

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apealea 60 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder 60 mg paclitaxel.

Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 1 mg paclitaxel (micellær).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Et hætteglas indeholder 3,77 mg (0,164 mmol) natrium. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning op til ca. 3,60 mg (0,157 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

Grøngult til gult pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Apealea i kombination med carboplatin er indiceret til behandling af voksne patienter med første recidiv af platinfølsom epitelial ovariecancer, primær peritonealcancer og tubacancer (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Apealea bør kun administreres under tilsyn af en erfaren onkolog på afdelinger med speciale i administration af cytotoxika. Det må ikke udskiftes med andre paclitaxel-formuleringer.

#### Dosering

Den anbefalede dosis Apealea er 250 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade (BSA) indgivet som en intravenøs infusion over 1 time efterfulgt af carboplatin hver 3. uge i seks serier. Den anbefalede dosis carboplatin er AUC = 5-6 mg/ml × min.

#### Dosisjustering og udskydelse af infusioner under behandlingen

Patienter, der oplever neutropeni (neutrofilantal < 1,5 × 10<sup>9</sup>/l), febril neutropeni eller trombocytopeni (trombocyttal < 100 × 10<sup>9</sup>/l) under behandlingen, bør have den næste behandlingsserie udskudt, indtil neutrofilantallet bedres til ≥ 1,5 × 10<sup>9</sup>/l og trombocyttallet til ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l. For Apealea bør dosisreduktioner med først 50 mg/m<sup>2</sup> og dernæst yderligere 25 mg/m<sup>2</sup> overvejes ved de efterfølgende serier (se tabel 1).

Ved febril neutropeni eller lavt trombocyttal (< 75 × 10<sup>9</sup>/l) bør carboplatin-dosen reduceres med 1 AUC-enhed i behandlingsserierne efter bedringen. For at sikre korrekt anvendelse af carboplatin bør den ordinerende læge også læse ordinationsoplysningerne for carboplatin.

Dosisreduktion og/eller udskydelse bør overvejes ved en eller flere klinisk signifikante bivirkninger, jf. tabel 1.

**Tabel 1. Udskydelse af behandling og dosisreduktion ved bivirkninger**

| Observation <sup>a</sup>                                                                                                    | Udskydelse af næste serie<br>Apealea/carboplatin       | Apealea-dosis i efterfølgende serier<br>(mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hæmatologisk toksicitet<sup>b</sup></b>                                                                                  |                                                        |                                                                                                                       |
| Neutrofilital < 1,5 × 10 <sup>9</sup> /l<br>eller<br>trombocytital < 100 × 10 <sup>9</sup> /l<br>eller<br>febril neutropeni | Indstil behandlingen<br>indtil bedring                 | Standarddosis: 250<br><br><u>Mulige dosisreduktioner:</u><br>Første dosisreduktion: 200<br>Anden dosisreduktion: 175  |
| <b>Nervesystemet</b>                                                                                                        |                                                        |                                                                                                                       |
| Perifer sensorisk neuropati af<br>grad ≥ 2<br>eller<br>motorisk neuropati af grad ≥ 2                                       | Indstil behandlingen<br>indtil bedring til <<br>grad 2 | <u>Dosisreduktion:</u><br>Første dosisreduktion: 200<br><br><u>Mulig dosisreduktion:</u><br>Anden dosisreduktion: 175 |
| <b>Alle andre bivirkninger</b>                                                                                              |                                                        |                                                                                                                       |
| Enhver toksicitet af grad 4                                                                                                 | Seponér behandlingen                                   |                                                                                                                       |
| Enhver toksicitet af grad 3,<br>bortset fra kvalme, opkastning<br>og diarré                                                 | Indstil behandlingen<br>indtil bedring til<br>grad ≤ 1 | <u>Mulige dosisreduktioner:</u><br>Første dosisreduktion: 200<br>Anden dosisreduktion: 175                            |

<sup>a</sup> Bivirkningernes grad defineres iht. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

<sup>b</sup> Carboplatin-dosen bør reduceres med 1 AUC-enhed i behandlingsserierne efter forekomst af febril neutropeni eller lavt trombocytital (< 75 × 10<sup>9</sup>/l).

#### Særlige populationer

##### *Nedsat leverfunktion*

Patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin > 1 - ≤ 1,5 × den øvre normalgrænse (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) ≤ 10 × ULN) kan behandles med samme doser som patienter med normal leverfunktion.

For patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (total bilirubin > 1,5 - ≤ 5 × ULN og ASAT ≤ 10 × ULN) anbefales en dosisreduktion på 20 %. Den reducerede dosis kan øges til dosen for patienter med normal leverfunktion, hvis patienten tåler behandlingen i mindst to serier (se pkt. 4.4 og 5.2).

For patienter med total bilirubin > 5 × ULN eller ASAT > 10 × ULN foreligger der ikke tilstrækkelige data til at kunne fastsætte en anbefalet dosering (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) på hhv. 89-60 ml/min og 59-30 ml/min) kan behandles med Apealea uden ændring af dosis. Patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) bør ikke behandles med paclitaxel (se pkt. 5.2).

##### *Ældre*

Hos patienter i alderen 65 år og derover anbefales ikke andre doseringsreduktioner end de ovenfor skitserede.

Ud af de 391 patienter med ovariecancer, der fik Apealea i kombination med carboplatin i det randomiserede studie, var 13 % i alderen 65-74 år. Hos dette begrænsede antal patienter sås anoreksi, træthed, myalgi, artralgi, perifer sensorisk neuropati og diarré hyppigere end hos patienter under 65 år. Der foreligger kun begrænsede data om anvendelse hos patienter i alderen  $\geq 75$  år (2 % af patienterne i studiet).

#### *Ikke-kaukasiske patienter*

Der foreligger kun begrænsede data om anvendelse af Apealea hos ikke-kaukasiske patienter, og dataene er utilstrækkelige til at kunne anbefale eventuel yderligere dosisjustering (se pkt. 4.4). Hvis der observeres neuropati, følges anbefalingerne vedrørende dosisreduktion i tabel 1.

#### *Pædiatrisk population*

Anvendelse af paclitaxel er ikke relevant hos den pædiatriske population til indikationerne epitelial ovariecancer, primær peritonealcancer og tubacancer. Apealeas sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0-17 år er endnu ikke klarlagt.

### Administration

Apealea er til intravenøs anvendelse.

Efter rekonstitution af pulveret er infusionsvæsken en klar, grøngul opløsning. Opløsningen bør administreres ved intravenøs infusion over ca. 1 time (120-140 dråber/min). Der skal benyttes administrationssæt med et 15  $\mu$ m-væskefilter af polyamid. Det er vigtigt at skylle infusionssættet og kateteret/kanylen før og efter administration ved brug af rekonstitutionsvæsken for at undgå utilsigtet indgift i det omgivende væv og for at sikre, at hele dosen indgives.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Svær overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

Amning (se pkt. 4.6).

Neutrofiltal ved baseline  $< 1,5 \times 10^9/l$ .

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Hæmatologi

Paclitaxel forårsager myelosuppression (fortrinsvis neutropeni). Neutropeni er en dosisafhængig og dosisbegrænsende bivirkning. Derfor bør der hyppigt udføres komplet blodtælling under behandling med Apealea. I det pivotale studie fik ca. en tredjedel af patienterne granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) til behandling af neutropeni, og klinikerne bør overveje, om patienterne i de enkelte tilfælde kan have gavn af G-CSF. Patienterne bør ikke behandles med de efterfølgende serier, før neutrofiltallet er bedret til  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og trombocytallet til  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Patienter med lavt neutrofiltal skal gøres opmærksomme på den øgede risiko for infektioner. Risikoen for myelosuppression er øget på grund af kombinationen med carboplatin. Dosisanbefalingerne for Apealea og carboplatin ved myelosuppression bør følges (se pkt. 4.2).

#### Neuropati

Perifer sensorisk neuropati og perifer neuropati er meget almindelige bivirkninger. Ved sensorisk eller motorisk neuropati af CTCAE-grad  $\geq 2$  indstilles behandlingen indtil bedring til  $< \text{grad } 2$ , hvorefter dosis reduceres i alle efterfølgende serier (se pkt. 4.2).

### Nedsat leverfunktion

Apealea er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, men disse patienter kan have øget risiko for toksicitet, navnlig som følge af myelosuppression. Administration hos patienter med nedsat leverfunktion defineret som total bilirubin  $> 1-5 \times \text{ULN}$  og ASAT  $\leq 10 \times \text{ULN}$  (se pkt. 4.2) bør derfor ske med forsigtighed, og disse patienter bør overvåges tæt for forværring af leverinsufficiens og myelosuppression. Patienter med total bilirubin  $> 5 \times \text{ULN}$  eller ASAT  $> 10 \times \text{ULN}$  bør ikke behandles med paclitaxel.

### Gastrointestinale symptomer

Gastrointestinale symptomer er meget almindelige bivirkninger. Hvis patienterne oplever kvalme, opkastning eller diarré efter administration af Apealea, kan de behandles med antiemetika og/eller midler mod diarré. Præmedicinering kan overvejes hos patienter, der tidligere har oplevet gastrointestinale symptomer ved behandling med cytotoxika.

### Infusionsrelaterede reaktioner

Lokale reaktioner på infusionsstedet er en meget almindelig bivirkning under infusion af Apealea. De observerede reaktioner på infusionsstedet omfatter smerte, flebitis, misfarvning, rødme, ødem og udslæt. Disse reaktioner ses hyppigst ved den første infusion og kan afhjælpes ved at sænke infusionshastigheden. Hos patienter, der oplever svære smerter og andre reaktioner under infusion af Apealea, anbefales det at overveje anvendelse af et centralt venekateter. Der bør udvises omhu for at undgå utilsigtet indgift i det omgivende væv under intravenøs administration. Hvis der ses tegn på ekstravasal injektion, skal der gribes ind med det samme: Stands infusionen, aspirér væske fra kateteret/kanylen, inden kanylen trækkes ud, infunder en steril saltvandsopløsning eller en Ringers laktat- eller acetatopløsning ind i det berørte område, og overvåg dette tæt. For at undgå utilsigtet indgift i det omgivende væv og sikre intravenøs indgivelse af den komplette dosis skal infusionssættet og kateteret/kanylen skylles både før og efter administration.

