

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apealea 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller 60 mg paklitaxel.

Efter beredning innehåller varje ml lösning 1 mg paklitaxel (micellär).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 3,77 mg (0,164 mmol) natrium. Efter beredning innehåller varje ml lösning upp till cirka 3,60 mg (0,157 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Gröngult till gult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Apealea i kombination med karboplatin är avsett för behandling av vuxna patienter vid första återfall av platinumkänslig epitelial äggstockscancer, primär peritonealcancer och äggledarcancer (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Apealea ska endast ges under överinseende av en utbildad onkolog på specialistavdelningar för administrering av cytotoxiska medel. Det får inte bytas ut mot andra paklitaxel-beredningar.

Dosering

Den rekommenderade dosen Apealea är 250 mg/m² kroppsyta (BSA) som ges som en intravenös infusion under 1 timme följt av karboplatin var tredje vecka under sex cykler. Den rekommenderade dosen av karboplatin är AUC = 5–6 mg/ml×min.

Justering och fördröjning av dosen under behandlingen

Hos patienter som upplever neutropeni (antal neutrofiler < 1,5 × 10⁹/l), febril neutropeni eller trombocytopeni (antal trombocyter < 100 × 10⁹/l) under behandlingen bör nästa behandlingscykel skjutas upp tills antalet neutrofiler återgår till ≥ 1,5 × 10⁹/l och antalet trombocyter återgår till ≥ 100 × 10⁹/l. För Apealea bör dosminskningar på inledningsvis 50 mg/m² och ytterligare 25 mg/m² övervägas för efterföljande behandlingscykler (se tabell 1).

Vid febril neutropeni eller lågt antal trombocyter (< 75 × 10⁹/l) bör dosen med karboplatin minskas med 1 AUC-enhet för de efterföljande behandlingscyklerna, efter återhämtning. För lämplig användning av karboplatin bör förskrivaren även läsa förskrivningsinformationen för karboplatin.

Minskningar och/eller fördröjningar av dosen bör övervägas som en följd av kliniskt signifikanta biverkningar enligt tabell 1.

Tabell 1. Behandlingsfördröjning och dosnivåminskningar vid biverkningar

Observation ^a	Fördröjning av nästa cykel med Apealea/karboplatin	Apealea-dos för efterföljande behandlingscykler (mg/m ²) ^b
Hematologisk toxicitet^b		
Antal neutrofiler < 1,5 × 10 ⁹ /l eller antal trombocyter < 100 × 10 ⁹ /l eller febril neutropeni	Fördröj behandlingen tills återhämtning har skett	Standarddos: 250 <u>Möjliga dosminskningar:</u> Första dosnivåminskning: 200 Andra dosnivåminskning: 175
Nervsystemet		
Grad ≥ 2 av perifer sensorisk neuropati eller grad ≥ 2 av motorisk neuropati	Fördröj behandlingen tills återhämtning till < grad 2 har skett	<u>Dosminskning:</u> Första dosnivåminskning: 200 <u>Möjlig dosminskning:</u> Andra dosnivåminskning: 175
Alla andra biverkningar		
All toxicitet av grad 4	Avbryt behandlingen	
All toxicitet av grad 3 förutom illamående, kräkningar och diarré	Fördröj behandlingen tills symtomen återgått till ≤ grad 1	<u>Möjliga dosminskningar:</u> Första dosnivåminskning: 200 Andra dosnivåminskning: 175

^a Graden av biverkning definieras enligt terminologikriterier för biverkningar Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

^b Karboplatin-dosen bör sänkas med 1 AUC-enhet för behandlingscykler som ges efter uppträdande av febril neutropeni eller lågt antal trombocyter (< 75 × 10⁹/l).

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalbilirubin > 1 till ≤ 1,5 × övre gränsen för normalvärdet (ULN) och aspartataminotransferas (ASAT) ≤ 10 × ULN) kan behandlas med samma doser som patienter med normal leverfunktion.

För patienter med måttlig till svår nedsättning (totalbilirubin > 1,5 till ≤ 5 × ULN och ASAT ≤ 10 × ULN) rekommenderas en 20-procentig minskning av dosen. Den sänkta dosen kan höjas till dosen för patienter med normal leverfunktion om patienten tolererar behandlingen under minst två cykler (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Det saknas tillräckliga data för att kunna ge doseringsrekommendationer för patienter med totalbilirubin > 5 × ULN eller ASAT > 10 × ULN (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) 89–60 ml/min respektive GFR 59–30 ml/min) kan behandlas med Apealea utan dosmodifiering. Patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) ska inte behandlas med paklitaxel (se avsnitt 5.2).

Äldre

Inga ytterligare doseringsminskningar än de som gäller för alla patienter rekommenderas för patienter som är 65 år eller äldre.

Av de 391 patienterna med äggstockscancer som fick Apealea i kombination med karboplatin i den randomiserade studien var 13 procent 65–74 år gamla. Hos detta begränsade antal patienter sågs anorexi, utmattning, myalgi, artralgi, perifer sensorisk neuropati och diarré oftare än hos patienter som var under 65 år. Det finns endast en begränsad mängd data om användning hos patienter ≥ 75 år (2 procent av patienterna i studien).

Icke-kaukasiska patienter

Det finns endast en begränsad mängd data om Apealea hos icke-kaukasiska patienter och de nuvarande uppgifterna är inte tillräckliga för att ytterligare dosjusteringar ska rekommenderas (se avsnitt 4.4). Om neuropati observeras, följ rekommendationerna om dosminskning i tabell 1.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av paklitaxel i den pediatrika populationen för indikationerna epitelial äggstockscancer, primär peritonealcancer och äggledarcancer. Säkerhet och effekt för Apealea för barn och ungdomar i åldern 0–17 år har inte fastställts.

Administreringssätt

Apealea är avsett för intravenös användning.

Efter beredning av pulvret är infusionsvätskan en klar, grön gul lösning. Lösningen ska administreras genom intravenös infusion under cirka en timme (120–140 droppar/min). Administreringsaggregat innehållande ett 15 μm polyamidvätskefilter bör användas. Det är viktigt att infusionsaggregatet och katetern/kanylen spolats före och efter administreringen med hjälp av beredningslösningen för att undvika oavsiktlig administrering i de omkringliggande vävnaderna och säkerställa att hela dosen administreras.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Allvarlig överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

Amning (se avsnitt 4.6).

Antal neutrofiler före behandling $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$.

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologi

Paklitaxel orsakar myelosuppression (främst neutropeni). Neutropeni är en dosberoende och dosbegränsande biverkning. Av denna anledning bör fullständiga blodvärden tas ofta under behandling med Apealea. I den pivotala studien fick omkring en tredjedel av patienterna granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) för behandling av neutropeni, och läkarna bör överväga om enskilda fall kan dra nytta av G-CSF. Patienter bör inte behandlas med efterföljande cykler innan neutrofilerna återgår till $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ och trombocyterna återgår till $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. Patienter med lågt antal neutrofiler ska informeras om den ökade infektionsrisken. Risken för myelosuppression är förhöjd till följd av kombinationsanvändningen med karboplatin. Om myelosuppression inträffar ska dosrekommendationerna för Apealea och för karboplatin följas (se avsnitt 4.2).

Neuropati

Perifer sensorisk neuropati och perifer neuropati är mycket vanliga biverkningar. För CTCAE-grad ≥ 2 av sensorisk eller motorisk neuropati bör behandlingen sättas ut fram till återgång till $< \text{grad } 2$, följt av dosminskning för alla efterföljande behandlingscykler (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Apealea har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion, men denna patientgrupp kan löpa ökad risk för toxicitet, särskilt genom myelosuppression. Administrering till patienter med nedsatt leverfunktion definierad som totalbilirubin > 1 till $\leq 5 \times \text{ULN}$ och ASAT $\leq 10 \times \text{ULN}$ (se avsnitt 4.2) bör därför ske med försiktighet, och patienterna bör övervakas noga avseende ökad nedsättning av leverfunktion och myelosuppression. Patienter med totalbilirubin $> 5 \times \text{ULN}$ eller ASAT $> 10 \times \text{ULN}$ bör inte behandlas med paklitaxel.

Gastrointestinala symtom

Gastrointestinala biverkningar är mycket vanliga. Om patienter upplever illamående, kräkningar och diarré efter administrering av Apealea kan de behandlas med antiemetika och/eller medel mot diarré. Premedicinering kan övervägas för patienter som tidigare upplevt gastrointestinala symtom när de behandlats med cytotoxiska läkemedel.

Infusionsrelaterade reaktioner

Lokala reaktioner vid infusionsstället är mycket vanliga under infusioner med Apealea. Observerade reaktioner vid infusionsstället är smärta, flebit, missfärgning, rodnad, ödem och hudutslag. Dessa reaktioner är mer vanliga vid den första infusionen och kan förbättras genom att infusionshastigheten sänks. För patienter som upplever svår smärta eller andra reaktioner på infusionen av Apealea bör en central venkateter övervägas. Försiktighet bör iaktas för att undvika oavsiktlig administrering i de omkringliggande vävnaderna under intravenös administrering. Vid tecken på extravasal injektion ska omedelbara åtgärder vidtas: avsluta infusionen, dra upp vätska från katetern/kanylen innan nålen dras ut, infundera det drabbade området med steril saltlösning eller Ringers laktat- eller acetatlösning och övervaka området noga. För att undvika oavsiktlig administrering i de omkringliggande vävnaderna och säkerställa att hela dosen administreras, spola infusionsaggregatet och katetern/kanylen både före och efter administreringen.

