

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Apealea 60 mg infuusiokuiva-aine liuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 60 mg paklitakselia.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 1 mg paklitakselia (miselleinä).

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 3,77 mg (0,164 mmol) natriumia. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää enintään noin 3,60 mg (0,157 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Vihertävänkeltainen tai keltainen jauhe.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Apealea karboplatiiniin yhdistettynä on tarkoitettu aikuispotilaiden ensimmäisen kerran uusiutuneen platinaherkän epiteliaalisen munasarjasyövän, ensisijaisen vatsakalvon syövän ja munanjohtimen syövän hoitoon (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Apealea-lääkitys pitää antaa potilaalle pätevän onkologin valvonnassa, sytotoksisten aineiden antamiseen erikoistuneessa yksikössä. Sitä ei saa vaihtaa toiseen paklitakselia sisältävään valmisteeseen.

#### Annostus

Apealea-valmisteen suositeltu annos on 250 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa kohti 1 tunnin kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen annetaan karboplatiinia joka kolmas viikko, kuuden hoitajakson ajan. Karboplatiinin suositusannos on AUC = 5–6 mg/ml×min.

#### Annostuksen säätäminen ja hoidonaikaiset viiveet

Hoidon aikana neutropeenisten potilaiden (neutrofiiliarvo < 1,5 × 10<sup>9</sup>/l), kuumeisesta neutropeniasta kärsivien potilaiden ja trombosytopreenisten potilaiden (trombosyyttiarvo < 100 × 10<sup>9</sup>/l) seuraavaa hoitosykliä on lykättävä, kunnes neutrofiiliarvot palaavat ≥ 1,5 × 10<sup>9</sup>/l tasolle ja trombosyyttiarvot ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l tasolle. Apealea-valmisteen osalta annosta pienennetään aluksi 50 mg/m<sup>2</sup>. Lisäksi on harkittava 25 mg/m<sup>2</sup>:n pienentämistä seuraaville hoitajaksoille (ks. taulukko 1).

Kuumeisessa neutropeniassa tai trombosyyttiarvon ollessa alhainen (< 75 × 10<sup>9</sup>/l) karboplatiinin annosta on pienennettävä 1 AUC-yksikkö arvojen palautumista seuraavilla hoitajaksoilla. Jotta karboplatiinin käyttö olisi asianmukaista, hoidon määrääjää kehoitetaan tarkistamaan myös karboplatiinin valmisteyhteenveto.

Annoksen pienentämistä ja/tai annon lykkäämistä on harkittava aina, kun potilaalla havaitaan taulukossa 1 esitetyn kaltainen, kliinisesti merkitsevä haittavaikutus.

**Taulukko 1. Hoidon lykkääminen ja annostuksen pienentäminen haittavaikutusten takia**

Havainto <sup>a</sup>	Seuraavan Apealea/karboplatiini-jakson lykkääminen	Apealea-annos seuraavilla jaksoilla (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>
<b>Hematologinen toksisuus<sup>b</sup></b>		
neutrofiilitaso < 1,5 × 10 <sup>9</sup> /l tai trombosyyttitaso < 100 × 10 <sup>9</sup> /l tai kuumeinen neutropenia	Hoitoa lykättävä, kunnes arvot palautuvat	Normaaliannos: 250 <u>Mahdolliset annoksen pienentämiset:</u> Ensimmäinen annoksen pienentäminen: 200 Toinen annoksen pienentäminen: 175
<b>Hermosto</b>		
2. asteen tai vakavampi perifeerinen sensorinen neuropatia tai 2. asteen tai vakavampi motorinen neuropatia	Hoitoa lykätään, kunnes arvot palautuvat 2. tai alemmalle tasolle	<u>Annoksen pienentäminen:</u> Ensimmäinen annoksen pienentäminen: 200 <u>Mahdollinen annoksen pienentäminen:</u> Toinen annoksen pienentäminen: 175
<b>Kaikki muut haittavaikutukset</b>		
Kaikki 4. asteen toksisuus	Hoito lopetettava	
Kaikki 3. asteen toksisuus, paitsi pahoinvointi, oksentelu ja ripuli	Hoitoa lykätään, kunnes oireet vähenevät 1. tai alemmalle tasolle	<u>Mahdolliset annoksen pienentämiset:</u> Ensimmäinen annoksen pienentäminen: 200 Toinen annoksen pienentäminen: 175

<sup>a</sup> Haittavaikutuksen aste määritellään CTCAE-kriteerien (Common Terminology Criteria for Adverse Events) mukaisesti.

<sup>b</sup> Karboplatiinin annosta on vähennettävä 1 AUC-yksikkö jaksoilla, jotka seuraavat kuumeisen neutropenian tai alhaisen trombosyyttiärvon (< 75 × 10<sup>9</sup>/l) ilmenemistä.

#### Erityispotilasryhmät

##### *Maksan vajaatoiminta*

Potilaita, joiden maksan vajaatoiminta on lievää (kokonaisbilirubiini > 1 – ≤ 1,5 × normaaliarvojen yläraja (ULN) ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ≤ 10 × ULN), voidaan hoitaa samoilla annoksilla kuin potilaita, joiden maksan toiminta on normaalia.

Potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini > 1,5 – ≤ 5 × ULN ja ASAT ≤ 10 × ULN), suositellaan annoksen pienentämistä 20 %. Pienennetty annos voidaan nostaa annokseen, joka on sama kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaali, jos potilaat sietävät hoitoa ainakin kahden hoitojakson ajan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Saatavilla on riittämättömästi tietoa potilaista, joiden kokonaisbilirubiini on > 5 × ULN tai AST > 10 × ULN, jotta annossuosituksia voitaisiin antaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilaita, joiden munuaisten vajaatoiminta on lievää (glomerulusfiltraatio (GFR) 89–60 ml/min) tai kohtalaista (GFR 59–30 ml/min), voidaan hoitaa Apealea-valmisteella ilman annostuksen muuttamista. Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (GFR < 30 ml/min) ei pidä hoitaa paklitakselilla (ks. kohta 5.2).

### *Iäkkäät potilaat*

65-vuotiaille tai sitä iäkkäämmille potilaille ei suositella muita annosten pienentämisii kuin ne, jotka koskevat kaikkia potilaita.

Munasarjasyöpöpotilaiden satunnaistetussa tutkimuksessa 391 potilasta sai Apealea-valmistetta yhdessä karboplatiinin kanssa. Heistä 13 % oli iältään 65–74-vuotiaita. Tässä pienessä potilasjoukossa havaittiin seuraavia haittavaikutuksia useammin kuin alle 65-vuotiailla potilailla: ruokahaluttomuus, uupumus, lihaskipu, nivelkipu, perifeerinen sensorinen neuropatia ja ripuli. Käytöstä  $\geq 75$ -vuotiaiden (2 % tutkimukseen osallistuneista) potilaiden hoidossa on saatavana vain vähän tietoa.

### *Muut kuin kaukasialaiset potilaat*

Apealea-valmisteen käytöstä muille kuin kaukasialaisille potilaille on vain vähän tietoa, ja tämänhetkinen tieto ei riitä antamaan täydentäviä suosituksia annoksen säätämistä varten (ks. kohta 4.4). Jos neuropatiaa havaitaan, noudata taulukon 1 suosituksia annoksen pienentämiseksi.

### *Pediatriset potilaat*

Pediatrisilla potilailla ei ole relevanttia käyttöä paklitakselille käyttöaiheissa epiteliaalinen munasarjasyöpö, ensisijainen vatsakalvon syöpä ja munanjohtimen syöpä. Apealea-valmisteen turvallisuutta ja tehoa enintään 17-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

### Antotapa

Apealea on tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

Jauheen käyttövalmiiksi saattamisen jälkeinen infuusioliuos on kirkasta ja vihertävänkeltaista. Liuos on annettava noin yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona (120–140 tippaa/min). Käytettävä annosteluvälineitä, jotka sisältävät 15  $\mu\text{m}$ :n polyamidinestesuolettimen. On tärkeää huuhdella infuusiosetti ja katetri/kanyyli – ennen lääkkeen antoa ja antamisen jälkeen – liuoksella, joka on tarkoitettu käyttökuntoon tekemistä varten: näin lääkettä ei vahingossa joudu ympäröivään kudokseen ja annoksen antaminen kokonaisuudessaan varmistuu.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmiiksi saattamisesta ennen sen antamista.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainituista apuaineista (ks. kohta 4.4).

Imetys (ks. kohta 4.6).

Lähtötilanteen neutrofiiliarvo  $< 1,5 \times 10^9/l$ .

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Hematologia

Paklitakseli aiheuttaa myelosuppressiota (etupäässä neutropeniaa). Neutropenia on annosriippuvainen ja annosta rajoittava haittavaikutus. Siksi Apealea-hoidon aikana on täydellinen verenkuva määritettävä säännöllisesti. Keskeisessä tutkimuksessa noin kolmannekselle potilaista annettiin granulosityyryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (GCSF) neutropenian hoitamiseksi, ja klinikköjen tuleekin harkita, hyötyisivätkö yksittäiset potilaat GCSF:stä. Potilaille ei pidä antaa seuraavien

jaksojen hoitoa ennen kuin neutrofiilivot ovat palanneet tasolle  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ja verihiutaleet tasolle  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Potilaille, joilla on alhaiset neutrofiilitasot, on kerrottava kasvaneesta infektioriskistä. Myelosuppression riski kasvaa karboplatiinin yhdistelmäkäytöstä. Myelosuppressionon liittyviä annossuosituksia on noudatettava sekä Apealea-valmisteeseen että karboplatiinin osalta (ks. kohta 4.2).

### Neuropatia

Perifeerinen sensorinen neuropatia ja perifeerinen neuropatia ovat erittäin yleisiä haittavaikutuksia. Kun sensorinen tai motorinen neuropatia on CTCAE-asteeltaan  $\geq 2$ , hoito on keskeytettävä, kunnes neuropatian aste on  $< 2$ , ja hoitoa jatkettava kaikilla seuraavilla jaksoilla pienempää annosta käyttäen (ks. kohta 4.2).

### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita ei ole tutkittu Apealea-valmisteella, mutta heillä toksisuusriski saattaa olla korkeampi, erityisesti myelosuppression osalta. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun lääkevalmistetta annetaan potilaille, joiden maksan vajaatoimintaa kuvaava kokonaisbilirubiini on  $> 1 - \leq 5 \times \text{ULN}$  ja ASAT  $\leq 10 \times \text{ULN}$  (ks. kohta 4.2): näitä potilaita on seurattava tarkasti maksan vajaatoiminnan pahenemisen ja myelosuppression varalta. Potilaita, joiden kokonaisbilirubiini on  $> 5 \times \text{ULN}$  tai ASAT on  $> 10 \times \text{ULN}$ , ei pidä hoitaa paklitakselilla.

### Ruoansulatuselimistön oireet

Ruoansulatukseen liittyvät haittavaikutukset ovat erittäin yleisiä. Jos potilas Apealea-valmisteeseen antamisen jälkeen kärsii pahoinvoinnista, oksentelusta ja ripulista, niitä voidaan hoitaa pahoinvointilääkkeillä ja/tai ripulia vähentävillä lääkkeillä. Esilääkitystä voidaan harkita potilaille, jotka ovat aiemmin sytotoksisilla lääkevalmisteilla hoidettaessa saaneet ruoansulatuskanavan oireita.