### Overfølsomhed

De fleste overfølsomhedsreaktioner ved anvendelse af Apealea er lette til moderate og viser sig typisk som symptomer i huden og det subkutane væv og som almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet, men der er også rapporteret om alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktisk shock. Lettere symptomer som flushing eller hudreaktioner kræver ikke afbrydelse af behandlingen. Moderate tilfælde kan kræve præmedicinering med kortikosteroider, antihistaminer og/eller  $\text{H}_2$ -antagonister i forbindelse med de efterfølgende behandlingsserier. Svære reaktioner, såsom behandlingskrævende hypotension, bronkodilatator-krævende dyspnø, angioødem eller generaliseret urticaria, nødvendiggør øjeblikkelig seponering af paclitaxel og iværksættelse af symptombehandling. Patienter, der oplever svære reaktioner, bør ikke eksponeres for paclitaxel igen. Patienterne bør observeres tæt under behandlingen, navnlig patienter, der tidligere har haft overfølsomhedsreaktioner over for en taxan-formulering.

Den faktiske incidens, sværhedsgrad og tid til debut af overfølsomhedsreaktioner, der skyldes Apealea, kunne som følge af kombinationsbehandlingen med carboplatin ikke fastsættes under den kliniske udvikling. Forsinkede reaktioner relateret til paclitaxel under eller efter infusion af carboplatin kan ikke udelukkes.

### Alopeci

Alopeci er en meget almindelig bivirkning og ses tidligt i behandlingen. Det kan få stor indflydelse på patientens selvbillede og livskvalitet, og patienterne skal underrettes om sandsynligheden for denne bivirkning og om, hvad de kan gøre for at lindre den, f.eks. anvende kølehætter. I studierne af Apealea rapporterede 45 % af patienterne om alopeci under behandlingen.

## Kardiotoksicitet

Der er set hjertesvigt hos nogle Apealea-behandlede patienter. I nogle af tilfældene havde patienterne tidligere været eksponeret for kardiotoksiske lægemidler, f.eks. doxorubicin, eller havde underliggende hjerteproblemer. Lægerne bør overvåge disse patienter meget omhyggeligt for hjertehændelser.

## Patienter i alderen 65 år og derover

Der var ingen markant forskel i overordnet tolerabilitet mellem gruppen af 65-74-årige og yngre patienter. Der foreligger kun begrænsede data om anvendelse hos patienter i alderen  $\geq 75$  år. På den baggrund bør ældre patienter overvåges omhyggeligt, også under hensyn til deres potentielle skrøbelighed og komorbiditeter.

## Etnisk oprindelse

Der foreligger kun begrænsede data om anvendelse af Apealea hos ikke-kaukasiske patienter. Studier med brystcancerpatienter, der blev behandlet med paclitaxel-holdige regimer, peger imidlertid på en mulig øget risiko for neuropati hos ikke-kaukasiske patienter (se pkt. 4.2).

## Hjælpestoffer

Efter rekonstitution indeholder dette lægemiddel op til ca. 1,6 g natrium pr. dosis (0,9 g/m<sup>2</sup> legemsoverflade, 3,6 mg pr. ml), svarende til 80 % af den af WHO anbefalede daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke gennemført studier til vurdering af interaktioner mellem Apealea og andre lægemidler.

Metaboliseringen af paclitaxel katalyseres delvist af cytokrom P450-isoenzymerne CYP2C8 og CYP3A4 (se pkt. 5.2). Derfor bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af paclitaxel og lægemidler, der er kendte hæmmere af enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. ketoconazol og andre imidazol-svampemidler, erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidin, ritonavir, saquinavir, indinavir og nelfinavir), da toksiciteten ved paclitaxel kan øges på grund af større paclitaxel-eksponering. Samtidig administration af paclitaxel og lægemidler, der er kendte inducere af enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin, efavirenz, nevirapin), anbefales ikke, da effekten af paclitaxel kan svækkes på grund af lavere paclitaxel-eksponering.

Apealea indeholder en blanding af to retinoinsyre-derivater som hjælpestoffer. *In vitro*-studier med humane mikrosomer har vist, at disse derivater har hæmmende aktivitet på CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og i mindre omfang CYP2D6. Da der ikke er gennemført *in vivo*-studier til vurdering af hæmningen af CYP2B6 og CYP2C9, bør samtidig anvendelse af Apealea og stoffer, der primært metaboliseres af disse CYP-enzymers, ske med forsigtighed.

Apealea er indiceret til brug i kombination med carboplatin (se pkt. 4.1). Apealea bør administreres først, og derefter carboplatin. Ud fra litteratordata forventes ingen klinisk relevant farmakokinetisk interaktion mellem paclitaxel og carboplatin.

Der er observeret klinisk relevant farmakokinetisk interaktion mellem paclitaxel og cisplatin. Når paclitaxel gives før cisplatin, er sikkerhedsprofilen ved solvensbaseret paclitaxel konsistent med sikkerhedsprofilen ved enkeltstofanvendelse. Når solvensbaseret paclitaxel blev givet efter cisplatin, udviste patienterne sværere myelosuppression og et fald i paclitaxel-clearance på ca. 20 %. En tilsvarende effekt kan forventes for Apealea (paclitaxel (micellær)). Patienter, der behandles med paclitaxel og cisplatin, kan have øget risiko for nyresvigt, sammenholdt med cisplatin alene ved gynækologiske kræftsygdomme.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Fertile kvinder/prævention

Kvinder, der kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i 6 måneder efter endt behandling.

### Graviditet

Der foreligger kun meget begrænsede data fra anvendelse af paclitaxel hos gravide kvinder. Paclitaxel formodes at medføre alvorlige misdannelser, hvis det anvendes under graviditet. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Paclitaxel bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver denne behandling.

### Amning

Paclitaxel udskilles i human mælk. På grund af potentielt alvorlige bivirkninger hos børn, som ammes, er Apealea kontraindiceret i ammeperioden. Patienten må ikke amme, så længe behandlingen varer.

### Fertilitet

Studier af dyr, der har fået paclitaxel, har vist nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Apealea påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Apealea kan have bivirkninger som træthed (meget almindelig bivirkning) og svimmelhed (almindelig bivirkning), som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de føler sig trætte eller svimle.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige klinisk signifikante bivirkninger, der er forbundet med anvendelse af Apealea, er neutropeni, gastrointestinale forstyrrelser, perifer neuropati, artralgi/myalgi og reaktioner på infusionsstedet. Ca. 86 % af patienterne oplevede bivirkninger.

### Oversigt over bivirkninger

Hyppigheden af de bivirkninger, der er anført i tabel 2, defineres som følger:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

Tabel 2 viser de bivirkninger, der er forbundet med indgift af Apealea i kombination med carboplatin i et klinisk studie (N = 391) og bivirkninger fra erfaring efter markedsføring. Sidstnævnte kan tilskrives paclitaxel uanset behandlingsregimet.

Tabel 2: Oversigt over bivirkninger

| Systemorganklasse                                                            | Hyppighed                                                                 | Foretrukken term                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>                                    | <i>Ikke almindelig:</i>                                                   | Sepsis, absces, lungebetændelse, influenza, viral luftvejsinfektion, herpes simplex, cellulitis på infusionsstedet, tonsillitis, urinvejsinfektion, hudinfektion, cystitis                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</b> | <i>Ikke almindelig:</i>                                                   | Metastasesmerter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Blod og lymfesystem</b>                                                   | <i>Meget almindelig:</i><br><i>Almindelig:</i><br><i>Ikke almindelig:</i> | Neutropeni <sup>a</sup><br>Febril neutropeni <sup>a</sup> , leukopeni <sup>a</sup> , trombocytopeni <sup>a</sup> , granulocytopeni, anæmi <sup>a</sup><br>Dissemineret intravaskulær koagulation <sup>a</sup> , pancytopeni, hæmatotoksicitet, koagulopati                                                                                                                                                                                            |
| <b>Immunsystemet</b>                                                         | <i>Almindelig:</i><br><i>Ikke almindelig:</i>                             | Overfølsomhed<br>Anafylaktisk shock, lægemiddelloverfølsomhed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Metabolisme og ernæring</b>                                               | <i>Meget almindelig:</i><br><i>Ikke almindelig:</i>                       | Anoreksi<br>Hyponatriæmi, hypokaliæmi, hypomagnesiæmi, dehydrering, nedsat appetit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Psykiske forstyrrelser</b>                                                | <i>Ikke almindelig:</i>                                                   | Depression, søvnløshed, angst                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Nervesystemet</b>                                                         | <i>Meget almindelig:</i><br><i>Almindelig:</i><br><i>Ikke almindelig:</i> | Perifer sensorisk neuropati <sup>a,b</sup> , perifer neuropati <sup>a,b</sup><br>Hypoæstesi, svimmelhed, paræstesi, perifer motorisk neuropati, dysgeusi, hovedpine<br>Status epilepticus, koma, cerebrovaskulær hændelse, perifer sensomotorisk neuropati, letargi, hypotoni, neurotoksicitet, polyneuropati, polyneuropati ved malign sygdom, brændende fornemmelse, somnolens, kognitiv forstyrrelse, facialisparesse, encefalopati, hydrocephalus |
| <b>Øjne</b>                                                                  | <i>Ikke almindelig:</i>                                                   | Sløret syn, øjenirritation, ubehag i øjnene, øget tåreflåd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Øre og labyrint</b>                                                       | <i>Ikke almindelig:</i>                                                   | Vertigo, døvhed, forstyrrelse i det indre øre, tinnitus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Hjerte</b>                                                                | <i>Almindelig:</i><br><i>Ikke almindelig:</i>                             | Angina pectoris, takykardi<br>Hjertestop, kronisk hjeriteinsufficiens, cyanose, atrieflimren, sinustakykardi, palpitationer, sinusbradykardi                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Vaskulære sygdomme</b>                                                    | <i>Almindelig:</i>                                                        | Hypotension, flushing, flebitis, venesmerter, hyperæmi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



