečnosti porovnávající výsledky kombinované léčby přípravkem Apealea (micelární forma paklitaxelu) / karboplatinou a paklitaxelem na bázi rozpouštědla / karboplatinou naleznete v bodě 4.8.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Apealea u všech podskupin pediatrické populace při léčbě karcinomu ovaria (vyjma rhabdomyosarkomu a nádorů ze zárodečných buněk), peritoneálního karcinomu (vyjma blastomů a sarkomů) a karcinomu vejcovodu (vyjma rhabdomyosarkomu a nádorů ze zárodečných buněk) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Když se přípravek Apealea (micelární forma paklitaxelu) podává intravenózně, naznačuje jeho farmakokinetický profil, že tato léková forma okamžitě uvolňuje paklitaxel do krve. Farmakokinetika paklitaxelu byla studována u 22 pacientů se solidními nádory po 1hodinových infuzích přípravku Apealea (velikosti dávky 90 až 275 mg/m<sup>2</sup>). Kromě toho byly ve studii se zkříženým uspořádáním porovnávány celkové koncentrace paklitaxelu a koncentrace volného (nevázaného) paklitaxelu v plazmě po 1hodinové infuzi přípravku Apealea v dávce 260 mg/m<sup>2</sup> s koncentracemi po 1hodinové infuzi paklitaxelu vázaného na albumin o stejné dávce. Celkové plazmatické hladiny paklitaxelu byly po infuzi obou forem podobné. Bylo prokázáno, že plazmatické hladiny volného paklitaxelu, tj. koncentrace, která představuje farmakologicky aktivní paklitaxel v těle, po podání paklitaxelu vázaného na albumin a přípravku Apealea byly bioekvivalentní (C<sub>max</sub> a AUC). Na základě omezených údajů lze uvést, že hodnoty C<sub>max</sub> a AUC po 1hodinových infuzích přípravku Apealea stoupaly v závislosti na dávkách pohybujících se v rozmezí od 150 do 275 mg/m<sup>2</sup>. Linearita v závislosti na dávce nemohla být prokázána, protože byla pozorována velká interindividuální variabilita.



## Distribuce

Paklitaxel je distribuován stejným dílem mezi plazmou a krví, jak je popsáno v publikovaných *in vitro* údajích. Průměrná nevázaná frakce paklitaxelu ( $f_u$ ) po infuzi přípravku Apealea se pohybovala mezi 5,2 % a 4,3 % v průběhu času. To bylo v souladu s průměrnou  $f_u$  po infuzi paklitaxelu vázaného na albumin, která se pohybovala mezi 5,5 % a 4,5 % v průběhu času.

Byla hlášena vazba paklitaxelu na albumin i  $\alpha_1$ -kyselé glykoprotein, avšak mohly by být důležité i jiné vazebné proteiny, například lipoproteiny. Nejsou k dispozici žádné informace o léčivých látkách schopných vytlačit a nahradit paklitaxel vázaný na proteiny, ani není pravděpodobné, že by paklitaxel byl schopen vytlačit jiné léčivé látky vzhledem k jeho nízké molární koncentraci v plazmě. Na základě publikované literatury studie *in vitro* naznačují, že přítomnost cimetidinu, ranitidinu, dexamethasonu nebo difenhydraminu nemá vliv na vazbu paklitaxelu na proteiny. Za podmínek *in vitro* bylo prokázáno, že paklitaxel je substrátem influxních transportérových proteinů OATP1B3 a OATP1A2.

Během infuze přípravku Apealea a po ní paklitaxel rychle opouští plazmatický kompartment s distribučním poločasem přibližně 0,6 hodin. Distribuční fáze je tak v zásadě kompletní 2 hodiny po ukončení infuze. Tkáňová distribuce je rozsáhlá, přičemž distribuční objem v terminální eliminační fázi je přibližně 155 l/m<sup>2</sup>, což odpovídá přibližně 280 l na průměrného pacienta s plochou povrchu těla 1,8 m<sup>2</sup>. Během eliminační fáze se tudíž pouze přibližně 1 % paklitaxelu v těle nachází v plazmě.

## Biotransformace a eliminace

Terminální poločas paklitaxelu po infuzi přípravku Apealea se mezi subjekty lišil cca 5násobně, a sice v rozsahu 5–23 hodin. Podobně se i celková plazmatická clearance lišila cca 5násobně, od 8 do 41 l/h. Má se za to, že vysoká interindividuální variabilita clearance je důsledkem variability aktivity jaterních enzymů.