### Infuusioon liittyvät reaktiot

Paikalliset infuusiokohdan reaktiot ovat erittäin yleisiä Apealea-infusioiden aikana. Havaittuja infuusiokohdan reaktioita ovat mm. kipu, laskimotulehdus, värjäytyminen, punehtuminen, turvotus ja ihottuma. Nämä reaktiot ovat yleisempiä ensimmäisen infuusion yhteydessä, ja saattavat helpottaa infuusionopeutta vähentämällä. Potilaille, joilla ilmenee vakavaa kipua tai muita reaktioita Apealea-infusioille, suositellaan harkittavaksi keskuslaskimokatettrin asentamista. Erityistä huolellisuutta on noudatettava, jotta vältetään lääkevalmisteeseen tahaton joutuminen ympäröivään kudokseen laskimoinfuusion aikana. Jos havaitaan pienimpiäkään merkkejä suonen ulkopuolisesta injektioista, on toimittava välittömästi: infuusio on lopetettava, neste on imettävä katetrista/kanyylista ennen neulan poisvetämistä, kohdealue on infusoitava steriilillä keittosuolaliuoksella tai Ringerin laktaatti- tai asetaattiliuoksella, ja aluetta on pidettävä tarkasti silmällä. Jotta lääkettä ei vahingossa joudu ympäröivään kudokseen ja koko annoksen antaminen varmistuu, infuusiosetti ja katetri/kanyyli on huuhdeltava sekä ennen lääkkeen antoa että sen jälkeen.

### Yliherkkyys

Useimmat Apealea-valmisteeseen liittyvät yliherkkyysreaktiot ovat lieviä tai kohtalaisia, ja ilmenevät etupäässä ihon ja ihonalaiskudoksen häiriönä, yleisoireina ja antopaikan häiriönä, mutta vakavistakin yliherkkyysreaktioista, kuten anafylaktisesta shokista on ilmoitettu. Lievien oireiden, kuten punehtumisen tai ihoreaktioiden vuoksi ei hoitoa tarvitse keskeyttää. Kohtalaiset oireet saattavat seuraavilla hoitjaksoilla vaatia esilääkitystä kortikosteroideilla, antihistamiineilla ja/tai  $H_2$ -antagonisteilla. Vakavat reaktiot, kuten hoitoa vaativa alhainen verenpaine, bronkodilataattoria vaativa hengenahdistus, angioedeema tai yleistynyt urtikaria vaativat paklitakselin välittömän lopettamisen ja oireidenmukaisen hoidon aloittamisen. Jos potilaalla on ilmennyt vaikeita haittavaikutuksia, häntä ei saa altistaa uudelleen paklitakselille. Potilaita on seurattava hoidon aikana tarkasti; tämä on erityisen tärkeää potilailla, jotka ovat aiemmin kärsineet taksaani-valmisteiden aiheuttamista yliherkkyysreaktioista.

Apealea-valmisteesta johtuvien yliherkkyyksireaktioiden todellista esiintyvyyttä, vakavuutta ja alkamisajankohtaa ei voitu määrittää kliinisen tutkimuksen aikana, koska kyseessä oli yhdistelmähoito karboplatiinin kanssa. Paklitakseliiniin liittyviä, viivästyneitä reaktioita, jotka tapahtuvat karboplatiini-infuusion aikana tai sen jälkeen, ei voida sulkea pois laskuista.

### Hiustenlähtö

Hiustenlähtö on erittäin tavallinen haittavaikutus, ja sitä tapahtuu hoidon alkuvaiheessa. Sillä on merkittävä vaikutus potilaan minäkuvaan ja elämänlaatuun, ja potilaille on kerrottava tämän haittavaikutuksen todennäköisyydestä sekä neuvottava heitä keinoista, joita on saatavana vaikutuksen lieventämiseksi, kuten sytomyssyjen eli kylmäpäähineiden käyttö. Apealea-tutkimuksissa 45 % potilaista ilmoitti hoidon aikana hiustenlähdöstä.

### Kardiotoksisuus

Joillakin Apealea-valmistetta saavista potilaista on todettu sydämen vajaatoimintaa. Joissakin tapauksissa potilaat ovat aiemmin altistuneet sydäntoksisille lääkevalmisteille, kuten doksorubisiini tai heillä oli taustalla aiempia sydänongelmia. Lääkärien on seurattava näitä potilaita valppaasti mahdollisten sydäntapahtumien varalta.

### Vähintään 65-vuotiaat potilaat

Hoidon kokonaissiedettävyydessä ei ole merkittäviä eroja iältään 65–74-vuotiaiden potilaiden ryhmässä nuorempiin verrattuna. Tietoa on vain vähän saatavana 75-vuotiasta ja sitä vanhemmista potilaista. Tämän vuoksi, ja koska iäkkäät potilaat ovat usein hauraita ja heillä on usein oheissairauksia, iäkkäitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

### Syntyperä

Apealea-valmisteen käytöstä kaukasialaiseen rotuun kuulumattomilla potilailla on niukasti tietoa. Tutkimukset, joissa paklitakseliiniä sisältävällä hoito-ohjelmalla hoidettiin rintasyöpäpotilaita, viittaavat kuitenkin siihen, että kaukasialaiseen rotuun kuulumattomilla on mahdollisesti suurempi neuropatiariski (ks. kohta 4.2).

### Apuaineet

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen sisältämä natriumin määrä on enintään noin 1,6 g annosta kohden (0,9 g/m<sup>2</sup>; 3,6 mg/ml), mikä vastaa 80 % WHO:n aikuisille suositellusta enimmäispäiväsaannista, 2 g natriumia.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tutkimuksia, joissa arvioitaisiin Apealea-valmisteen ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutuksia, ei ole suoritettu.

Osa paklitakseliinin metaboliasta tapahtuu sytokromi P450 isoentsyymien CYP2C8 ja CYP3A4 kautta (ks. kohta 5.2). Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun paklitakseliiniä annetaan yhdessä CYP2C8 tai CYP3A4 tunnettujen estäjien kanssa (esim. ketokonatsoli ja muut imidatsolisienilääkkeet, erytromysiini, fluoksetiini, gemfibrotsiili, klopidoogreeli, simetidiini, ritonaviiri, sakinaviiri, indinaviiri ja nelfinaviiri), sillä paklitakseliinin toksisuus saattaa kasvaa korkeamman paklitakseliinitaltistuksen vuoksi. Paklitakseliinin antamista samanaikaisesti CYP2C8:n ja CYP3A4:n tunnettujen indusoijien kanssa (esim. rifampisiini, karbamatsipiini, fenytoiini, efavirensi, nevirapiini) ei suositella, sillä alhaisemman paklitakseliinitaltistuksen vuoksi hoidon teho saattaa vaarantua.

Apealea sisältää kahden retinoiinihappojohdannaisen seosta apuaineina. Ihmisen mikrosomien *in vitro* tutkimuksissa on osoitettu, että nämä johdannaiset vaikuttavat estävästi isoentsyymien CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja vähemmässä määrin isoentsyymin CYP2D6 aktiivisuuteen. Koska isoentsyymien CYP2B6 ja CYP2C9 estymistä koskevia *in vivo* tutkimuksia ei ole tehty, varovaisuutta on noudatettava, kun Apealea-valmistetta käytetään samanaikaisesti sellaisten aineiden kanssa, jotka metaboloituvat ensisijaisesti näiden CYP-entsyymien kautta.

Apealea-valmisteen käyttöaihe on yhdistelmähoito karboplatiinin kanssa (ks. kohta 4.1). Apealea on annettava ensin, sen jälkeen karboplatiini. Kirjallisuuden perusteella paklitakselin ja karboplatiinin välisiä, kliinisesti relevantteja farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.

Kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta on havaittu paklitakselin ja sisplatiinin välillä. Kun paklitakselia annetaan ennen sisplatiinia, liuotinpohjaisen paklitakselin turvallisuusprofiili on sama kuin monoterapiassa. Kun liuotinpohjaista paklitakselia annettiin sisplatiinin jälkeen, potilailla havaittiin suurempaa myelosuppressiota sekä noin 20 % lasku paklitakselin puhdistumassa. Apealea-valmisteella (paklitakseli miselleinä) voidaan odottaa samantyyppistä vaikutusta. Pelkkään sisplatiinihoitoon verrattuna potilailla, joiden gynekologista syöpää hoidetaan paklitakselilla ja sisplatiinilla, voi olla suurentunut munuaisten vajaatoiminnan riski.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

##### Raskaus

Paklitakselin käytöstä raskaana olevilla naisilla on erittäin vähän tietoa. Paklitakselin epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä vaurioita, jos sitä annetaan raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Paklitakselia ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos se potilaan kliinisen tilan vuoksi on välttämätöntä.

##### Imetys

Paklitakseli erittyy rintamaitoon. Imetettävälle lapselle aiheutuvien mahdollisten vakavien haittavaikutusten vuoksi Apealea-hoito on vasta-aiheista imetyksen aikana. Imetys on lopetettava hoidon ajaksi.

##### Hedelmällisyys

Tutkimuksissa, joissa eläimiä on hoidettu paklitakselilla, on havaittu alentunutta hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Apealea-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Apealea saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten uupumusta (hyvin yleinen) ja huimausta (yleinen), jotka saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos he tuntevat olonsa väsyneiksi tai heitä huimaa.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmät kliinisesti merkitsevät Apealea-valmisteen käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat neutropenia, ruoansulatuselimistön häiriöt, perifeerinen neuropatia, nivel- ja lihaskipu sekä infuusiokohdan reaktiot. Noin 86 %:lla potilaista on haittavaikutuksia.

### Taulukko haittavaikutuksista

Taulukossa 2 esitettyjen haittavaikutusten esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukossa 2 luetellaan kliinisessä tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset, jotka liittyvät Apealea-valmisteen antoon yhdessä karboplatiinin kanssa (N = 391) ja myyntiluvan saamisen jälkeisen kokemuksen mukaiset haittavaikutukset. Viimeksi mainitut voivat liittyä paklitakseliin hoidosta riippumatta.