| Systemorganklasse                        | Hyppighed                                                                                       | Foretrukken term                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | <i>Ikke almindelig:</i>                                                                         | Kredsløbskollaps, venetrombose, vaskulitis, trombose, hypertension, dyb venetrombose, lymfødem, superficiel flebitis, tromboflebitis, svingende blodtryk, hæmoragi, angiopati, hedeture, bleghed                                                                                                                                                                   |
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>   | <i>Almindelig:</i><br><i>Ikke almindelig:</i>                                                   | Dyspnø, tilstoppet næse<br>Respirationsinsufficiens, næseblod, hoste, næseflåd, orofaryngeale smerter, forstyrrelser i svælget, asfyksi, bronkospasme, dysfoni, allergisk rhinitis, allergisk hoste, orofaryngealt ubehag                                                                                                                                          |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>                 | <i>Meget almindelig:</i><br><i>Almindelig:</i><br><i>Ikke almindelig:</i>                       | Diarré <sup>a</sup> , kvalme <sup>a</sup> , opkastning <sup>a</sup><br>Mavesmerter, forstoppelse, smerter i øvre mave-region, flatulens, mundtørhed, stomatitis<br>Oppustethed, gastritis, ubehag i maven, smerter i nedre mave-region, dyspepsi, fækalom, forstyrret tarmfunktion, tandkødsblødning, hæmatokeksi, oral paræstesi                                  |
| <b>Lever og galdeveje</b>                | <i>Ikke almindelig:</i>                                                                         | Hepatitis, leversygdom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Hud og subkutane væv</b>              | <i>Meget almindelig:</i><br><i>Almindelig:</i><br><i>Ikke almindelig:</i><br><i>Ikke kendt:</i> | Alopeci <sup>a</sup><br>Erytem, udslæt, pruritus, urticaria<br>Angioødem, generaliseret udslæt, misfarvning af huden, hyperhidrose, papuløst udslæt, bulløs dermatitis, hævelse i ansigtet, pigmentforstyrrelse, tør hud, koldsved, livedo reticularis, negleproblemer, allergisk pruritus, hudforstyrrelse<br>Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom <sup>c</sup> |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b> | <i>Meget almindelig:</i><br><i>Almindelig:</i><br><i>Ikke almindelig:</i>                       | Artralgi <sup>a</sup> , myalgi <sup>a</sup><br>Rygsmarter, knoglesmerter, muskuloskeletale smerter, muskelsvaghed, smerter i ekstremiteterne<br>Hæmartrose, muskuloskeletalt ubehag, tyngdefølelse                                                                                                                                                                 |
| <b>Nyrer og urinveje</b>                 | <i>Ikke almindelig:</i>                                                                         | Azotæmi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Det reproduktive system og mammae</b> | <i>Ikke almindelig:</i>                                                                         | Vaginalblødning, bækkenmerter, brystmerter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Systemorganklasse                                              | Hyppighed                | Foretrukken term                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> | <i>Meget almindelig:</i> | Asteni <sup>a</sup> , træthed <sup>a</sup> , reaktioner på infusionsstedet <sup>a,d</sup>                                                                                                                                                                    |
|                                                                | <i>Almindelig:</i>       | Perifert ødem, smerter, pyreksi, ubehag i brystet, hypertermi, ansigtsødem                                                                                                                                                                                   |
|                                                                | <i>Ikke almindelig:</i>  | Død, multiorgansvigt, ødem, smerter på administrationsstedet, hæmorigi ved kateteret, ødem ved kateteret, lokal hævelse, generaliseret ødem, brok, brystsmerter, influenza-lignende symptomer, lokaliseret ødem, hypotermi, kulderystelser, varmekøbsfølelse |
| <b>Undersøgelser</b>                                           | <i>Ikke almindelig:</i>  | Øget alaninaminotransferase                                                                                                                                                                                                                                  |

<sup>a</sup> Se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger".

<sup>b</sup> Kan vare ved udover 6 måneder efter seponering af paclitaxel.<sup>c</sup>

<sup>c</sup> Som rapporteret i overvågningen af paclitaxel efter markedsføring.

<sup>d</sup> Omfatter følgende foretrukne termer: Smerter på infusionsstedet, flebitis på infusionsstedet, reaktion på infusionsstedet, misfarvning på infusionsstedet, erytem på infusionsstedet, ekstravasation på infusionsstedet, inflammation på infusionsstedet, ødem på infusionsstedet, paræstesi på infusionsstedet, irritation på infusionsstedet og udslæt på infusionsstedet.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I det pivotale kliniske studie blev patienterne enten behandlet med Apealea (paclitaxel (micellær)) i en dosis på 250 mg/m<sup>2</sup> i kombination med carboplatin eller med solvensbaseret paclitaxel i en dosis på 175 mg/m<sup>2</sup> i kombination med carboplatin (N = 391 i begge grupper). Samlet set var der højere forekomst af alvorlige bivirkninger ved brug af paclitaxel (micellær) (41 %) end ved brug af solvensbaseret paclitaxel (27 %). I begge grupper var størstedelen af de alvorlige bivirkninger hæmatologiske toksiciteter. Der var ingen forskelle i ECOG-performancescoren (Eastern Cooperative Oncology Group-scoren) mellem de to grupper på noget tidspunkt under eller efter behandling (hovedsageligt score 0 og score 1).

#### Blod og lymfesystem

Næsten alle de patienter, der blev behandlet med Apealea, oplevede neutropeni af en eller anden grad. Hos 79 % af patienterne var der tale om grad 3 eller 4. Neutropeni som alvorlig bivirkning sås hos 29 % af patienterne, og febril neutropeni sås hos 3 % af patienterne. Neutropeni bedredes til  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  før den efterfølgende behandlingsserie. Næsten alle patienterne oplevede anæmi, nedsat trombocytal og nedsat antal hvide blodlegemer (alle grader) i behandlingsperioden (hhv. 98 %, 93 % og 98 %). Anæmi som alvorlig bivirkning sås hos 5 % af patienterne, trombocytopeni og leukopeni hos hhv. 3 og 6 % af patienterne.

Der var flere patienter i den gruppe, der fik paclitaxel (micellær), som oplevede hæmatologiske toksiciteter af grad 3 og 4, end i den gruppe, der fik solvensbaseret paclitaxel. Neutropeni sås hos hhv. 79 % og 66 %, leukopeni hos hhv. 53 % og 34 %, trombocytopeni hos hhv. 18 % og 10 % og anæmi hos hhv. 24 % og 14 % af patienterne i de behandlingsgrupper, der fik enten paclitaxel (micellær) eller solvensbaseret paclitaxel.

Der er rapporteret om dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), ofte i forbindelse med sepsis eller multiorgansvigt.

#### Mave-tarm-kanalen

Kvalme (38 %), opkastning (22 %) og diarré (15 %) var blandt de hyppigst indberettede bivirkninger i studiet.

### Nervesystemet

Der blev rapporteret om perifere neuropatier (herunder de foretrukne termer perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorimotorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, polyneuropati og polyneuropati ved malign sygdom) hos 29 % af patienterne, og der var hovedsageligt (98 %) tale om lette til moderate tilfælde (CTCAE-grad  $\leq 2$ ). Den gennemsnitlige tid til debut var 53 dage fra første dosis. Perifer sensorisk neuropati var den bivirkning, der forekom hyppigst (blev rapporteret hos 16 % af patienterne). Der blev rapporteret om andre relaterede reaktioner hos 10 % af patienterne, og disse var hovedsageligt (98 %) lette til moderate (CTCAE-grad  $\leq 2$ ). Paræstesi og hypoæstesi var de hyppigste. I løbet af det pivotale studie bedredes 46 % af de perifere neuropatier samt størstedelen (78 %) af de relaterede reaktioner. Eventuel dosisafhængighed, hvad angår hyppighed og sværhedsgrad af neurotoksicitet, er ikke undersøgt for Apealea, men der er set dosisafhængighed for andre paclitaxel-formuleringer i andre indikationer. Endvidere er det blevet påvist, at perifere neuropatier kan vare ved udover 6 måneder efter seponering af paclitaxel.

### Overfølsomhedsreaktioner

De fleste overfølsomhedsreaktioner relateret til Apealea var lette til moderate (se pkt. 4.4). Hyppigheden af paclitaxel-relaterede overfølsomhedsreaktioner var næsten den samme i de to grupper (5 % af patienterne fik paclitaxel (micellær), og 7 % af patienterne fik solvensbaseret paclitaxel), mens hyppigheden af carboplatin-relaterede overfølsomhedsreaktioner var størst i den gruppe, der fik paclitaxel (micellær) (12 % vs. 7 %). Da der er tale om en kombinationsbehandling, kan det ikke fastslås, om dette fund kan tilskrives Apealea eller andre faktorer, og forsinkede reaktioner relateret til paclitaxel kan ikke udelukkes.

### Hud og subkutane væv

Alopeci sås hos 45 % af patienterne og havde en pludselig debut. Kraftigt hårtab ( $\geq 50$  %) forventes hos størstedelen af de patienter, der oplever alopeci.

### Knogler, led, muskler og bindevæv

Artralgi sås hos 19 % af patienterne og myalgi hos 10 %.

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Asteni og træthed var meget almindelige bivirkninger og sås hos hhv. 23 % og 11 % af patienterne. Reaktioner på infusionsstedet, f.eks. smerter, flebitis og erytem, sås hos 12 % af patienterne (se pkt. 4.4).

Der var flere rapporter om smerter på infusionsstedet i den gruppe, der fik paclitaxel (micellær), end i den gruppe, der fik solvensbaseret paclitaxel (hhv. 8 % og 1 %).

