PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Apealea 60 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 60 mg paklitaksela.

Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 1 mg paklitaksela (micelarni paklitaksel).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 3,77 mg (0,164 mmol) natrija. Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži do otprilike 3,60 mg (0,157 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Prašak zelenožute do žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Apealea u kombinaciji s karboplatinom indiciran je u odraslih bolesnika za liječenje epitelnog raka jajnika u prvom relapsu koji je osjetljiv na platinu, primarnog raka peritoneuma i raka jajovoda (vidjeti dio 5.1.).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Apealea smije se primjenjivati samo pod nadzorom kvalificiranog onkologa na odjelima koji su specijalizirani za primjenu citotoksičnih lijekova. Ne smije se zamijeniti drugim formulacijama paklitaksela.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Apealea iznosi 250 mg/m^2 tjelesne površine (engl. *body surface area*, BSA), a daje se kao intravenska infuzija tijekom jednog sata, nakon čega slijedi primjena karboplatina svaka tri tjedna tijekom šest ciklusa liječenja. Preporučena doza karboplatina jest AUC = 5 – 6 mg/ml×min.

Prilagodbe doze i odgode primjene doze tijekom liječenja
U bolesnika u kojih se tijekom liječenja pojavi neutropenija (broj neutrofila < 1,5 × 10^9/l), febrilna neutropenija ili trombocitopenija (broj trombocita < 100 × 10^9/l) potrebno je odgoditi sljedeći ciklus liječenja sve dok broj neutrofila ne poraste na ≥ 1,5 × 10^9/l, a broj trombocita na ≥ 100 × 10^9/l. U sljedećim ciklusima liječenja potrebno je razmotriti početno smanjenje doze lijeka Apealea od 50 mg/m^2 i dodatno smanjenje od 25 mg/m^2 (vidjeti tablicu 1.).

U slučaju febrilne neutropenije ili niskog broja trombocita (< 75 × 10^9/l) potrebno je u ciklusima liječenja nakon oporavka smanjiti dozu karboplatina za 1 AUC. Liječnicima koji propisuju lijek savjetuje se da za prikladnu primjenu karboplatina prouče i informacije za propisivanje karboplatina.

Lijek koji više nije odobren

Potrebno je razmotriti smanjenje doze ili odgodu primjene doze u slučaju bilo koje od klinički značajnih nuspojava koje su prikazane u tablici 1.

Tablica 1. Odgoda liječenja i smanjivanje razine doze zbog nuspojava na lijek

Opažanje[a]	**Odgoda sljedećeg ciklusa lijeka Apealea/karboplatina**	**Doza lijeka Apealea u sljedećim ciklusima liječenja (mg/m^2)**[b]
Hematološka toksičnost[b]		
broj neutrofila < 1,5 × 10^9/l ili broj trombocita < 100 × 10^9/l ili febrilna neutropenija	Obustaviti liječenje do oporavka	Standardna doza: 250 <u>*Moguća smanjenja doze:*</u> Prvo smanjenje razine doze: 200 Drugo smanjenje razine doze: 175
Poremećaji živčanog sustava		
periferna senzorna neuropatija ≥ 2. stupnja ili motorička neuropatija ≥ 2. stupnja	Obustaviti liječenje do oporavka na < 2. stupanj	<u>*Smanjenje doze:*</u> Prvo smanjenje razine doze: 200 <u>*Moguće smanjenje doze:*</u> Drugo smanjenje razine doze: 175
Sve druge nuspojave		
Bilo koja toksičnost 4. stupnja	Prekinuti liječenje	
Bilo koja toksičnost 3. stupnja osim mučnine, povraćanja i proljeva	Obustaviti liječenje dok se simptomi ne povuku na ≤ 1. stupanj	<u>*Moguća smanjenja doze:*</u> Prvo smanjenje razine doze: 200 Drugo smanjenje razine doze: 175

[a] Stupanj nuspojave određuje se u skladu sa Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (CTCAE).
[b] Dozu karboplatina u ciklusima liječenja nakon pojave febrilne neutropenije ili niskog broja trombocita (< 75 × 10^9/l) treba smanjiti za 1 AUC.

<u>*Posebne populacije*</u>

Oštećenje funkcije jetre
Bolesnici s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin od > 1 do ≤ 1,5 × gornja granica normale (GGN) i aspartat aminotransferaza (AST) ≤ 10 × GGN) mogu se liječiti primjenom istih doza kao i u bolesnici s normalnom funkcijom jetre.

U slučaju bolesnika koji imaju umjereno do teško oštećenje funkcije jetre (ukupni bilirubin od > 1,5 do ≤ 5 × GGN i AST ≤ 10 × GGN) preporučuje se smanjenje doze za 20 %. Smanjena doza može se povećati do doze za bolesnike s normalnom funkcijom jetre ako se u najmanje dvama ciklusima pokaže da bolesnik podnosi liječenje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Za bolesnike u kojih je ukupni bilirubin > 5 × GGN ili AST > 10 × GGN nema dovoljno podataka na temelju kojih bi se omogućile preporuke doza (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR) 89 – 60 ml/min odnosno GFR 59 – 30 ml/min) mogu se liječiti lijekom Apealea bez promjene doze. Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min) ne smije se liječiti paklitakselom (vidjeti dio 5.2.).

Lijek koji više nije odobren

Starije osobe
Nema preporuka za dodatno smanjenje doza u bolesnika u dobi od 65 i više godina, osim onih koje se odnose na sve bolesnike.

Od 391 bolesnice s rakom jajnika koje su u okviru randomiziranog ispitivanja primale lijek Apealea u kombinaciji s karboplatinom, 13 % bolesnica bilo je u dobi od 65 do 74 godine. U usporedbi s bolesnicama koje su mlađe od 65 godina, u ovom ograničenom broju bolesnica češće su uočene pojave anoreksije, umora, mijalgije, artralgije, periferne senzorne neuropatije i proljeva. Dostupni su ograničeni podatci o primjeni u bolesnica s ≥ 75 godina (2 % bolesnica u ispitivanju).

Bolesnici koji nisu bijele rase
Podatci o primjeni lijeka Apealea u bolesnika koji nisu bijele rase ograničeni su, a postojeći podatci nisu dovoljni da bi se preporučile dodatne prilagodbe doze (vidjeti dio 4.4.). Uoči li se neuropatija, potrebno je slijediti preporuke za smanjenje doze iz tablice 1.

Pedijatrijska populacija
Nema relevantne primjene paklitaksela u pedijatrijskoj populaciji za indikacije epitelnog raka jajnika, primarnog raka peritoneuma i raka jajovoda. Sigurnost i djelotvornost lijeka Apealea u djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina nisu utvrđene.

Način primjene

Lijek Apealea namijenjen je za intravensku primjenu.

Nakon rekonstitucije praška, otopina za infuziju je bistra otopina zelenožute boje. Otopinu treba primijeniti putem intravenske infuzije u trajanju od otprilike jednog sata (120 do 140 kapi/min). Potrebno je upotrebljavati setove za primjenu otopine koji sadrže poliamidni filter za tekućinu veličine otvora 15 µm. Važno je prije i nakon primjene isprati set za infuziju i kateter/kanilu pomoću otopine za rekonstituciju kako bi se izbjegla slučajna primjena u okolno tkivo i osigurala primjena cijele doze.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Teška preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4).

Dojenje (vidjeti dio 4.6.).

Početni broj neutrofila < $1{,}5 \times 10^9$/l.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematologija

Paklitaksel uzrokuje mijelosupresiju (primarno neutropeniju). Neutropenija je ovisna o dozi i nuspojava je koja ograničava dozu. Stoga tijekom liječenja lijekom Apealea treba često kontrolirati kompletnu krvnu sliku. U okviru ključnog ispitivanja otprilike jedna trećina bolesnika primila je faktor stimulacije kolonije granulocita (G-CSF) za liječenje neutropenije te bi liječnici trebali razmotriti mogu li pojedinačni slučajevi imati koristi od primjene G-CSF-a. Bolesnike se ne smije nastaviti liječiti sljedećim ciklusima primjene lijeka sve dok broj neutrofila ne poraste na ≥ $1{,}5 \times 10^9$/l, a broj trombocita na ≥ 100×10^9/l. Bolesnike s niskim brojem neutrofila potrebno je upozoriti na povećan rizik od infekcija. Rizik od mijelosupresije povećan je zbog kombinirane primjene s karboplatinom. U slučaju mijelosupresije potrebno je slijediti preporuke za doziranje lijeka Apealea i karboplatina (vidjeti dio 4.2).

Lijek koji više nije odobren

Neuropatija

Periferna senzorna neuropatija i periferna neuropatija vrlo su česte nuspojave. U slučaju senzorne ili motoričke neuropatije ≥ 2. stupnja prema CTCAE-u potrebno je obustaviti liječenje do oporavka na < 2. stupanj, nakon čega slijedi smanjivanje doze za sve sljedeće cikluse liječenja (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Primjena lijeka Apealea nije istraživana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, koji bi mogli biti izloženi povećanom riziku od toksičnosti, osobito od mijelosupresije. Stoga je potreban oprez prilikom primjene lijeka u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre koja je određena kao ukupni bilirubin od > 1 do ≤ 5 × GGN i AST ≤ 10 × GGN (vidjeti dio 4.2), a bolesnika treba pomno pratiti u pogledu povećanog oštećenja funkcije jetre i mijelosupresije. Bolesnike kod kojih je ukupni bilirubin > 5 × GGN ili AST > 10 × GGN ne smije se liječiti paklitakselom.

Gastrointestinalni simptomi

Gastrointestinalne nuspojave vrlo su česte. Ako nakon primjene lijeka Apealea bolesnici osjećaju mučninu, povraćaju i imaju proljev, može ih se liječiti antiemeticima ili lijekovima protiv proljeva. Može se razmotriti premedikacija u bolesnika koji su imali gastrointestinalne simptome pri prethodnom liječenju citotoksičnim lijekovima.