### **Taulukko 2. Haittavaikutusten luettelo**

<b>Elinluokka</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Suosittelutermi (Preferred Term)</b>
<b>Infektiot</b>	<i>Melko harvinainen:</i>	Sepsis, absessi, keuhkokuume, influenssa, viruksen aiheuttama hengitystieinfektio, herpes simplex, infuusiokohdan selluliitti, tonsilliitti, virtsatieinfektio, ihoinfektio, kystiitti
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	<i>Melko harvinainen:</i>	Metastaattinen kipu
<b>Veri ja imukudos</b>	<i>Hyvin yleinen:</i> <i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i>	Neutropenia <sup>a</sup> Kuumeinen neutropenia <sup>a</sup> , leukopenia <sup>a</sup> , trombosytopenia <sup>a</sup> , granulositytopenia, anemia <sup>a</sup> Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio <sup>a</sup> , pansytopenia, hematotoksisuus, koagulopatia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i>	Yliherkkyys Anafylaktinen shokki, lääkeyliherkkyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<i>Hyvin yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i>	Anoreksia Hyponatremia, hypokalemia, hypomagnesemia, dehydraatio, ruokahaluttomuus
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<i>Melko harvinainen:</i>	Masennus, unettomuus, ahdistuneisuus



<b>Elinluokka</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Suositteltu termi (Preferred Term)</b>
<b>Hermosto</b>	<p><i>Hyvin yleinen:</i> Perifeerinen sensorinen neuropatia<sup>a,b</sup>, perifeerinen neuropatia<sup>a,b</sup></p> <p><i>Yleinen:</i> Hypestesia, huimaus, parestesia, perifeerinen motorinen neuropatia, makuhäiriöt, päänsärky</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Status epilepticus, kooma, aivoverenkiertohäiriö, perifeerinen sensorimotorinen neuropatia, letargia, hypotonia, neurotoksisuus, polyneuropatia, polyneuropatia malignissa sairaudessa, kirvelyn tunne, uneliaisuus, kognitiivinen sairaus, kasvohalvaus, enkefalopatia, hydrokefalia</p>	
<b>Silmät</b>	<p><i>Melko harvinainen:</i> Näön sumentuminen, silmä-ärstyys, epämiellyttävä tunne silmässä, kyynelnesteen lisääntynyt erityys</p>	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	<p><i>Melko harvinainen:</i> Kiertohuimaus, kuurous, sisäkorvan ongelmat, tinnitus</p>	
<b>Sydän</b>	<p><i>Yleinen:</i> Angina pectoris, takykardia</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Sydämenpysähdys, krooninen sydämen vajaatoiminta, syanoosi, eteisvärinä, sinustakykardia, palpitaatio, sinusbradykardia</p>	
<b>Verisuonisto</b>	<p><i>Yleinen:</i> Alentunut verenpaine, punehtuminen, laskimotulehdus, laskimokipu, hyperemia</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Verenkierron kollapsi, laskimotukos, vaskuliitti, tromboosi, korkea verenpaine, syvä laskimotukos, lymfedeema, pinnallinen laskimotulehdus, tromboflebiitti, verenpaineen heilahtelu, verenvuoto, angiopatia, kuumat aallot, kalvakuus</p>	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<p><i>Yleinen:</i> Hengenahdistus, tukkoinen nenä</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Hengitysvajaus, nenäverenvuoto, yskä, nuha, suun ja nielun kipua, nielusairaus, asfyksia, bronkospasmi, dysfonia, allerginen nuha, allerginen yskä, epämukava tunne suussa ja nielussa</p>	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<p><i>Hyvin yleinen:</i> Ripuli<sup>a</sup>, pahoinvointi<sup>a</sup>, oksentelu<sup>a</sup></p> <p><i>Yleinen:</i> Vatsakipu, ummetus, ylävatsan kipu, ilmavaivat, kuiva suu, suutulehdus</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Vatsan turpoaminen, gastriitti, epämukava tunne vatsassa, alavatsakipua, dyspepsia, fekalooma, suoliston toimintahäiriö, ienverenvuoto, veriuloste, suun tuntoharhat</p>	
<b>Maksa ja sappi</b>	<p><i>Melko harvinainen:</i> Hepatiitti, maksasairaus</p>	

<b>Elinluokka</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Suosittelutermi (Preferred Term)</b>
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	<i>Hyvin yleinen:</i> <i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i>	Hiustenlähtö <sup>a</sup> Eryteema, ihottuma, kutina, urtikaria Angioedeema, yleistynyt ihottuma, ihon värjäytyminen, liikalihakoilu, papulaarinen ihottuma, rakkulainen dermatiitti, kasvojen turvotus, pigmenttihäiriö, kuiva iho, kylmä hiki, livedo reticularis, kynsiongelmat, allerginen kutina, iho-ongelmat
	<i>Tuntematon:</i>	Palmoplantaarisen erytrodysesiesian oireyhtymä <sup>c</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<i>Hyvin yleinen:</i> <i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i>	Nivelkipu <sup>a</sup> , lihaskipu <sup>a</sup> Selkäkipu, luukipu, luu-lihaskipu, lihasheikkous, raajakipu Nivelensisäinen vuoto, epämiellyttävä tunne luussa ja lihaksissa, raskas olo
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<i>Melko harvinainen:</i>	atsotemia
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	<i>Melko harvinainen:</i>	Emätinverenvuoto, lantion alueen kipu, kipu rinnoissa
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<i>Hyvin yleinen:</i> <i>Yleinen:</i> <i>Melko harvinainen:</i>	Voimattomuus <sup>a</sup> , uupumus <sup>a</sup> , infuusiokohdan reaktiot <sup>a,d</sup> Perifeerinen edeema, kipu, kuume, epämiellyttävä tunne rinnassa, liikalämpöisyys, kasvojen edeema Kuolema, monielinräjähdys, edeema, antopaikan kipu, katetrikohdan verenvuoto, katetrikohdan edeema, paikallinen turvotus, yleistynyt edeema, tyrä, rintakivut, influenssan kaltainen sairaus, paikallinen edeema, vajaalämpöisyys, vilunväristykset, kuumuuden tunne
<b>Tutkimukset</b>	<i>Melko harvinainen:</i>	Alaniiniaminotransferaasin nousu

<sup>a</sup> Katso Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

<sup>b</sup> Voi jatkua yli 6 kuukauden ajan paklitakselin lopettamisen jälkeen.<sup>c</sup>

<sup>c</sup> Kuten raportoitu paklitakselin markkinoille tulon jälkeen.

<sup>d</sup> Mukana seuraavat suositellut termit: infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan laskimotulehdus, infuusiokohdan reaktio, infuusiokohdan värjäytyminen, infuusiokohdan punoitus, infuusiokohdan ekstravasaatio, infuusiokohdan tulehdus, infuusiokohdan edeema, infuusiokohdan tuntoharhat, infuusiokohdan ärsytys ja infuusiokohdan ihottuma.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa potilaita hoidettiin joko Apealea-valmisteella (paklitakseli miselleinä) 250 mg/m<sup>2</sup>:n annoksina yhdessä karboplatiinin kanssa, tai liuotinpohjaisella paklitakselilla 175 mg/m<sup>2</sup>:n annoksina yhdessä karboplatiinin kanssa (N= 391 molemmissa haaroissa). Kaiken kaikkiaan misellimuotoisen paklitakselin kanssa havaittiin korkeampi vakavien haittavaikutusten esiintyvyys (41 %) verrattuna liuotinpohjaiseen paklitakseliin (27 %). Molemmissa ryhmissä suurin osa vakavista haittavaikutuksista oli hematologista toksisuutta. Tutkimusryhmien välillä ei missään vaiheessa hoidon kuluessa tai sen jälkeen havaittu eroja ECOG-suorituskykyasteissa (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group) (pisteet lähinnä 0 tai 1).

### Veri ja imukudos

Lähes kaikilla Apealea-valmisteella hoidetuista potilaista oli jonkinasteista neutropeniaa; 79 %:lla 3. tai 4. asteen neutropenia. Vakavana hättävänä vaikutuksena neutropeniaa oli 29 %:lla potilaista ja kuumeista neutropeniaa 3 %:lla potilaista. Neutropenia häveni tasolle  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ennen seuraavaa hoitojaksoa. Lähes kaikilla potilailla havaittiin jonkinasteista anemiaa (98 % potilaista), verihiutaletason laskua (93 %) ja valkosolutasen laskua (98 %). Anemiaa esiintyi vakavana hättävänä vaikutuksena 5 %:lla potilaista, trombosytopeniaa 3 %:lla ja leukopeniaa 6 %:lla potilaista.

Misellimuotoista paklitakselia saavissa potilaissa oli liuotinpohjaista paklitakselia saaviin verrattuna enemmän niitä, joilla havaittiin 3. ja 4. asteen hematologista toksisuutta. Paklitakselia joko misellimuotoisena tai liuotinpohjaisena saaneilla oli näissä hoitoaaroissa neutropeniaa 79 %:lla ja 66 %:lla, leukopeniaa 53 %:lla ja 34 %:lla, trombosytopeniaa 18 %:lla ja 10 %:lla sekä anemiaa 24 %:lla ja 14 %:lla potilaista.

Disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota (DIC) – usein yhdessä sepsiksen tai monielin­häiriön kanssa – on raportoitu.

### Ruoansulatuselimistö

Tutkimuksen yleisimmin ilmoitettuihin hättävänä vaikutuksiin kuuluivat pahoinvointi (38 %), oksentelu (22 %) ja ripuli (15 %).

### Hermosto

Perifeerisiä neuropatioita (mukaan luettuna suositellut termit perifeerinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, polyneuropatia ja polyneuropatia malignissa sairaudessa) ilmoitettiin 29 %:lla potilaista ja ne olivat suurimmaksi osaksi (98 %) lieviä tai kohtalaisia (CTCAE-aste  $\leq 2$ ). Neuropatia alkoi keskimäärin 53 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen. Yleisin hättävänä vaikutus oli perifeerinen sensorinen neuropatia, ja sitä ilmoitettiin 16 %:lla potilaista. Muita liitännäisvaikutuksia ilmoitettiin 10 %:lla potilaista, ja ne olivat enimmäkseen (98 %) lieviä tai kohtalaisia (CTCAE-aste  $\leq 2$ ). Yleisimpiä olivat parestesia ja hypestesia. Tämän keskeisen tutkimuksen aikana 46 % perifeerisistä neuropatioista sekä suurin osa (78 %) liitännäisvaikutuksista meni ohi. Neurotoksisuuden annosriippuvaista esiintyvyyttä ja vakavuutta ei ole tutkittu Apealea-valmisteella mutta näitä on havaittu käytettäessä muita paklitakselivalmisteita muissa käyttöaiheissa. Lisäksi on osoitettu, että perifeeriset neuropatiat voivat jatkua yli 6 kuukauden ajan paklitakselin lopettamisen jälkeen.

### Yliherkkyyksireaktiot

Useimmat Apealea-valmisteeseen liittyvät yliherkkyyksireaktiot olivat lieviä tai kohtalaisia (ks. kohta 4.4). Paklitakseliin liittyvien yliherkkyyksireaktioiden esiintyvyys oli samankaltaista molemmissa ryhmissä (5 %:lla misellimuotoista paklitakselia ja 7 %:lla liuotinpohjaista paklitakselia saaneista potilaista), kun taas karboplatiiniin liittyvien yliherkkyyksireaktioiden esiintyvyys oli korkeampi misellimuotoista paklitakselia saaneilla (12 % vs. 7 %). Yhdistelmähoidon johdosta ei ole mahdollista määrittää, johtuuko havainto Apealea-valmisteesta vai muista tekijöistä, eikä paklitakseliin liittyvien, viivästyneiden reaktioiden mahdollisuutta voida sulkea pois.

### Iho ja ihonalainen kudos

Hiustenlähtöä havaittiin 45 %:lla potilaista ja sen alkaminen oli äkillistä. Suurimmalla osalla hiustenlähdöstä kärsiviä potilaita hiusten menetyksen odotetaan olevan huomattavaa, eli  $\geq 50$  %.

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Nivelkipua esiintyi 19 %:lla ja lihaskipua 10 %:lla potilaista.

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Voimattomuus ja uupumus olivat hyvin yleisiä: voimattomuutta esiintyi 23 %:lla ja uupumusta 11 %:lla potilaista. Infuusiokohdan reaktioita, kuten kipua, laskimotulehdusta ja punoitusta, oli 12 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4).

Infuusiokohdan kivusta ilmoitettiin useammin misellimuotoisen paklitakselin ryhmässä (8 %) verrattuna liuotinpohjaisen paklitakselin ryhmään (1 %).