Biotransformace a eliminace paklitaxelu byly popsány v publikovaných studiích. Paklitaxel je převážně eliminován jaterním metabolismem a vylučováním žlučí. Hlavním metabolitem paklitaxelu je 6 $\alpha$ -hydroxypaklitaxel. Dalšími metabolity jsou 3'-*p*-hydroxypaklitaxel a 6 $\alpha$ ,3'-*p*-dihydroxypaklitaxel. Tvorbu těchto metabolitů katalyzuje CYP2C8 a CYP3A4. Nebyl zjištěn žádný farmakologicky aktivní metabolit. Studie *in vitro* a *in vivo* prokázaly, že paklitaxel je substrátem efluxního P-glykoproteinu. Hlavní cestou exkrece látek odvozených od paklitaxelu u člověka je stolice, ve které hlavní látku představuje 6 $\alpha$ -hydroxypaklitaxel. Renální exkrece tvoří menší část, méně než 15 % dávky.

## Zvláštní populace

### Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravkem Apealea u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4). Studie populační farmakokinetiky s paklitaxelem vázaným na albumin prokázaly, že pacienti s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1 až  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ) mají rychlost eliminace v normálním rozmezí. Naproti tomu pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1,5 až  $\leq 3 \times \text{ULN}$ ) a těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3 až  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ) měli 22% nebo 26% snížení rychlosti eliminace paklitaxelu. V porovnání s pacienty s normální funkcí jater mají pacienti s poruchou funkce jater s celkovým bilirubinem > 1,5  $\times \text{ULN}$  zvýšenou průměrnou AUC paklitaxelu o přibližně 20 %. Porucha funkce jater nemá žádný vliv na průměrnou  $C_{\max}$  paklitaxelu. Farmakokinetické údaje u pacientů s celkovým bilirubinem > 5  $\times \text{ULN}$  nejsou k dispozici.

### Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravkem Apealea u pacientů s poruchou funkce ledvin (doporučení pro dávkování viz bod 4.2). Vzhledem k tomu, že renální eliminace je u paklitaxelu méně významnou cestou, neočekávají se u této skupiny pacientů zvýšené plazmatické hladiny. Studie populační farmakokinetiky s paklitaxelem vázaným na albumin prokázaly, že pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 30$  až < 90 ml/min) mají rychlost

eliminace podobnou jako pacienti s normální funkcí ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) nejsou informace k dispozici.

#### Vliv věku, pohlaví, rasy a velikosti těla

Nebyla provedena žádná analýza vlivu věku, pohlaví nebo velikosti těla na eliminaci přípravku Apealea. Byla však publikována studie populační farmakokinetiky u 168 pacientů (86 mužů a 82 žen) léčených paklitaxelem na bázi rozpouštědla. V průměru byla u mužů rychlost eliminace paklitaxelu o 20 % vyšší v porovnání se ženami. Pokud jde o věk, populační model naznačil přibližně 5% pokles rychlosti eliminace paklitaxelu na každý 10letý přírůstek věku v porovnání s mediánem věku 56 let v uvedené studii. To odpovídá 14% snížení u 86letého pacienta v porovnání s pacientem ve věku 56 let. Dále bylo prokázáno, že rychlost eliminace paklitaxelu se zvyšuje s rostoucí velikostí těla. Model ukázal, že zvětšení BSA o 0,2 m<sup>2</sup> by vedlo k 9% zvýšení rychlosti eliminace. Existuje velmi málo informací o tom, zda se eliminace paklitaxelu liší mezi různými rasami.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Mutagenita, kancerogenita, porucha fertility