Reakcije povezane s infuzijom

Lokalne reakcije na mjestu primjene infuzije vrlo su česte tijekom infuzije lijeka Apealea. Zabilježene reakcije na mjestu primjene infuzije jesu bol, flebitis, diskoloracija kože, crvenilo, edem i osip. Te su reakcije češće pri primjeni prve infuzije i mogu se poboljšati usporavanjem brzine primjene infuzije. U bolesnika koji osjećaju jaku bol ili imaju druge reakcije na infuziju lijeka Apealea preporučuje se razmatranje centralnog venskog katetera. Tijekom intravenske primjene potrebno je pripaziti kako bi se izbjegla slučajna primjena u okolno tkivo. Ako se pojavi bilo kakav znak ekstravaskularne injekcije, potrebno je odmah reagirati i prekinuti infuziju, aspirirati tekućinu iz katetera/kanile prije izvlačenja igle, isprati zahvaćeno područje sterilnom fiziološkom otopinom ili otopinom Ringerova laktata ili Ringerova acetata te pomno motriti to područje. Kako bi se izbjegla slučajna primjena u okolno tkivo i osigurala intravenska primjena cijele doze, potrebno je isprati set za infuziju i kateter/kanilu prije i nakon primjene.

Preosjetljivost

Većina reakcija preosjetljivosti povezanih s primjenom lijeka Apealea blage su do umjerene i uglavnom se javljaju kao poremećaji kože i potkožnog tkiva, opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene, no prijavljene su i ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktički šok. Zbog manjih simptoma kao što su crvenilo ili reakcije kože nije potrebno prekidati terapiju. U umjerenim slučajevima može biti potrebna premedikacija kortikosteroidima, antihistaminicima ili H_2 antagonistima u sljedećim ciklusima liječenja. U slučaju teških reakcija, kao što su hipotenzija koju je potrebno liječiti, dispneja koja zahtijeva primjenu bronhodilatatora, angioedem ili generalizirana urtikarija, potrebno je odmah prekinuti primjenu paklitaksela i započeti simptomatsko liječenje. U bolesnika s teškim reakcijama ne smije se ponovno primjenjivati paklitaksel. Tijekom liječenja potrebno je pomno nadzirati bolesnike, osobito bolesnike koji su već imali reakcije preosjetljivosti na bilo koju formulaciju s taksanom.

Zbog kombiniranog liječenja s karboplatinom tijekom kliničkog razvoja lijeka nije bilo moguće utvrditi stvarnu incidenciju, težinu i vrijeme javljanja reakcija preosjetljivosti na lijek Apealea. Ne može se isključiti pojava odgođenih reakcija na paklitaksel tijekom ili nakon infuzije karboplatina.

Lijek koji više nije odobren

Alopecija

Alopecija je vrlo česta nuspojava i javlja se u ranoj fazi liječenja. Ona može značajno utjecati na sliku o sebi i kvalitetu života bolesnika te je stoga bolesnike potrebno savjetovati o vjerojatnosti te nuspojave i o mogućim mjerama kojima bi se mogla ublažiti, na primjer primjenom rashladne kape. U provedenim ispitivanjima lijeka Apealea 45 % bolesnika prijavilo je pojavu alopecije tijekom liječenja.

Kardiotoksičnost

U nekih bolesnika koji su primali lijek Apealea zabilježeno je zatajenje srca. U nekim od tih slučajeva bolesnici su u prošlosti bili izloženi kardiotoksičnim lijekovima kao što je doksorubicin ili su imali već postojeću anamnezu bolesti srca. Liječnici trebaju posebno obratiti pozornost na pojavu srčanih tegoba u takvih bolesnika.

Bolesnici u dobi od 65 godina i stariji

Nije postojala izražena razlika u općoj podnošljivosti između dobne skupine od 65 do 74 godine i mlađih bolesnika. Dostupni su ograničeni podatci o primjeni u bolesnika ≥ 75 godina. S obzirom na to, kao i na potencijalnu osjetljivost i komorbiditete, starije bolesnike treba pozorno pratiti.

Rasa

Postoje ograničeni podatci o primjeni lijeka Apealea u bolesnika koji nisu bijele rase. Međutim, ispitivanja kojima su obuhvaćeni bolesnici s rakom dojke u kojih je primijenjen režim liječenja koji sadrži paklitaksel upućuju na mogućnost povećanog rizika od neuropatije u bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 4.2.).

Pomoćne tvari

Nakon rekonstitucije ovaj lijek sadrži do otprilike 1,6 g natrija po dozi (0,9 g/m^2 BSA; 3,6 mg po ml), što odgovara 80 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcije lijeka Apealea i drugih lijekova.

Paklitaksel se metabolizira djelomično izoenzimima citokroma P450 CYP2C8 i CYP3A4 (vidjeti dio 5.2.). Stoga je potreban oprez prilikom primjene paklitaksela istodobno s lijekovima za koje je utvrđeno da inhibiraju CYP2C8 ili CYP3A4 (primjerice ketokonazol i drugi imidazolni antifungici, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir i nelfinavir) jer toksičnost paklitaksela može biti povećana zbog veće izloženosti paklitakselu. Primjena paklitaksela istodobno s lijekovima za koje je utvrđeno da induciraju CYP2C8 ili CYP3A4 (primjerice rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) ne preporučuje se jer djelotvornost može biti kompromitirana zbog manje izloženosti paklitakselu.

Apealea sadrži mješavinu dvaju derivata retinoatne kiseline kao pomoćnih tvari. *In vitro* ispitivanja na ljudskim mikrosomima pokazala su da ti derivati imaju inhibitorno djelovanje na CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i, u manjoj mjeri, CYP2D6. Budući da ne postoje *in vivo* ispitivanja inhibicije CYP2B6 i CYP2C9, potrebno je oprezno postupati pri istodobnoj primjeni lijeka Apealea i tvari koje se primarno metaboliziraju putem tih CYP enzima.

Lijek Apealea indiciran je za primjenu u kombinaciji s karboplatinom (vidjeti dio 4.1). Najprije je potrebno primijeniti lijek Apealea, a zatim karboplatin. Na temelju podataka iz literature, ne očekuju se klinički relevantne farmakokinetičke interakcije između paklitaksela i karboplatina.

Lijek koji više nije odobren

Zabilježena je klinički relevantna farmakokinetička interakcija između paklitaksela i cisplatina. Kada se paklitaksel primjenjuje prije cisplatina, sigurnosni profil paklitaksela u otopini u skladu je s prijavljenim sigurnosnim profilom za primjenu paklitaksela u monoterapiji. Kada se paklitaksel u otopini primjenjivao nakon cisplatina, u bolesnika je zabilježena snažnija mijelosupresija i smanjenje klirensa paklitaksela od otprilike 20 %. Sličan učinak može se očekivati i za lijek Apealea (micelarni paklitaksel). U bolesnika koji se liječe paklitakselom i cisplatinom moguć je povećan rizik od zatajenja bubrega, u usporedbi s monoterapijom cisplatinom u slučaju raka organa ginekološkog sustava.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i šest mjeseci nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Podaci o primjeni paklitaksela u trudnica vrlo su ograničeni. Postoji sumnja da paklitaksel uzrokuje ozbiljne urođene mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Ispitivanjima provedenima na životinjama utvrđena je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Paklitaksel se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje.

Dojenje

Paklitaksel se izlučuje u majčino mlijeko. S obzirom na moguće ozbiljne nuspojave u dojene djece, lijek Apealea kontraindiciran je tijekom laktacije. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme trajanja liječenja.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama koje su liječene paklitakselom dokazana je smanjena plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Apealea umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Apealea može uzrokovati nuspojave kao što su umor (vrlo često) i omaglica (često), koje mogu utjecati na sposobnost vožnje i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima ako osjete umor ili omaglicu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće klinički značajne nuspojave povezane s primjenom lijeka Apealea su neutropenija, gastrointestinalni poremećaji, periferna neuropatija, artralgija/mijalgija i reakcije na mjestu primjene infuzije. Nuspojave su se pojavile u otprilike 86 % bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava navedenih u tablici 2 određena je u skladu sa sljedećim pravilima:
vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalost nuspojava prikazana je redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Lijek koji više nije odobren

U tablici 2. navedene su nuspojave povezane s primjenom lijeka Apealea u kombinaciji s karboplatinom zabilježene u kliničkom ispitivanju (N = 391) i nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet. Potonje nuspojave mogu se pripisati paklitakselu bez obzira na režim liječenja.

Tablica 2. Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Preporučeni pojam**
Infekcije i infestacije	*Manje često:*	sepsa, apsces, pneumonija, gripa, virusna infekcija respiratornog trakta, herpes simplex, celulitis na mjestu primjene infuzije, tonzilitis, infekcija mokraćnog sustava, infekcija kože, cistitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	*Manje često:*	metastatska bol
Poremećaji krvi i limfnog sustava	*Vrlo često:*	neutropenija[a]
	Često:	febrilna neutropenija[a], leukopenija[a], trombocitopenija[a], granulocitopenija, anemija[a]
	Manje često:	diseminirana intravaskularna koagulacija[a], pancitopenija, hematotoksičnost, koagulopatija
Poremećaji imunosnog sustava	*Često:*	preosjetljivost
	Manje često:	anafilaktički šok, preosjetljivost na lijek
Poremećaji metabolizma i prehrane	*Vrlo često:*	anoreksija
	Manje često:	hiponatrijemija, hipokalemija, hipomagnezijemija, dehidracija, smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	*Manje često:*	depresija, insomnija, anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	*Vrlo često:*	periferna senzorna neuropatija[a,b], periferna neuropatija[a,b]
	Često:	hipoestezija, omaglica, parestezija, periferna motorička neuropatija, disgeuzija, glavobolja
	Manje često:	epileptički status, koma, cerebrovaskularni incident, periferna senzorimotorna neuropatija, letargija, hipotonija, neurotoksičnost, polineuropatija, polineuropatija kod zloćudne bolesti, peckanje, somnolencija, kognitivni poremećaj, paraliza lica, encefalopatija, hidrocefalus
Poremećaji oka	*Manje često:*	zamućen vid, iritacija oka, nelagoda u oku, pojačano suzenje
Poremećaji uha i labirinta	*Manje često:*	vrtoglavica, gluhoća, poremećaj unutarnjeg uha, tinitus
Srčani poremećaji	*Često:*	angina pektoris, tahikardija
	Manje često:	srčani zastoj, kronično zatajenje srca, cijanoza, atrijska fibrilacija, sinusna tahikardija, palpitacije, sinusna bradikardija