### Muita kliinisistä tutkimuksista saatuja kokemuksia

Apealea-valmistetta on annettu monoterapiana erilaisiin käyttöaiheisiin yhteensä 132 potilaalle annoksina, jotka ovat vaihdelleet 90 mg/m<sup>2</sup>:sta 3 viikon hoito-ohjelmassa, viikoittaisiin 250 mg/m<sup>2</sup>:n annoksiin. Monoterapiatutkimusten yhdistettyihin tietoihin perustuen hyvin yleisiä sekä erityisen huomion arvoisia haittavaikutuksia olivat seuraavat: neutropenia (45 %), uupumus (37 %), leukopenia (33 %), hiustenlähtö (30 %), pahoinvointi (27 %), infuusiokohdan reaktiot<sup>a</sup> (23%), perifeerinen sensorinen neuropatia (20 %), ripuli (17 %), voimattomuus (15 %), kuume (12 %), ummetus (12 %), nivelkipu (12 %), parestesia (11 %), kipu (11 %), oksentelu (9 %), lihaskipu (9 %), perifeerinen motorinen neuropatia (5 %), neuropatia (5%), perifeerinen neuropatia (5%), trombositopenia (4 %), kuumeinen neutropenia (2 %), sepsis (2 %), takykardia (2 %), laskimotulehdus (2 %), tromboosi (2 %).

<sup>a</sup> Mukana seuraavat suositellut termit: infuusiokohdan laskimotulehdus, infuusiokohdan kipu, injektiokohdan reaktio, injektiokohdan tulehdus, infuusiokohdan punoitus, injektiokohdan ekstravasaatio, infuusiokohdan reaktio, injektiokohdan edeema.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Paklitakselin yliannokselle ei ole tunnettua vastaläkettä. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava tarkasti. Hoito on kohdistettava pahimpiin odotettavissa oleviin toksisuuksiin, joita ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, myelosuppressio, perifeerinen sensorinen neuropatia ja perifeerinen neuropatia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD01

#### Vaikutusmekanismi

Paklitakseli on antimikrotubulusaine, joka edistää mikrotubulusten yhdistymistä tubuliinidimeereistä ja stabiloi mikrotubuluksia estämällä depolymerisaatiota. Tämä stabiloituminen estää mikrotubulusverkoston normaalin dynaamisen uudelleenjärjestymisen, mikä on olennaista solujen elintärkeissä interfaasi- ja mitoositoiminnoissa. Lisäksi paklitakseli aiheuttaa mikrotubuluskimppujen muodostumista koko solusyklin aikana ja useiden mikrotubulushaarojen muodostumisen mitoosin aikana.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Apealea-valmistetta (paklitakselimisellit) annettuna yhdessä karboplatiinin kanssa verrattiin liuotinpohjaiseen paklitakseliin annettuna yhdessä karboplatiinin kanssa avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 789 uusiutunutta epiteliaalista munasarjasyöpää, ensisijaista vatsakalvon syöpää ja munanjohtimen syöpää sairastavaa naista. Potilaita hoidettiin joka kolmas viikko kuuden hoitjakson ajan joko 1 tunnin laskimonsisäisenä infusiona Apealea-

valmisteella annoksen ollessa 250 mg/m<sup>2</sup> (N = 391), tai 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona liuotinpohjaisella paklitakselilla annoksen ollessa 175 mg/m<sup>2</sup> (N = 391). Molemmissa hoitohaaroissa 30 minuutin kuluttua paklitakseli-infuusion jälkeen annettiin karboplatiinia.

Potilaat stratifioitiin relapsin (ensimmäisen tai toisen) ilmenemisen ja CA125-arvojen perusteella. Ensimmäisen tai toisen relapsin jälkeisessä hoidossa olevien potilaiden osuus oli siten sama molemmissa hoitoryhmissä (76 % ensimmäisen, 24 % toisen relapsin jälkeisessä hoidossa). Potilaita, joilla oli ennestään ≥ 2. asteen neuropatia tai merkittävää elinjärjestelmää koskeva vakava lääketieteellinen riskitekijä, ei otettu mukaan tutkimukseen. Molemmissa hoitoryhmissä iän keskiarvo oli 56 vuotta (vaihteluväli 26–81 vuotta). Useimmat tutkimukseen mukaan otetut potilaat kuuluivat ECOG-toimintakykyluokkiin 0 tai 1 (≥ 96 %), samanlaisin osuuksin molemmissa hoitohaaroissa. Vain joillakin potilailla ECOG-toimintakykyluokka oli 2.

Kliinisessä tutkimuksessa kuusi hoitojaksoa saaneiden potilaiden osuus oli 81 % misellimuotoista paklitakselia saaneiden ja 87 % liuotinpohjaista paklitakselia saaneiden ryhmässä. Vastaavat hoitojaksojen määrän mediaanit näissä kahdessa ryhmässä olivat (min;max) 6 (1;12) ja 6 (1;9).

Potilaat saivat esilääkitystä ennen liuotinpohjaista paklitakseli-infuusiota, misellimuotoista paklitakseli-infuusiota ja karboplatiinia taulukossa 3 esitetyllä tavalla. Esilääkitys ennen misellimuotoista paklitakseli-infuusiota ei ollut pakollista.

**Taulukko 3. Niiden potilaiden osuudet, jotka saivat esilääkitystä ennen paklitakseli- tai karboplatiini- infuusiota tai kaiken kaikkiaan (tutkimuspopulaatio, joka arvioitiin haittavaikutusten osalta)**

Esilääkitystyyppi	Apealea (N = 391)			Paklitakseli (liuotinpohjainen) (N = 391)		
	Kokonais-	Paklitakseli	Karboplatiini	Kokonais-	Paklitakseli	Karboplatiini
Kortikosteroidit	43 %	6 %	39 %	99 %	97 %	15 %
Antihistamiinit	19 %	4 %	16 %	85 %	85 %	9 %
H <sub>2</sub> -antagonistit	5 %	2 %	2 %	90 %	90 %	1 %
Oksentelun ja pahoinvoinnin estolääkkeet	87 %	8 %	81 %	92 %	38 %	63 %

Tässä tutkimuksessa 35 % misellimuotoisen paklitakselin ryhmässä olleista ja 30 % liuotinpohjaisen paklitakselin ryhmässä olleista potilaista sai GCSF:ää neutropenian hoitoon. Paklitakselilla/karboplatiinilla annettujen hoitojaksojen määrän mediaani GCSF:ää saaneilla potilaista oli 6 molemmissa ryhmissä. Hoitojaksojen määrän mediaani GCSF:n annon osalta oli 3 (1; 6) ja keskiarvo 3,1 molemmissa ryhmissä.

Tehon päämittarit olivat taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS) ja kokonaiselinaika (OS). PFS-arvio ensimmäisen päätapahtuman kohdalla tehtiin sokkoutetusti tietokonetomografiakuvista käyttäen Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.0 -kriteerejä.

Tutkimuksen kahden hoitohaaran välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa PFS:ssä eikä kokonaiselinajassa. Non-inferiority-analyysi suoritettiin per-protocol-ryhmässä (PP) taudin etenemisestä vapaalle elinajalle, jolle oli ennakkoon määritelty non-inferiority-marginaali. Non-inferiority-kriteerit täyttyivät PFS:lle ylemmän yksipuolisen 97,5 % luottamusvälin (CI) ollessa siihen liittyvälle riskisuhteelle alle 1,2. Non-inferiority-kriteerit täyttyivät PP-ryhmässä OS:lle ylemmän yksipuolisen 97,5 % CI ollessa siihen liittyvälle riskisuhteelle alle 1,185 (taulukko 4; kuvat 1 ja 2). Hoitoaikomuksen piiriin kuuluneessa (ITT-)populaatiossa (n = 789) riskisuhteet PFS:lle ja OS:lle olivat 0,85 (95 % CI: 0,72; 1,00) ja 1,02 (95 % CI: 0,85; 1,22). Siten non-inferiority osoitettiin ITT-populaatiossa PFS:lle mutta ei kokonaiselinajalle. OS-tietojen analysoinnin aikaan misellimuotoista

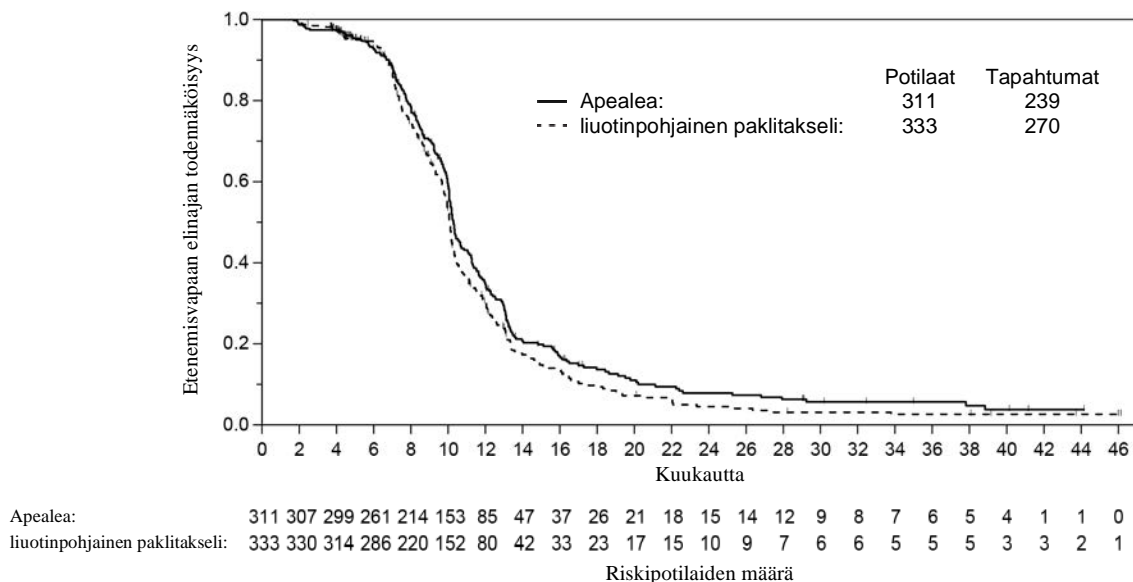
paklitakselia saaneiden potilaiden ryhmässä 56 % potilaista oli kuollut. Vastaava osuus liuotinpohjaista paklitakselia saaneiden potilaiden ryhmässä (ITT-populaatio) oli 60 %.