### Yderligere erfaringer fra kliniske studier

Apealea er givet som enkeltstofbehandling til i alt 132 patienter i doser, der varierede mellem 90 mg/m<sup>2</sup> i et 3-ugers regime og ugentlige doser på 250 mg/m<sup>2</sup> til forskellige indikationer. Ifølge kombinerede data fra studier med enkeltstofbehandling sås følgende meget almindelige bivirkninger og bivirkninger af særlig interesse: neutropeni (45 %), træthed (37 %), leukopeni (33 %), alopeci (30 %), kvalme (27 %), reaktion på infusionsstedet<sup>a</sup> (23 %), perifer sensorisk neuropati (20 %), diarré (17 %), asteni (15 %), pyreksi (12 %), forstoppelse (12 %), artralgi (12 %), paræstesi (11 %), smerter (11 %), opkastning (9 %), myalgi (9 %), perifer motorisk neuropati (5 %), neuropati (5 %), perifer neuropati (5 %), trombocytopeni (4 %), febril neutropeni (2 %), sepsis (2 %), takykardi (2 %), flebitis (2 %), trombose (2 %).

<sup>a</sup> Omfatter følgende foretrukne termer: flebitis på infusionsstedet, smerter på infusionsstedet, reaktion på injektionsstedet, inflammation ved injektionsstedet, erytem på infusionsstedet, ekstrasavation ved injektionsstedet, reaktion på infusionsstedet, ødem ved injektionsstedet.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen kendt antidot ved overdosering af paclitaxel. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges tæt. Behandling skal rettes mod de væsentligste forventede toksiciteter, dvs. kvalme, opkastning, diarré, myelosuppression, perifer sensorisk neuropati og perifer neuropati.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, taxaner, ATC-kode: L01CD01

#### Virkningsmekanisme

Paclitaxel er et antimikrotubulus-stof, der fremmer samling af mikrotubuli fra tubulin-dimerer og stabiliserer mikrotubuli ved at forhindre depolymerisering. Stabilisering resulterer i hæmning af den normale dynamiske reorganisering af mikrotubulus-netværket, der er afgørende for den vitale interfase og de mitotiske cellefunktioner. Desuden inducerer paclitaxel dannelse af mikrotubulusbundter gennem hele cellecyklussen og inducerer dannelse af mikrotubulus-asters under mitosen.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Et åbent, randomiseret, multicenterstudie blev udført hos 789 kvinder med recidiv af epitelial ovariecancer, primær peritonealcancer og tubacancer for at sammenligne Apealea (paclitaxel (micellær)) i kombination med carboplatin med solvensbaseret paclitaxel i kombination med carboplatin. Patienterne blev behandlet hver 3. uge i seks behandlingsserier, der enten bestod af Apealea 250 mg/m<sup>2</sup> givet som en 1-times intravenøs infusion (N = 391) eller af solvensbaseret paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> givet som en 3-timers infusion (N = 391). Paclitaxel-infusionen blev efterfulgt af carboplatin efter et interval på 30 minutter i begge behandlingsgrupper.

Patienterne blev stratificeret baseret på recidiv (første eller andet) og CA125-værdier. Andelen af patienter, der blev behandlet efter første recidiv, og andelen af patienter, der blev behandlet efter andet recidiv, var da lige stor i de to behandlingsgrupper (76 % blev behandlet efter første recidiv og 24 % efter andet recidiv). Patienter, der havde eksisterende neuropati af grad  $\geq 2$  eller alvorlige medicinske risikofaktorer for et eller flere af de større organsystemer, måtte ikke deltage i studiet. Gennemsnitsalderen var 56 år i begge behandlingsgrupper (interval 26-81). De fleste af de patienter, der var inkluderet i studiet, havde en ECOG-performancescore på 0 eller 1 ( $\geq 96$  %), og andelen var lige stor mellem behandlingsgrupperne. Kun få patienter havde en ECOG-performancescore på 2.

I det kliniske studie var andelen af patienter, der fik seks behandlingsserier, 81 % i den gruppe, der fik paclitaxel (micellær), og 87 % i den gruppe, der fik solvensbaseret paclitaxel. Det tilsvarende mediane antal serier (min.;maks.) for de to grupper var hhv. 6 (1;12) og 6 (1;9).

Patienterne fik præmedicinering forud for infusionen af solvensbaseret paclitaxel, paclitaxel (micellær) og carboplatin, som det fremgår af tabel 3 nedenfor. Præmedicinering var ikke påkrævet forud for infusion af paclitaxel (micellær).

**Tabel 3. Andelen af patienter, der fik præmedicinering inden infusion af paclitaxel eller carboplatin eller samlet set (sikkerhedspopulation)**

| Type præmedicinering                  | Apealea<br>(N = 391) |            |             | Paclitaxel (solvensbaseret)<br>(N = 391) |            |             |
|---------------------------------------|----------------------|------------|-------------|------------------------------------------|------------|-------------|
|                                       | Samlet set           | Paclitaxel | Carboplatin | Samlet set                               | Paclitaxel | Carboplatin |
| Kortikosteroider                      | 43 %                 | 6 %        | 39 %        | 99 %                                     | 97 %       | 15 %        |
| Antihistaminer                        | 19 %                 | 4 %        | 16 %        | 85 %                                     | 85 %       | 9 %         |
| H <sub>2</sub> -antagonister          | 5 %                  | 2 %        | 2 %         | 90 %                                     | 90 %       | 1 %         |
| Antiemetika og kvalmestillende midler | 87 %                 | 8 %        | 81 %        | 92 %                                     | 88 %       | 63 %        |

35 % af patienterne i studiet i gruppen med paclitaxel (micellær), og 30 % af patienterne i gruppen med solvensbaseret paclitaxel fik G-CSF til behandling af neutropeni. Det mediane antal serier med paclitaxel-/carboplatinbehandling for patienter, som fik G-CSF, var 6 i begge grupper. Det mediane antal serier med administration af G-CSF var 3 (1;6) i begge grupper, og gennemsnitsværdien var 3.1 i begge grupper.

De vigtigste effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS). PFS som det primære endepunkt blev evalueret ved blindet vurdering af CT-scanninger iht. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) 1.0.

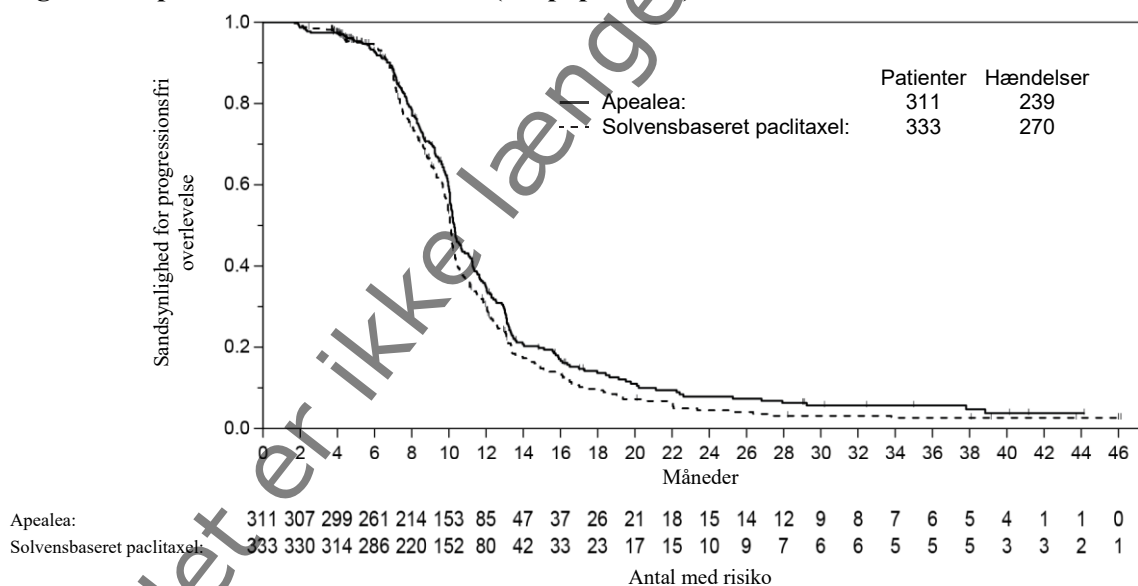
Der var ingen statistisk signifikant forskel i PFS eller OS mellem de to behandlingsgrupper. Der blev udført en noninferioritetsanalyse for PFS hos pr. protokol-populationen (PP-populationen) med en præspecificeret noninferioritetsmargin. Noninferioritetskriteriet blev opfyldt for PFS, idet den øvre grænse for det ensidede 97,5 %-konfidensinterval (KI) for den tilknyttede hazard ratio var under 1,2. Noninferioritetskriteriet blev opfyldt for OS hos PP-populationen, idet den øvre grænse for det ensidede 97,5 %-KI for den tilknyttede hazard ratio var under 1,185 (tabel 4; figur 1 og 2). I intent-to-treat-populationen (ITT-populationen) (n = 789) var hazard ratioerne for PFS og OS hhv. 0,85 (95 %-KI: 0,72-1,00) og 1,02 (95 %-KI: 0,85-1,22). Der blev således også vist noninferioritet hos ITT-populationen for PFS, men ikke for OS. På analysetidspunktet for OS-dataene var der indtruffet dødsfald hos 56 % af de patienter, der blev behandlet med paclitaxel (micellær), sammenholdt med 60 % i den gruppe, der blev behandlet med solvensbaseret paclitaxel (ITT-populationen).