Lijek koji više nije odobren

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Preporučeni pojam
Krvožilni poremećaji	*Često:*	hipotenzija, crvenilo, flebitis, bol u veni, hiperemija
	Manje često:	cirkulatorni kolaps, venska tromboza, vaskulitis, tromboza, hipertenzija, tromboza dubokih vena, limfedem, površinski flebitis, tromboflebitis, fluktuacija krvnog tlaka, krvarenje, angiopatija, navale vrućine, bljedilo
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	*Često:*	dispneja, začepljenost nosa
	Manje često:	respiratorno zatajenje, epistaksa, kašalj, rinoreja, orofaringealna bol, poremećaj ždrijela, asfiksija, bronhospazam, disfonija, alergijski rinitis, alergijski kašalj, orofaringealna nelagoda
Poremećaji probavnog sustava	*Vrlo često:*	proljev[a], mučnina[a], povraćanje[a]
	Često:	abdominalna bol, konstipacija, bol u gornjem dijelu abdomena, flatulencija, suha usta, stomatitis
	Manje često:	abdominalna distenzija, gastritis, nelagoda u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, dispepsija, fekalom, funkcionalni poremećaj crijeva, krvarenje iz desni, hematohezija, oralna parestezija
Poremećaji jetre i žuči	*Manje često:*	hepatitis, poremećaj rada jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	*Vrlo često:*	alopecija[a]
	Često:	eritem, osip, pruritus, urtikarija
	Manje često:	angioedem, generalizirani osip, diskoloracija kože, hiperhidroza, papularni osip, bulozni dermatitis, oticanje lica, poremećaj pigmentacije, suha koža, hladan znoj, livedo reticularis, poremećaj noktiju, alergijski pruritus, poremećaj kože
	Nepoznato:	Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije[c]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	*Vrlo često:*	artralgija[a], mijalgija[a]
	Često:	bol u leđima, bol u kostima, mišićno-koštana bol, slabost mišića, bol u ekstremitetima
	Manje često:	hemartroza, mišićno-koštana nelagoda, osjećaj težine
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	*Manje često:*	azotemija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	*Manje često:*	vaginalno krvarenje, bol u zdjelici, bol u dojci

Lijek koji više nije odobren

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Preporučeni pojam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	*Vrlo često:*	astenija[a], umor[a], reakcije na mjestu primanja infuzije[a,d]
	Često:	periferni edem, bol, pireksija, nelagoda u prsima, hipertermija, edem lica
	Manje često:	smrt, zatajenje više organa, edem, bol na mjestu primjene, krvarenje na mjestu uvođenja katetera, edem na mjestu uvođenja katetera, lokalna oteklina, generalizirani edem, hernija, bol u prsima, bolest slična gripi, lokalizirani edem, hipotermija, zimica, osjećaj vrućine
Pretrage	*Manje često:*	povišena razina alanin aminotransferaze

[a] Vidjeti dio Opis odabranih nuspojava.
[b] Može se nastaviti javljati nakon više od šest mjeseci od prekida primjene paklitaksela.[c]
[c] Kao što je prijavljeno u nadzoru nakon stavljanja paklitaksela u promet.
[d] Obuhvaća sljedeće preporučene pojmove: bol na mjestu primjene infuzije, flebitis na mjestu primjene infuzije, reakcija na mjestu primjene infuzije, diskoloracija na mjestu primjene infuzije, eritem na mjestu primjene infuzije, ekstravazacija na mjestu primjene infuzije, upala na mjestu primjene infuzije, edem na mjestu primjene infuzije, parestezija na mjestu primjene infuzije, nadraženost na mjestu primjene infuzije i osip na mjestu primjene infuzije.

Lijek koji više nije odobren

Opis odabranih nuspojava

U okviru ključnog kliničkog ispitivanja bolesnici su liječeni dozom lijeka Apealea (micelarni paklitaksel) od 250 mg/m^2 u kombinaciji s karboplatinom ili dozom paklitaksela u otopini od 175 mg/m^2 u kombinaciji s karboplatinom (N = 391 u obje skupine). Općenito gledajući, zabilježena je viša stopa ozbiljnih nuspojava prilikom primjene micelarnog paklitaksela (41 %) u odnosu na primjenu paklitaksela u otopini (27 %). Većina ozbiljnih nuspojava u objema skupinama bile su pojave hematološke toksičnosti. Funkcionalno stanje prema ljestvici Istočne kooperativne skupine za onkologiju (ECOG) bilo je jednako u objema skupinama u svakom trenutku tijekom i nakon liječenja (rezultat je uglavnom bio 0 ili 1).

Poremećaji krvi i limfnog sustava
Gotovo svi bolesnici liječeni lijekom Apealea imali su određeni stupanj neutropenije, a 79 % bolesnika imalo je neutropeniju 3. ili 4. stupnja. Neutropenija kao ozbiljna nuspojava pojavila se u 29 % bolesnika, a febrilna neutropenija pojavila se u 3 % bolesnika. Prije sljedećeg ciklusa liječenja neutropenija se povukla na $\geq 1,5 \times 10^9$/l. U gotovo svih bolesnika tijekom razdoblja liječenja pojavila se anemija (98 %), smanjen broj trombocita (93 %) i smanjen broj bijelih krvnih stanica (98 %) bilo kojeg stupnja. Anemija kao ozbiljna nuspojava pojavila se u 5 % bolesnika, trombocitopenija u 3 %, a leukopenija u 6 % bolesnika.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali paklitaksel u otopini, u skupini koja je primala micelarni paklitaksel bilo je više bolesnika koji su imali hematološke toksičnosti 3. i 4. stupnja. U tim dvjema skupinama neutropenija se pojavila u 79 % odnosno 66 % bolesnika, leukopenija u 53 % odnosno 34 % bolesnika, trombocitopenija u 18 % odnosno 10 % bolesnika, a anemija u 24 % odnosno 14 % bolesnika u skupinama koje su primale micelarni paklitaksel, odnosno paklitaksel u otopini.

Prijavljena je i diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), često u vezi sa sepsom ili zatajenjem više organa.

Poremećaji probavnog sustava
Najčešće nuspojave zabilježene u okviru ispitivanja bile su mučnina (38 %), povraćanje (22 %) i proljev (15 %).

Poremećaji živčanog sustava
Oblici periferne neuropatije (uključujući preporučene pojmove kao što su periferna neuropatija, periferna motorička neuropatija, periferna senzomotorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, polineuropatija i polineuropatija u slučaju zloćudne bolesti) prijavljeni su u 29 % bolesnika te su većinom (98 %) bili blagi do umjereni (≤ 2. stupanj prema CTCAE-u). Prosječno vrijeme do pojave navedenih oblika bilo je 53 dana nakon prve doze. Najčešća reakcija bila je periferna senzorna neuropatija, koja je prijavljena u 16 % bolesnika. Druge povezane reakcije prijavljene su u 10 % bolesnika te su uglavnom (98 %) bile blage do umjerene (≤ 2. stupanj prema CTCAE-u). Najčešće su bile parestezija i hipoestezija. Tijekom provođenja ključnog ispitivanja povuklo se 46 % perifernih neuropatija, kao i većina (78 %) povezanih reakcija. Ovisnost o dozi u pogledu učestalosti i težine neurotoksičnosti nije ispitivana za lijek Apealea, ali je zapažena za druge formulacije paklitaksela u drugim indikacijama. Nadalje, pokazano je kako se periferne neuropatije mogu nastaviti javljati nakon više od šest mjeseci od prekida primjene paklitaksela.

Reakcije preosjetljivosti
Većina reakcija preosjetljivosti povezanih s primjenom lijeka Apealea bile su blage do umjerene (vidjeti dio 4.4.). Učestalost reakcija preosjetljivosti povezanih s paklitakselom bila je slična u obje skupine (u 5 % bolesnika koji su primali micelarni paklitaksel i u 7 % bolesnika koji su primali paklitaksel u otopini), dok je veća učestalost reakcija preosjetljivosti povezanih s karboplatinom zamijećena u skupini koja je primala micelarni paklitaksel (12 % u odnosu na 7 %). Zbog kombiniranog liječenja nije moguće utvrditi temelji li se to opažanje na primjeni lijeka Apealea ili na drugim čimbenicima te se ne može se isključiti pojava odgođenih reakcija na paklitaksel.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
U 45 % bolesnika zabilježena je alopecija koja je naglo nastupila. Primjetan gubitak kose od ≥ 50 % očekuje se u većini bolesnika u kojih se pojavi alopecija.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva
Artralgija se pojavila u 19 % bolesnika, a mijalgija u 10 % bolesnika.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
Astenija i iscrpljenost bile su vrlo česte, a pojavile su se u 23 % odnosno 11 % bolesnika. Reakcije na mjestu primjene infuzije, kao što su bol, flebitis i eritem, bile su opažene u 12 % bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Zabilježen je veći broj prijava boli na mjestu primjene infuzije u skupini koja je primala micelarni paklitaksel (8 %), u usporedbi sa skupinom koja je liječena paklitakselom u otopini (1 %).

Dodatna iskustva iz kliničkih ispitivanja

Lijek Apealea primijenjen je kao monoterapija u ukupno 132 bolesnika u rasponu doza od 90 mg/m^2 tijekom režima liječenja od tri tjedna, do tjednih doza od 250 mg/m^2 za različite indikacije. Na temelju kombiniranih podataka iz ispitivanja primjene monoterapije, vrlo česte nuspojave i nuspojave od posebnog interesa bile su sljedeće: neutropenija (45 %), umor (37 %), leukopenija (33 %), alopecija (30 %), mučnina (27 %), reakcije na mjestu primjene infuzije[a] (23 %), periferna senzorna neuropatija (20 %), proljev (17 %), astenija (15 %), pireksija (12 %), konstipacija (12 %), artralgija (12 %), parestezija (11 %), bol (11 %), povraćanje (9 %), mijalgija (9 %), periferna motorička neuropatija (5 %), neuropatija (5 %), periferna neuropatija (5 %) trombocitopenija (4 %), febrilna neutropenija (2 %), sepsa (2 %), tahikardija (2 %), flebitis (2 %), tromboza (2 %).