Överkänslighet

De flesta överkänslighetsreaktioner som har ett samband med Apealea är lindriga till måttliga och inträffar främst i hud och subkutan vävnad eller som allmänna symtom och symtom vid administreringsstället, men allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats, däribland anafylaktisk chock. För lindriga symtom såsom rodnad eller hudreaktioner krävs inget behandlingsavbrott. Måttliga symtom kan kräva premedicinering med kortikosteroider, antihistaminer och/eller H_2 -antagonister för de efterföljande behandlingscyklerna. Vid allvarliga reaktioner, såsom behandlingskrävande hypotoni, dyspné som kräver bronkodilatorer, angioödem eller generaliserad urtikaria, ska behandlingen med paklitaxel omedelbart avbrytas och symptomatisk behandling sättas in. Patienter som upplever allvarliga reaktioner bör inte återinsättas på paklitaxel. Patienter ska övervakas noga under behandlingen, särskilt de patienter som tidigare drabbats av överkänslighetsreaktioner mot någon form av taxanberedning.

Den verkliga incidensen, svårighetsgraden och tiden till debut av överkänslighetsreaktioner orsakade av Apealea kunde inte fastställas under den kliniska utvecklingen på grund av att Apealea ges som kombinationsbehandling med karboplatin. Fördröjda reaktioner relaterade till paklitaxel som inträffar under eller efter infusion av karboplatin kan inte uteslutas.

Alopeci

Alopeci en mycket vanlig biverkning och inträffar tidigt i behandlingen. Den kan ha en tydlig påverkan på patienternas självbild och livskvalitet. Patienter bör informeras om sannolikheten för denna biverkning och vilka åtgärder som finns för att mildra den, till exempel användning av svala mössor. I studier med Apealea rapporterades alopeci hos 45 procent av patienterna under behandlingen.

Kardiotoxicitet

Hjärtsvikt har observerats hos vissa patienter som fick Apealea. I vissa fall hade patienterna tidigare exponerats för kardiotoxiska läkemedel såsom doxorubicin eller hade underliggande hjärtanamnes. Dessa patienter bör vaksamt övervakas av läkare med avseende på uppträdandet av hjärtbiverkningar.

Patienter som är 65 år eller äldre

Det fanns ingen tydlig skillnad i övergripande tolerabilitet mellan åldersgruppen 65–74 år och yngre patienter. Det finns endast en begränsad mängd data om användning hos patienter ≥ 75 år. Med tanke på detta, samt eventuell svaghet och komorbiditeter, bör äldre patienter övervakas noga.

Etnisk härkomst

Data kring användningen av Apealea hos icke-kaukasiska patienter är begränsade. Enligt studier av bröstcancerpatienter som behandlades med paklitaxel-innehållande regimer finns det dock en möjlig ökad risk för neuropati hos icke-kaukasiska patienter (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Efter beredning innehåller detta läkemedel upp till cirka 1,6 g natrium per dos (0,9 g/m² BSA; 3,6 mg per ml), vilket motsvarar 80 procent av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag om 2 g natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga studier har utförts för att utvärdera läkemedelsinteraktioner mellan Apealea och andra läkemedel.

Metabolismen av paklitaxel katalyseras delvis av cytokrom P450-isoenzymerna CYP2C8 och CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Försiktighet bör därför iakttas vid samtidig administrering av paklitaxel och läkemedel som är kända hämmare av CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. ketokonazol och andra imidazol-antimykotika, erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir och nelfinavir) eftersom paklitaxels toxicitet kan öka på grund av högre exponering av paklitaxel. Samtidig administrering av paklitaxel och läkemedel som är kända inducerare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz och nevirapin) rekommenderas inte eftersom effekten av Apealea då kan sänkas på grund av lägre exponering av paklitaxel.

Apealea innehåller en blandning av två retinoinsyra-derivat som hjälpämnen. *In vitro*-studier med hjälp av humana mikrosomer har visat att dessa derivat har en hämmande verkan på CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och i mindre grad på CYP2D6. I frånvaro av *in vivo*-studier kring hämning av CYP2B6 och CYP2C9 bör samtidig användning av Apealea och ämnen som främst metaboliseras av dessa CYP-enzym ske med försiktighet.

Apealea är avsett att användas i kombination med karboplatin (se avsnitt 4.1). Apealea ska administreras först, och därefter ska karboplatin administreras. Baserat på litteraturdata förväntas ingen kliniskt relevant farmakokinetisk interaktion mellan paklitaxel och karboplatin.

Kliniskt relevant farmakokinetisk interaktion har observerats mellan paklitaxel och cisplatin. När paklitaxel ges före cisplatin överensstämmer säkerhetsprofilen för lösningsmedelsbaserat paklitaxel med den som rapporteras för paklitaxel som monoterapi. När lösningsmedelsbaserat paklitaxel gavs efter cisplatin hade patienterna en kraftigare myelosuppression och en cirka 20-procentig minskning av paklitaxels clearance. En liknande effekt kan förväntas för Apealea (paklitaxel micellär). Patienter som behandlas med paklitaxel och cisplatin kan löpa ökad risk för njursvikt jämfört med cisplatin given som monoterapi vid gynekologiska cancerformer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och sex månader därefter.

Graviditet

Det finns en mycket begränsad mängd data över användningen av paklitaxel hos gravida. Paklitaxel misstänks orsaka allvarliga missbildningar vid administrering under graviditet. Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Paklitaxel ska inte användas under graviditeten om inte det kliniska tillståndet kräver denna behandling.

Amning

Paklitaxel utsöndras i bröstmjolk. På grund av potentiellt allvarliga biverkningar hos barn som ammas är Apealea kontraindicerat vid amning. Amning måste undvikas under hela behandlingstiden.

Fertilitet

Studier på djur som behandlats med paklitaxel har visat på minskad fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Apealea har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Apealea kan orsaka biverkningar såsom utmattning (mycket vanligt) och yrsel (vanligt) som kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de känner sig trötta eller upplever yrsel.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste kliniskt signifikanta biverkningarna i samband med användningen av Apealea är neutropeni, magtarmsbesvär, perifer neuropati, artralgi/myalgi och reaktioner vid infusionsstället. Cirka 86 procent av patienterna fick biverkningar.

Sammanfattande tabell över biverkningar

Frekvensen av biverkningar i tabell 2 anges enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna redovisas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

I tabell 2 anges biverkningar förknippade med administreringen av Apealea i kombination med karboplatin som observerats i en klinisk studie (N = 391) och biverkningar inrapporterade efter marknads godkännande. De senare kan tillskrivas paklitaxel oavsett behandlingsregim.

Tabell 2. Tabell över biverkningar

Organsystem	Frekvens	Föredragen term
Infektioner och infestationer	<i>Mindre vanliga:</i>	Sepsis, abscess, lunginflammation (pneumoni), influensa, viral luftvägsinfektion, herpes simplex, cellulit vid infusionsstället, tonsillit, urinvägsinfektion, hudinfektion, cystit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<i>Mindre vanliga:</i>	Metastatisk smärta
Blodet och lymfsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> <i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Neutropeni ^a Febril neutropeni ^a , leukopeni ^a , trombocytopeni ^a , granulocytopeni, anemi ^a Disseminerad intravasal koagulation ^a , pancytopeni, hematotoxicitet, koagulopati
Immunsystemet	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Överkänslighet Anafylaktisk chock, läkemedelsöverkänslighet
Metabolism och nutrition	<i>Mycket vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Anorexi Hyponatremi, hypokalemi, hypomagnesemi, uttorkning (dehydrering), nedsatt aptit
Psykiska störningar	<i>Mindre vanliga:</i>	Depression, insomni, ångest/oro
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> <i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Perifer sensorisk neuropati ^{a,b} , perifer neuropati ^{a,b} Hypestesi, yrsel, parestesi, perifer motorisk neuropati, dysgeusi, huvudvärk Status epilepticus, koma, cerebrovaskulär händelse, perifer sensomotorisk neuropati, letargi, hypotoni, neurotoxicitet, polyneuropati, polyneuropati vid malign sjukdom, brännande känsla, somnolens, kognitiv störning, ansiktsförflamning, encefalopati, hydrocefalus
Ögon	<i>Mindre vanliga:</i>	Dimsyn, ögonirritation, ögonobehag, ökat tårflöde
Öron och balansorgan	<i>Mindre vanliga:</i>	Vertigo, dövhet, rubbning i innerörat, tinnitus
Hjärtat	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Angina pectoris, takykardi Hjärtstillestånd, kronisk hjärtsvikt, cyanos, förmaksflimmer, sinustakykardi, palpitationer, sinusbradykardi
Blodkärl	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Hypotoni, rodnad, flebit, vensmärta, hyperemi Cirkulationskollaps, ventrombos, vaskulit, trombos, hypertoni, djup ventrombos, lymfödem, ytlig flebit, tromboflebit, blodtrycksfluktuation, blödning, angiopati, blodvallning, blekhet