Studie *in vitro* používající různé buněčné systémy prokázaly, že paklitaxel je klastogenní a navozuje chromozomální aberace a poškození mikrojader a DNA. Chromozomální aberace byly rovněž detekovány ve studiích *in vivo* na myších a opicích. Paklitaxel nevykazoval mutagenní aktivitu v Amesově testu ani v testu genových mutací na ovariálních buňkách čínského křečírka / v genu pro hypoxantin-guanin fosforibosyltransferázu (CHO/HGPRT). Kancerogenní aktivita paklitaxelu nebyla studována. Paklitaxel však je potenciálně kancerogenní vzhledem k jeho mechanismu účinku a prokázané genotoxické aktivitě. Paklitaxel v dávkách nižších, než je terapeutická dávka u člověka, byl u potkanů spojen s nízkou fertilitou a fetální toxicitou. Studie toxicity po opakovaných dávkách prokázaly nevratné toxické účinky na samčí reprodukční orgány.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

sodná sůl methylesteru kyseliny N-(trans-retinoyl)-L-cisteové  
sodná sůl methylesteru kyseliny N-(13-cis-retinoyl)-L-cisteové  
hydroxid sodný (k úpravě pH)

### **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**

#### Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

#### Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C v Ringerově infuzním roztoku s laktátem a acetátem a po dobu 4 hodiny při teplotě 2 °C až 8 °C v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), pokud je přípravek chráněn před světlem. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření a rekonstituce nevyvolá riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

#### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

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

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

#### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla třídy I se zátkou z butylové pryže potaženou silikonem, hliníkovou krytkou a plastovým odtrhovacím víčkem obsahující prášek odpovídající 60 mg paklitaxelu.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

#### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

##### Opatření při podání

Paklitaxel je cytostatický léčivý přípravek a podobně jako při manipulaci s jinými potenciálně toxickými sloučeninami je při nakládání s přípravkem Apealea je zapotřebí postupovat opatrně. Doporučuje se používat rukavice, ochranné brýle a ochranný oděv. Dostane-li se roztok do styku s kůží, je nutné kůži okamžitě důkladně omýt mýdlem a vodou. Dostane-li se do kontaktu se sliznicemi, je nutné sliznice důkladně opláchnout vodou. Přípravek Apealea má připravovat a podávat výhradně personál náležitě vyškolený v manipulaci s cytotoxickými látkami. Těhotné a kojící ženy nesmí s přípravkem Apealea manipulovat. Rekonstituovaný přípravek se nemá ředit.

##### Rekonstituce léčivého přípravku

Přípravek Apealea je dodáván ve formě sterilního prášku určeného k rekonstituci před použitím. Po rekonstituci obsahuje roztok 1 mg/ml paklitaxelu ve formě micelárních nanočástic. Rekonstituovaný infuzní roztok je čirý, zelenožlutý roztok.

V průběhu celého procesu přípravy, chraňte přípravek před přímým a/nebo ostrým světlem. (Rekonstituovaný) přípravek vydrží pouze krátkodobou manipulaci bez ochrany před světlem.

Přípravek Apealea rekonstituujte pouze za použití jednoho z níže uvedených komerčně dostupných roztoků pro rekonstituci:

- infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%),
- Ringerův infuzní roztok s laktátem,
- Ringerův infuzní roztok s acetátem.

Hodnota pH Ringerova infuzního roztoku s laktátem nebo acetátem se musí nacházet v rozmezí od 5,0 do 7,5 a přípustné koncentrace iontů vápníku a hořčíku jsou uvedeny níže (tabulka 5).

**Tabulka 5. Přípustné koncentrace iontů vápníku a hořčíku v Ringerově roztoku s laktátem nebo acetátem vhodným k rekonstituci**

| <b>Iont</b>      | <b>Rozmezí (mmol/l)</b> |
|------------------|-------------------------|
| Ca <sup>2+</sup> | 1,0–3,5*                |
| Mg <sup>2+</sup> | 0,0–2,5*                |

\* Roztoky obsahující Ca<sup>2+</sup> i Mg<sup>2+</sup> mají mít celkovou (kombinovanou) koncentraci Ca<sup>2+</sup> a Mg<sup>2+</sup> v rozmezí od 1,0 do 3,5 mmol/l.