[a] Uključuje sljedeće preporučene pojmove: flebitis na mjestu primjene infuzije, bol na mjestu primjene infuzije, reakcija na mjestu injiciranja, upala na mjestu injiciranja, eritem na mjestu primjene infuzije, ekstravazacija na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu primjene infuzije, edem na mjestu injiciranja.

Lijek koji više nije odobren

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema poznatog antidota za predoziranje paklitakselom. U slučaju predoziranja potrebno je pomno nadzirati bolesnika. Liječenje je potrebno usmjeriti na glavne očekivane toksičnosti, a one su mučnina, povraćanje, proljev, mijelosupresija, periferna senzorna neuropatija i periferna neuropatija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, taksani, ATK oznaka: L01CD01

Mehanizam djelovanja

Paklitaksel je antimikrotubularni lijek koji potiče stvaranje mikrotubula od dimera tubulina te stabilizira mikrotubule sprječavanjem depolimerizacije. Stabilizacija ima za posljedicu inhibiciju normalne dinamičke reorganizacije mreže mikrotubula koja je ključna za vitalnu interfazu i mitotske funkcije stanice. Osim toga, paklitaksel tijekom staničnog ciklusa inducira stvaranje snopova mikrotubula, kao i stvaranje astera mikrotubula tijekom mitoze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Lijek Apealea (micelarni paklitaksel) u kombinaciji s karboplatinom uspoređen je s paklitakselom u otopini u kombinaciji s karboplatinom u otvorenom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju koje je obuhvatilo 789 žena s recidivirajućim epitelnim rakom jajnika, primarnim rakom peritoneuma i rakom jajovoda. Bolesnice su liječene svaka tri tjedna tijekom šest ciklusa liječenja primjenom lijeka Apealea u dozi od 250 mg/m^2 koja se davala kao intravenska infuzija tijekom jednog sata (N = 391) ili primjenom paklitaksela u otopini u dozi od 175 mg/m^2 koja se davala kao infuzija tijekom tri sata (N = 391). Nakon infuzije paklitaksela primijenjen je karboplatin nakon intervala od 30 minuta u obje liječene skupine.

Bolesnice su stratificirane na temelju relapsa (prvi ili drugi) i vrijednosti CA 125. Udio bolesnica koje su liječene nakon prvog ili drugog relapsa bio je tada jednak u objema liječenim skupinama (76 % bolesnica liječeno je nakon prvog relapsa, a 24 % nakon drugog relapsa). Bolesnice s postojećom neuropatijom ≥ 2. stupnja ili ozbiljnim medicinskim čimbenicima rizika koji su obuhvaćali bilo koji od glavnih organskih sustava bile su isključene iz ispitivanja. Srednja vrijednost dobi u objema liječenim skupinama bila je 56 godina (raspon godina od 26 do 81). Većina bolesnica koje su sudjelovale u ispitivanju imale su status općeg zdravlja prema ECOG-u 0 ili 1 (≥ 96 %), i to u sličnom omjeru u objema liječenim skupinama. Samo je nekoliko bolesnica imalo status općeg zdravlja prema ECOG-u 2.

U okviru kliničkog ispitivanja udio bolesnica koje su primile šest ciklusa liječenja bio je 81 % u skupini liječenoj micelarnim paklitakselom i 87 % u skupini koja je primala paklitaksel u otopini. Medijan broja ciklusa (min; maks) u prvoj skupini bio je 6 (1; 12), a u drugoj 6 (1; 9).

Bolesnice su primile premedikaciju prije infuzije paklitaksela u otopini, micelarnog paklitaksela i karboplatina, kako je sažeto navedeno u tablici 3. u nastavku. Premedikacija nije bila nužna prije infuzije micelarnog paklitaksela.

Lijek koji više nije odobren

Tablica 3. Udio bolesnica koje su primile premedikaciju prije infuzije paklitaksela ili karboplatina ili ukupno (populacija za procjenu sigurnosti)

	Apealea (N = 391)			**Paklitaksel (u otopini)** (N = 391)		
Vrsta premedikacije	Ukupno	Paklitaksel	Karboplatin	Ukupno	Paklitaksel	Karboplatin
Kortikosteroidi	43 %	6 %	39 %	99 %	97 %	15 %
Antihistaminici	19 %	4 %	16 %	85 %	85 %	9 %
H_2 antagonisti	5 %	2 %	2 %	90 %	90 %	1 %
Antiemetici i lijekovi za suzbijanje mučnine	87 %	8 %	81 %	92 %	38 %	63 %

U okviru ispitivanja primijenjen je G-CSF za liječenje neutropenije u 35 % bolesnica u skupini liječenoj micelarnim paklitakselom te u 30 % bolesnica u skupini liječenoj paklitakselom u otopini. Medijan broja ciklusa liječenja paklitakselom/karboplatinom u bolesnica koje su primale G-CSF bio je 6 u obje skupine. Medijan broja ciklusa uz primjenu G-CSF-a bio je 3 (1; 6), a srednja vrijednost 3,1 u obje skupine.

Glavna mjerila djelotvornosti bila su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljenje (OS). Ocjenjivanje preživljenja bez progresije bolesti kao primarne mjere ishoda provedeno je maskiranom procjenom prikaza računalne tomografije na temelju verzije 1.0 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST).

Nije zabilježena statistički značajna razlika u preživljenju bez progresije bolesti ni u ukupnom preživljenju između dviju liječenih skupina. Provedena je analiza neinferiornosti za preživljenje bez progresije bolesti u populaciji po protokolu (engl. *per protocol*, PP) s prethodno utvrđenom marginom neinferiornosti. Kriterij neinferiornosti ispunjen je za preživljenje bez progresije bolesti, pri čemu je gornja granica jednostranog intervala pouzdanosti (CI) od 97,5 % za povezani omjer hazarda iznosila manje od 1,2. Kriterij neinferiornosti ispunjen je za ukupno preživljenje u PP populaciji, pri čemu je gornja granica jednostranog intervala pouzdanosti od 97,5 % za povezani omjer hazarda iznosila manje od 1,185 (tablica 4, slike 1 i 2). U populaciji bolesnica predviđenih za liječenje (engl. *intention-to-treat,* ITT) (n = 789) omjer hazarda za preživljenje bez progresije bolesti iznosio je 0,85 (95 % CI: 0,72; 1,00), a za ukupno preživljenje 1,02 (95 % CI: 0,85; 1,22). U populaciji bolesnica predviđenih za liječenje utvrđena je i neinferiornost za preživljenje bez progresije bolesti, ali ne i za ukupno preživljenje. U vrijeme analize podataka o ukupnom preživljenju, došlo je do smrti 56 % bolesnica liječenih micelarnim paklitakselom, u usporedbi sa 60 % u skupini liječenoj paklitakselom u otopini (ITT populacija).

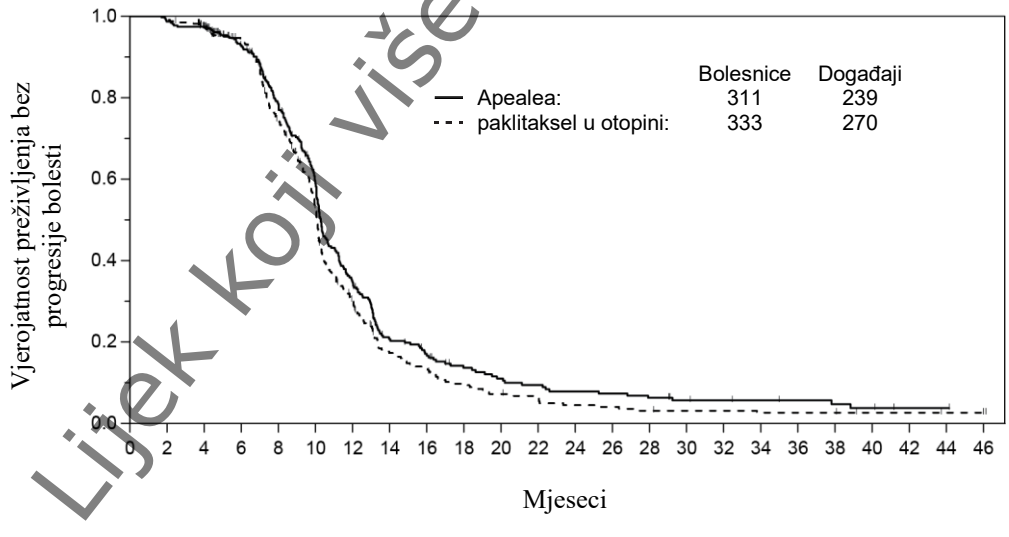
Lijek koji više nije odobren

Tablica 4. Analize neinferiornosti za preživljenje bez progresije bolesti i ukupno preživljenje u randomiziranom ispitivanju u bolesnica s recidivirajućim epitelnim rakom jajnika, primarnim rakom peritoneuma i rakom jajovoda (PP populacija)[a]

	Apealea svaka 3 tjedna 250 mg/m^2 + karboplatin (N = 311)	**Paklitaksel u otopini** svaka 3 tjedna 175 mg/m^2 + karboplatin (N = 333)
Preživljenje bez progresije bolesti (neovisna procjena)		
Smrt ili progresija, n(%)	239 (77%)	270 (81%)
Medijan vremena do smrti ili progresije bolesti [u mjesecima] (95 % CI)	10,3 (10,1; 10,7)	10,1 (9,9; 10,2)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,86 (0,72; 1,03)	
Ukupna stopa preživljenja		
Broj umrlih, n (%)	179 (58%)	206 (62%)
Medijan vremena do smrti [u mjesecima] (95 % CI)	25,7 (22,9; 28,1)	24,8 (21,7; 27,1)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,95 (0,78; 1,16)	

[a] Primarna populacija u analizi neinferiornosti bila je unaprijed određena kao PP populacija.