Organsystem	Frekvens	Föredragen term
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Dyspné, nästäppa Andningsinsufficiens, epistaxis, hosta, rinorré (snuva), orofaryngeal smärta, faryngeal rubbning, asfyxi, bronkospasm, dysfoni, allergisk rinit, allergisk hosta, orofaryngealt besvär
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga:</i> <i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Diarré ^a , illamående ^a , kräkningar ^a Buksmärta, förstoppning, övre buksmärta, flatulens (gasbildning), muntorrhet, stomatit Bukdistension, gastrit, bukbesvär, nedre buksmärta, dyspepsi, fekalom, tarmfunktionsrubbning, gingival blödning, hematochezi, oral parestesi
Lever och gallvägar	<i>Mindre vanliga:</i>	Hepatit, leVERRUBBNING
Hud och subkutan vävnad	<i>Mycket vanliga:</i> <i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i> <i>Ingen känd frekvens:</i>	Alopeci ^a Erytem, utslag, pruritus, urtikaria Angioödem, generaliserat utslag, hudmissfärgning, hyperhidros, papulöst utslag, bullös dermatit, ansiktssvullnad, pigmenteringsrubbning, torr hud, kallsvett, livedo reticularis, nagelpåverkan, allergisk pruritus, hudåkomma Palmoplantar erythrodysestesisyndrom ^c
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Mycket vanliga:</i> <i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Artralgi ^a , myalgi ^a Ryggsmärta, skelettsmärta, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, smärta i extremitet Hemartros, muskuloskeletalt besvär, tyngdkänsla
Njurar och urinvägar	<i>Mindre vanliga:</i>	Azotemi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Mindre vanliga:</i>	Vaginal blödning, bäckensmärta, bröstsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga:</i> <i>Vanliga:</i> <i>Mindre vanliga:</i>	Asteni ^a , utmattning ^a , reaktion vid infusionsstället ^{a,d} Perifert ödem, smärta, pyrexia, obehag i bröstorganen, hypertermi, ansiktsödem Dödsfall, multiorgansvikt, ödem, smärta vid administreringsstället, blödning vid kateterstället, ödem vid kateterstället, lokal svullnad, generaliserat ödem, hernia (bråck), smärta i bröstorganen, influensaliknande sjukdom, lokaliserat ödem, hypotermi, frossa, värmekänsla
Undersökningar	<i>Mindre vanliga:</i>	Förhöjt alaninaminotransferas

^a Se Beskrivning av utvalda biverkningar.

^b Kan kvarvara längre än sex månader efter avslutat paklitaxelanvändande.^c

^c Enligt rapportering efter att paklitaxel släppts på marknaden.

^d Inkluderar: smärta vid infusionsstället, flebit vid infusionsstället, reaktion vid infusionsstället, missfärgning vid infusionsstället, erytem vid infusionsstället, extravasation vid infusionsstället, inflammation vid infusionsstället, ödem vid infusionsstället, parestesi vid infusionsstället, irritation vid infusionsstället och utslag vid infusionsstället.

Beskrivning av utvalda biverkningar

I den pivotala kliniska studien behandlades patienterna antingen med Apealea (paklitaxel micellär) i en dos av 250 mg/m² i kombination med karboplatin eller med lösningsmedelsbaserat paklitaxel i en dos av 175 mg/m² i kombination med karboplatin (N = 391 i varje behandlingsarm). Totalt sett var frekvenserna av allvarliga biverkningar högre med paklitaxel micellär (41 procent) än med lösningsmedelsbaserat paklitaxel (27 procent). Majoriteten av biverkningarna i båda grupperna var hematologiska toxiciteter. Det fanns inga skillnader i Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score mellan de två studiegrupperna, varken under eller efter behandlingen (huvudsakligen score 0 eller 1).

Blodet och lymfsystemet

Nästan alla patienter som behandlades med Apealea hade neutropeni i någon grad, och 79 procent av patienterna hade grad 3 eller 4. Neutropeni inträffade som allvarlig biverkning hos 29 procent av patienterna och febril neutropeni hos 3 procent av patienterna. Neutropenin återgick till $\geq 1,5 \times 10^9/l$ före nästa behandlingscykel. Nästan alla patienter upplevde anemi, minskat trombocytantal och minskat antal vita blodkroppar av någon grad under behandlingstiden (98 procent, 93 procent respektive 98 procent). Anemi inträffade som allvarlig biverkning hos 5 procent av patienterna, medan trombocytopeni och leukopeni inträffade hos 3 procent respektive 6 procent av patienterna.

Jämfört med patienterna som fick lösningsmedelsbaserat paklitaxel var det fler patienter i gruppen som fick paklitaxel micellär som upplevde hematologiska toxiciteter av grad 3 och 4. Neutropeni inträffade hos 79 procent och 66 procent, leukopeni hos 53 procent och 34 procent, trombocytopeni hos 18 procent och 10 procent, och anemi hos 24 procent och 14 procent av patienterna i behandlingsarmarna som fick paklitaxel micellär respektive lösningsmedelsbaserat paklitaxel.

Disseminerad intravasal koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multiorgansvikt, har rapporterats.

Magtarmkanalen

Illamående (38 procent), kräkningar (22 procent) och diarré (15 procent) hörde till de vanligaste rapporterade biverkningarna i studien.

Centrala och perifera nervsystemet

Perifera neuropatier (inräknat perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensomotorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, polyneuropati och polyneuropati vid malign sjukdom) rapporterades hos 29 procent av patienterna och var främst (98 procent) lindriga till måttliga (CTCAE-grad ≤ 2). Genomsnittlig tid till debut var 53 dagar från den första dosen. Perifer sensorisk neuropati utgjorde den vanligaste reaktionen och rapporterades hos 16 procent av patienterna. Andra relaterade reaktioner rapporterades hos 10 procent av patienterna och var främst (98 procent) lindriga till måttliga (CTCAE-grad ≤ 2). Parestesi och hypestesi var de vanligaste. I den pivotala studien försvann 46 procent av de perifera neuropatierna liksom majoriteten (78 procent) av de relaterade reaktionerna. Den dosberoende frekvensen och svårighetsgraden av neurotoxiciteten studerades inte för Apealea men har setts för andra paklitaxel-beredningar vid andra indikationer. Dessutom har det visats att perifera neuropatier kan kvarvara längre än sex månader efter avslutat paklitaxelanvändande.

Överkänslighetsreaktioner

De flesta överkänslighetsreaktioner relaterade till Apealea var lindriga till måttliga (se avsnitt 4.4). Frekvensen av paklitaxel-relaterade överkänslighetsreaktioner var liknande i båda grupperna (5 procent av patienterna som fick paklitaxel micellär och 7 procent av patienterna som fick lösningsmedelsbaserat paklitaxel), medan en högre frekvens av karboplatin-relaterade överkänslighetsreaktioner sågs i den grupp som fick paklitaxel micellär (12 procent mot 7 procent). Till följd av den kombinerade behandlingen är det inte möjligt att fastställa om detta beror på Apealea eller andra faktorer och fördröjda reaktioner relaterade till paklitaxel kan inte uteslutas.

Hud och subkutan vävnad

Alopeci observerades hos 45 procent av patienterna och uppstod hastigt. Uttalat håravfall på ≥ 50 procent förväntas hos majoriteten av patienter som får alopeci.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Artralgi förekom hos 19 procent av patienterna och myalgi hos 10 procent.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Asteni och utmattning var mycket vanliga och inträffade hos 23 procent respektive 11 procent av patienterna. Reaktionen vid infusionsstället, såsom smärta, flebit och erytem sågs hos 12 procent av patienterna (se avsnitt 4.4).

Fler rapporter om smärta vid infusionsstället förekom i gruppen som fick paklitaxel micellär jämfört med gruppen som behandlades med lösningsmedelsbaserat paklitaxel (8 procent respektive 1 procent).

Ytterligare erfarenheter från kliniska studier

Apealea har getts som monoterapi till sammanlagt 132 patienter i doser på mellan 90 mg/m² i en treveckorscykel och upp till doser på 250 mg/m² varje vecka för olika indikationer. Baserat på kombinerade uppgifter från monoterapistudierna var mycket vanliga biverkningar och de av särskilt intresse som följer: neutropeni (45 procent), utmattning (37 procent), leukopeni (33 procent), alopeci (30 procent), illamående (27 procent), reaktion vid infusionsstället^a (23 procent), perifer sensorisk neuropati (20 procent), diarré (17 procent), asteni (15 procent), pyrexia (12 procent), förstoppning (12 procent), artralgi (12 procent), parestesi (11 procent), smärta (11 procent), kräkningar (9 procent), myalgi (9 procent), perifer motorisk neuropati (5 procent), neuropati (5 procent), perifer neuropati (5 procent), trombocytopeni (4 procent), febril neutropeni (2 procent), sepsis (2 procent), takykardi (2 procent), flebit (2 procent), trombos (2 procent).