Přípravek Apealea je třeba rekonstituovat pouze za použití jednoho ze tří vhodných roztoků pro rekonstituci a v souladu s následujícími kroky:

- a. Vyndejte požadovaný počet injekčních lahviček z chladničky. Prášek má být zelenožlutý až žlutý. V případě změny zbarvení (oranžové) injekční lahvičku zlikvidujte. K dosažení pokojové teploty nechte injekční lahvičky stát chráněné před světlem po dobu přibližně 15 až 20 minut při teplotě nepřesahující 25 °C.
- b. Vzhledem k zápornému tlaku v injekční lahvičce je nutné tlak vyrovnat jehlou před aplikací roztoku k rekonstituci i v průběhu jeho aplikace. Pomocí sterilní injekční stříkačky vstříkněte 60 ml roztoku k rekonstituci do injekční lahvičky. Roztok je nutné vstříkovat po dobu přibližně jedné minuty směrem k vnitřní stěně injekční lahvičky a nikoli do prášku, protože by to vedlo k napěnění.
- c. Lahvičkou ve vzpřímené poloze kružíte po dobu přibližně 20 sekund. Abyste omezili tvorbu pěny na minimum, injekční lahvičkou netřepejte.
- d. Chraňte před světlem a nechte injekční lahvičku odstát po dobu tří až pěti minut.
- e. Injekční lahvičkou ve vzpřímené poloze opět po dobu zhruba 20 sekund kružíte, a pak ji opatrně pětkrát převraťte. Neprotřepávejte.
- f. Lahvičkou znovu kružíte, dokud se prášek zcela nerozpustí. Injekční lahvičku je rovněž možné umístit na třepačku a nechat rotovat po dobu až 20 minut, přičemž má být chráněna před světlem (orbitální třepání při 200–250 rpm (počet otáček za minutu)). Kroky c až f nemají trvat déle než 30 minut.
- g. Roztok má být čirý a zelenožlutý bez viditelných částic či sraženin. Pozorujete-li částice, sraženiny, změnu zbarvení (oranžové) nebo opalescenci, je nutné roztok zlikvidovat.
- h. Vstříkněte potřebné množství rekonstituovaného přípravku Apealea do prázdného sterilního ethylvinylacetátového (EVA) vaku. Přesvědčte se, že roztok je čirý, a umístěte infuzní vak EVA do vaku chránícího před světlem.

Byla prokázána kompatibilita s infuzními sety vyrobenými z PVC bez DEHP (tj. polyvinylchlorid bez plastifikátoru di-(2-ethylhexyl)-ftalátu). Kompatibilita s infuzními sety obsahujícími DEHP však nebyla prokázána. Má se použít infuzní set obsahující 15µm polyamidový filtr tekutin.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/18/1292/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. listopadu 2018

Datum posledního prodloužení registrace:

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

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

Přípavek již není registrován

## **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 / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Švédsko

## **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 význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Přípavek již není registrován

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



#### **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

Přípavek již není registrován

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apealea 60 mg prášek pro infuzní roztok  
paclitaxelum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje paclitaxelum 60 mg.

Jeden ml roztoku po rekonstituci obsahuje paclitaxelum 1 mg (v micelární formě).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sodná sůl methylesteru kyseliny N-(trans-retinoyl)-L-cisteové, sodná sůl methylesteru kyseliny N-(13-cis-retinoyl)-L-cisteové, hydroxid sodný. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

#### 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

Cytotoxická látka: zacházejte opatrně.

Přípravek Apealea se nesmí navzájem zaměňovat s jinými lékovými formami paclitaxelu.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

Po rekonstituci: použijte ihned.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

Injekční lahvička na jedno použití

Zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1292/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

PC  
SN  
NN

Přípavek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apealea 60 mg prášek pro infuzní roztok  
paclitaxelum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje paclitaxelum 60 mg.

Jeden ml roztoku po rekonstituci obsahuje paclitaxelum 1 mg (v micelární formě).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: Sodná sůl methylesteru kyseliny N-(trans-retinoyl)-L-cisteové, sodná sůl methylesteru kyseliny N-(13-cis-retinoyl)-L-cisteové, hydroxid sodný. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

**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**

Cytotoxická látka

Přípravek Apealea se nesmí navzájem zaměňovat s jinými lékovými formami paclitaxelu.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

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 VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Inceptua AB  
Bromma, Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1292/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Přípavek již není registrován

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Apealea 60 mg prášek pro infuzní roztok paclitaxelum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, 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 přípravek Apealea a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Apealea podán
3. Jak se přípravek Apealea podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Apealea uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Apealea a k čemu se používá**

Apealea je protinádorový léčivý přípravek obsahující léčivou látku paklitaxel, která patří do skupiny léků zvaných taxany. Paklitaxel narušuje nebo zastavuje růst rychle se dělících buněk, jako jsou nádorové buňky.