**Tabel 4. Non-inferioritetsanalyser for PFS og OS i et randomiseret studie hos patienter med recidiv af epitelial ovariecancer, primær peritonealcancer og tubacancer (PP-population)<sup>a</sup>**

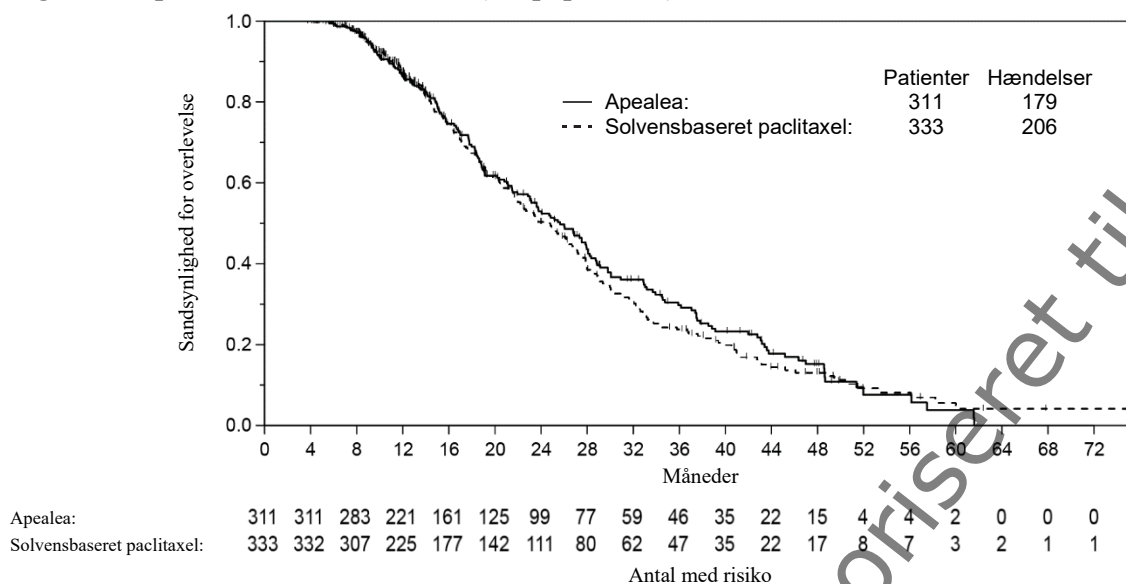
|                                                                       | Apealea<br>Q3W 250 mg/m <sup>2</sup> +<br>carboplatin<br>(N = 311) | Solvensbaseret paclitaxel<br>Q3W 175 mg/m <sup>2</sup> +<br>carboplatin<br>(N = 333) |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Progressionsfri overlevelse (uafhængig gennemgang)                    |                                                                    |                                                                                      |
| Død eller progression, n (%)                                          | 239 (77 %)                                                         | 270 (81 %)                                                                           |
| Median tid til død eller<br>sygdomsprogression [måneder]<br>(95 %-KI) | 10,3 (10,1-10,7)                                                   | 10,1 (9,9-10,2)                                                                      |
| Hazard ratio (95 %-KI)                                                | 0,86 (0,72-1,03)                                                   |                                                                                      |
| Samlet overlevelse                                                    |                                                                    |                                                                                      |
| Antal dødsfald, n (%)                                                 | 179 (58 %)                                                         | 206 (62 %)                                                                           |
| Median tid til død [måneder]<br>(95 %-KI)                             | 25,7 (22,9–28,1)                                                   | 24,8 (21,7–27,1)                                                                     |
| Hazard ratio (95 %-KI)                                                | 0,95 (0,78-1,16)                                                   |                                                                                      |

<sup>a</sup> Primær population i noninferioritetsanalyse blev foruddefineret som PP-populationen

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS (PP-population)**



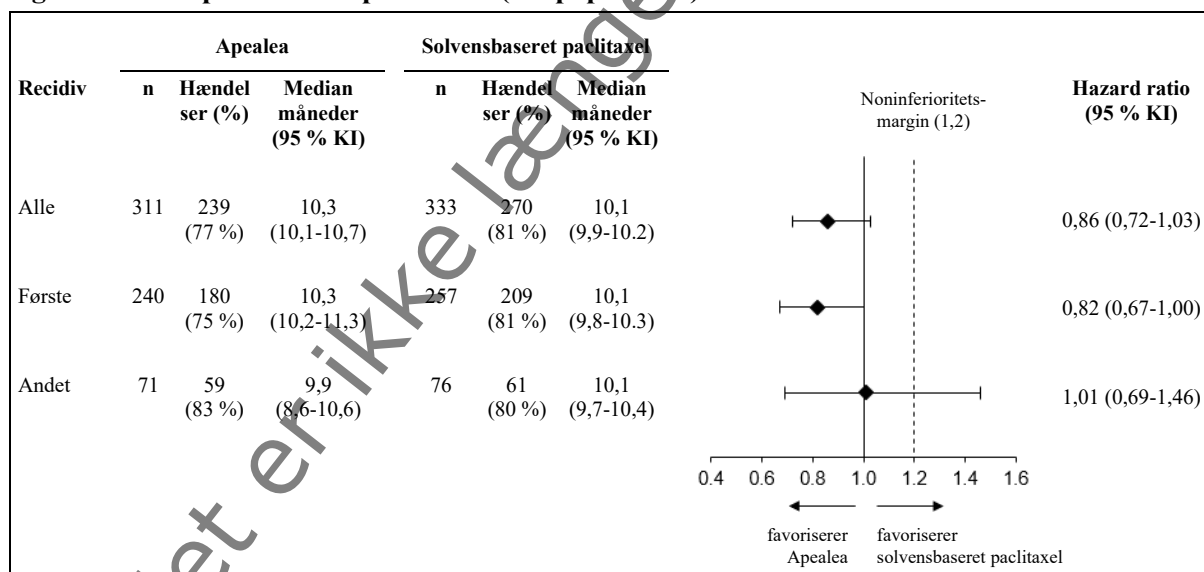
**Figur 2. Kaplan-Meier-kurve for OS (PP-population)**



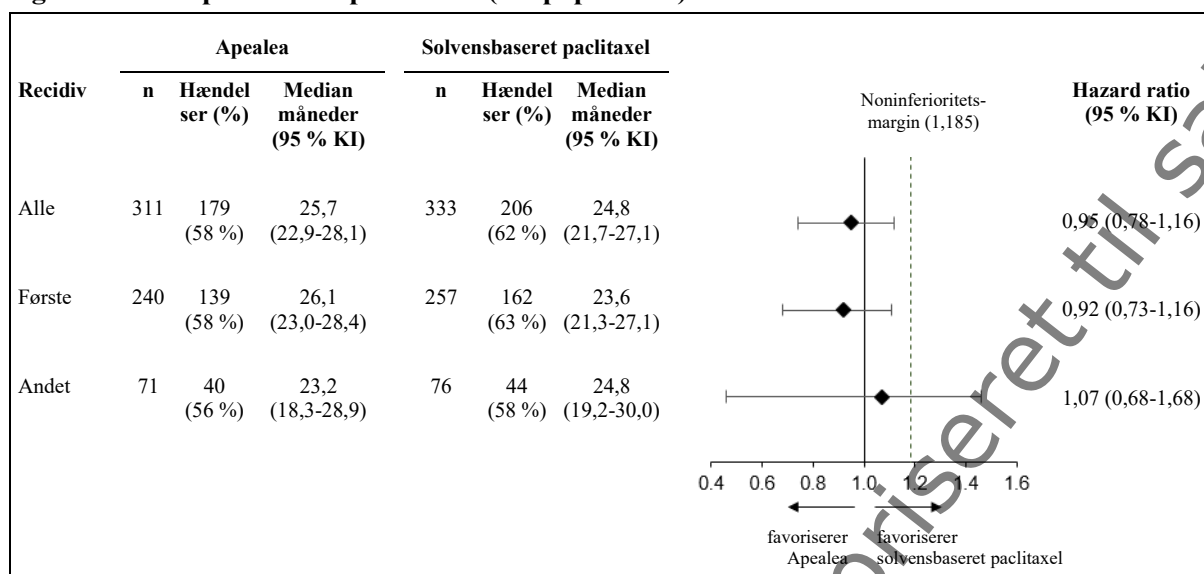
Post-hoc undergruppeanalyse pr. recidiv

Der blev udført yderligere undergruppeanalyser for at undersøge virkningen pr. recidiv (første og andet) i PP- og ITT-populationen. PFS- og OS-resultater hos PP-populationen er opsummeret i figur 3 og 4.

**Figur 3. Forest-plot for PFS pr. recidiv (PP-population)**



**Figur 4. Forest-plot for OS pr. recidiv (PP-population)**



Hos ITT-populationen var *hazard ratios* for PFS i undergrupperne med patienter med første recidiv og andet recidiv hhv. 0,80 (95 % KI: 0,66-0,97) og 1,04 (95 % KI: 0,74-1,47). *Hazard ratios* for OS hos patienter med første og andet recidiv var hhv. 0,98 (95 % KI: 0,79-1,21) og 1,18 (95 % KI: 0,79-1,75). Derfor er resultaterne fra undergrupperne af patienterne med første recidiv i overensstemmelse med resultaterne for den samlede population, og desuden var der en indikation for PFS-fordel for Apealea.

For sikkerhedsdata, hvor resultaterne af kombinationsbehandling med Apealea (paclitaxel (micellær))/carboplatin sammenlignes med resultaterne af kombinationsbehandling med solvensbaseret paclitaxel/carboplatin, se pkt. 4.8.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Apealea i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af ovariekarcinom (ekskl. rhabdomyosarkom og kimcelletumorer), peritonealkarcinom (ekskl. blastomer og sarkomer) og æggelederarkarcinom (ekskl. rhabdomyosarkom og kimcelletumorer) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Når Apealea (paclitaxel (micellær)) administreres intravenøst, tyder den farmakokinetiske profil på, at formuleringen frigiver paclitaxel til blodet med det samme. Paclitaxels farmakokinetik blev undersøgt hos 22 patienter med solide tumorer efter 1-times infusioner af Apealea (doser på 90-275 mg/m<sup>2</sup>). Desuden sammenlignede et studie med overkrydsningsdesign plasmakoncentrationen af totalt og ubundet paclitaxel efter en 1-times infusion af Apealea 260 mg/m<sup>2</sup> med plasmakoncentrationen efter en 1-times infusion af albumin-bundet paclitaxel i samme dosis. Den samlede plasmakoncentration af paclitaxel var næsten den samme for de to formuleringer efter infusion. Det blev påvist, at plasmaniveauet af ubundet paclitaxel, dvs. den koncentration, der repræsenterer farmakologisk aktivt paclitaxel i kroppen, var bioækvivalent (C<sub>max</sub> og AUC) efter administration af albumin-bundet paclitaxel og Apealea. Begrænsede data viste, at C<sub>max</sub> og AUC øgedes med dosis efter 1-times infusioner af Apealea i doser på 150-275 mg/m<sup>2</sup>. Dosislinearitet kunne ikke fastslås, eftersom der sås stor variabilitet mellem individerne.