^a Inkluderar: flebit vid infusionsstället, smärta vid infusionsstället, reaktion vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället, erytem vid infusionsstället, extravasation vid injektionsstället, reaktion vid infusionsstället, ödem vid injektionsstället.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter det att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera alla misstänkta biverkningar via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot mot överdosering med paklitaxel. Vid en överdosering ska patienten övervakas noga. Behandlingen bör inriktas på de större förväntade toxiciteterna, vilka är illamående, kräkningar, diarré, myelosuppression, perifer sensorisk neuropati och perifer neuropati.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, taxaner, ATC-kod: L01CD01

Verkningsmekanism

Paklitaxel är ett antimikrotubulärt medel som främjar sammansättningen av mikrotubuli från tubulindimer och stabiliserar mikrotubuli genom att förhindra depolymerisering. Stabilisering leder till hämning av den normala dynamiska omorganisationen av mikrotubulinätverket som är viktigt för

vitala interfase- och mitosfunktioner i cellen. Dessutom inducerar paklitaxel bildandet av buntar av mikrotubuli under hela cellcykeln och inducerar stjärnformiga buntar av mikrotubuli under mitosen.

Klinisk effekt och säkerhet

En öppen, randomiserad multicenterstudie utfördes på 789 kvinnor med återkommande epitelial äggstockscancer, primär peritonealcancer och äggledarcancer för att jämföra Apealea (paklitaxel micellär) i kombination med karboplatin med lösningsmedelsbaserat paklitaxel i kombination med karboplatin. Patienterna behandlades var tredje vecka i sex cykler, antingen med Apealea 250 mg/m² given som en intravenös 1-timmessinfusion (N = 391) eller med lösningsmedelsbaserat paklitaxel 175 mg/m² given som en 3-timmarsinfusion (N = 391). Trettio minuter efter paklitaxelinfusionen gavs karboplatin i båda behandlingsarmarna.

Patienter stratifierades baserat på återfall (första eller andra) och CA125-värden. Andelarna patienter som behandlades vid första eller andra återfallet var då lika i båda behandlingsgrupperna (76 procent behandlades vid första återfallet och 24 procent vid andra återfallet). Patienter som hade befintlig neuropati av grad ≥ 2 eller svåra medicinska riskfaktorer omfattande något av de större organsystemen tilläts inte gå med i studien. Genomsnittsåldern i båda behandlingsgrupperna var 56 år (intervall: 26–81). De flesta patienter som gick med i studien hade en ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1 (≥ 96 procent), med liknande fördelning mellan behandlingsarmarna. Endast ett fåtal patienter hade en ECOG-funktionsstatus på 2.

Andelen patienter som fick sex behandlingscykler i den kliniska studien var 81 procent i gruppen som behandlades med paklitaxel micellär och 87 procent i gruppen som fick lösningsmedelsbaserat paklitaxel. Det motsvarande medianantalet cykler (min;max) för de två grupperna var 6 (1;12) respektive 6 (1;9).

Patienterna fick premedicinering före infusionen med lösningsmedelsbaserat paklitaxel, paklitaxel micellär och karboplatin såsom sammanfattas i tabell 3 nedan. Premedicinering var inget krav före infusion med paklitaxel micellär.

Tabell 3. Andelar patienter som premedicerades före infusion med paklitaxel eller karboplatin eller totalt sett (säkerhetspopulation)

Typ av premedicinering	Apealea (N = 391)			Paklitaxel (lösningsmedelsbaserat) (N = 391)		
	Totalt sett	Paklitaxel	Karboplatin	Totalt sett	Paklitaxel	Karboplatin
Kortikosteroider	43 %	6 %	39 %	99 %	97 %	15 %
Antihistaminer	19 %	4 %	16 %	85 %	85 %	9 %
H ₂ -antagonister	5 %	2 %	2 %	90 %	90 %	1 %
Antiemetika och medel mot kräkning	87 %	8 %	81 %	92 %	38 %	63 %

35 procent av patienterna i gruppen som fick paklitaxel micellär respektive 30 procent av patienterna i gruppen som fick lösningsmedelsbaserat paklitaxel i studien, fick G-CSF för behandling av neutropeni. Medianantalet cykler med paklitaxel-/karboplatinbehandling för patienter som fick G-CSF var 6 i båda grupperna. Medianantalet cykler med G-CSF-administrering var 3 (1;6) och medelvärdet var 3,1 i båda grupperna.

Huvudeffektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). PFS som det primära resultatmåttet utvärderades genom blindad bedömning av datortomografibilder med hjälp av RECIST-kriterier (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.0.

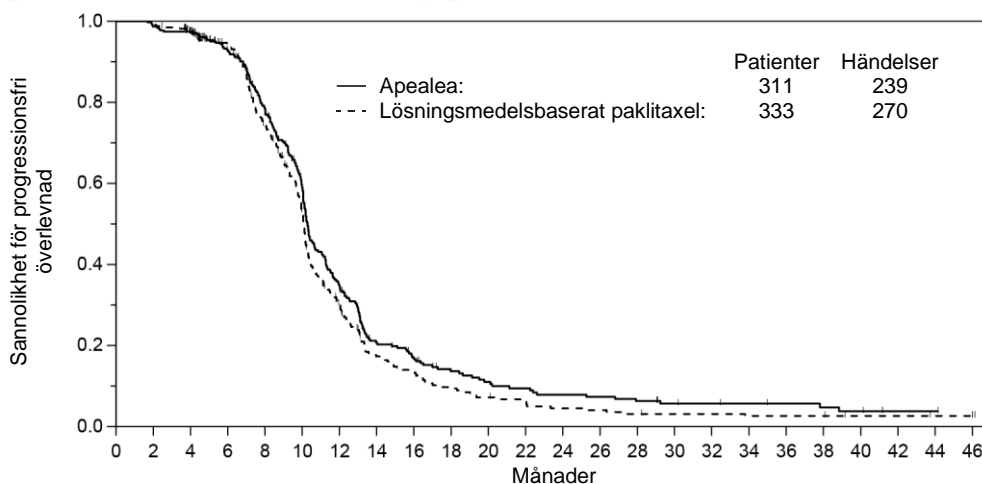
Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i PFS eller OS mellan de två behandlingsarmarna. En så kallad non-inferiority analys av PFS i per protokoll-populationen (PP-populationen) med en förbestämd gräns visade på likvärdiga effekter. Kriteriet för likvärdig effekt uppfylldes för PFS då den övre gränsen för det ensidiga 97,5%-iga konfidensintervallet (KI) för den associerade riskkvoten (Hazard Ratio) var mindre än 1,2. Kriteriet för likvärdig effekt uppfylldes för OS i PP-populationen då den övre gränsen för det ensidiga 97,5%-iga KI för den associerade riskkvoten var mindre än 1,185 (tabell 4; figur 1 och 2). I intention-to-treat (ITT)-populationen (n = 789) var riskkvoterna för PFS och OS 0,85 (95-procentigt KI: 0,72; 1,00) respektive 1,02 (95-procentigt KI: 0,85; 1,22). Därmed visades även likvärdig effekt i ITT-populationen för PFS, men inte för OS. Vid tiden för analysen av OS-data hade dödsfall inträffat hos 56 procent av patienterna i gruppen som behandlades med paklitaxel micellär, jämfört med hos 60 procent av patienterna i gruppen som fick lösningsmedelsbaserat paklitaxel (ITT-populationen).

Tabell 4. Non-inferiority-analyser av PFS och OS i en randomiserad studie hos patienter med återkommande epitelial äggstockscancer, primär peritonealcancer och äggledarcancer (PP-population)^a

	Apealea Q3W 250 mg/m² + karboplatin (N = 311)	Lösningsmedelsbaserat paklitaxel Q3W 175 mg/m² + karboplatin (N = 333)
<i>Progressionsfri överlevnad (oberoende granskning)</i>		
Dödsfall eller progression, n (%)	239 (77 %)	270 (81 %)
Mediantid till dödsfall eller sjukdomsprogression [månader] (95-procentigt KI)	10,3 (10,1; 10,7)	10,1 (9,9; 10,2)
Hazard ratio (95-procentigt KI)	0,86 (0,72; 1,03)	
<i>Total överlevnad</i>		
Antal dödsfall, n (%)	179 (58 %)	206 (62 %)
Mediantid till dödsfall [månader] (95-procentigt KI)	25,7 (22,9; 28,1)	24,8 (21,7; 27,1)
Hazard ratio (95-procentigt KI)	0,95 (0,78; 1,16)	