Přípravek Apealea se v kombinaci s dalším léčivým přípravkem zvaným karboplatina používá k **léčbě těchto typů rakoviny** u dospělých:

- epitelální karcinom vaječníku – rakovina vaječníku, orgánu, který produkuje ženská vajíčka,
- primární peritoneální karcinom – rakovina buněk vystylajících prostor mezi břišní stěnou a vnitřními orgány,
- karcinom vejcovodu (vejcovod spojuje vaječníky s dělohou).

Používá se, pokud ostatní druhy léčby selhaly.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Apealea podán**

##### **Nepoužívejte přípravek Apealea**

- jestliže jste alergická na paklitaxel nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže kojíte,
- jestliže máte před zahájením léčby počet bílých krvinek zvaných neutrofily nižší než  $1,5 \times 10^9/l$ .

Pokud si nejste jistá, zda se Vás týká cokoli z výše uvedeného, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.



## Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, **než Vám bude přípravek Apealea podán**, jestliže:

- máte sníženou funkci jater, ledvin nebo srdce.  
Přípravek Apealea se nedoporučuje podávat pacientkám se silně sníženou funkcí jater nebo ledvin,
- se u Vás v minulosti během protinádorové léčby objevil pocit na zvracení, zvracení a průjem.

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, jestliže se u Vás **během léčby** rozvine:

- horečka, bolest, zimnice, slabost nebo jiné známky infekce,
- silný pocit na zvracení, zvracení nebo průjem,
- závažné reakce v místě infuze,
- alergická reakce,
- necitlivost, mravenčení, pocit píchání, citlivost na dotek nebo svalová slabost.

Jestliže se u Vás rozvine kterýkoli z těchto příznaků, můžete potřebovat další léky. Lékař se může rozhodnout pozdržet další léčbu přípravkem Apealea nebo Vám snížit dávku.

Poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou o vypadávání vlasů a jak je možné mu předejít.

V průběhu léčby budete pečlivě sledována:

- budou Vám prováděny pravidelné krevní testy, aby se zajistilo, že je pro Vás bezpečné v léčbě pokračovat,
- budou sledovány příznaky alergické reakce během infuze, jako je:
  - zčervenání a otok v místě infuze,
  - nízký krevní tlak,
  - potíže s dýcháním,
  - otok obličeje.

## Děti a dospívající

Podávání přípravku Apealea dětem a dospívajícím do 18 let se nedoporučuje, neboť u této věkové skupiny nebyl studován.

## Další léčivé přípravky a přípravek Apealea

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat.

Zejména svého lékaře nebo zdravotní sestru před podáním přípravku Apealea informujte, jestliže užíváte:

- ketokonazol nebo jiné přípravky k léčbě plísňových infekcí,
- erythromycin, rifampicin: přípravky používané k léčbě bakteriálních infekcí,
- fluoxetin: přípravek používaný k léčbě deprese,
- gemfibrozil: přípravek snižující hladinu tuků v krvi,
- klopidoogrel: přípravek, který snižuje riziko vzniku krevních sraženin,
- cimetidin: přípravek snižující množství žaludeční kyseliny,
- efavirenz, nevirapin, ritonavir, sachinavir, indinavir, nelfinavir: přípravky používané k léčbě infekce HIV,
- karbamazepin, fenytoin: přípravky používané k léčbě epilepsie a určitých bolestivých stavů,
- cisplatina: přípravek používaný k léčbě rakoviny.

## Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo kojíte, informujte o tom svého lékaře před zahájením léčby.

Přípravek Apealea se **nedoporučuje podávat během těhotenství**, neboť paklitaxel může způsobit závažné vrozené vady. Pacientky, které mohou otěhotnět, musí používat během léčby přípravkem Apealea a šest měsíců po léčbě účinnou antikoncepci.

Během léčby **přestaňte kojít**, neboť paklitaxel přechází do mateřského mléka a může poškodit dítě.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Apealea může způsobit nežádoucí účinky, jako je únava nebo závrať, které mohou snížit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Neříďte ani neobsluhujte stroje, máte-li tyto příznaky.