## Fordeling

Paclitaxel fordeles ligeligt mellem plasma og blod, jf. publicerede *in vitro*-data. Den gennemsnitlige ubundne fraktion af paclitaxel varierede mellem 5,2 % og 4,3 % over tid efter infusion af Apealea. Dette stemte overens med den gennemsnitlige ubundne fraktion efter infusion af albumin-bundet paclitaxel, der varierede mellem 5,5 % og 4,5 % over tid.

Der er rapporteret om binding af paclitaxel til både albumin og  $\alpha_1$ -syreglykoprotein, men andre bindingsproteiner som f.eks. lipoproteiner kan være væsentlige. Der er ingen rapporter om aktive stoffer, der kan fortrænge proteinbundet paclitaxel, ligesom paclitaxel sandsynligvis ikke kan fortrænge andre aktive stoffer, jf. dets lave molære koncentration i plasma. *In vitro*-studier viser, at tilstedeværelsen af cimetidin, ranitidin, dexamethason eller diphenhydramin ikke har nogen indvirkning på paclitaxels proteinbinding, jf. den publicerede litteratur. Det er påvist *in vitro*, at paclitaxel er et substrat for influx-transportproteinerne OATP1B3 og OATP1A2.

Under og efter infusion af Apealea forlader paclitaxel hurtigt plasmakompartimentet med en fordelingshalveringstid på ca. 0,6 timer. Således er fordelingsfasen i det væsentlige komplet 2 timer efter infusionens afslutning. Der ses omfattende vævsfordeling med et fordelingsvolumen i den terminale eliminationsfase på ca. 155 l/m<sup>2</sup>, svarende til ca. 280 l for en gennemsnitlig patient med en legemsoverflade på 1,8 m<sup>2</sup>. Det er således kun ca. 1 % af paclitaxelet i kroppen, der genfindes i plasma i eliminationsfasen.

## Biotransformation og elimination

Paclitaxels terminale halveringstid efter infusion af Apealea var 5-23 timer (dvs. største værdi ca. 5 gange så høj som mindste værdi). Tilsvarende lå total plasma-clearance på 8-41 l/t (dvs. største værdi igen ca. 5 gange så høj som mindste værdi). Den store forskel i clearance mellem enkeltindivider menes at skyldes en forskel i hepatiske enzymaktivitet.

Med hensyn til paclitaxels biotransformation og elimination fremgår det af publicerede studier, at paclitaxel fortrinsvis elimineres ved hepatiske metabolisme og biliær udskillelse. Paclitaxels hovedmetabolit er 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel. Andre metabolitter er 3'-*p*-hydroxypaclitaxel og 6 $\alpha$ ,3'-*p*-dihydroxypaclitaxel. Dannelsen af disse metabolitter katalyseres af CYP2C8 og CYP3A4. Der er ikke fundet nogen farmakologisk aktiv metabolit. *In vitro*- og *in vivo*-studier har vist, at paclitaxel er et substrat for efflux-proteinet P-glykoprotein. Den vigtigste udskillelsesvej for paclitaxel-derivater hos mennesker er gennem fæces, hvor 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel udgør det væsentligste materiale. En mindre del udskilles gennem nyrerne (under 15 % af dosis).

## Særlige populationer

### Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført kliniske studier med Apealea hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Et farmakokinetisk populationsstudie med albumin-bundet paclitaxel viste, at patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin  $> 1$ – $\leq 1,5 \times$  ULN) havde en eliminationshastighed, der lå inden for normalområdet. Til gengæld udviste patienter med moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin  $> 1,5$ – $\leq 3 \times$  ULN) og svært nedsat leverfunktion (total bilirubin  $> 3$ – $\leq 5 \times$  ULN) en eliminationshastighed for paclitaxel, der var reduceret med hhv. 22 % og 26 %. Sammenholdt med patienter med normal leverfunktion havde patienter med nedsat leverfunktion (total bilirubin  $> 1,5 \times$  ULN) en stigning i gennemsnitlig AUC for paclitaxel på ca. 20 %. Nedsat leverfunktion har ingen indvirkning på gennemsnitlig  $C_{\max}$  for paclitaxel. Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter med total bilirubin  $> 5 \times$  ULN.

### Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført kliniske studier med Apealea hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 for dosisanbefalinger). Da paclitaxel kun udskilles gennem nyrerne i begrænset omfang, forventes øgede plasmaniveauer ikke i denne patientgruppe. Et farmakokinetisk populationsstudie med albumin-bundet paclitaxel viste, at patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-

clearance  $\geq 30$ -< 90 ml/min) havde en eliminationshastighed, der svarer til eliminationshastigheden hos patienter med normal nyrefunktion. Der foreligger inden data om patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min).

#### Betydningen af alder, køn, etnisk oprindelse og kropsstørrelse

Det er ikke undersøgt, hvilken indvirkning alder, køn og kropsstørrelse har på eliminationen af Apealea. Der er imidlertid gennemført et farmakokinetisk populationsstudie med solvensbaseret paclitaxel hos 168 patienter (86 mænd og 82 kvinder). Den gennemsnitlige eliminationshastighed for paclitaxel var 20 % højere hos mænd end hos kvinder. Med hensyn til alder viste populationsmodellen et fald på ca. 5 % i eliminationshastighed for paclitaxel for hvert tiår, alderen steg, sammenholdt med den mediane alder i studiet på 56 år. Det svarer til et fald på 14 % hos en 86-årig patient sammenholdt med en 56-årig patient. Det er desuden påvist, at eliminationshastigheden for paclitaxel stiger med øget kropsstørrelse. Modellen pegede på, at en stigning på 0,2 m<sup>2</sup> i legemsoverflade ville medføre en stigning i eliminationshastighed på 9 %. Der foreligger meget begrænsede data om, hvorvidt eliminationen af paclitaxel er forskellig hos forskellige etniciteter.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Mutagenicitet, karcinogenicitet, nedsat fertilitet

*In vitro*-studier har under anvendelse af forskellige cellesystemer vist, at paclitaxel er klastogent og medfører kromosomafvigelse og mikronukleus- og dna-skader. Der er også set kromosomafvigelse hos mus og aber i *in vivo*-studier. Paclitaxel havde ingen mutagen aktivitet i Ames-testen eller i *Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase* (CHO/HGPRT)-genmutationsanalysen. Paclitaxels karcinogene aktivitet er ikke undersøgt. Paclitaxel er dog potentielt carcinogent baseret på dets virkningsmekanisme og dets påviste genotoksiske aktivitet. Paclitaxel i doser, der ligger under den terapeutiske dosis hos mennesker, blev forbundet med lav fertilitet og føtal toksicitet hos rotter. Toksicitetsstudier med gentagne doser har vist irreversibel toksisk effekt på hannens kønsorganer.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

*N*-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteinsyre-methylester-natriumsalt  
*N*-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteinsyre-methylester-natriumsalt  
Natriumhydroxid (til justering af pH)

### **6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Uåbnet hætteglas

3 år

#### Efter rekonstitution

Kemisk og fysisk stabilitet fra anbrud til anvendelse er påvist i 24 timer ved temperaturer på 2-8 °C i Ringers laktat- og acetatopløsning, og i 4 timer ved 2 °C til 8 °C i natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %), og under beskyttelse mod lys. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme, medmindre metoden til åbning og rekonstitution udelukker risiko for kontaminering med mikroorganismer. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstid og opbevaringsforhold fra anbrud til anvendelse brugerens ansvar.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart type I-hætteglas af glas med silikonebelagt butylgummiprop, aluminiumsforsegling og afrivelig plasthætte indeholdende pulver svarende til 60 mg paclitaxel.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

### Forsigtighedsregler i forbindelse med administration

Paclitaxel er et antineoplastisk lægemiddel, og som for andre potentielt toksiske forbindelser skal der udvises forsigtighed ved håndtering af Apealea. Det anbefales at anvende beskyttelseshandsker, beskyttelsesbriller og beskyttelsestøj. Hvis opløsningen kommer i kontakt med huden, skal huden straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis opløsningen kommer i kontakt med slimhinderne, skal slimhinderne skylles grundigt med vand. Apealea må kun klargøres og administreres af uddannet personale med erfaring i håndtering af cytotoxiske stoffer. Gravide og ammende medarbejdere må ikke håndtere Apealea. Det rekonstituerede produkt må ikke fortyndes.

### Rekonstitution af lægemidlet

Apealea fås som et sterilt pulver, der skal rekonstitueres før anvendelse. Efter rekonstitution indeholder opløsningen 1 mg/ml paclitaxel formuleret som micellære nanopartikler. Den rekonstituerede infusionsvæske er en klar, grøngul opløsning.

Skal beskyttes mod direkte og/eller kraftigt lys under hele klargøringsprocessen. Produktet/det rekonstituerede produkt kan kun tåle håndtering i kort tid, hvis det ikke beskyttes mod lys.

Rekonstitution af Apealea må kun ske ved brug af følgende gængse rekonstitutionsopløsninger:

- natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) egnet til infusion,
- Ringers laktatopløsning egnet til infusion,
- Ringers acetatopløsning egnet til infusion.

pH-værdien i Ringers laktat- eller acetatopløsning skal ligge inden for et interval på 5,0-7,5, og de acceptable ion-koncentrationer af calcium og magnesium er angivet nedenfor (tabel 5).

**Tabel 5. Acceptable ion-koncentrationer af calcium og magnesium i Ringers laktat- eller acetatopløsninger til rekonstitution**

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

\* Opløsninger med både Ca<sup>2+</sup> og Mg<sup>2+</sup> skal have en samlet (kombineret) koncentration af Ca<sup>2+</sup> og Mg<sup>2+</sup>, der ligger inden for et interval på 1,0-3,5 mmol/l.