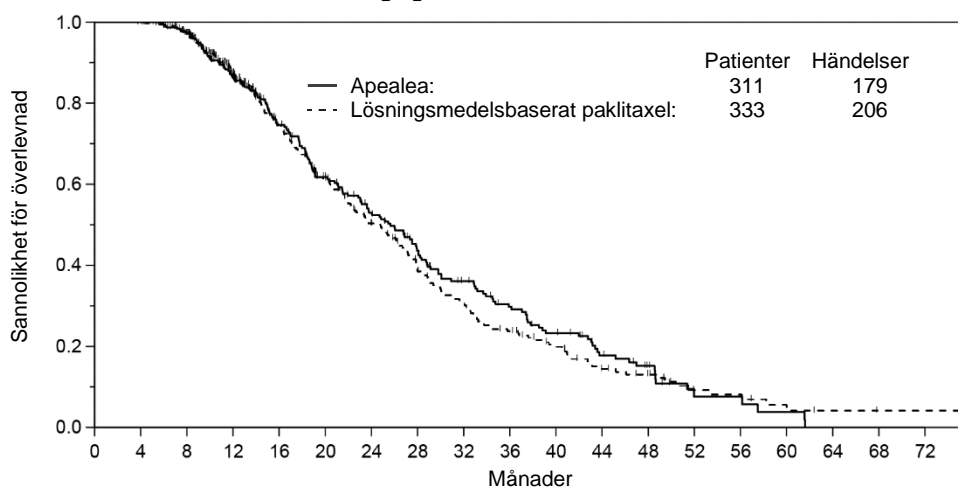
^a Primär population i non-inferiority analys var fördefinierad som PP-populationen

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva över PFS (PP-population)



Apealea:	311	307	299	261	214	153	85	47	37	26	21	18	15	14	12	9	8	7	6	5	4	1	1	0	
Lösningsmedelsbaserat paklitaxel:	333	330	314	286	220	152	80	42	33	23	17	15	10	9	7	6	6	5	5	5	3	3	2	1	
	Antal i riskzon																								

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva över OS (PP-population)

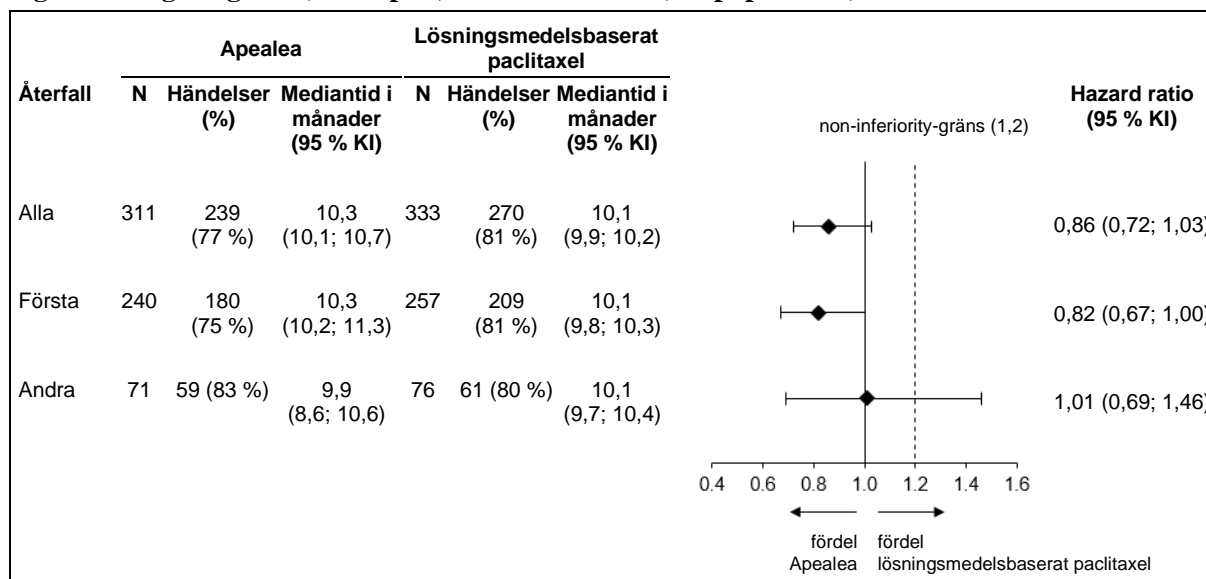


Apealea:	311	311	283	221	161	125	99	77	59	46	35	22	15	4	4	2	0	0	0
Lösningsmedelsbaserat paklitaxel:	333	332	307	225	177	142	111	80	62	47	35	22	17	8	7	3	2	1	1
	Antal i riskzon																		

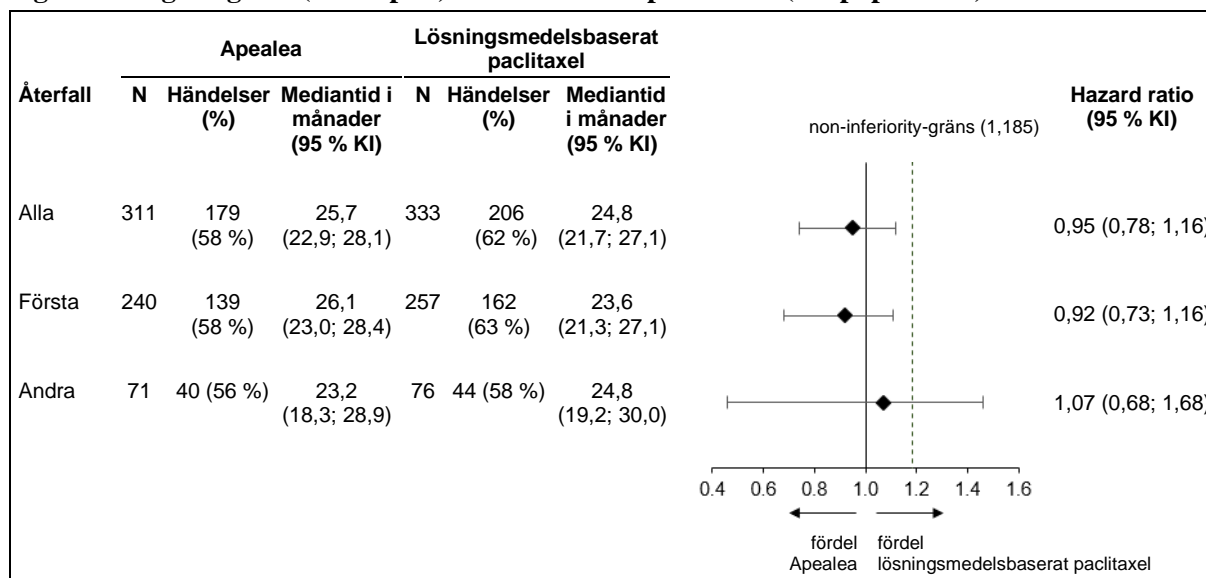
Post-hoc subgruppsanalys baserat på återfall

Ytterligare subgruppsanalyser utfördes för att undersöka effekt baserat på återfall (första och andra) hos PP- och ITT-populationen, PFS- och OS-resultat hos PP-populationen sammanfattas i figur 3 och 4.

Figur 3. Skogsdiagram (forest plot) för PFS återfall (PP-population)



Figur 4. Skogsdiagram (forest plot) för OS baserat på återfall (PP-population)



Hos ITT-populationen var riskkvoterna för PFS i subgrupperna av patienterna med första återfall och andra återfall 0,80 (95 % KI: 0,66;0,97) respektive 1,04 (95 % KI: 0,74;1,47). Riskkvoterna för OS hos patienter med första och andra återfall var 0,98 (95 % KI: 0,79;1,21) respektive 1,18 (95 % KI: 0,79;1,75). Resultaten i subgruppen av patienter med sitt första återfall överensstämmer således med resultaten hos den totala populationen och dessutom fanns en indikation av PFS-fördel för Apealea.

För uppgifter kring biverkningar där resultaten av kombinationsbehandling med Apealea (paklitaxel micellär)/karboplatin jämförs med lösningmedelsbaserat paklitaxel/karboplatin, se avsnitt 4.8.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Apealea för alla grupper i den pediatrika populationen för behandling av äggstockscarcinom (med undantag för rabdomyosarkom och germinalcellstumörer), peritonealkarcinom (med undantag för blastom och sarkom) och äggledarkarcinom (med undantag för rabdomyosarkom och germinalcellstumörer) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

När Apealea (paklitaxel micellär) administreras intravenöst tyder dess farmakokinetiska profil på att beredningen omedelbart frisätter paklitaxel i blodet. Paklitaxels farmakokinetiska egenskaper studerades på 22 patienter med solida tumörer efter 1-timmesinfusioner av Apealea (dosnivåer från 90 till 275 mg/m²). I en studie med crossover-design jämfördes dessutom totala och obundna koncentrationer av paklitaxel i plasma efter en 1-timmesinfusion av Apealea 260 mg/m² med dem efter en 1-timmesinfusion av albuminbundet paklitaxel vid samma dos. De totala plasmanivåerna av paklitaxel var liknande efter infusion av de två beredningarna. Plasmanivåerna av obundet paklitaxel, dvs. den koncentration som utgör farmakologiskt aktivt paklitaxel i kroppen, visades vara bioekvivalenta (C_{max} och AUC) efter administrering av albuminbundet paklitaxel och Apealea. Baserat på en begränsad mängd data ökade C_{max} och AUC med dosen efter 1-timmesinfusioner av Apealea i doser från 150 till 275 mg/m². Doslinjäriteten kunde inte fastställas eftersom en stor interindividuell variabilitet observerades.