### **Přípravek Apealea obsahuje sodík**

Po rekonstituci obsahuje tento léčivý přípravek v jedné dávce přibližně 1,6 g sodíku (složka kuchyňské soli) na dávku. To odpovídá 80 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

## **3. Jak se přípravek Apealea podává**

Přípravek Apealea Vám podá lékař nebo zdravotní sestra pomalou kapačkou (infuzí) do žíly. Infuze bude trvat asi jednu hodinu. Dávka závisí na ploše povrchu těla (která se vypočítá z Vaší výšky a tělesné hmotnosti) a na výsledcích krevních testů. Obvyklá dávka je 250 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla podávaná každé tři týdny, celkem až šestkrát.

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.

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z následujících nežádoucích účinků, **neprodleně informujte svého lékaře či zdravotní sestru**:

- **Velmi časté** (mohou postihnout **více než 1 osobu z 10**):
  - nervová porucha v rukách a nohách, která způsobuje mravenčení, necitlivost nebo pálivou bolest, které mohou přetrvávat déle než 6 měsíců po vysazení paklitaxelu.
- **Časté** (mohou postihnout **až 1 osobu z 10**):
  - horečka,
  - svalová slabost, křeče,
  - alergické reakce, jako jsou dechové potíže, mdloby, otok obličeje, svědění, pocit horka, zímnice, zejména během infuze. Méně často to může vést k závažnému alergickému šoku.

Další nežádoucí účinky a jejich četnosti výskytu zahrnují:

**Velmi časté** (mohou postihnout **více než 1 osobu z 10**):

- nízká hladina bílých krvinek zvaných neutrofily,
- ztráta chuti k jídlu,
- průjem, pocit na zvracení, zvracení,
- vypadávání vlasů,
- bolest nebo nepříjemný pocit v kloubech nebo svalectech,
- slabost, únava,
- reakce v místě infuze, jako je bolest, zánět, změna zbarvení, zčervenání, otok, mravenčení, vyrážka, krvácení.

**Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):**

- nízká hladina bílých krvinek zvaných leukocyty a granulocyty,
- nízká hladina krevních destiček nebo červených krvinek,
- snížená citlivost na dotek nebo vnímání doteku,
- abnormální pocity, jako je mravenčení, pálení, píchání nebo necitlivost kůže nebo v ústech.
- závrať nebo pocit točení hlavy,
- porucha chuti,
- bolest hlavy,
- rychlý srdeční tep,
- bolest nebo nepříjemný pocit na hrudi,
- nízký krevní tlak, zrudnutí, zánět žil, bolest žil, zvýšený tok krve do některých částí těla,
- dechové potíže, překrvení nosní sliznice (ucpaný nos),
- bolest břicha, zácpa, plynatost,
- sucho v ústech, zánět sliznice úst,
- zčervenání kůže, vyrážka, svědění, kopřivka,
- bolest například v rukách, nohách, na prsou nebo v místě nádoru,
- bolest zad, bolest kostí,
- otok kotníků, nohou, obličeje nebo prstů.

**Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):**

- otrava krve,
- hnis v tělesné tkáni,
- zánět plic, chřipka, zánět krčních mandlí,
- herpes simplex (opar, virová infekce), virové infekce dýchacích cest,
- infekce močových cest, zánět močového měchýře,
- kožní infekce, včetně infekcí v místě infuze,
- narušené mechanismy srážení krve v těle,
- nedostatek bílých a červených krvinek a krevních destiček,
- nízká hladina draslíku, hořčíku nebo sodíku v krvi,
- nadměrná ztráta vody (dehydratace),
- alergické reakce na jiné léky, například penicilin,
- deprese, nespavost, úzkost,
- epileptický záchvat trvající déle než pět minut nebo více než jeden záchvat během pěti minut,
- kóma, spavost, ospalost a/nebo nereagování na podněty,
- nízké svalové napětí, obrna lícního nervu,
- toxické účinky na nervový systém,
- kognitivní porucha (potíže s přemýšlením nebo zpracováním myšlenek, potíže s pamětí),
- poškození mozku, abnormální nahromadění tekutiny v mozku,
- cévní mozková příhoda,
- rozmazané vidění, nepříjemný pocit v oku nebo podráždění oka, slzení očí,
- hluchota, porucha vnitřního ucha, ušní šelest (zvonění v uších),
- poruchy krevních cév, jako je:
  - tvorba krevních sraženin,
  - zánět krevní cévy,
  - nahromadění vody v tkáni v důsledku ucpané mizní cévy,
  - návaly horka,
  - krvácení,
- srdeční zástava, srdeční selhání,
- namodralé rty nebo kůže,
- porucha srdečního rytmu vedoucí k nepravidelné rychlé aktivitě srdečních síní,
- vnímání tlukotu srdce (bušení srdce), pomalý srdeční tep,
- selhání krevního oběhu,
- vysoký krevní tlak, změny krevního tlaku, bledost,