**Taulukko 4. PFS:n ja OS:n non-inferiority-analyysit satunnaistetussa tutkimuksessa potilailla, jotka sairastivat uusiutunutta epiteelialista munasarjasyöpää, ensisijaista vatsakalvon syöpää ja munanjohtimen syöpää (PP-ryhmä)<sup>a</sup>**

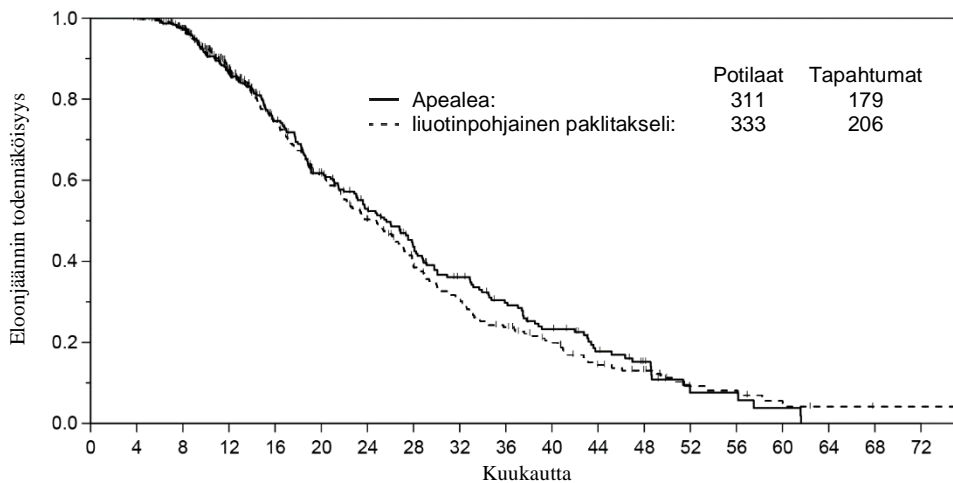
	<b>Apealea Q3W 250 mg/m<sup>2</sup> +karboplatiini (N = 311)</b>	<b>Liuotinpohjainen paklitakseli Q3W 175 mg/m<sup>2</sup> + karboplatiini (N = 333)</b>
<b>Taudin etenemisestä vapaa elinaika (riippumaton katsaus):</b>		
Kuolema tai eteneminen, n (%)	239 (77 %)	270 (81 %)
Mediaaniaika kuolemaan tai taudin etenemiseen [kuukautta] (95 % CI)	10,3 (10,1;10,7)	10,1 (9,9;10,2)
Riskisuhde (95 % CI)	0,86 (0,72;1,03)	
<b>Kokonaiselinaika:</b>		
Kuolemien lukumäärä, n (%)	179 (58 %)	206 (62 %)
Mediaaniaika kuolemaan [kuukautta] (95 % CI)	25,7 (22,9;28,1)	24,8 (21,7;27,1)
Riskisuhde (95 % CI)	0,95 (0,78;1,16)	

<sup>a</sup> Ensisijainen populaatio non-inferiority -analyysissä määriteltiin ennalta PP-populaatioksi

**Kuva 1. Kaplan-Meierin käyrä, PFS (PP-ryhmä)**



**Kuva 2. Kaplan-Meierin käyrä, OS (PP-ryhmä)**



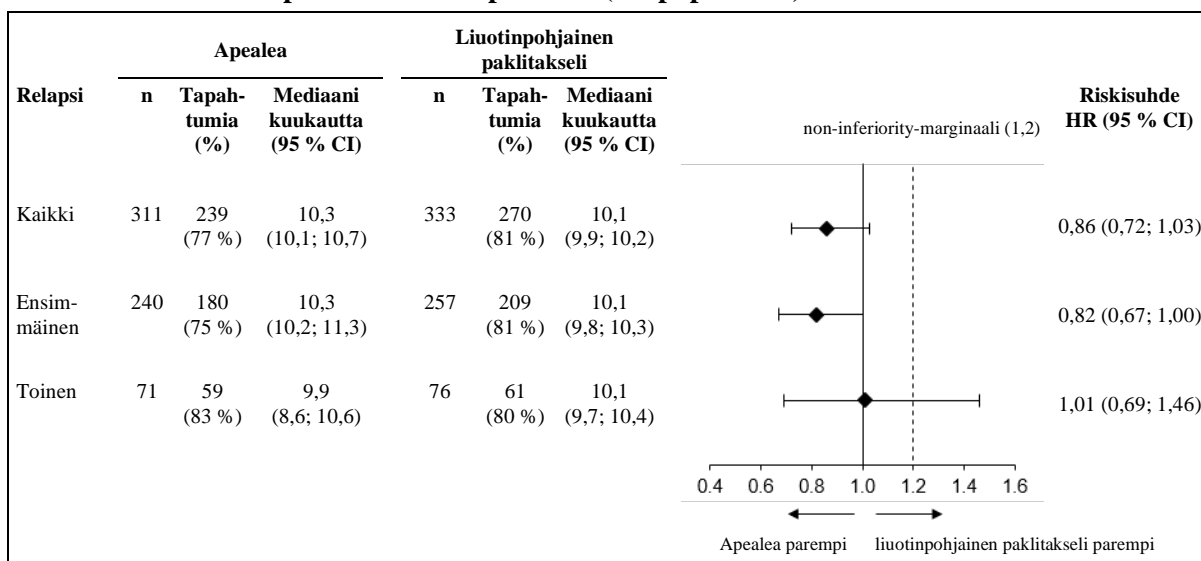
	311	311	283	221	161	125	99	77	59	46	35	22	15	4	4	2	0	0	0
Apealea:	311	311	283	221	161	125	99	77	59	46	35	22	15	4	4	2	0	0	0
liuotinpohjainen paklitakseli:	333	332	307	225	177	142	111	80	62	47	35	22	17	8	7	3	2	1	1

Riskipotilaiden määrä

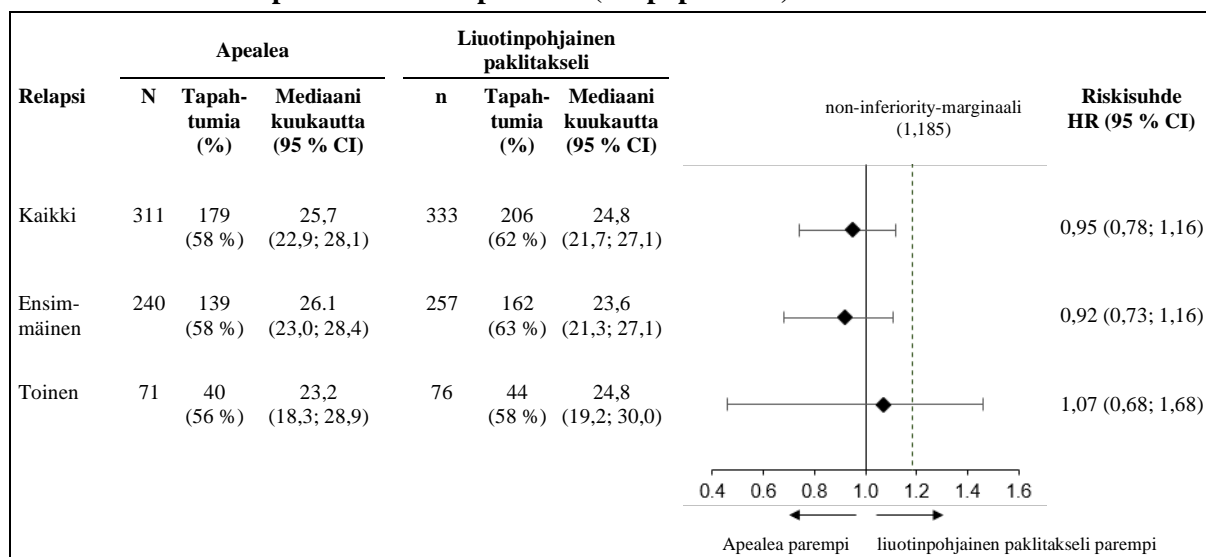
Post-hoc-alaryhmäanalyysi relapseittain

Tehoa tutkittiin relapseittain (ensimmäinen ja toinen) suorittamalla PP- ja ITT -populaatioissa lisää alaryhmäanalyysyjä. PP-populaation PFS- ja OS-tulokset on vedetty yhteen kuvissa 3 ja 4.

**Kuva 3. PFS:n Forest plot -kaavio relapseittain (PP-populaatio)**



**Kuva 4. OS:n Forest plot -kaavio relapseittain (PP-populaatio)**



PFS:n riskisuhde oli ITT-populaatiossa ensimmäisen relapsin jälkeen hoidettujen potilaiden alaryhmässä 0,80 (95 % CI: 0,66; 0,97) ja toisen relapsin jälkeen hoidettujen potilaiden alaryhmässä 1,04 (95 % CI: 0,74; 1,47). OS:n riskisuhde oli ensimmäisen relapsin jälkeen hoidettujen potilaiden alaryhmässä 0,98 (95 % CI: 0,79; 1,21) ja toisen relapsin jälkeen hoidettujen potilaiden alaryhmässä 1,18 (95 % CI: 0,79; 1,75). Näin ollen ensimmäisen relapsin jälkeen hoidetuista potilaista koostuvan alaryhmän tulokset ovat yhdenmukaisia kokonaispopulaation tulosten kanssa ja lisäksi tutkimus osoittaa, että Apealea-valmisteesta oli enemmän hyötyä PFS:n kannalta.

Kohdassa 4.8 on verrattu Apealea (misellimuotoinen paklitakseli)/karboplatiini -hoidon ja liuotinpohjainen paklitakseli/karboplatiini -hoidon välisiä turvallisuustietoja.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Apealea-valmisteen käytöstä munasarjasyövän (rabdomyosarkoomaa ja itusolutuumoreita lukuun ottamatta), vatsakalvon syövän (blastoomaa ja sarkoomaa lukuun ottamatta) ja munanjohtimen karsinooman (rabdomyosarkoomaa ja itusolutuumoreita lukuun ottamatta) hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Kun Apealea-valmistetta (misellimuotoinen paklitakseli) annetaan suonensisäisesti, sen farmakokinetiikka viittaa siihen, että valmisteen sisältämä paklitakseli vapautuu välittömästi vereen. Paklitakselin farmakokinetiikkaa tutkittiin 22 potilaalla, joilla oli kiinteitä kasvaimia, yhden tunnin Apealea- infuusion jälkeen (annostaso 90–275 mg/m<sup>2</sup>). Lisäksi vastavuoroista tutkimussuunnitelmaa käyttävässä kokeessa kokonaispaklitakselin ja sitoutumattoman paklitakselin plasmapitoisuuksia 1 tunnin, 260 mg/m<sup>2</sup>:n Apealea-infuusion jälkeen verrattiin samoihin plasmapitoisuuksiin 1 tunnin, sama-annoksisen, albumiiniin sitoutuneen paklitakselin infuusion jälkeen. Paklitakselin kokonaisplasmapitoisuudet olivat samaa tasoa molemmille paklitakseliformulaatioille. Sitoutumattoman paklitakselin plasmapitoisuuksien eli farmakologisesti aktiivista paklitakselia edustavien paklitakselipitoisuuksien elimistössä, osoitettiin olevan biologisesti samanarvoisia (C<sub>max</sub> ja AUC) albumiiniin sitoutunutta paklitakselia ja Apealea-valmistetta annettaessa. Rajoitetun datan perusteella C<sub>max</sub> ja AUC kasvoivat yhden tunnin kuluttua Apealea-infusioiden saamisen jälkeen annoksilla 150–275 mg/m<sup>2</sup>. Annoslineaarisuutta ei voitu varmistaa, koska yksilöiden välillä havaittiin suurta vaihtelevuutta.



## Jakautuminen

Julkaistun *in vitro*-tiedon mukaisesti paklitakseli jakautuu tasaisesti plasman ja veren välillä. Keskimääräinen sitoutumattoman paklitakselin fraktio ( $f_u$ ) vaihteli ajan myötä 5,2 % ja 4,3 % välillä Apealea-infuusion jälkeen. Tämä sopii yhteen albumiiniin sitoutuneen paklitakselin infuusion jälkeisen, keskimääräisen  $f_u$ :n kanssa, joka vaihteli 5,5 % ja 4,5 % välillä.