Slika 1.: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (PP populacija)

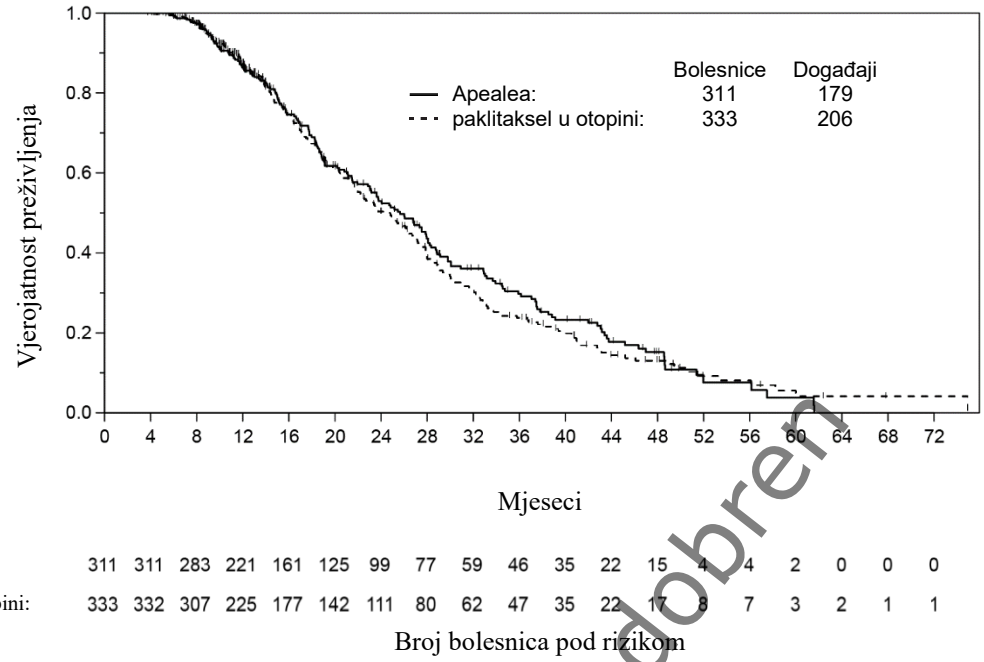


Apealea:	311	307	299	261	214	153	85	47	37	26	21	18	15	14	12	9	8	7	6	5	4	1	1	0
paklitaksel u otopini:	333	330	314	286	220	152	80	42	33	23	17	15	10	9	7	6	6	5	5	5	3	3	2	1

Broj bolesnica pod rizikom

Lijek koji više nije odobren

Slika 2.: Kaplan-Meierova krivulja OS-a (PP populacija)

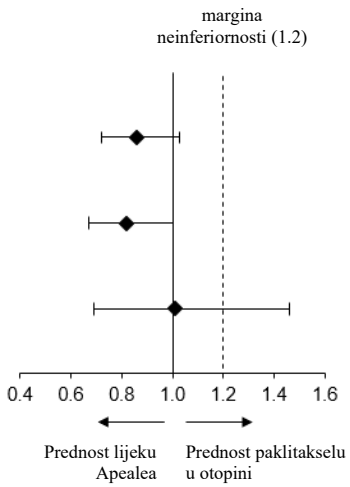


Post-hoc analiza podskupina prema relapsu

Provedene su dodatne analize podskupina da bi se ispitala djelotvorost s obzirom na relaps (prvi i drugi) u PP i ITT populaciji. Rezultati za preživljenje bez progresije bolesti i ukupno preživljenje u PP populaciji sažeto su prikazani u slikama 3 i 4.

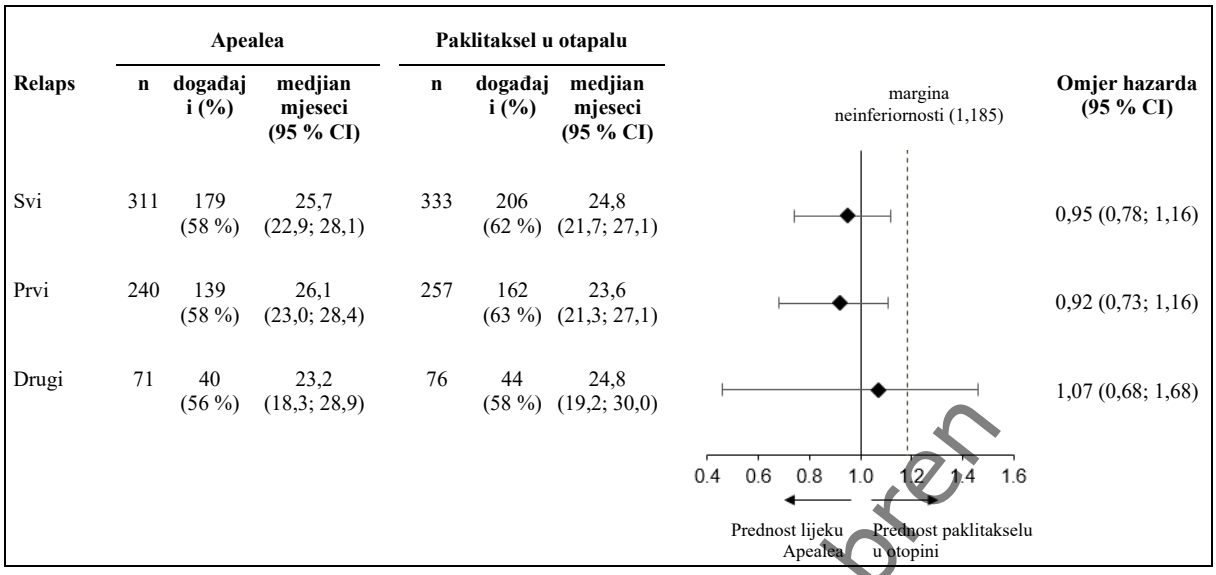
Slika 3. Grafikon raspona pouzdanosti za preživljenje bez progresije bolesti prema relapsu (PP populacija)

	Apealea			Paklitaksel u otopini			
Relaps	**n**	**događaji (%)**	**medijan mjeseci (95 % CI)**	**n**	**događaji (%)**	**medijan mjeseci (95 % CI)**	**Omjer hazarda (95 % CI)**
Svi	311	239 (77 %)	10,3 (10,1; 10,7)	333	270 (81 %)	10,1 (9,9; 10,2)	0,86 (0,72; 1,03)
Prvi	240	180 (75 %)	10,3 (10,2; 11,3)	257	209 (81 %)	10,1 (9,8; 10,3)	0,82 (0,67; 1,00)
Drugi	71	59 (83 %)	9,9 (8,6; 10,6)	76	61 (80 %)	10,1 (9,7; 10,4)	1,01 (0,69; 1,46)



Lijek koji više nije odobren

Slika 4. Grafikon raspona pouzdanosti za ukupno preživljenje prema relapsu (PP populacija)



U ITT populaciji, omjer hazarda za preživljenje bez progresije bolesti u podskupini bolesnica s prvim relapsom iznosio je 0,80 (95 % CI: 0,66; 0,97), a u podskupini s drugim relapsom iznosio je 1,04 (95 % CI: 0,74; 1,47). Omjer hazarda za ukupno preživljenje u bolesnica s prvim relapsom iznosio je 0,98 (95 % CI: 0,79; 1,21), a u bolesnica s drugim relapsom iznosio je 1,18 (95 % CI: 0,79; 1,75). Tako su rezultati u podskupini bolesnica s prvim relapsom u skladu s rezultatima za cjelokupnu populaciju, a osim toga, Apeala je pokazala koristan učinak u pogledu preživljenja bez progresije bolesti.

Za podatke o sigurnosti primjene kojima se uspoređuju rezultati kombiniranog liječenja lijekom Apealea (micelarni paklitaksel) i karboplatinom i liječenja paklitakselom u otopini i karboplatinom vidjeti dio 4.8.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Apealea u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje karcinoma jajnika (osim rabdomiosarkoma i tumora zametnih stanica), peritonealnog karcinoma (osim blastoma i sarkoma) i karcinoma jajovoda (osim rabdomiosarkoma i tumora zametnih stanica) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički profil lijeka Apealea (micelarni paklitaksel) upućuje na to da se prilikom intravenske primjene paklitaksel iz formulacije trenutačno oslobađa u krv. Farmakokinetička svojstva paklitaksela ispitivana su u 22 bolesnika sa solidnim tumorima nakon jednosatne infuzije lijeka Apealea (razine doze od 90 do 275 mg/m^2). Osim toga, u ispitivanju koje je imalo unakrsni dizajn uspoređene su plazmatske koncentracije ukupnog i nevezanog paklitaksela nakon jednosatne infuzije lijeka Apealea u dozi od 260 mg/m^2 s plazmatskim koncentracijama nakon jednosatne infuzije paklitaksela vezanog na albumin u istoj dozi. Ukupne plazmatske razine paklitaksela bile su slične nakon infuzije tih dviju formulacija. Nakon primjene paklitaksela vezanog na albumin i lijeka Apealea dokazano je da su plazmatske razine nevezanog paklitaksela, tj. koncentracija koja predstavlja farmakološki aktivan paklitaksel u tijelu, bioekvivalentne (C_{max} i AUC). Na temelju ograničenih podataka, C_{max} i AUC povećavaju se s dozom nakon jednosatnih infuzija lijeka Apealea u dozama u rasponu od 150 do 275 mg/m^2. Linearnost doze nije se mogla utvrditi jer je uočena velika interindividualna varijabilnost.

Lijek koji više nije odobren

Distribucija

Kako je opisano u objavljenim *in vitro* podatcima, paklitaksel se jednako distribuira u plazmi i krvi. Nakon infuzije lijeka Apealea srednja vrijednost udjela nevezanog paklitaksela (fu) s vremenom se kretala između 5,2 % i 4,3 %. To je bilo u skladu sa srednjom vrijednošću udjela nevezanog paklitaksela nakon infuzije paklitaksela vezanog na albumin, koja se tijekom vremena kretala između 5,5 % i 4,5 %.