Distribution

Paklitaxel distribueras jämnt mellan plasma och blodet såsom beskrivs i publicerade *in vitro*-data. Den genomsnittliga obundna fraktionen av paklitaxel (fu) varierade mellan 5,2 procent och 4,3 procent över tid efter Apealea-infusionen. Detta överensstämde med genomsnittlig fu efter infusion av albuminbundet paklitaxel, som varierade mellan 5,5 procent och 4,5 procent över tid.

Bindning av paklitaxel till både albumin och α_1 -syra-glykoprotein har rapporterats, men andra bindande proteiner såsom lipoproteiner kan också vara viktiga. Det finns inga rapporter om aktiva substanser som kan tränga bort proteinbundet paklitaxel, och paklitaxel kan troligen inte heller tränga bort andra aktiva substanser med tanke på dess låga molkoncentrationer i plasma. Baserat på den publicerade litteraturen visar *in vitro*-studier att närvaron av cimetidin, ranitidin, dexametason eller difenhydramin inte påverkar paklitaxels proteinbindning. Paklitaxel har *in vitro* visats vara ett substrat för influx-transportproteinerna OATP1B3 och OATP1A2.

Under och efter infusionen av Apealea lämnar paklitaxel snabbt plasmarummet med en distributionshalveringstid på cirka 0,6 timmar. Distributionsfasen är därmed väsentligen avslutad 2 timmar efter infusionens slut. Vävnadsdistributionen är omfattande, med en distributionsvolym vid den terminala elimineringsfasen på cirka 155 l/m², motsvarande cirka 280 l för en genomsnittlig patient med en kroppsytta på 1,8 m². Bara omkring 1 procent av allt paklitaxel i kroppen finns därför i plasma under elimineringsfasen.

Metabolism och eliminering

Den terminala halveringstiden för paklitaxel efter en Apealea-infusion varierade mellan patienterna omkring 5 gånger, 5–23 timmar. På samma sätt varierade total plasmaclearance omkring 5 gånger från 8 till 41 l/timme. Den höga interindividuelle variabiliteten i clearance tros vara en följd av variabilitet i leverenzymaktivitet.

Paklitaxels metabolism och eliminering har rapporterats i publicerade studier; paklitaxel elimineras främst genom levermetabolism och utsöndring via gallan. Paklitaxels främsta metabolit är 6 α -hydroxipaklitaxel. Andra metaboliter är 3'-*p*-hydroxipaklitaxel och 6 α ,3'-*p*-dihydroxipaklitaxel. Bildningen av dessa metaboliter katalyseras av CYP2C8 och CYP3A4. Ingen farmakologiskt aktiv metabolit har påträffats. Studier *in vitro* och *in vivo* har visat att paklitaxel är ett substrat för efflux-proteinet P-glykoprotein. Den huvudsakliga eliminationsvägen för material som härrör från paklitaxel är via avföringen hos människa, där 6 α -hydroxipaklitaxel utgör det främsta materialet. Renal utsöndring står för en mindre del, under 15 procent av dosen.

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniska studier på patienter med nedsatt leverfunktion har utförts med Apealea (se avsnitt 4.2 och 4.4). En populationsfarmakokinetisk studie med albuminbundet paklitaxel visade att patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1 till $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) har en elimineringshastighet inom normalintervallet. Till skillnad från detta hade patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> 1,5$ till $\leq 3 \times \text{ULN}$) och svårt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 3 till $\leq 5 \times \text{ULN}$) en 22-procentig respektive en 26-procentig minskning av paklitaxels elimineringshastighet. Jämfört med patienter med normal leverfunktion har patienter med nedsatt leverfunktion med totalt bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ en ökning av genomsnittlig AUC för paklitaxel på cirka 20 procent. Nedsatt leverfunktion har ingen effekt på genomsnittlig C_{\max} för paklitaxel. Inga farmakokinetiska data finns för patienter med totalt bilirubin $> 5 \times \text{ULN}$.

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniska studier på patienter med nedsatt njurfunktion har utförts med Apealea (se avsnitt 4.2 för dosrekommendationer). Eftersom renal eliminering är en mindre utsöndringsväg för paklitaxel förväntas inga ökade plasmanivåer i denna patientgrupp. En populationsfarmakokinetisk studie med albuminbundet paklitaxel visade att patienter med lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 till < 90 ml/min) har en elimineringshastighet liknande den för patienter med normal njurfunktion. Information saknas för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min).

Effekter av ålder, kön, etnisk härkomst och kroppsstorlek

Ingen analys av effekten av ålder, kön, etnisk härkomst eller kroppsstorlek på elimineringen av Apealea har utförts. En populationsfarmakokinetisk studie på 168 patienter (86 män och 82 kvinnor) som behandlades med lösningsmedelsbaserat paklitaxel har dock rapporterats. I genomsnitt var paklitaxels elimineringshastighet 20 procent högre hos män än hos kvinnor. Vad gäller ålder visade populationsmodellen på en cirka 5-procentig nedgång av elimineringshastigheten för paklitaxel varje gång åldern ökar med 10 år jämfört med studiens medianålder på 56 år. Detta innebar en nedgång på 14 procent för en 86-årig patient jämfört med en som är 56 år. Det har vidare visat sig att elimineringshastigheten för paklitaxel ökar med ökande kroppsstorlek. Modellen visade att en ökning med $0,2 \text{ m}^2$ av BSA skulle leda till en 9-procentig ökning av elimineringshastigheten. Det finns mycket lite tillgänglig information om huruvida paklitaxels eliminering skiljer sig åt mellan olika etniska grupper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenes, karcinogenes, nedsatt fertilitet

In vitro-studier som använde olika cellsystem har visat att paklitaxel är klastogent och inducerar kromosomavvikelse, mikrokärnor och skador på DNA. Kromosomavvikelse har också upptäckts i *in vivo*-studier på möss och apor. Paklitaxel saknade mutagen aktivitet i Ames test eller genmutationsanalysen Chinese Hamster Ovary/Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transferase (CHO/HGPRT). Den karcinogena aktiviteten av paklitaxel har inte studerats. Paklitaxel är dock potentiellt karcinogent baserat på dess verkningsmekanism och påvisade genotoxiska aktivitet. Vid doser under den terapeutiska dosen hos människa var paklitaxel förknippat med låg fertilitet och fostertoxicitet hos råttor. Upprepade dostoxicitetstudier har visat på icke-reversibla, toxiska effekter på mäns fortplantningsorgan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

N-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteinsyrametylester natriumsalt
N-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteinsyrametylester natriumsalt

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats under 24 timmar vid 2 °C–8 °C i Ringers laktat- eller acetatlösning och under 4 timmar vid 2 °C–8 °C i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning vid skydd mot ljus. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart, såvida inte öppnings- och beredningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar glasinjektionsflaska av typ I med en silikonbelagd butylgummipropp, en aluminiumförsegling och ett snäpplock av plast som innehåller pulver motsvarande 60 mg paklitaxel.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder vid administrering

Paklitaxel är ett antineoplastiskt läkemedel, och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar ska Apealea hanteras med försiktighet. Användning av handskar, skyddsglasögon och skyddskläder rekommenderas. Om lösningen kommer i kontakt med huden ska huden omedelbart tvättas grundligt med tvål och vatten. Om lösningen kommer i kontakt med slemhinnor ska dessa sköljas grundligt med vatten. Apealea ska endast förberedas och administreras av personal med tillräcklig utbildning i hantering av cytotoxiska medel. Personal som är gravida eller ammar ska inte hantera Apealea. Den beredda produkten får inte spädas ut.

Beredning av läkemedlet

Apealea levereras som ett sterilt pulver som ska beredas innan det används. Efter beredning innehåller lösningen 1 mg/ml paklitaxel i form av micellär-nanopartiklar. Den beredda infusionsvätskan, lösningen är en klar, grön gul lösning.

Skyddas från direkt och/eller starkt ljus under hela beredningsförfarandet. Läkemedlet klarar enbart kortvarig hantering utan skydd mot ljus.

Beredning av Apealea ska endast göras med en av följande kommersiellt tillgängliga beredningslösningar:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning lämplig för infusion
- Ringers laktatlösning lämplig för infusion
- Ringers acetatlösning lämplig för infusion.

pH-värdet för Ringers laktat- eller acetatlösning måste ligga inom intervallet 5,0 till 7,5. Acceptabla kalcium- och magnesiumjonkoncentrationer listas nedan (tabell 5).

Tabell 5. Acceptabla kalcium- och magnesiumjonkoncentrationer i Ringers laktat- eller acetatlösningar lämpliga för beredning

Jon	Intervall (mmol/l)
Ca ²⁺	1,0–3,5*
Mg ²⁺	0,0–2,5*

* Lösningar som innehåller både Ca²⁺ och Mg²⁺ ska ha en total (kombinerad) koncentration av Ca²⁺ och Mg²⁺ inom intervallet 1,0 till 3,5 mmol/l.