Paklitakselin sitoutumisesta sekä albumiiniin että happamaan  $\alpha_1$ -glykoproteiiniin on raportoitu, mutta muutkin proteiinit, kuten lipoproteiinit, saattavat olla tärkeitä. Raportteja vaikuttavista aineista, jotka pystyisivät syrjäyttämään proteiiniin sitoutuneen paklitakselin, ei ole, eikä paklitakseli ole todennäköinen ehdokas syrjäyttämään muita vaikuttavia aineita sen matalasta plasmamolaarisuudesta johtuen. Julkaistun kirjallisuuden perusteella *in vitro*-tutkimuksissa on osoitettu, että simetidiinin, ranitidiinin, deksametasonin tai difenhydramiinin läsnäolo ei vaikuta paklitakselin proteiiniin sitoutumiseen. Paklitakselin on *in vitro* osoitettu olevan sisäänottokuljetusproteiinien OATP1B3 ja OATP1A2 substraatti.

Apealea-infuusion aikana ja sen jälkeen paklitakseli siirtyy nopeasti plasma-aitiosta jakautumisen puoliintumisaikaan ollessa noin 0,6 tuntia. Näin ollen jakautumisvaihe on ohi jotakuinkin 2 tunnin kuluttua infuusion loppumisesta. Kudosjakauma on laaja terminaalisen eliminaatiovaiheen jakautumistilavuuden ollessa  $155 \text{ l/m}^2$ , mikä vastaa noin 280 litraa keskivertopotilaalle, jonka kehon pinta-ala on  $1,8 \text{ m}^2$ . Niinpä vain noin 1 % paklitakselistä sijaitsee plasmassa eliminaatiovaiheen aikana.

## Biotransformaatio ja eliminaatio

Paklitakselin terminaalinen puoliintumisaika Apealea-infuusion jälkeen vaihteli tutkittavasta riippuen viisinkertaisesti, 5–23 h. Samalla tavoin myös plasman kokonaispuhdistumassa oli noin viisinkertainen vaihtelu, 8–41 l/h. Suurten yksilöllisten puhdistumaerojen uskotaan johtuvan eroista maksaentsyymien aktiivisuuksissa.

Paklitakselin biotransformaatiosta ja eliminaatiosta on raportoitu julkaistuissa tutkimuksissa. Paklitakseli eliminoituu etupäässä maksan ja sapen kautta. Paklitakselin päämetaboliitti on  $6\alpha$ -hydroksipaklitakseli. Muita metaboliitteja ovat  $3'$ - $p$ -hydroksipaklitakseli ja  $6\alpha,3'$ - $p$ -dihydroksipaklitakseli. Näiden metaboliittien muodostumista katalysoivat CYP2C8 ja CYP3A4. Farmakologisesti aktiivisia metaboliitteja ei ole löydetty. *In vitro* ja *in vivo* tutkimuksissa on osoitettu, että paklitakseli on ulosvirtausproteiinin P-glykoproteiinin substraatti. Paklitakselijohdannaisten pääasiallinen poistumistie ihmisellä on ulosteet; ulosteen päämetaboliitti on  $6\alpha$ -hydroksipaklitakseli. Munuaisten kautta poistuu pienempi osuus, alle 15 % annoksesta.

## Erityispopulaatio

### Maksan vajaatoiminta

Apealea-valmisteella ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Populaatiofarmakokineettinen tutkimus albumiiniin sitoutuneella paklitakselilla osoitti, että potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini  $> 1 - \leq 1,5 \times \text{ULN}$ ), eliminaationopeus on normaaleissa rajoissa. Sitä vastoin potilailla, joiden maksan vajaatoiminta on kohtalaista (kokonaisbilirubiini  $> 1,5 - \leq 3 \times \text{ULN}$ ) tai vakavaa (kokonaisbilirubiini  $> 3 - \leq 5 \times \text{ULN}$ ), paklitakselin eliminaationopeudessa havaittiin 22 %:n (kohtalainen) tai 26 %:n (vakava) pieneneminen. Paklitakselin keskimääräinen AUC nousee noin 20 % maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kokonaisbilirubiini on  $> 1,5 \times \text{ULN}$ , verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta on normaalia. Maksan vajaatoiminnalla ei ole vaikutusta paklitakselin  $C_{\text{max}}$ :in keskiarvoon. Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavana potilaille, joiden kokonaisbilirubiini ylittää  $5 \times \text{ULN}$ .

### Munuaisten vajaatoiminta

Apealea-valmisteesta ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. annossuosituksen kohdasta 4.2). Koska eliminaatio munuaisten kautta on paklitakselilla vähäistä, tällä potilasryhmällä ei odoteta havaittavan nousseita plasmapitoisuuksia. Albumiiniin sitoutuneella paklitakselilla suoritetuissa populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa osoitettiin, että lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30$  -  $< 90$  ml/min) eliminaationopeus on samankaltainen potilaiden kanssa, joiden munuaisten toiminta on normaalia. Tietoa ei ole saatavana potilaista, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta (GFR  $< 30$  ml/min).

### Iän, sukupuolen, etnisen taustan ja kehon koon vaikutus

Analysejä iän, sukupuolen ja kehon koon vaikutuksista Apealea-valmisteen eliminaatioon ei ole tehty. Liuotinpohjaisella paklitakselilla hoidetuilla on kuitenkin tehty populaatiofarmakokineettinen, 168 potilasta (86 miestä ja 82 naista) käsittänyt tutkimus. Paklitakselin eliminaationopeus oli miehillä keskimäärin 20 % korkeampi naisiin verrattuna. Mitä ikään tulee, verrattuna tutkimuksen mediaani-ikäen, joka oli 56 vuotta, populaatiomalli viittasi noin 5 % pienenemiseen paklitakselin eliminaationopeudessa iän jokaista 10 lisävuotta kohden. 86-vuotiaalla tämä merkitsi 14 % pienenemistä 56-vuotiaaseen verrattuna. Lisäksi on osoitettu, että paklitakselin eliminaationopeus kasvaa kehon koon kasvamisen myötä. Tämä malli viittasi noin 9 % kasvuun eliminaationopeudessa, kun kehon pinta-ala kasvoi  $0,2 \text{ m}^2$ . Hyvin vähän tietoa on saatavana mahdollisista eroista paklitakselin eliminaatioissa eri roduilla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Mutageenisuus, karsinogeenisuus ja vaikutus hedelmällisyyteen

*In vitro*-tutkimuksissa on eri solujärjestelmiä käyttäen osoitettu paklitakselin olevan klastogeeninen, joka indusoi kromosomipoikkeavuuksien, mikrotumien ja DNA-vaurioiden syntymistä. Kromosomipoikkeavuuksia on havaittu myös hiirillä ja apinoilla tehdyissä *in vivo* tutkimuksissa. Paklitakseli ei osoittanut mutageenista aktiivisuutta Amesin testissä eikä CHO/HGPRT-geenimutaatiotestissä (CHO: kiinanhamsterin munasarjasolut; HGPRT: hypoksantiiniguaniinifosforibosyyli transferaasi). Paklitakselin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Vaikutusmekanismiinsa ja osoitettuun genotoksisuuteen perustuen paklitakseli on kuitenkin potentiaalisesti karsinogeeninen. Ihmisen terapeuttisia annoksia alhaisemmillä annoksilla paklitakseli oli rotilla yhteydessä alhaiseen hedelmällisyyteen ja sikiötoksisuuteen. Toistuvalla annoksella tehdyissä toksisuustutkimuksissa on havaittu peruuttamattomia toksisia vaikutuksia urosten lisääntymiselimissä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*N*-(*all-trans*-retinoyyli)-L-kysteiinihapon metyyliesterin natriumsuola  
*N*-(13-*cis*-retinoyyli)-L-kysteiinihapon metyyliesterin natriumsuola  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo

3 vuotta

### Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa Ringerin laktaatti- tai asetaattiliuoksessa ja 4 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridissa valolta suojattuna. Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä välittömästi, ellei injektiopullon avauksessa ja käyttövalmiiksi saattamisessa käytettävä menetelmä sulje pois mikrobiologisen kontaminaation riskiä. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Injektiopullo kirkasta, tyyppin I lasia, jossa silikonilla päällystetty butylikumitulppa, alumiininen sinetti ja muovinen repäisykorkki; sisältää jauhetta määrän, joka vastaa 60 mg paklitakselia.

Pakkauskoko: 1 ampulli.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

##### Käyttöön liittyvät varotoimet

Paklitakseli on antineoplastinen lääkevalmiste ja – kuten muidenkin mahdollisesti toksisten yhdisteiden ollessa kyseessä – Apealea-valmistetta käsiteltäessä on noudatettava varovaisuutta. Suojakäsineiden, -lasien ja -vaatteiden käyttöä suositellaan. Jos liuosta joutuu kosketuksiin ihon kanssa, iho on pestävä välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos liuosta joutuu kosketuksiin limakalvojen kanssa, ne on huuhdottava perusteellisesti vedellä. Apealea-valmisteen valmistus ja anto on hoidettava sytotoksisten aineiden käsittelyyn asianmukaisesti koulutetun henkilökunnan toimesta. Raskaana olevan ja imettävän henkilökunnan ei pidä käsitellä Apealea-valmistetta. Käyttövalmiiksi saatettua tuotetta ei pidä laimentaa.

##### Lääkevalmisteen saattaminen käyttövalmiiksi

Apealea toimitetaan steriilinä jauheena, joka saatetaan käyttövalmiiksi ennen käyttöä. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuos sisältää 1 mg/ml paklitakselia misellimuotoisina nanopartikkeleina. Käyttövalmiiksi saatettu infuusioliuos on kirkasta ja vihertävänkeltaista.

Suojaa suoralta ja/tai kirkkaalta valolta koko valmisteluprosessin ajan. Valosuojauksen puuttuessa (käyttövalmis) tuote sietää ainoastaan lyhytkestoista käsittelyä.

Saata Apealea käyttövalmiiksi ainoastaan käyttäen yhtä seuraavista, käyttövalmiiksi saattamista varten tarkoitetuista kaupallisista liuoksista:

- natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) infuusionesteeksi tarkoitettu liuos
- Ringerin laktaattiliuos, joka on tarkoitettu infuusiota varten
- Ringerin asetaattiliuos, joka on tarkoitettu infuusiota varten.

Ringerin laktaatti- tai asetaattiliuoksen pH:n on oltava välillä 5,0–7,5, ja hyväksyttävät kalsium- ja magnesiumionien konsentraatiot on lueteltu alla (taulukko 5).

### Taulukko 5. Hyväksyttävät kalsium- ja magnesiumionien konsentraatiot käyttövalmiiksi saattamiseen sopivissa Ringerin laktaatti- ja astaattiliuoksissa

Ioni	Alue (mmol/l)
Ca <sup>2+</sup>	1,0–3,5*
Mg <sup>2+</sup>	0,0–2,5*

\*Liuoksissa, jotka sisältävät sekä Ca<sup>2+</sup> että Mg<sup>2+</sup>-ioneja, niiden kokonaiskonsentraation (yhdistetty konsentraatio) on oltava välillä 1,0–3,5 mmol/l.