Zabilježeno je vezivanje paklitaksela na albumin i α_1-kiseli glikoprotein, no mogli bi biti važni i drugi vezujući proteini, kao što su lipoproteini. Nema prijavljenih djelatnih tvari koje mogu istisnuti paklitaksel koji je vezan na protein niti je vjerojatno da bi paklitaksel mogao istisnuti druge djelatne tvari s obzirom na njegove niske molarne koncentracije u plazmi. Na temelju objavljene literature, *in vitro* ispitivanja pokazuju da prisutnost cimetidina, ranitidina, deksametazona ili difenhidramina ne utječe na vezivanje paklitaksela na proteine. Paklitaksel se *in vitro* pokazao kao supstrat proteinskih prijenosnika za unos OATP1B3 i OATP1A2.

Tijekom i nakon infuzije lijeka Apealea paklitaksel brzo napušta plazmatski odjeljak, a poluvijek distribucije iznosi otprilike 0,6 sati. Stoga faza distribucije u osnovi završava dva sata nakon završetka infuzije. Paklitaksel se široko distribuira u tkivima, a volumen distribucije u terminalnoj fazi eliminacije iznosi otprilike 155 l/m^2, što odgovara otprilike 280 l u prosječnog bolesnika s tjelesnom površinom od 1,8 m^2. Stoga se samo otprilike 1 % paklitaksela u tijelu nalazi u plazmi tijekom faze eliminacije.

Biotransformacija i eliminacija

Vrijednost terminalnog poluvijeka paklitaksela nakon infuzije lijeka Apealea razlikovala se između bolesnika za otprilike pet puta, od 5 do 23 sata. Slično tome, vrijednost ukupnog klirensa plazme razlikovala se za otprilike pet puta, od 8 od 41 l/sat. Smatra se da je velika varijabilnost između pojedinih bolesnika posljedica varijabilnosti u aktivnosti jetrenih enzima.

Biotransformacija i eliminacija paklitaksela zabilježene su u objavljenim ispitivanjima; paklitaksel se uglavnom eliminira jetrenim metabolizmom i izlučivanjem putem žuči. Glavni je metabolit paklitaksela 6α-hidroksipaklitaksel. Drugi su metaboliti 3'-p-hidroksipaklitaksel i 6α-3'-p-dihidroksipaklitaksel. Stvaranje tih metabolita katalizirano je pomoću CYP2C8 i CYP3A4. Nije utvrđeno postojanje farmakološki aktivnog metabolita. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazala su da je paklitaksel supstrat proteinskog prijenosnika P-glikoproteina. Glavni način izlučivanja tvari koje potječu od paklitaksela u ljudi jest putem fecesa, a 6α-hidroksipaklitaksel je glavna tvar. Manji dio, manje od 15 % doze, uklanja se bubrežnim izlučivanjem.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre
Nisu provedena klinička ispitivanja lijeka Apealea u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). U ispitivanju populacijske farmakokinetike pri primjeni paklitaksela vezanog na albumin dokazano je da je brzina eliminacije u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin od > 1 do ≤ 1,5 × GGN) u normalnom rasponu. Nasuprot tome, u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin od > 1,5 do ≤ 3 × GGN) zabilježeno je smanjenje u brzini eliminacije paklitaksela od 22 %, a u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin od > 3 do ≤ 5 × GGN) zabilježeno je smanjenje u brzini eliminacije paklitaksela od 26 %. U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre, u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre s ukupnim bilirubinom > 1,5 × GGN povećanje srednje vrijednosti AUC-a paklitaksela iznosi otprilike 20 %. Oštećenje funkcije jetre ne utječe na srednju vrijednost C_{max} paklitaksela. Nisu dostupni podatci o farmakokinetici u bolesnika s ukupnim bilirubinom > 5 × GGN.

Liek koji više nije odobren

Oštećenje funkcije bubrega
Nisu provedena klinička ispitivanja lijeka Apealea u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2. za preporuke za doziranje). Budući da bubrežna eliminacija predstavlja manji eliminacijski put paklitaksela, u ovoj skupini bolesnika ne očekuju se povećane plazmatske razine. U ispitivanju populacijske farmakokinetike pri primjeni paklitaksela vezanog na albumin dokazano je da je brzina eliminacije u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od ≥ 30 do < 90 ml/min) slična brzini eliminacije u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Ne postoje informacije o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min).

Utjecaj dobi, spola, rase i veličine tijela
Nije provedena analiza utjecaja dobi, spola ili veličine tijela na eliminaciju lijeka Apealea. Međutim, zabilježeno je ispitivanje populacijske farmakokinetike kojim je obuhvaćeno 168 bolesnika (86 muškaraca i 82 žene) koji su liječeni primjenom paklitaksela u otopini. Brzina eliminacije paklitaksela u muškaraca bila je u prosjeku za 20 % veća nego u žena. U pogledu dobi, populacijski model upućivao je na približno smanjenje u brzini eliminacije paklitaksela od 5 % za svako povećanje dobi od deset godina, u usporedbi s medijanom dobi ispitanika od 56 godina. To je imalo za posljedicu smanjenje od 14 % u bolesnika u dobi od 86 godina, u usporedbi s bolesnikom u dobi od 56 godina. Nadalje, dokazano je da se brzina eliminacije paklitaksela povećava s povećanjem veličine tijela. Na temelju modela naznačeno je da bi povećanje tjelesne površine (BSA) od 0,2 m^2 dovelo do povećanja brzine eliminacije od 9 %. Dostupno je vrlo malo informacija o tome razlikuje li se brzina eliminacije paklitaksela ovisno o rasi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mutageneza, karcinogeneza, smanjenje plodnosti

U *in vitro* ispitivanjima na različitim staničnim sustavima dokazano je klastogeno djelovanje paklitaksela, uključujući kromosomske aberacije, mikrojezgre i oštećenja DNK. Kromosomske aberacije također su uočene u *in vivo* ispitivanjima na miševima i majmunima. Paklitaksel nije pokazao mutageno djelovanje u Amesovom testu ili testu mutacije gena jajnika kineskog hrčka/hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaze (CHO/HGPRT). Kancerogeno djelovanje paklitaksela nije ispitivano. Međutim, paklitaksel može biti kancerogen zbog svog mehanizma djelovanja i dokazanog genotoksičnog djelovanja. Paklitaksel u dozama nižim od terapijskih doza u ljudi povezuje se s niskom plodnošću i fetalnom toksičnošću u štakora. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pokazala su nepovratne, toksične učinke na muške reproduktivne organe.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijeva sol metil estera *N*-(*sav-trans*-retinoil)-L-cisteinske kiseline
Natrijeva sol metil estera *N*-(13-*cis*-retinoil)-L-cisteinske kiseline
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Lijek koji više nije odobren

Nakon rekonstitucije

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je za razdoblje od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C u otopini Ringerova laktata ili Ringerova acetata te za razdoblje od 4 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C u 0,9 %-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida, uz zaštitu od svjetlosti. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah, osim u slučaju kada način otvaranja i rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla tipa I s čepom od butilne gume obloženim silikonom, aluminijskim prstenom i plastičnim preklopnim zatvaračem koja sadrži prašak u količini koja odgovara 60 mg paklitaksela.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza kod primjene

Paklitaksel je antineoplastik te je pri rukovanju lijekom Apealea, kao i drugim potencijalno toksičnim tvarima, potrebno biti oprezan. Preporučuje se uporaba rukavica, zaštitnih naočala i zaštitne odjeće. Ako otopina dođe u dodir s kožom, kožu je potrebno odmah temeljito oprati vodom i sapunom. Ako otopina dođe u dodir sa sluznicom, sluznicu je potrebno temeljito isprati vodom. Lijek Apealea treba pripremati i primjenjivati samo osoblje obučeno za rukovanje citotoksičnim lijekovima. Zdravstvene radnice koje su trudne ili doje ne smiju rukovati lijekom Apealea. Rekonstituirani lijek ne smije se razrjeđivati.

Rekonstitucija lijeka

Apealea se isporučuje kao sterilni prašak za rekonstituciju prije uporabe. Nakon rekonstitucije otopina sadrži 1 mg/ml paklitaksela u obliku micelarnih nanočestica. Rekonstituirana otopina za infuziju bistra je otopina zelenožute boje.

Tijekom postupka pripreme zaštitite otopinu od izravne ili jake svjetlosti. Bez zaštite od svjetlosti, rekonstituiran lijek može izdržati samo kratkotrajno rukovanje.

Rekonstituirajte lijek Apealea samo s jednom od sljedećih komercijalno dostupnih otopina za rekonstituciju:
- 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida prikladnom za infuziju;
- otopinom Ringerova laktata prikladnom za infuziju;
- otopinom Ringerova acetata prikladnom za infuziju.

Otopina Ringerova laktata ili acetata mora imati pH vrijednost u rasponu od 5,0 do 7,5, a prihvatljive koncentracije iona kalcija i magnezija navedene su u nastavku (tablica 5).

Lijek koji više nije odobren

Tablica 5. Prihvatljive koncentracije iona kalcija i magnezija u otopinama Ringerova laktata i Ringerova acetata koje su prikladne za rekonstituciju

Ioni	Raspon (mmol/l)
Ca^{2+}	1,0 – 3,5*
Mg^{2+}	0,0 – 2,5*

* Otopine koje sadrže i Ca^{2+} i Mg^{2+} trebaju sadržavati ukupnu (kombiniranu) koncentraciju Ca^{2+} i Mg^{2+} u rasponu od 1,0 do 3,5 mmol/l.