Apealea ska beredas med en av de tre lämpliga beredningslösningarna och enligt följande steg:

- a. Ta ut önskat antal injektionsflaskor ur kylskåpet. Pulvret ska vara gröngult till gult. Vid missfärgning (orange) ska injektionsflaskan kasseras. För att nå rumstemperatur, låt injektionsflaskorna stå skyddade mot ljus i cirka 15–20 minuter och vid högst 25 °C.
- b. På grund av det negativa trycket i injektionsflaskan måste trycket utjämnas med en nål eller en insticksspets innan och under den tid beredningslösningen injiceras. Använd en steril spruta och injicera 60 ml beredningslösning per injektionsflaska. Lösningen ska injiceras under cirka en minut mot injektionsflaskans innervägg och inte direkt mot pulvret eftersom detta leder till skumbildning.
- c. Snurra injektionsflaskan i upprätt läge under cirka 20 sekunder. För att hålla skumbildningen på minimal nivå, skaka inte injektionsflaskan.
- d. Skydda mot ljus, och låt injektionsflaskan stå i tre till fem minuter.
- e. Snurra injektionsflaskan igen i upprätt läge under cirka 20 sekunder och vänd den därefter upp och ner försiktigt fem gånger. Skaka den inte.
- f. Fortsätt snurra injektionsflaskan tills pulvret är helt upplöst. Alternativt kan injektionsflaskan placeras på en blandare och roteras i upp till 15 minuter, i skydd mot ljus (orbitalblandningsmönster; 200–250 rpm). Steg c till f ska inte pågå längre än 30 minuter.
- g. Lösningen ska vara klar och gröngul utan synliga partiklar eller utfällningar. Om partiklar, utfällningar eller missfärgning (orange) eller opalescens observeras ska lösningen kasseras.
- h. Injicera den mängd beredd Apealea som krävs i en tom, steril påse av etenvinylacetat (EVA). Säkerställ att lösningen är klar och placera en ljusskyddande påse över EVA-infusionspåsen.

Kompatibilitet med administreringsaggregat gjorda av DEHP-fri PVC (dvs. polyvinylklorid utan mjukgöraren di-[2-etylhexyl]ftalat) har påvisats. Dock har inte kompatibilitet med DEHP-innehållande administreringsaggregat påvisats. Administreringsaggregat innehållande ett 15 µm polyamidvätskefilter bör användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1292/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 november 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Sverige

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apealea 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning
paklitaxel

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska med pulver innehåller 60 mg paklitaxel.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 1 mg paklitaxel (micellär).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehållsämnen: *N-(all-trans-retinoyl)-L-cysteinsyrametylester natriumsalt*,
N-(13-cis-retinoyl)-L-cysteinsyrametylester natriumsalt, natriumhydroxid. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum: hanteras varsamt.

Apealea får inte bytas ut mot andra paklitaxel-formuleringar.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter beredning: använd omedelbart.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Injektionsflaska för engångsbruk

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1292/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apealea 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning
paklitaxel

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska med pulver innehåller 60 mg paklitaxel.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 1 mg paklitaxel (micellär).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehållsämnen: *N-(all-trans-retinoyl)-L-cysteinsyrametylester natriumsalt*,
N-(13-cis-retinoyl)-L-cysteinsyrametylester natriumsalt, natriumhydroxid. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

Apealea får inte bytas ut mot andra paklitaxel-formuleringar.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Inceptua AB
Bromma, Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1292/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Apealea 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning paklitaxel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Apealea är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Apealea
3. Hur du får Apealea
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Apealea ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Apealea är och vad det används för

Apealea är ett cancerläkemedel och innehåller den aktiva substansen paklitaxel, som tillhör en grupp läkemedel som kallas taxaner. Paklitaxel påverkar eller hindrar tillväxten av snabbt delande celler, såsom tumörceller.

Apealea används för att **behandla** följande **cancerformer** hos vuxna, i kombination med ett annat läkemedel som kallas karboplatin:

- epitelial äggstockscancer – en cancer i äggstockarna (det organ som producerar äggceller hos kvinnor)
- primär peritonealcancer – en cancer i bukhinnan (hinnan som sitter mellan bukväggen och de inre organen)
- cancer i äggledarna (förbindelsen mellan äggstockarna och livmodern).

Det används när andra behandlingar inte har fungerat.

2. Vad du behöver veta innan du får Apealea

Ta inte Apealea

- om du är allergisk mot paklitaxel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du ammar
- om antalet neutrofila leukocyter (en sorts vita blodkroppar) ligger under $1,5 \times 10^9/l$ före behandlingens inledning.

Tala med läkare eller sjuksköterska om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska **innan du får** Apealea om du:

- har nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion – Apealea rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt lever- eller njurfunktion
- tidigare haft illamående, kräkningar och diarré under cancerbehandling.

Kontakta omedelbart läkare om du **under behandlingen** får

- feber, smärta, frossa, svaghetskänsla eller andra tecken på infektion
- kraftigt illamående, kräkningar eller diarré
- allvarliga reaktioner på infusionsstället
- en allergisk reaktion
- domningar, pinnningar, stickande känsla, känslighet för beröring eller muskelsvaghet.

Du kan behöva ytterligare läkemedel om du får något av dessa symtom. Din läkare kan vilja skjuta upp vidare behandling med Apealea eller minska dosen.

Fråga din läkare eller sjuksköterska om håravfall och vad som kan göras för att undvika det.

Du kommer att övervakas noga under behandlingen

- med regelbundna blodprov för att säkerställa att det är säkert för dig att fortsätta behandlingen
- avseende symtom på allergisk reaktion under infusionen, t.ex.
 - rodnad och svullnad på infusionsstället
 - lågt blodtryck
 - andningssvårigheter
 - ansiktssvullnad.

Barn och ungdomar

Apealea rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år, eftersom det inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Apealea

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Tala i synnerhet med läkare eller sjuksköterska innan du får Apealea om du använder följande läkemedel:

- Ketokonazol eller andra läkemedel för behandling av svampinfektioner.
- Erytromycin, rifampicin: läkemedel för behandling av bakterieinfektioner.
- Fluoxetin: ett läkemedel för behandling av depression.
- Gemfibrozil: ett läkemedel för att sänka blodfetterna.
- Klopidoogrel: ett läkemedel som minskar risken att få blodproppar.
- Cimetidin: ett läkemedel för att minska magsyran.
- Efavirenz, nevirapin, ritonavir, sakvinavir, indinavir, nelfinavir: läkemedel för behandling av hivinfektion.
- Karbamazepin, fenytoin: läkemedel för behandling av epilepsi och vissa smärttillstånd.
- Cisplatin: ett läkemedel för behandling av cancer.

Graviditet och amning

Berätta för läkaren före behandlingen om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller ammar.

Apealea **rekommenderas inte under graviditet**, eftersom paklitaxel kan orsaka allvarliga missbildningar. Patienter som kan bli gravida ska använda ett effektivt preventivmedel under behandling med Apealea och under sex månader efteråt.

Sluta amma medan du får behandlingen, eftersom paklitaxel passerar över i bröstmjölken och kan skada barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Apealea kan orsaka biverkningar såsom trötthet eller yrsel som kan minska din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Kör inga fordon och använd inte maskiner om du har dessa symtom.

Apealea innehåller natrium

Efter beredning innehåller detta läkemedel upp till cirka 1,6 g natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per dos. Detta motsvarar 80 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du får Apealea

Du får Apealea av en läkare eller sjuksköterska genom långsamt dropp (infusion) i en ven. Detta kommer att ta omkring en timme. Dosen baseras på din kroppsytta (räknas ut från din längd och vikt) och blodprovresultat. Den vanliga dosen är 250 mg/m² kroppsytta, vilken ges var tredje vecka i upp till sex behandlingar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Berätta genast för läkare eller sjuksköterska om du får något av följande:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos **fler än 1 av 10** användare):
 - nervrubbingar i armar och ben, vilket orsakar pinnningar, domningar eller sveda.*
- **Vanliga** (kan förekomma hos **upp till 1 av 10** personer):
 - feber
 - muskelsvaghet, kramper eller spasmer
 - allergiska reaktioner, såsom andningssvårigheter, svimning, ansiktssvullnad, klåda, värmekänsla, frossa, i synnerhet under din infusion. I ovanliga fall kan dessa leda till allvarlig allergisk chock.

* Kan kvarvara längre än sex månader efter avslutat paklitaxelanvändande.

Andra biverkningar inklusive deras frekvens:

Mycket vanliga (kan förekomma hos **fler än 1 av 10** användare):

- lågt antal neutrofila leukocyter (en sorts vita blodkroppar)
- aptitlöshet
- diarré, illamående, kräkningar
- håravfall
- smärta eller besvär i leder eller muskler
- svaghetskänsla, trötthet
- reaktioner vid infusionsstället såsom smärta, inflammation, missfärgning, rodnad, svullnad, pinnningar, utslag, blödning.

Vanliga (kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare):

- lågt antal leukocyter och granulocyter (en sorts vita blodkroppar)
- lågt antal blodplättar (trombocyter) eller röda blodkroppar

- minskad känslighet för beröring
- onormala sinnesintryck såsom pirningar, sveda, stickningar eller avdomnad hud eller mun
- yrsel eller en känsla av svindel
- smakrubbing
- huvudvärk
- snabba hjärtslag
- besvär eller smärta i bröstet
- lågt blodtryck, rodnad (flushing), veninflammation, vensmärta, ökat blodflöde till vissa delar av kroppen
- andningssvårigheter, nästäppa
- buksmärta, förstoppning, gasbildning
- muntorrhet, inflammation i munhålets slemhinna
- hudrodnad, utslag, klåda, nässelutslag
- smärta i exempelvis armar, ben, bröstet eller vid tumören
- ryggsmärta, skelettsmärta
- svullnad i vrist, fötter, ansikte eller fingrar.