Apealea saatetaan käyttövalmiiksi käyttäen yhtä kolmesta soveltuvasta vaihtoehtoisesta liuoksesta käyttövalmiiksi saattamista varten ja seuraavien vaiheiden mukaisesti:

- Ota tarvittava määrä injektiopulloja jääkaapista. Jauheen pitäisi olla vihertävänkeltaista tai keltaista. Jos jauheessa on muuta väriä (oranssia), hävitä injektiopullo. Anna injektiopullojen seisoa valolta suojattuna, korkeintaan 25 °C lämpötilassa noin 15–20 minuuttia huoneenlämpötilan saavuttamiseksi.
- Koska injektiopullossa on negatiivinen paine, se on tasattava käyttämällä neulaa ennen liuottimen lisäämistä ja sen aikana. Lisää 60 ml liuotinta kuhunkin injektiopulloon steriiliä ruiskua käyttäen. Liuotin on lisättävä noin yhden minuutin kuluessa injektiopullon sisäseinän suuntaan – ei suoraan jauheen päälle, sillä se aiheuttaa vaahtoamista.
- Sekoita injektiopulloa pystyasennossa noin 20 sekuntia. Vaahtoamisen välttämiseksi älä ravista injektiopulloa.
- Suojaa valolta ja anna injektiopullon seisoa kolmesta viiteen minuuttia.
- Sekoita injektiopulloa jälleen pystyasennossa noin 20 sekuntia, käännä se sitten varovasti ylösalaisin viisi kertaa. Älä ravista.
- Jatka injektiopullon sekoittamista kunnes jauhe on täysin liuennut. Vaihtoehtoisesti injektiopullo voidaan asettaa – valolta suojattuna – sekoittimeen, jota käytetään korkeintaan 20 minuuttia (orbitaalinen sekoitus, 200–250 kierrosta minuutissa). Vaiheisiin c – f ei saa kulua 30 minuuttia kauempaa.
- Liuoksen on oltava kirkasta ja vihertävänkeltaista eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia eikä saostumia. Jos liuoksessa näkyy hiukkasia, saostumia, värinmuutosta (oranssia) tai opaalinhoitoisuutta, se on hävitettävä.
- Injisoi tarvittava määrä käyttövalmiiksi saatettua Apealea-valmistetta, steriiliin etyleeni-vinyyliasetaatti (EVA) pussiin. Varmista, että liuos on kirkasta, ja aseta valolta suojaava pussi EVA-infuusiopussin päälle.

DEHP-vapaasta PVC:stä (eli polyvinyylidikloridi, jossa ei ole di-(2-etyyliheksyli)ftalaatti-pehmitintä) valmistettujen annosteluvälineiden on myös osoitettu olevan sopivia. Sen sijaan yhteensopivuutta DEHP:tä sisältävien annosteluvälineiden kanssa ei ole osoitettu. Käytettävä annosteluvälineitä, jotka sisältävät 15 µm:n polyamidinestesuolettimen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Ruotsi

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1292/001

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ  
/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20. marraskuuta 2018.

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Ruotsi

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa (EURD), josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja toimenpiteet myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### MERKINNÄT

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Apealea 60 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
paklitakseli

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 60 mg paklitakselia.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 1 mg paklitakselia (miselleinä).

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: *N*-(*all-trans*-retinoyyli)-*L*-kysteiinihapon metyyliesterin natriumsuola, *N*-(13-*cis*-retinoyyli)-*L*-kysteiinihapon metyyliesterin natriumsuola, natriumhydroksidi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

1 injektiopullo

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti: käsittele varoen.

Apealeaa ei saa vaihtaa toisen paklitakselia sisältävän valmisteeseen kanssa.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen käytettävä heti.

**9. SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Kertakäyttöinen injektiopullo

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1292/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Apealea 60 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
paklitakseli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 60 mg paklitakselia.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 1 mg paklitakselia (miselleinä).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: *N*-(*all-trans*-retinoyyli)-*L*-kysteiinihapon metyyliesterin natriumsuola, *N*-(13-*cis*-retinoyyli)-*L*-kysteiinihapon metyyliesterin natriumsuola, natriumhydroksidi. **Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

**Injektiokuiva-aine, liuosta varten**

1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti.

**Apealeaa ei saa vaihtaa toisen paklitakselia sisältävän valmisteen kanssa.**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Inceptua AB  
Bromma, Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1292/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Apealea 60 mg ininfuusiokuiva-aine, liuosta varten paklitakseli

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia sivuvaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Apealea on ja mihin sitä käytetään?
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Sinulle annetaan Apealea-valmistetta?
3. Miten Apealea-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Apealea-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Apealea on ja mihin sitä käytetään?**

Apealea on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena paklitakselia. Paklitakseli kuuluu lääkeryhmään nimeltä taksaanit. Paklitakseli vaikuttaa nopeasti jakautuviin soluihin, kuten syöpä soluihin, tai lopettaa niiden kasvun.

Apealea-valmistetta käytetään **hoitamaan** seuraavia aikuisten **syöpiä** yhdistelmänä toisen lääkkeen, karboplatiinin, kanssa:

- epiteelinen munasarjasyöpä – syöpä munasarjoissa, elimessä, joka tuottaa naisten munasolut
  - ensisijainen vatsakalvon syöpä – syöpä soluissa, jotka verhoavat tilan vatsan seinän ja sisäelinten välissä
  - munanjohdinten syöpä (munanjohtimet yhdistävät munasarjat ja kohdun toisiinsa).
- Sitä käytetään, kun muista hoidoista ei ole ollut apua.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Sinulle annetaan Apealea-valmistetta?**

##### **Älä ota Apealea-valmistetta**

- jos olet allerginen paklitakselille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät
- jos neutrofiileiksi kutsuttujen valkosolujen määrä on alle  $1,5 \times 10^9/l$  ennen hoidon aloittamista.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos et ole varma, koskeeko jokin yllä olevista kohdista sinua.



## Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa **ennen kuin sinulle annetaan** Apealea-valmistetta, jos:

- maksasi, munuaistesi tai sydämesi toimintakyky on heikentynyt  
Apealea-valmistetta ei suositella potilaille, joiden maksan tai munuaisten toimintakyky on vakavasti heikentynyt.
- sinulla on aiemmin ollut pahoinvointia, oksentelua ja ripulia syöpähoidon yhteydessä

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi, jos sinulle **hoidon aikana** kehittyy:

- kuumetta, kipua, vilunväristyksiä, heikotusta tai muita infektion merkkejä
- vakavaa pahoinvointia, oksentelua tai ripulia
- vakavia reaktioita infuusiokohdassa
- allerginen reaktio
- tunnottomuutta, kihelmöintiä, pistelyntunnetta, kosketusarkuutta tai lihasheikkoutta

Saatat tarvita lisälääkitystä, jos sinulle kehittyy jokin tai joitakin näistä oireista. Lääkärisi haluaa mahdollisesti lykätä lisähoitoa Apealea-valmisteella tai pienentää annostusta.

Kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta hiustenlähdöstä ja mitä sen välttämiseksi voidaan tehdä.

Sinua tarkkaillaan huolellisesti hoidon aikana:

- säännöllisillä verikokeilla varmistetaan, että sinun on turvallista jatkaa hoitoa
- allergisten reaktioiden oireiden varalta infuusion aikana, esimerkiksi:
  - infuusiokohdan punehtuminen ja turvotus
  - matala verenpaine
  - hengitysvaikeudet
  - kasvojen turvotus

## Lapset ja nuoret

Apealea-valmisteen käyttöä ei suositella lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

## Muut lääkevalmisteet ja Apealea

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Apealea-valmistetta erityisesti, jos käytät

- ketokonatsolia tai muita sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä
- erytromysiiniä, rifampisiiniä: lääkkeitä, joilla hoidetaan bakteeri-infektioita
- fluoksetiinia: masennuksen hoitoon tarkoitettua lääkettä
- gemfibrotsiilia: lääkettä, joka alentaa veren rasvoja
- klopidoorelia: lääkettä, joka vähentää veritulppien saamisen mahdollisuutta
- simetidiiniä: lääkettä, joka vähentää vatsahappoa
- efavirensia, nevirapiinia, ritonaviiria, sakinaviiria, indinaviiria, nelfinaviiria: lääkkeitä, joilla hoidetaan HIV-infektiota
- karbamatsiiniä, fenytoiiniä: lääkkeitä, joilla hoidetaan epilepsiaa ja tiettyjä kiputiloja
- sislplatiinia: lääkettä, jolla hoidetaan syöpää

## Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille ennen hoitoa, jos olet raskaana, epäilet, että saatat olla raskaana tai jos imetat.

Apealea-valmistetta **ei suositella käytettäväksi raskauden aikana**, sillä paklitakseli saattaa aiheuttaa vakavia synnynnäisiä vaurioita. Potilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Apealea-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan sen jälkeen.

**Lopeta imetys** hoidon ajaksi, sillä paklitakseli siirtyy rintamaitoon, ja saattaa vahingoittaa lasta.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Apealea saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymys ja huimaus, jotka saattavat heikentää kykyäsi ajaa tai käyttää koneita. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla on näitä oireita.

### **Apealea sisältää natriumia**

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen tässä lääkkeessä on enintään noin 1,6 g natriumia (pöytäsuolan osa) annosta kohden. Tämä vastaa 80 % aikuisen suositellusta päivittäisestä natriumin enimmäisannoksesta.

## **3. Miten Apealea-valmistetta annetaan**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Apealea-valmisteen hitaana tippana (infuusiona) suoneen. Tämä kestää noin yhden tunnin. Annos perustuu kehon pinta-alaan (lasketaan pituudesta ja painosta) ja verikokeiden tuloksiin. Normaaliannos on 250 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaan nähden annettuna joka kolmas viikko. Enintään 6 hoitokertaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa sivuvaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Kerro lääkäriillesi tai hoitajallesi välittömästi**, jos havaitset jonkin seuraavista:

- **Hyvin yleiset:** (voi esiintyä **useammalla kuin yhdellä kymmenestä**):
  - hermohäiriö käsissä ja jaloissa, joka aiheuttaa kihelmöintiä, tunnottomuutta tai kirvelevää kipua\*
- **Yleiset** haittavaikutukset (voivat esiintyä **enintään 1 henkilöllä 10:stä**):
  - kuume
  - lihasheikkous, krampit tai spasmit
  - allergiset reaktiot, kuten hengitysvaikeudet, pyörtyminen, kasvojen turvotus, kutina, kuumoitus, vilunväristykset, erityisesti infuusion aikana. Melko harvoin nämä saattavat johtaa vakavaan allergiseen shokkiin.

\* Voi jatkua yli 6 kuukauden ajan paklitakselin lopettamisen jälkeen.