Apealea skal rekonstitueres ved brug af en af de tre egnede rekonstitutionsopløsninger og i overensstemmelse med følgende trin:

- a. Tag det antal hætteglas, der skal bruges, ud af køleskabet. Pulveret skal være grøngult til gult. Hvis pulveret er misfarvet (orange), skal hætteglasset kasseres. Lad hætteglassene stå beskyttet mod lys i ca. 15-20 minutter ved højst 25 °C, til de når stuetemperatur).
- b. Da der er undertryk i hætteglasset, skal trykket udlignes med en kanyle, inden og imens rekonstitutionsvæsken sprøjtes ned i hætteglasset. Med en steril sprøjte sprøjtes 60 ml rekonstitutionsopløsning ned i hvert hætteglas. Opløsningen skal sprøjtes i løbet af ca. et minut med kanylen rettet mod indersiden af hætteglasvæggen og ikke direkte mod pulveret, da der ellers kan dannes skum.
- c. Drej hætteglasset i opret stilling frem og tilbage i ca. 20 sekunder. Hætteglasset må ikke rystes, da der ellers kan dannes skum.
- d. Beskyt mod lys, og lad hætteglasset stå og hvile i 3-5 minutter.
- e. Drej hætteglasset igen i opret stilling frem og tilbage i ca. 20 sekunder, og vend det dernæst op og ned fem gange. Må ikke rystes.
- f. Fortsæt med at dreje hætteglasset frem og tilbage, indtil pulveret er helt opløst. Alternativt, kan hætteglasset anbringes på et rysteapparat og roteres i op til 20 minutter, mens det beskyttes mod lys (orbitalt rystemønster: 200-250 rpm). Trin c til f må ikke vare mere end 30 minutter.
- g. Opløsningen skal være klar og grøngul og må ikke indeholde synlige partikler eller bundfald. Hvis der ses partikler, bundfald, misfarvning (orange farve) eller uigennemsigtighed, skal opløsningen kasseres.
- h. Sprøjt den påkrævede mængde rekonstitueret Apealea ned i en tom, steril pose af ethylvinylacetat (EVA). Kontroller, at opløsningen er klar og anbring den i en pose, der beskytter mod lys, over EVA-infusionsposen.

Der er påvist kompatibilitet med administrationssæt af DEHP-fri PVC (dvs. polyvinylchlorid uden blødgøringsmidlet di-(2-ethylhexyl)-phthalat). Kompatibilitet med DEHP-holdige administrationssæt er imidlertid ikke påvist. Der skal benyttes administrationssæt med et 15 µm-væskefilter af polyamid.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1292/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. november 2018

Dato for seneste fornyelse:

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Sverige

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

#### **A. ETIKETTERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apealea 60 mg pulver til infusionsvæske, opløsning  
paclitaxel

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas pulver indeholder 60 mg paclitaxel.

Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 1 mg paclitaxel (micellær).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: *N-(all-trans-retinoyl)-L-cysteinsyre-methylester-natriumsalt*,  
*N-(13-cis-retinoyl)-L-cysteinsyre-methylester-natriumsalt*, natriumhydroxid. Se indlægssedlen for  
yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk: håndteres med forsigtighed.

Apealea bør ikke udskiftes med andre paclitaxel-formuleringer.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter rekonstitution: anvendes straks.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Engangshætteglas

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1292/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| 18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA |
|-------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****ETIKET PÅ HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apealea 60 mg pulver til infusionsvæske, opløsning  
paclitaxel

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas pulver indeholder 60 mg paclitaxel.

Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 1 mg paclitaxel (micellær).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: *N-(all-trans-retinoyl)-L-cysteinsyre-methylester-natriumsalt*,  
*N-(13-cis-retinoyl)-L-cysteinsyre-methylester-natriumsalt*, natriumhydroxid. Yderligere oplysninger  
herom fremgår af indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk

Apealea må ikke udskiftes med andre paclitaxel-formuleringer.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Inceptua AB  
Bromma, Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1292/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

#### **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Apealea 60 mg pulver til infusionsvæske, opløsning paclitaxel

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt. 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Apealea
3. Sådan får du Apealea
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Apealea er et kræftlægemiddel. Det indeholder det aktive stof paclitaxel, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes taxaner. Paclitaxel hæmmer eller standser væksten af celler, der deler sig hurtigt, f.eks. tumorceller.

Apealea anvendes i kombination med et andet lægemiddel (carboplatin) til **behandling** af følgende **kræftsygdomme** hos voksne:

- epitelial æggestokkræft – en kræftsygdom i æggestokkene, dvs. de organer, der producerer kvindens ægceller
- primær bughindekræft – en kræftsygdom i bughindens celler, dvs. den hinde, der beklæder bughulens vægge og de indre organer i bughulen
- kræft i æggelederne (forbindelsen mellem æggestokkene og livmoderen)

Denne behandling anvendes, når andre behandlinger ikke har virket.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at få Apealea

##### Brug ikke Apealea

- hvis du er allergisk over for paclitaxel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Apealea (angivet i punkt 6)
- hvis du ammer
- hvis dit neutrofil-tal (antallet af en bestemt type hvide blodlegemer) ligger under  $1,5 \times 10^9/l$  inden behandlingsstart

Hvis du er usikker på, om noget af ovenstående gælder for dig, skal du tale med lægen eller sygeplejersken.

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, **før du får** Apealea:

- hvis du har nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion  
Apealea anbefales ikke til patienter med svært nedsat lever- eller nyrefunktion.
- hvis du tidligere har haft kvalme, opkastning og diarré i forbindelse med kræftbehandling.

Kontakt lægen med det samme, hvis du **under behandlingen** oplever:

- feber, smerter, kulderystelser, svaghed eller andre tegn på infektion
- svær kvalme, opkastning eller diarré
- svære reaktioner på infusionsstedet
- en allergisk reaktion
- følelsesløshed, stikkende/prikkende fornemmelse, berøringsfølsomhed eller muskelsvaghed

Du kan få brug for yderligere medicin, hvis du udvikler et eller flere af disse symptomer. Det kan være, lægen vil udskyde den videre behandling med Apealea eller reducere dosen.

Tal med lægen eller sygeplejersken om hårtab og om, hvad man kan gøre for at undgå det.

Du vil blive fulgt tæt under behandlingen:

- regelmæssige blodprøver for at tjekke, at det er sikkert for dig at fortsætte med behandlingen
- symptomer på allergisk reaktion under infusionen, herunder:
  - rødme og hævelse på infusionsstedet
  - lavt blodtryk
  - vejrtrækningsbesvær
  - opsvulmet ansigt

## Børn og unge

Apealea anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

## Brug af anden medicin sammen med Apealea

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Du skal navnlig sige det til lægen eller sygeplejersken, før du får Apealea, hvis du bruger:

- ketoconazol eller andre lægemidler mod svampeinfektion
- erythromycin, rifampicin: lægemidler mod bakterieinfektion
- fluoxetin: et lægemiddel mod depression
- gemfibrozil: et lægemiddel til sænkning af fedtindholdet i blodet
- clopidogrel: et lægemiddel til forebyggelse af blodpropper
- cimetidin: et lægemiddel mod for meget mavesyre
- efavirenz, nevirapin, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir: lægemidler til behandling af hiv-infektion
- carbamazepin, phenytoin: lægemidler til behandling af epilepsi og visse smertetilstande
- cisplatin: et lægemiddel mod kræft

## Graviditet og amning

Sig det til lægen inden behandling, hvis du er gravid, hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller hvis du ammer.

Apealea **anbefales ikke under graviditet**, da paclitaxel kan medføre alvorlige misdannelser. Patienter, der kan blive gravide, skal bruge sikker prævention under behandling med Apealea og i 6 måneder efter behandlingen.



Du skal **holde op med at amme**, mens du er i behandling, da paclitaxel udskilles i modermælk og kan skade barnet.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Apealea kan give bivirkninger som træthed eller svimmelhed, der kan nedsætte evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du må ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis du oplever disse symptomer.

### Apealea indeholder natrium

Efter rekonstitution indeholder dette lægemiddel op til ca. 1,6 g natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. dosis. Det svarer til 80 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen.

## 3. Sådan får du Apealea

Du vil få indgivet Apealea af en læge eller sygeplejerske via et drop i en blodåre (infusion). Det tager ca. 1 time. Dosen baseres på din legemsoverflade (beregnet ud fra højde og vægt) og dine blodprøveresultater. Den sædvanlige dosis er 250 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade indgivet hver 3. uge i op til 6 behandlingsserier.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Kontakt omgående lægen eller sygeplejersken**, hvis du oplever noget af følgende:

- **Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** patienter):
  - nerveforstyrrelse i arme og ben, der kan give stikkende fornemmelse, brændende smerte eller følelsesløshed, som kan vare ved udover 6 måneder efter ophør af paclitaxel.
- **Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** patienter):
  - feber
  - muskelsvaghed, kramper eller spasmer
  - allergiske reaktioner, hovedsagligt under selve infusionen, såsom vejrtrækningsbesvær, besvimelse, hævelse i ansigtet, kløe, varmfornemmelse, kulderystelser. Dette kan i nogle tilfælde føre til alvorligt allergisk shock (ikke almindelig bivirkning).