Lijek Apealea potrebno je rekonstituirati s jednom od tri prikladne otopine za rekonstituciju te prema sljedećim koracima:

a. Izvadite željeni broj bočica iz hladnjaka. Prašak treba biti zelenožute do žute boje. U slučaju promjene boje (narančasta) bacite bočicu. Kako bi dosegle sobnu temperaturu, zaštitite bočice od svjetlosti i ostavite ih da odstoje otprilike 15 do 20 minuta na temperaturi ne višoj od 25 °C.
b. Zbog negativnog tlaka u bočici potrebno je prije i tijekom injiciranja otopine za rekonstituciju tlak izjednačiti pomoću igle. Pomoću sterilne štrcaljke injicirajte u bočicu 60 ml otopine za rekonstituciju. Otopinu treba injicirati tijekom približno jedne minute i usmjeriti je prema unutarnjoj stijenci bočice, a ne izravno na prašak jer će nastati pjena.
c. Držeći bočicu u uspravnom položaju 20 sekundi miješajte otopinu kružnim pokretima. Nemojte tresti bočicu da se smanji stvaranje pjene.
d. Zaštitite bočicu od svjetlosti i ostavite je da odstoji tri do pet minuta.
e. Ponovno kružnim pokretima miješajte otopinu tijekom približno 20 sekundi držeći bočicu u uspravnom položaju, a zatim je polako okrenite pet puta. Nemojte tresti.
f. Nastavite kružnim pokretima miješati otopinu u bočici sve dok se prašak potpuno ne otopi. Drugi je način da bočicu ostavite u rotirajućoj tresilici do najviše 20 minuta i pritom je zaštitite od svjetlosti (kružno gibanje od 200 do 250 o/min). Koraci od c. do f. ne smiju trajati dulje od 30 minuta.
g. Otopina mora biti bistra i zelenožute boje, bez vidljivih čestica ili taloga. Ako se uoče čestice, talog, promjena boje (narančasta) ili opalescencija, otopinu treba baciti.
h. Potrebnu količinu rekonstituiranog lijeka Apealea injicirajte u praznu i sterilnu etilenvinilacetatnu (EVA) vrećicu. Provjerite je li otopina bistra i EVA infuzijsku vrećicu prekrijte vrećicom za zaštitu od svjetlosti.

Dokazana je kompatibilnost sa setovima za primjenu od PVC-a bez DEHP-a (tj. od polivinilklorida koji ne sadrži plastifikator di-(2-etilheksil)ftalat). Međutim, nije dokazana kompatibilnost sa setovima za primjenu koji sadrže DEHP. Potrebno je upotrebljavati setove za primjenu otopine koji sadrže poliamidni filter za tekućinu veličine otvora 15 µm.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Lijek koji više nije odobren

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1292/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. studenog 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Apealea 60 mg prašak za otopinu za infuziju
paklitaksel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 60 mg paklitaksela.

Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 1 mg paklitaksela (micelarni paklitaksel).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: Natrijeva sol metil estera *N*-(*sav-trans*-retinoil)-L-cisteinske kiseline, natrijeva sol metil estera *N*-(13-*cis*-retinoil)-L-cisteinske kiseline, natrijev hidroksid. Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: oprezno rukovati proizvodom.

Apealea se ne smije zamijeniti drugim formulacijama paklitaksela.

Lijek koji više nije odobren

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon rekonstitucije: odmah upotrijebiti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Bočica za jednokratnu primjenu.

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1292/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

Lijek koji više nije odobren

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Apealea 60 mg prašak za otopinu za infuziju
paklitaksel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 60 mg paklitaksela.

Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 1 mg paklitaksela (micelarni paklitaksel).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: Natrijeva sol metil estera *N*-(*sav-trans*-retinoil)-L-cisteinske kiseline, natrijeva sol metil estera *N*-(13-*cis*-retinoil)-L-cisteinske kiseline, natrijev hidroksid. Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično

Apealea se ne smije zamijeniti drugim formulacijama paklitaksela.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Lijek koji više nije odobren

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Inceptua AB
Bromma, Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1292/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Apealea 60 mg prašak za otopinu za infuziju
paklitaksel

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Apealea i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Apealea
3. Kako primjenjivati lijek Apealea
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Apealea
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Apealea i za što se koristi

Apealea je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar paklitaksel, koji pripada skupini lijekova naziva taksani. Paklitaksel utječe na rast ili zaustavlja rast stanica koje se brzo dijele, kao što su tumorske stanice.

Lijek Apealea primjenjuje se **za liječenje** sljedećih **karcinoma** u odraslih osoba, u kombinaciji s drugim lijekom naziva karboplatin:
- epitelni rak jajnika – rak jajnika, organa koji proizvodi jajne stanice žene
- primarni rak peritoneuma – rak stanica ovojnice koja oblaže prostor između trbušne stijenke i unutarnjih organa
- rak jajovoda (veza između jajnika i maternice).

Lijek se primjenjuje ako su druge terapije bile neuspješne.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Apealea

Nemojte uzimati lijek Apealea

- ako ste alergični na paklitaksel ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako dojite
- ako prije početka liječenja imate broj bijelih krvnih stanica naziva neutrofili manji od $1,5 \times 10^9$/l.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od prethodno navedenog na vas, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Lijek koji više nije odobren

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri **prije nego što primite** lijek Apealea:
- ako imate smanjenu funkciju jetre, bubrega ili srca
  Primjena lijeka Apealea ne preporučuje se u bolesnika s teškim oblikom smanjene funkcije jetre ili bubrega.
- ako ste tijekom prethodnog liječenja raka osjećali mučninu, povraćali i imali proljev.

Odmah se obratite liječniku ako se **tijekom liječenja** pojave:
- vrućica, bol, zimica, slabost ili drugi znakovi infekcije
- teški oblici mučnine, povraćanja ili proljeva
- teške reakcije na mjestu primjene infuzije
- alergijska reakcija
- utrnulost, trnci, osjećaj bockanja, osjetljivost na dodir ili slabost u mišićima.

U slučaju pojave bilo kojeg od tih simptoma možda će vam trebati dodatni lijekovi. Liječnik će možda htjeti odgoditi daljnje liječenje lijekom Apealea ili smanjiti dozu.

Potražite savjet liječnika ili medicinske sestre u vezi s gubitkom kose i o tome što se može učiniti da se to izbjegne.

Tijekom liječenja pomno će se nadzirati:
- nalazi redovitih krvnih pretraga kako bi se osiguralo da možete sigurno nastaviti s liječenjem
- simptomi alergijskih reakcija tijekom infuzije, kao što su:
  - crvenilo i oticanje na mjestu primjene infuzije
  - nizak krvni tlak
  - teškoće s disanjem
  - oticanje lica.

Djeca i adolescenti

Lijek Apealea ne preporučuje se za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nisu provedena ispitivanja za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Apealea

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Prije uzimanja lijeka Apealea osobito recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primjenjujete:
- ketokonazol ili druge lijekove za liječenje gljivičnih infekcija
- eritromicin, rifampicin (lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija)
- fluoksetin (lijek za liječenje depresije)
- gemfibrozil (lijek za snižavanje razine masnoća u krvi)
- klopidogrel (lijek za smanjenje rizika od nastanka krvnih ugrušaka)
- cimetidin (lijek za smanjenje želučane kiseline)
- efavirenz, nevirapin, ritonavir, sakvinavir, indinavir, nelfinavir (lijekovi za liječenje infekcije HIV-om)
- karbamazepin, fenitoin (lijekovi za liječenje epilepsije i određenih stanja boli)
- cisplatin (lijek za liječenje raka).

Trudnoća i dojenje

Prije početka liječenja obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili dojite.

Lijek koji više nije odobren

Primjena lijeka Apealea **ne preporučuje se tijekom trudnoće** jer paklitaksel može uzrokovati teške urođene mane. Bolesnice u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i šest mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Apealea.

Prekinite dojenje za vrijeme liječenja jer paklitaksel prelazi u majčino mlijeko i može naškoditi djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Primjena lijeka Apealea može uzrokovati nuspojave kao što su umor ili omaglica, koje mogu smanjiti vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Nemojte upravljati vozilima ili strojevima ako imate te simptome.

Apealea sadrži natrij

Nakon rekonstitucije ovaj lijek sadrži do otprilike 1,6 g natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po dozi. To odgovara 80 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija u prehrani za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati lijek Apealea

Liječnik ili medicinska sestra primjenjuju lijek Apealea kao sporu intravensku infuziju (drip). Primjena će trajati otprilike jedan sat. Doza se temelji na vašoj tjelesnoj površini (izračunato na temelju visine i tjelesne težine) i nalazima krvnih pretraga. Uobičajena je doza 250 mg/m^2 tjelesne površine svaka tri tjedna tijekom najviše šest ciklusa liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom ako primijetite bilo što od sljedećeg:
- **Vrlo česte** nuspojave (mogu se pojaviti u **više od 1 na 10** osoba):
  - poremećaj živaca u rukama i nogama koji uzrokuje trnce, utrnulost ili žareću bol što može potrajati i više od šest mjeseci od prekida primjene paklitaksela.
- **Česte** nuspojave (mogu se pojaviti u **do 1 na 10** osoba):
  - vrućica
  - slabost u mišićima, grčevi ili spazam mišića
  - alergijske reakcije kao što su teškoće s disanjem, nesvjestica, oticanje lica, svrbež, osjećaj vrućine, zimica, osobito tijekom infuzije. U rijetkim slučajevima te nuspojave mogu dovesti do teškog alergijskog šoka.

Ostale nuspojave i njihove učestalosti obuhvaćaju sljedeće:
Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u **više od 1 na 10** osoba):
- niska razina bijelih krvnih stanica naziva neutrofili
- gubitak apetita
- proljev, mučnina, povraćanje
- gubitak kose
- bol ili nelagoda u zglobovima ili mišićima
- slabost, umor
- reakcije na mjestu primjene infuzije kao što su bol, upala, promjena boje, crvenilo, oteklina, trnci, osip, krvarenje.

Lijek koji više nije odobren

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u **do 1 na 10** osoba):
- niska razina bijelih krvnih stanica naziva leukociti i granulociti
- nizak broj krvnih pločica ili crvenih krvnih stanica
- smanjenje osjećaja dodira ili osjeta,
- neuobičajen osjećaj kao što su trnci, peckanje, bockanje ili utrnulost na koži ili u ustima
- omaglica ili osjećaj vrtnje
- poremećaj okusa
- glavobolja
- ubrzani otkucaji srca
- bol ili nelagoda u prsima
- nizak krvni tlak, naleti crvenila, upala vena, bol u veni, povećanje protoka krvi u nekim dijelovima tijela
- teškoće s disanjem, začepljenost nosa
- abdominalna bol, konstipacija, vjetrovi
- suha usta, upala sluznice usne šupljine
- crvenilo kože, osip, svrbež, koprivnjača
- bol, primjerice u rukama, nogama, prsima ili na mjestu tumora
- bol u leđima, bol u kostima
- oticanje zglobova, stopala, lica ili prstiju.