Seuraavassa on lueteltu muut sivuvaikutukset ja niiden yleisyys:

**Hyvin yleiset:** (voi esiintyä **useammalla kuin yhdellä kymmenestä**):

- neutrofiilien, yhden valkosolutyypin alhainen määrä veressä
- ruokahaluttomuus
- ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- hiustenlähtö
- kipu ja epämiellyttävä tunne nivelissä tai lihaksissa
- heikotus, väsymys
- infuusiokohdan reaktio, kuten kipu, tulehdus, värjäytyminen, punaisuus, turvotus, kihelmöinti, ihottuma, verenvuoto

**Yleiset** haittavaikutukset (voivat esiintyä **enintään 1 henkilöllä 10:stä**):

- leukosyyteiksi ja granulosityteiksi kutsuttujen valkosolujen alhainen määrä veressä
- verihiutaleiden tai punasolujen alhainen määrä veressä
- tuntoaistin heikentyminen

- ihon ja suun epänormaaleja tuntemuksia, kuten kihelmöinti, polttelu, pistely tai tunnottomuus
- huimaus tai pyörrytyksen tunne
- makuaistin häiriöt
- Päänsärky
- sydämen nopealyöntisyys
- rintakivut tai epämukava tunne rinnassa
- matala verenpaine, punehtuminen, verisuonitulehdus, kipu verisuonessa, lisääntynyt verenvirtaus joihinkin kehon osiin
- hengitysvaikeudet, nenän tukkoisuus
- vatsakipu, ummetus, ilmavaivat
- kuiva suu, suun sisäpinnan tulehtuminen
- ihon punehtuminen, ihottuma, kutina, nokkosihottuma
- kipua esimerkiksi käsivarsissa, jaloissa, rinnassa tai kasvaimen kohdalla
- selkäkipu, luukipu
- nilkkojen, jalkapöydän, kasvojen tai sormien turvotus

**Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta ):**

- verenmyrkytys
- visva kudoksessa
- keuhkotulehdus, influenssa, nielurisojen tulehdus
- herpes simplex (eräs virusinfektio), hengitysteiden virusinfektio
- virtsatieinfektio, virtsarakontulehdus
- ihoinfektiot, kuten infuusiokohdan infektiot
- kehon verenhyytymismekanismien häiriintyminen
- valko- ja punasolujen sekä verihiutaleiden puute
- matala veren kalium, magnesium tai natrium
- liiallinen veden poistuminen (dehydraatio)
- allergiset reaktiot muille lääkkeille, kuten penisilliinille
- masennus, unettomuus, ahdistuneisuus
- epileptinen kohtaus, joka kestää yli viisi minuuttia, tai enemmän kuin yksi kohtaus viiden minuutin sisällä
- kooma, huomattava unisuus ja/tai syvä reagoimattomuus
- alhainen lihasjänteys, kasvohalvaus
- myrkyllisyys hermojärjestelmälle
- kognitiivinen häiriö (vaikeus ajatella tai käsitellä ajatuksia, vaikeus muistaa)
- aivovaurio, epänormaali nesteen kerääntyminen aivoihin
- aivohalvaus
- sumentunut näkö, epämukava tunne silmissä, tai silmä-äräytys, vetiset silmät
- kuurous, sisäkorvan häiriö, korvien soiminen
- verisuonihäiriöt, kuten:
  - veritulppien muodostuminen
  - verisuonen tulehdus
  - nesteen kertyminen kudokseen tukkeutuneen imusuonen takia
  - kuumat aallot
  - verenvuoto
- sydänkohtaus, sydämen vajaatoiminta
- sinertävät huulet tai iho
- sydämen rytmihäiriö, joka aiheuttaa nopeaa toimintaa ylemmissä sydämen kammioissa
- sydämentykytys, hitaat sydämenlyönnit
- verenkierron vajaatoiminta
- korkea verenpaine, verenpaineen vaihtelevuus, kalpeus
- keuhkojen vajaatoiminta, hengitysteiden ahtautuminen
- vakava hapenpuute, jonka syynä on poikkeava hengitys
- vaikeus tuottaa ääntä

- nenäverenvuoto, allerginen tulehdus nenässä, vuotava nenä
- Yskä
- suun ja kurkun kipu tai epämukavuus, kurkun häiriö, verta vuotavat ikenet
- Mahan limakalvon tulehdus, epämukava tunne vatsassa tai vatsan turpoaminen, alavatsakipu
- ruoansulatusvaivat, suolen toiminnan häiriö, erittäin kova vatsa, veriset ulosteet
- maksatulehdus tai maksan toimintahäiriö, noussut maksaentsyymien pitoisuus veressä
- kivulias, vakava syvien ihokerrosten turvotus, lähinnä kasvoissa
- ihon värimuutokset, pigmenttihäiriöt
- rakkulainen ihotulehdus
- lisääntynyt hikoilu, kylmä hiki
- kuiva iho, kynsiongelmat
- verenvuoto niveleen
- painon tunne jaloissa
- useiden elinten vajaatoiminta, joka voi johtaa kuolemaan
- liiallisesta nesteestä aiheutuva kudoksen turpoaminen
- tyrä
- kuumoitus
- alhainen kehon lämpötila
- emätinverenvuoto
- epänormaalin korkeat tyypeä sisältävien yhdisteiden tasot veressä

**Esiintymistiheys tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- punoitus ja turvotus kämmenissä tai jalkapohjissa, mikä voi aiheuttaa ihon kuoriutumista

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Apealea-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

**Avaamaton injektiopullo:** Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C) Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**Kun injektiopullo on avattu,** suositellaan, että Apealea käytetään välittömästi.

Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Apealea sisältää

- Vaikuttava aine on paklitakseli. Yksi injektiopullo sisältää 60 mg paklitakselia Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 1 mg paklitakselia (miselleinä).
  - Muut aineet ovat:
    - *N*-(*all-trans*-retinoyyli)-L-kysteiniinihapon metyyliesterin natriumsuola
    - *N*-(13-*cis*-retinoyyli)-L-kysteiniinihapon metyyliesterin natriumsuola
    - natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)
- Ks. kohta 2 “Apealea sisältää natriumia”.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Apealea on vihertävänkeltaista tai keltaista jauhetta lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa ja alumiinisinetti.

Yksi pakkaus sisältää 1 lasisen injektiopullon, jossa on jauhetta; jauhe sisältää 60 mg paklitakselia.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

### Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

---

### Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

#### Käyttöön liittyvät varoimet

Paklitakseli on antineoplastinen lääkevalmiste ja – kuten muidenkin mahdollisesti toksisten yhdisteiden ollessa kyseessä – Apealea-valmistetta käsiteltäessä on noudatettava varovaisuutta. Suojakäsineiden, -lasien ja -vaatteiden käyttöä suositellaan. Jos liuosta joutuu kosketuksiin ihon kanssa, iho on pestävä välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos liuosta joutuu kosketuksiin limakalvojen kanssa, ne on huuhdottava perusteellisesti vedellä. Apealea-valmisteen valmistus ja anto on hoidettava sytotoksisten aineiden käsittelyyn asianmukaisesti koulutetun henkilökunnan toimesta. Raskaana olevan ja imettävän henkilökunnan ei pidä käsitellä Apealea-valmistetta. Käyttövalmiiksi saatettua tuotetta ei pidä laimentaa.

#### Lääkevalmisteen saattaminen käyttövalmiiksi

Apealea toimitetaan steriilinä jauheena, joka saatetaan käyttövalmiiksi ennen käyttöä. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuos sisältää 1 mg/ml paklitakselia misellimuotoisina nanopartikkeleina. Käyttövalmiiksi saatettu infuusioliuos on kirkasta ja vihertävänkeltaista.

Suojaa suoralta ja/tai kirkkaalta valolta koko valmisteluprosessin ajan. Valosuojauksen puuttuessa (käyttövalmis) tuote sietää ainoastaan lyhytkestoista käsittelyä.

Saata Apealea käyttövalmiiksi ainoastaan käyttäen yhtä seuraavista, käyttövalmiiksi saattamista varten tarkoitetuista kaupallisista liuoksista:

- natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) infuusionesteeksi tarkoitettu liuos
- Ringerin laktaattiliuos, joka on tarkoitettu infuusiota varten
- Ringerin asetaattiliuos, joka on tarkoitettu infuusiota varten.

Ringerin laktaatti- tai asetaattiliuoksen pH:n on oltava välillä 5,0–7,5, ja hyväksyttävät kalsium- ja magnesiumionien konsentraatiot on lueteltu alla (taulukko 1).

### Taulukko 1. Hyväksyttävät kalsium- ja magnesiumionien konsentraatiot käyttövalmiiksi saattamiseen sopivissa Ringerin laktaatti- ja asetaattiliuoksissa

Ioni	Alue (mmol/l)
Ca <sup>2+</sup>	1,0–3,5*
Mg <sup>2+</sup>	0,0–2,5*

\*Liuoksissa, jotka sisältävät sekä Ca<sup>2+</sup> että Mg<sup>2+</sup>-ioneja, niiden kokonaiskonsentraation (yhdistetty konsentraatio) on oltava välillä 1,0–3,5 mmol/l.

Apealea saatetaan käyttövalmiiksi käyttäen yhtä kolmesta soveltuvasta vaihtoehtoisesta liuoksesta käyttövalmiiksi saattamista varten ja seuraavien vaiheiden mukaisesti:

1. Ota tarvittava määrä injektiopulloja jääkaapista. Jauheen pitäisi olla vihertävänkeltaista tai keltaista. Jos jauheessa on muuta väriä (oranssia), hävitä injektiopullo. Anna injektiopullojen seisoa valolta suojattuna, korkeintaan 25 °C lämpötilassa noin 15–20 minuuttia huoneenlämpötilan saavuttamiseksi.
2. Koska injektiopullossa on negatiivinen paine, se on tasattava käyttämällä neulaa ennen liuottimen lisäämistä ja sen aikana. Lisää 60 ml liuotinta kuhunkin injektiopulloon steriiliä ruiskua käyttäen. Liuotin on lisättävä noin yhden minuutin kuluessa injektiopullon sisäseinän suuntaan – ei suoraan jauheen päälle, sillä se aiheuttaa vaahtoamista.
3. Sekoita injektiopulloa pystyasennossa noin 20 sekuntia. Vaahtoamisen välttämiseksi älä ravista injektiopulloa.
4. Suojaa valolta ja anna injektiopullon seisoa kolmesta viiteen minuuttia.
5. Sekoita injektiopulloa jälleen pystyasennossa noin 20 sekuntia, käännä se sitten varovasti ylösalaisin viisi kertaa. Älä ravista.
6. Jatka injektiopullon sekoittamista kunnes jauhe on täysin liuennut. Vaihtoehtoisesti injektiopullo voidaan asettaa – valolta suojattuna – sekoittimeen, jota käytetään korkeintaan 20 minuuttia (orbitaalinen sekoitus, 200–250 kierrosta minuutissa). Vaiheisiin 3–6 ei saa kulua 30 minuuttia kauempaa.
7. Liuoksen on oltava kirkasta ja vihertävänkeltaista eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia eikä saostumia. Jos liuoksessa näkyy hiukkasia, saostumia, värinmuutosta (oranssia) tai opaalinhoitoisuutta, se on hävitettävä.
8. Injisoi tarvittava määrä käyttövalmiiksi saatettua Apealea-valmistetta tyhjään, steriiliin etyleeni-vinyyliasetaatti (EVA) pussiin. Varmista, että liuos on kirkasta, ja aseta valolta suojaava pussi EVA-infuusiopussin päälle.

### Kesto aika käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa Ringerin laktaatti- tai asetaattiliuoksessa ja 4 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridissa valolta suojattuna. Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä välittömästi, ellei injektiopullon avauksessa ja käyttövalmiiksi saattamisessa käytettävä menetelmä sulje pois mikrobiologisen kontaminaation riskiä. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### Suonensisäinen anto

DEHP-vapaasta PVC:stä (eli polyvinyylidikloridi, jossa ei ole di-(2-etyyliheksyli)ftalaatti- pehmitintä) valmistettujen annosteluvälineiden on myös osoitettu olevan sopivia. Sen sijaan yhteensopivuutta DEHP:tä sisältävien annosteluvälineiden kanssa ei ole osoitettu. Käytettävä annosteluvälineitä, jotka sisältävät 15 µm:n polyamidinestesuoattimen. On tärkeää huuhdella infuusiopussi ja katetri/kanyyli –

ennen lääkkeen antoa ja antamisen jälkeen – liuoksella, jota käytettiin käyttövalmiiksi saattamiseen: näin lääkettä ei vahingossa joudu ympäröivään kudokseen ja annoksen antaminen kokonaisuudessaan varmistuu.

### **Hävittäminen**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.