Andre bivirkninger omfatter (angivet med hyppighed):

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** patienter):

- lavt neutrofil-tal (lavt antal af en bestemt type hvide blodlegemer)
- appetitløshed
- diarre, kvalme, opkastning
- hårtab
- smerter eller ubehag i led eller muskler
- svaghed, træthed
- reaktioner på infusionsstedet, såsom smerter, inflammation, misfarvning, rødme, hævelse, stikkende fornemmelse, udslæt, blødning

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** patienter):

- lavt leukocyt- og granulocyt-tal (lavt antal af bestemte typer hvide blodlegemer)
- lavt antal blodplader eller røde blodlegemer
- nedsat berørings- eller følesans

- føleforstyrrelser, såsom stikkende fornemmelse, brændende fornemmelse, prikkende fornemmelse eller følelsesløshed i huden eller munden
- svimmelhed eller ørhed
- smagsforstyrrelser
- hovedpine
- hurtig hjerterytme
- brystmerter eller ubehag i brystet
- lavt blodtryk, rødme, betændelse i blodkar, smerter i blodkar, øget blodtilførsel til nogle dele af kroppen
- vejrtrækningsbesvær, tilstoppet næse
- mavesmerter, forstoppelse, luft i maven
- mundtørhed, betændelse i mundslimhinden
- hudrødme, udslæt, kløe, nældefeber
- smerter i f.eks. armene, benene, brystet eller omkring tumoren
- rygsmerter, knoglesmerter
- hævelse i ankler, fødder, ansigt eller fingre

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- blodforgiftning
- pus i kropsvævet
- lungebetændelse, influenza, betændelse i mandlerne
- herpes simplex (en virusinfektion), virusinfektion i luftvejene
- urinvejsinfektion, blærebetændelse
- hudinfektioner, herunder infektioner på infusionsstedet
- forstyrrelser i blodets evne til at størkne
- nedsat antal hvide og røde blodlegemer og blodplader
- lavt niveau af kalium, magnesium eller natrium i blodet
- stort væsketab (dehydrering)
- allergiske reaktioner over for andre lægemidler, f.eks. penicillin
- depression, søvnløshed, angst
- epileptisk anfald, der varer mere end fem minutter, eller mere end ét anfald inden for fem minutter
- koma, voldsom søvnighed, døsighed og/eller manglende responsivitet
- lav muskelspænding, lammet ansigtsmuskulatur
- giftig indvirkning på nervesystemet
- kognitive forstyrrelser (tænkebesvær eller forstyrret tankeproces, hukommelsesbesvær)
- hjerneskade, unormal væskeophobning i hjernen
- slagtilfælde
- sløret syn, ubehag eller irritation i øjnene, rindende øjne
- døvhed, forstyrrelse i det indre øre, ringen for ørerne
- forstyrrelser i blodkar, f.eks.:
  - dannelse af blodpropper
  - betændelse i blodkar
  - væskeophobning i vævet på grund af blokerede lymfekar
  - hedeture
  - blødning
- hjertestop, hjertesvigt
- blåfarvede læber eller blålig hud
- forstyrret hjerterytme (uregelmæssig, hurtig aktivitet i hjertets forkamre)
- hjertebanken, langsom hjerterytme
- nedsat blodcirkulation
- højt blodtryk, blodtryksændringer, bleghed
- lungesvigt, forsnævring af luftvejene
- svær iltmangel på grund af unormal vejrtrækning

- problemer med stemmen
- næseblod, allergisk betændelse i næsen, løbende næse
- hoste
- smerter eller ubehag i munden og svælget, forstyrrelser i svælget, blødende tandkød
- betændelse i maveslimhinden, ubehag i maven (oppustethed), smerter i nedre maveregion
- fordøjelsesbesvær, forstyrret tarmfunktion, meget hård afføring, blodig afføring
- leverbetændelse eller forstyrret leverfunktion, forhøjede leverenzymmer i blodet
- smertefuld, svær hævelse af de dybe hudlag, navnlig i ansigtet
- misfarvning af huden, pigmentforstyrrelser
- betændelse i huden med blister
- øget svedtendens, koldsved
- tør hud, negleproblemer
- blødning i led
- tyngdefølelse i benene
- multiorgansvigt, der kan medføre døden
- hævelse i vævet på grund af væskeophobning
- brok
- varmekøbsfølelse
- lav kropstemperatur
- vaginalblødning
- unormalt højt niveau af kvælstof-holdige forbindelser i blodet

**Frekvens ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- rødme og hævelse af håndfladerne eller fodsålerne, som kan få huden til at skalle af

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

**Uåbnede hætteglas:** Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Det anbefales, at Apealea anvendes med det samme **efter åbning**.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Apealea indeholder

- Aktivt stof: paclitaxel Et hætteglas indeholder 60 mg paclitaxel. Efter klargøring indeholder hver milliliter opløsning 1 mg paclitaxel (micellær).

- Øvrige indholdsstoffer:
    - *N-(all-trans-retinoyl)-L-cysteinsyre-methylester-natriumsalt*
    - *N-(13-cis-retinoyl)-L-cysteinsyre-methylester-natriumsalt*
    - natriumhydroxid (til justering af pH)
- Se punkt. 2 "Apealea indeholder natrium".

### Udseende og pakningsstørrelser

Apealea fås som et grøngult til gult pulver i et hætteglas af glas med gummiprop og aluminiumsforsøgling.

Hver æske indeholder 1 hætteglas med pulver svarende til 60 mg paclitaxel.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

### Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

### Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

#### Forsigtighedsregler i forbindelse med administration

Paclitaxel er et antineoplastisk lægemiddel, og som for andre potentielt toksiske forbindelser skal der udvises forsigtighed ved håndtering af Apealea. Det anbefales at anvende beskyttelseshandsker, beskyttelsesbriller og beskyttelsestøj. Hvis opløsningen kommer i kontakt med huden, skal huden straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis opløsningen kommer i kontakt med slimhinderne, skal slimhinderne skylles grundigt med vand. Apealea må kun klargøres og administreres af uddannet personale med erfaring i håndtering af cytotoxiske stoffer. Gravide og ammende medarbejdere må ikke håndtere Apealea. Det rekonstituerede produkt må ikke fortyndes.

#### Rekonstitution af lægemidlet

Apealea fås som et sterilt pulver, der skal rekonstitueres før anvendelse. Efter rekonstitution indeholder opløsningen 1 mg/ml paclitaxel formuleret som micellære nanopartikler. Den rekonstituerede infusionsvæske er en klar, grøngul opløsning.

Skal beskyttes mod direkte og/eller kraftigt lys under hele klargøringsprocessen. Produktet/det rekonstituerede produkt kan kun tåle håndtering i kort tid, hvis det ikke beskyttes mod lys.

Rekonstitution af Apealea må kun ske ved brug af følgende gængse rekonstitutionsopløsninger:

- natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) egnet til infusion,
- Ringers laktatopløsning egnet til infusion,
- Ringers acetatopløsning egnet til infusion.

pH-værdien i Ringers laktat- eller acetatopløsning skal ligge inden for et interval på 5,0-7,5, og de acceptable ion-koncentrationer af kalcium og magnesium er angivet nedenfor (tabel 1).

**Tabel 1. Acceptable ion-koncentrationer af calcium og magnesium i Ringers laktat- eller acetatopløsninger til rekonstitution**

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

\* Opløsninger med både Ca<sup>2+</sup> og Mg<sup>2+</sup> skal have en samlet (kombineret) koncentration af Ca<sup>2+</sup> og Mg<sup>2+</sup>, der ligger inden for et interval på 1,0-3,5 mmol/l.

Apealea skal rekonstitueres ved brug af en af de tre egnede rekonstitutionsopløsninger og i overensstemmelse med følgende trin:

1. Tag det antal hætteglas, der skal bruges, ud af køleskabet. Pulveret skal være grøngult til gult. Hvis pulveret er misfarvet (orange), skal hætteglasset kasseres. Lad hætteglassene stå beskyttet mod lys i ca. 15-20 minutter ved højst 25 °C, til de når stuetemperatur.
2. Da der er undertryk i hætteglasset, skal trykket udlignes med en kanylen, inden og imens rekonstitutionsvæsken sprøjtes ned i hætteglasset. Med en steril sprøjte sprøjtes 60 ml rekonstitutionsopløsning ned i hvert hætteglas. Opløsningen skal sprøjtes i løbet af ca. et minut med kanylen være rettet mod indersiden af hætteglasvæggen og ikke direkte mod pulveret, da der ellers kan dannes skum.
3. Drej hætteglasset i opret stilling frem og tilbage i ca. 20 sekunder. Hætteglasset må ikke rystes, da der ellers kan dannes skum.
4. Beskyt mod lys, og lad hætteglasset stå og hvile i 3-5 minutter.
5. Drej hætteglasset igen i opret stilling frem og tilbage i ca. 20 sekunder, og vend det dernæst op og ned fem gange. Må ikke rystes.
6. Fortsæt med at dreje hætteglasset frem og tilbage, indtil pulveret er helt opløst. Alternativt, kan hætteglasset anbringes på et rysteapparat og roteres i op til 20 minutter, mens det beskyttes mod lys (orbitalt rystemønster: 200-250 rpm). Trin 3 til 6 må ikke vare mere end 30 minutter.
7. Opløsningen skal være klar og grøngul og må ikke indeholde synlige partikler eller bundfald. Hvis der ses partikler, bundfald, misfarvning (orange farve) eller uigennemsigtighed, skal opløsningen kasseres.
8. Sprøjt den påkrævede mængde rekonstitueret Apealea ned i en tom, steril pose af ethylvinylacetat (EVA). Kontroller, at opløsningen er klar og anbring den i en pose, der beskytter mod lys, over EVA-infusionsposen.

#### Holdbarhed efter rekonstitution

Kemisk og fysisk stabilitet fra anbrud til anvendelse er påvist i 24 timer ved temperaturer på 2-8 °C i Ringers laktat- og acetatopløsning, og i 4 timer ved 2 °C til 8 °C i natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %), og under beskyttelse mod lys. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme, medmindre metoden til åbning og rekonstitution udelukker risiko for kontaminering med mikroorganismer. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstid og opbevaringsforhold fra anbrud til anvendelse brugerens ansvar.

#### Intravenøs administration

Der er påvist kompatibilitet med administrationssæt af DEHP-fri PVC (dvs. polyvinylchlorid uden blødgøringsmidlet di-(2-ethylhexyl)-phthalat). Kompatibilitet med DEHP-holdige administrationssæt er imidlertid ikke påvist. Der skal benyttes administrationssæt med et 15 µm-væskefilter af polyamid. Det er vigtigt at skylle infusionssættet og kateteret/kanylen før og efter administration ved brug af rekonstitutionsvæsken for at undgå utilsigtet indgift i det omgivende væv og for at sikre, at hele dosen indgives.

#### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.