- selhání plic, zúžení dýchacích cest,
- závažný nedostatek kyslíku pocházející z abnormálního dýchání,
- potíže vydávat hlasové zvuky,
- krvácení z nosu, alergický zánět v nose, rýma,
- kašel,
- bolest nebo nepříjemné pocity v ústech a krku, porucha krku, krvácení z dásní,
- zánět sliznice žaludku, nepříjemný pocit v břiše nebo nadýmání, bolest v dolní polovině břicha,
- porucha trávení, porucha střevní funkce, velmi tvrdá stolice, krvavá stolice,
- zánět nebo porucha funkce jater, zvýšené jaterní enzymy v krvi,
- bolestivý závažný otok hlubokých vrstev kůže, převážně v obličeji,
- změna barvy kůže, porucha pigmentace,
- zánět kůže s puchýři,
- zvýšené pocení, studený pot,
- suchá kůže, porucha nehtů,
- krvácení do kloubu,
- pocit tíhy v nohách,
- selhání více orgánů, které může vést k úmrtí,
- otok tkáně způsobený nadbytkem tekutiny,
- kýla,
- pocit horka,
- nízká tělesná teplota,
- vaginální krvácení,
- abnormálně vysoké hladiny sloučenin obsahujících dusík v krvi.

**Není známo** (z dostupných údajů nelze určit):

- zarudnutí a otok dlaní nebo chodidel, což může vést k olupování kůže

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi 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 přípravek Apealea uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

**Neotevřená injekční lahvička:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Apealea se doporučuje použít **okamžitě po otevření**.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Apealea obsahuje

- Léčivou látkou je paclitaxelum. Jedna injekční lahvička obsahuje paclitaxelum 60 mg. Po přípravě obsahuje jeden ml roztoku paclitaxelum 1 mg (v micelární formě).
- Dalšími složkami jsou:
  - sodná sůl methylesteru kyseliny N-(trans-retinoyl)-L-cisteové
  - sodná sůl methylesteru kyseliny N-(13-cis-retinoyl)-L-cisteové
  - hydroxid sodný (k úpravě pH).Viz bod 2 „Přípravek Apealea obsahuje sodík“.

### Jak přípravek Apealea vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Apealea je dodáván ve formě zelenožlutého až žlutého prášku ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou a hliníkovým krytem.

Krabička obsahuje 1 skleněnou injekční lahvičku s práškem odpovídajícím 60 mg paclitaxelu.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Švédsko

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

### Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

---

### Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

#### Opatření při podání

Paclitaxel je cytostatický léčivý přípravek a podobně jako při manipulaci s jinými potenciálně toxickými sloučeninami je při nakládání s přípravkem Apealea je zapotřebí postupovat opatrně. Doporučuje se používat rukavice, ochranné brýle a ochranný oděv. Dostane-li se roztok do styku s kůží, je nutné kůži okamžitě důkladně omýt mýdlem a vodou. Dostane-li se do kontaktu se sliznicemi, je nutné sliznice důkladně opláchnout vodou. Přípravek Apealea má připravovat a podávat výhradně personál náležitě vyškolený v manipulaci s cytotoxickými látkami. Těhotné a kojící ženy nesmí s přípravkem Apealea manipulovat. Rekonstituovaný přípravek se nemá ředit.

#### Rekonstituce léčivého přípravku

Přípravek Apealea je dodáván ve formě sterilního prášku určeného k rekonstituci před použitím. Po rekonstituci obsahuje roztok 1 mg/ml paclitaxelu ve formě micelárních nanočástic. Rekonstituovaný infuzní roztok je čirý, zelenožlutý roztok.

V průběhu celého procesu přípravy chraňte přípravek před přímým a/nebo ostrým světlem. (Rekonstituovaný) přípravek vydrží pouze krátkodobou manipulaci bez ochrany před světlem.

Přípravek Apealea rekonstituuje pouze za použití jednoho z níže uvedených komerčně dostupných roztoků pro rekonstituci:

- infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%),
- Ringerův infuzní roztok s laktátem,

- Ringerův infuzní roztok s acetátem.