Mindre vanliga (kan förekomma hos **upp till 1 av 100** användare):

- blodförgiftning
- var i kroppsvävnad
- lunginflammation, influensa, inflammation i halsmandlarna
- herpes simplex (en virusinfektion), luftvägsinfektioner
- urinvägsinfektion, inflammation i urinblåsan
- hudinfektioner, inklusive infektioner vid infusionsstället
- koagulationsproblem (när blodet stelnar)
- brist på vita och röda blodkroppar samt blodplättar
- låga nivåer av kalium, magnesium eller natrium
- kraftig vätskeförlust (dehydrering)
- allergiska reaktioner på andra läkemedel, såsom penicillin
- depression, sömnlöshet, ångest/oro
- epileptiskt anfall som varar längre än fem minuter eller mer än ett anfall inom fem minuter
- koma, att känna sig mycket sömrig, dåsig och/eller vara kraftigt opåverkbar
- låg muskelspänning, ansiktsförlamning
- toxisk påverkan på nervsystemet
- kognitiv rubbing (svårighet att tänka eller bearbeta tankar, svårighet att minnas)
- hjärnskada, onormal vätskeansamling inuti hjärnan
- stroke
- dimsyn, ögonbesvär eller -irritation, vattniga ögon
- dövhet, rubbing i innerörat, tinnitus (ringningar i öronen)
- blodkärlsrubbingar, såsom
 - bildning av blodproppar
 - blodkärlsinflammation
 - ansamling av vatten i vävnader på grund av blockerat lymfkärl
 - värmevallningar
 - blödning
- hjärtstillestånd, hjärtsvikt
- blåfärgning av läppar eller hud
- förmaksflimmer (en rubbing av hjärtrytmen som orsakas av oregelbunden, snabb aktivitet i hjärtats förmak)
- att känna sina hjärtslag (palpitationer), långsamma hjärtslag
- blodcirkulationssvikt
- högt blodtryck, blodtrycksförändringar, blekhet
- lungsvikt, förträngning av luftvägarna
- svår syrebrist, till följd av onormal andning

- svårighet att producera röstljud
- näsblod, allergisk inflammation inuti näsan, snuva
- hosta
- smärta eller besvär i mun och svalg, halsbesvär, blödande tandkött
- inflammation i bukväggen, besvär eller uppsvälldhet i buken, nedre buksmärta
- dålig matsmältning, störd tarmfunktion, mycket hård avföring, blodig avföring
- inflammation eller rubbning i levern, förhöjda leverenzymmer i blodet
- smärtsam svår svullnad i djupa hudlager, främst i ansiktet
- hudmissfärgning, pigmentrubbning
- hudinflammation med blåsor
- ökad svettning, kallsvett
- torr hud, nagelpåverkan
- blödning i en led
- tyngdkänsla i benen
- multiorgansvikt som kan leda till dödsfall
- vävnadssvullnad orsakad av vätskeöverskott
- hernia (bråck)
- värmekänsla
- låg kroppstemperatur
- vaginal blödning
- onormalt höga nivåer av ämnen som innehåller kväve i blodet.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- rodnad och svullnad på handflator och fotsulor vilket kan leda till att huden flagnar

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet som anges i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Apealea ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartong efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade injektionsflaskor: Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att den öppnats rekommenderas det att Apealea används omedelbart.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är paklitaxel. Varje injektionsflaska innehåller 60 mg paklitaxel. Efter beredning innehåller varje milliliter lösning 1 mg paklitaxel (micellär).

- Övriga innehållsämnen:
 - *N*-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteinsyrametylester natriumsalt
 - *N*-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteinsyrametylester natriumsalt
 - natriumhydroxid (för pH-justering)Se avsnitt 2 ”Apealea innehåller natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Apealea tillhandahålls som ett gröngult till gult pulver i en injektionsflaska av glas med en gummipropp och aluminiumförsegling.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska av glas med pulver motsvarande 60 mg paklitaxel.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Sverige

Kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Försiktighetsåtgärder vid administrering

Paklitaxel är ett antineoplastiskt läkemedel, och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar ska Apealea hanteras med försiktighet. Användning av handskar, skyddsglasögon och skyddskläder rekommenderas. Om lösningen kommer i kontakt med huden ska huden omedelbart tvättas grundligt med tvål och vatten. Om lösningen kommer i kontakt med slemhinnorna ska dessa sköljas grundligt med vatten. Apealea ska endast förberedas och administreras av personal med tillräcklig utbildning i hantering av cytotoxiska medel. Personal som är gravida eller ammar ska inte hantera Apealea. Den beredda produkten får inte spädas ut.

Beredning av läkemedlet

Apealea levereras som ett sterilt pulver som ska beredas innan det används. Efter beredning innehåller lösningen 1 mg/ml paklitaxel i form av micellär-nanopartiklar. Den beredda infusionsvätskan, lösningen är en klar, grön gul lösning.

Skyddas från direkt och/eller starkt ljus under hela beredningsförfarandet. En (beredd) produkt kan bara motstå kortvarig hantering utan skydd mot ljus.

Beredning av Apealea ska endast göras med en av följande kommersiellt tillgängliga beredningslösningar:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning lämplig för infusion
- Ringers laktatlösning lämplig för infusion
- Ringers acetatlösning lämplig för infusion.

pH-värdet för Ringers laktat- eller acetatlösning måste ligga inom intervallet 5,0 till 7,5. De acceptabla jonkoncentrationerna av kalcium och magnesium listas nedan (tabell 1).

Tabell 1. Acceptabla kalcium- och magnesiumjonkoncentrationer i Ringers laktat- eller acetatlösningar lämpliga för beredning

Jon	Intervall (mmol/l)
Ca ²⁺	1,0–3,5*
Mg ²⁺	0,0–2,5*

* Lösningar som innehåller både Ca²⁺ och Mg²⁺ ska ha en total (kombinerad) koncentration av Ca²⁺ och Mg²⁺ inom intervallet 1,0 till 3,5 mmol/l.

Apealea ska beredas med en av de tre lämpliga beredningslösningarna och enligt följande steg:

1. Ta ut önskat antal injektionsflaskor ur kylskåpet. Pulvret ska vara gröngult till gult. Vid missfärgning (orange) ska injektionsflaskan kasseras. För att nå rumstemperatur, låt injektionsflaskorna stå skyddade mot ljus i cirka 15–20 minuter och vid högst 25 °C.
2. På grund av det negativa trycket i injektionsflaskan måste trycket utjämnas med en nål eller en insticksspets innan och under den tid beredningslösningen injiceras. Använd en steril spruta och injicera 60 ml beredningslösning per injektionsflaska. Lösningen ska injiceras under cirka en minut mot injektionsflaskans innervägg och inte direkt mot pulvret eftersom detta leder till skumbildning.
3. Snurra injektionsflaskan i upprätt läge under cirka 20 sekunder. För att hålla skumbildningen på minimal nivå, skaka inte injektionsflaskan.
4. Skydda mot ljus, och låt injektionsflaskan stå i tre till fem minuter.
5. Snurra injektionsflaskan igen i upprätt läge under cirka 20 sekunder och vänd den därefter upp och ner försiktigt fem gånger. Skaka den inte.
6. Fortsätt snurra injektionsflaskan tills pulvret är helt upplöst. Alternativt kan injektionsflaskan placeras på en blandare och roteras i upp till 20 minuter, i skydd mot ljus (orbitalblandningsmönster; 200–250 rpm). Steg 3 till 6 ska inte pågå längre än 30 minuter.
7. Lösningen ska vara klar och gröngul utan synliga partiklar eller utfällningar. Om partiklar, utfällningar eller missfärgning (orange) eller opalescens observeras ska lösningen kasseras.
8. Injicera den mängd beredd Apealea som krävs i en tom, steril påse av etenvinylacetat (EVA). Säkerställ att lösningen är klar och placera en ljusskyddande påse över EVA-infusionspåsen.

Hållbarhet efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats under 24 timmar vid 2 °C–8 °C i Ringers laktat- eller acetatlösning och under 4 timmar vid 2 °C–8 °C i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning skyddat mot ljus. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart, såvida inte öppnings- och beredningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förhållanden vid användning.

Intravenös administrering

Förenlighet med administreringsaggregat gjorda av DEHP-fri PVC (dvs. polyvinylklorid utan mjukgöraren di-[2-etylhexyl]ftalat) har påvisats. Dock har inte förenlighet med DEHP-innehållande administreringsaggregat påvisats. Administreringsaggregat innehållande ett 15 µm polyamidvätskefilter bör användas. Det är viktigt att infusionsaggregatet och katetern/kanylen spolas före och efter administreringen med hjälp av beredningslösningen för att undvika oavsiktlig administrering i de omkringliggande vävnaderna och säkerställa att hela dosen administreras.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.