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u **do 1 na 100** osoba):
- trovanje krvi
- nakupljanje gnoja u tkivu
- upala pluća, gripa, upala krajnika
- herpes simplex (virusna infekcija), virusne infekcije dišnih putova
- infekcija mokraćnog sustava, upala mokraćnog mjehura
- infekcije kože, uključujući infekcije na mjestu primjene infuzije
- poremećaj mehanizma zgrušavanja krvi u tijelu
- nedostatak bijelih i crvenih krvnih stanica i krvnih pločica
- niske razine kalija, magnezija ili natrija u krvi
- prekomjeran gubitak vode (dehidracija)
- alergijske reakcije na druge lijekove, primjerice penicilin
- depresija, nesanica, tjeskoba
- epileptički napadaj koji traje dulje od pet minuta ili više od jednog napadaja unutar pet minuta
- koma, snažan osjećaj pospanosti, omamljenosti ili naglašen izostanak reakcije na podražaje
- smanjen tonus mišića, paraliza lica
- toksičnost za živčani sustav
- kognitivni poremećaj (teškoće pri razmišljanju ili procesiranju misli, teškoće s prisjećanjem)
- oštećenje mozga, abnormalno nakupljanje tekućine u mozgu
- moždani udar
- zamućen vid, nelagoda u oku ili iritacija oka, suzne oči
- gluhoća, poremećaj unutarnjeg uha, zvonjava u ušima
- poremećaji krvnih žila kao što su:
  - stvaranje krvnih ugrušaka
  - upala krvnih žila
  - nakupljanje vode u tkivu zbog začepljenih limfnih žila
  - navale vrućine
  - krvarenje
- srčani zastoj, zatajenje srca
- plave usne ili koža
- poremećaj srčanog ritma koji uzrokuje nepravilne brze kontrakcije gornjih komora srca
- osjećaj lupanja srca (palpitacije), usporen srčani ritam
- zatajenje krvotoka
- visok krvni tlak, promjene krvnog tlaka, bljedilo

Lijek koji više nije odobren

- zatajenje pluća, sužavanje dišnih putova
- težak nedostatak kisika uzrokovan poremećenim disanjem
- teškoće u nastanku glasa
- krvarenje iz nosa, alergijske upale u nosu, hunjavica
- kašalj
- bol ili neugoda u ustima i grlu, poremećaji grla, krvarenje desni
- upala želučane ovojnice, nelagoda ili nadutost u trbuhu, bol u donjem dijelu trbuha
- žgaravica, poremećaj funkcije crijeva, vrlo tvrde stolice, krvava stolica
- upala ili poremećaj jetre, povišena razina jetrenih enzima u krvi
- bolno teško oticanje dubokih slojeva kože, uglavnom na licu
- promjena boje kože, poremećaj pigmentacije
- upala kože s plikovima
- pojačano znojenje, hladan znoj
- suha koža, poremećaj noktiju
- krvarenje u zglobovima
- osjećaj težine u nogama
- zatajenje više organa koje može dovesti do smrti
- oticanje tkiva uzrokovano viškom tekućine
- hernija (kila)
- osjećaj vrućine
- niska tjelesna temperatura
- vaginalno krvarenje
- neuobičajeno visoke razine spojeva koji sadrže dušik u krvi.

Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):
- crvenilo i otekline na dlanovima ili tabanima što može uzrokovati ljuštenje kože

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Apealea

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorena bočica: Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Preporučuje se da lijek Apealea upotrijebite **odmah nakon otvaranja**.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Lijek koji više nije odobren

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Apealea sadrži

- Djelatna tvar je paklitaksel. Jedna bočica sadrži 60 mg paklitaksela. Nakon pripreme lijeka jedan mililitar otopine sadrži 1 mg paklitaksela (micelarni paklitaksel).
- Drugi su sastojci:
  - Natrijeva sol metil estera *N*-(*sav-trans*-retinoil)-L-cisteinske kiseline
  - Natrijeva sol metil estera *N*-(13-*cis-retinoil*)-L-cisteinske kiseline
  - natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti).

  Vidjeti dio 2. „Apealea sadrži natrij".

Kako Apealea izgleda i sadržaj pakiranja

Apealea se isporučuje kao prašak zelenožute do žute boje u staklenoj bočici s gumenim čepom i aluminijskim prstenom.

Jedna kutija sadrži 1 staklenu bočicu s količinom praška koja odgovara 60 mg paklitaksela.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Ova je uputa zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Mjere opreza kod primjene
Paklitaksel je antineoplastik te je pri rukovanju lijekom Apealea, kao i drugim potencijalno toksičnim tvarima, potrebno biti oprezan. Preporučuje se uporaba rukavica, zaštitnih naočala i zaštitne odjeće. Ako otopina dođe u dodir s kožom, kožu je potrebno odmah temeljito oprati vodom i sapunom. Ako otopina dođe u dodir sa sluznicom, sluznicu je potrebno temeljito isprati vodom. Lijek Apealea treba pripremati i primjenjivati samo osoblje obučeno za rukovanje citotoksičnim lijekovima. Zdravstvene radnice koje su trudne ili doje ne smiju rukovati lijekom Apealea. Rekonstituirani lijek ne smije se razrjeđivati.

Rekonstitucija lijeka
Apealea se isporučuje kao sterilni prašak za rekonstituciju prije uporabe. Nakon rekonstitucije otopina sadrži 1 mg/ml paklitaksela u obliku micelarnih nanočestica. Rekonstituirana otopina za infuziju bistra je otopina zelenožute boje.

Tijekom postupka pripreme zaštitite otopinu od izravne ili jake svjetlosti. Bez zaštite od svjetlosti, rekonstituiran lijek može izdržati samo kratkotrajno rukovanje.

Rekonstituirajte lijek Apealea samo s jednom od sljedećih komercijalno dostupnih otopina za rekonstituciju:
- 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida prikladnom za infuziju;
- otopinom Ringerova laktata prikladnom za infuziju;

Lijek koji više nije odobren

- otopinom Ringerova acetata prikladnom za infuziju.

Otopina Ringerova laktata ili acetata mora imati pH vrijednost u rasponu od 5,0 do 7,5, a prihvatljive koncentracije iona kalcija i magnezija navedene su u nastavku (tablica 1).

Tablica 1. Prihvatljive koncentracije iona kalcija i magnezija u otopinama Ringerova laktata i Ringerova acetata koje su prikladne za rekonstituciju

Ioni	Raspon (mmol/l)
Ca^{2+}	1,0 – 3,5*
Mg^{2+}	0,0 – 2,5*

* Otopine koje sadrže i Ca^{2+} i Mg^{2+} trebaju sadržavati ukupnu (kombiniranu) koncentraciju Ca^{2+} i Mg^{2+} u rasponu od 1,0 do 3,5 mmol/l.

Lijek Apealea potrebno je rekonstituirati s jednom od tri prikladne otopine za rekonstituciju te prema sljedećim koracima:

1. Izvadite željeni broj bočica iz hladnjaka. Prašak treba biti zelenožute do žute boje. U slučaju promjene boje (narančasta) bacite bočicu. Kako bi dosegle sobnu temperaturu, zaštitite bočice od svjetlosti i ostavite ih da odstoje otprilike 15 do 20 minuta na temperaturi ne višoj od 25 °C.
2. Zbog negativnog tlaka u bočici potrebno je prije i tijekom injiciranja otopine za rekonstituciju tlak izjednačiti pomoću igle. Pomoću sterilne štrcaljke injicirajte u bočicu 60 ml otopine za rekonstituciju. Otopinu treba injicirati tijekom približno jedne minute i usmjeriti je prema unutarnjoj stijenci bočice, a ne izravno na prašak jer će nastati pjena.
3. Držeći bočicu u uspravnom položaju 20 sekundi miješajte otopinu kružnim pokretima. Nemojte tresti bočicu da se smanji stvaranje pjene.
4. Zaštitite bočicu od svjetlosti i ostavite je da odstoji tri do pet minuta.
5. Ponovno kružnim pokretima miješajte otopinu tijekom približno 20 sekundi držeći bočicu u uspravnom položaju, a zatim je polako okrenite pet puta. Nemojte tresti.
6. Nastavite kružnim pokretima miješati otopinu u bočici sve dok se prašak potpuno ne otopi. Drugi je način da bočicu ostavite u rotirajućoj tresilici do najviše 20 minuta i pritom je zaštitite od svjetlosti (kružno gibanje od 200 do 250 o/min). Koraci od 3. do 6. ne smiju trajati dulje od 30 minuta.
6. Otopina mora biti bistra i zelenožute boje, bez vidljivih čestica ili taloga. Ako se uoče čestice, talog, promjena boje (narančasta) ili opalescencija, otopinu treba baciti.
7. Potrebnu količinu rekonstituiranog lijeka Apealea injicirajte u praznu i sterilnu etilenvinilacetatnu (EVA) vrećicu. Provjerite je li otopina bistra i EVA infuzijsku vrećicu prekrijte vrećicom za zaštitu od svjetlosti.

Rok valjanosti nakon rekonstitucije
Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je za razdoblje od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C u otopini Ringerova laktata ili Ringerova acetata te za razdoblje od 4 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C u 0,9 %-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida, uz zaštitu od svjetlosti. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah, osim u slučaju kada način otvaranja i rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

Intravenska primjena
Dokazana je kompatibilnost sa setovima za primjenu od PVC-a bez DEHP-a (tj. od polivinilklorida koji ne sadrži plastifikator di-(2-etilheksil)ftalat). Međutim, nije dokazana kompatibilnost sa setovima za primjenu koji sadrže DEHP. Potrebno je upotrebljavati setove za primjenu otopine koji sadrže poliamidni filter za tekućinu veličine otvora 15 µm. Važno je prije i nakon primjene isprati set za primjenu otopine i kateter/kanilu pomoću otopine za rekonstituciju kako bi se izbjegla slučajna primjena u okolno tkivo i osigurala primjena cijele doze.

Odlaganje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

Lijek koji više nije odobren