Hodnota pH Ringerova infuzního roztoku s laktátem nebo acetátem se musí nacházet v rozmezí od 5,0 do 7,5 a přípustné koncentrace iontů vápníku a hořčíku jsou uvedeny níže (tabulka 1).

**Tabulka 1. Přípustné koncentrace iontů vápníku a hořčíku v Ringerově roztoku s laktátem nebo acetátem vhodným k rekonstituci**

| Iont             | Rozmezí (mmol/l) |
|------------------|------------------|
| Ca <sup>2+</sup> | 1,0–3,5*         |
| Mg <sup>2+</sup> | 0,0–2,5*         |

\* Roztoky obsahující Ca<sup>2+</sup> i Mg<sup>2+</sup> mají mít celkovou (kombinovanou) koncentraci Ca<sup>2+</sup> a Mg<sup>2+</sup> v rozmezí od 1,0 do 3,5 mmol/l.

Přípravek Apealea je třeba rekonstituovat pouze za použití jednoho ze tří vhodných roztoků pro rekonstituci a v souladu s následujícími kroky:

1. Vyndejte požadovaný počet injekčních lahviček z chladničky. Prášek má být zelenožlutý až žlutý. V případě změny zbarvení (oranžové) injekční lahvičku zlikvidujte. K dosažení pokojové teploty nechte injekční lahvičky stát chráněné před světlem po dobu přibližně 15 až 20 minut při teplotě nepřesahující 25 °C.
2. Vzhledem k zápornému tlaku v injekční lahvičce je nutné tlak vyrovnat jehlou před aplikací roztoku k rekonstituci i v průběhu jeho aplikace. Pomocí sterilní injekční stříkačky vstříkněte 60 ml roztoku k rekonstituci do injekční lahvičky. Roztok je nutné vstříkovat po dobu přibližně jedné minuty směrem k vnitřní stěně injekční lahvičky a nikoli do prášku, protože by to vedlo k napěnění.
3. Lahvičkou ve vzpřímené poloze kružíte po dobu přibližně 20 sekund. Abyste omezili tvorbu pěny na minimum, injekční lahvičkou netřepějte.
4. Chraňte před světlem a nechte injekční lahvičku odstát po dobu tří až pěti minut.
5. Injekční lahvičkou ve vzpřímené poloze opět po dobu zhruba 20 sekund kružíte, a pak ji opatrně pětikrát převraťte. Neprotřepávejte.
6. Lahvičkou znovu kružíte, dokud se prášek zcela nerozpustí. Injekční lahvičku je rovněž možné umístit na třepačku a nechat fotovat po dobu až 20 minut, přičemž má být chráněna před světlem (orbitální třepání při 200–250 rpm). Kroky 3 až 6 nemají trvat déle než 30 minut.
7. Roztok má být čirý a zelenožlutý bez viditelných částic či sraženin. Pozorujete-li částice, sraženiny, změnu zbarvení (oranžové) nebo opalescenci, je nutné roztok zlikvidovat.
8. Vstříkněte potřebné množství rekonstituovaného přípravku Apealea do prázdného sterilního ethylvinylacetátového (EVA) vaku. Přesvědčte se, že roztok je čirý, a umístěte infuzní vak EVA do vaku chránícího před světlem.

#### **Doba použitelnosti po rekonstituci**

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C v Ringerově infuzním roztoku s laktátem a acetátem a po dobu 4 hodiny při teplotě 2 °C až 8 °C v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), pokud je přípravek chráněn před světlem. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření a rekonstituce nevyvolá riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

#### **Intravenózní podání**

Byla prokázána kompatibilita s infuzními sety vyrobenými z PVC bez DEHP (tj. polyvinylchlorid bez plastifikátoru di-(2-ethylhexyl)-ftalátu). Kompatibilita s infuzními sety obsahujícími DEHP však nebyla prokázána. Má se použít infuzní set obsahující 15µm polyamidový filtr tekutin. Je důležité propláchnout před podáním a po podání infuzní set a katetr/kanylu roztokem k rekonstituci, aby se zabránilo náhodnému podání do okolní tkáně a zajistilo se podání úplné dávky.

**Likvidace**

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

Přípravek již není registrován