

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Apealea 60 mg innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur 60 mg af paklítaxeli.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 1 mg af paklítaxeli (mísellulausn).

Hjálparefni með þekkta verkun

Eitt hettuglas inniheldur 3,77 mg (0,164 mmól) af natríum. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn allt að u.þ.b. 3,60 mg (0,157 mmól) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

Innrennslisstofn, lausn.

Grængult eða gult duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Apealea ásamt karbóplatíni er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með fyrstu endurkomu platinunæms þekjuvefskrabbameins í eggjastökkum, frumkomið krabbamein í lífhimnu og krabbamein í eggjaleiðurum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Apealea má eingöngu gefa undir eftirliti sérhæfðs krabbameinslæknis á deildum sem sérhæfa sig í gjöf frumuskemmandi lyfja. Ekki má skipta lyfinu út fyrir paklítaxel í öðrum lyfjaformum og styrkleika.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Apealea er 250 mg/m² líkamsyfirborðs gefið sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund, sem fylgt er eftir með karbóplatíni á þriggja vikna fresti í sex meðferðarlotur. Ráðlagður skammtur af karbóplatíni er AUC = 5-6 mg/ml×mín.

Skammtagölgun og frestanir meðan á meðferð stendur

Fresta skal næstu meðferðarlotu hjá sjúklingum sem fá daufkyrningafæð (daufkyrningafjöldi < 1,5 × 10⁹/l), daufkyrningafæð með hita eða blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi < 100 × 10⁹/l) meðan á meðferð stendur, þar til daufkyrningafjöldinn er kominn upp í ≥ 1,5 × 10⁹/l og blóðflagnafjöldinn er kominn upp í ≥ 100 × 10⁹/l. Íhuga skal skammtalækkun Apealea í 50 mg/m² og síðan í 25 mg/m² fyrir síðari skammtaáætlanir (sjá töflu 1).

Ef um er að ræða daufkyrningafæð með hita eða lítinn fjölda blóðflagna (< 75 × 10⁹/l) skal minnka skammt karbóplatíns um 1 AUC einingu í meðferðarlotunum eftir að ástandið gengur til baka. Mælt er með því að læknirinn sem ávísar lyfinu kynni sér einnig upplýsingar um ávísun karbóplatíns til að fá upplýsingar um viðeigandi notkun karbóplatíns.

Íhuga skal skammtalækkun eða/og frestun vegna klínískt mikilvægra aukaverkana eins og fram kemur í töflu 1.

Tafla 1. Frestun á meðferð og skammtalækkunir vegna aukaverkana

Athugun ^a	Frestun næstu meðferðarlotu Apealea/karbóplatíns	Skammtur Apealea fyrir síðari skammtaáætlunir (mg/m ²) ^b
Eiturverkanir á blóð^b		
daufkyrningafjöldi < 1,5 × 10 ⁹ /l eða blóðflagnafjöldi < 100 × 10 ⁹ /l eða daufkyrningafæð með hita	Frestið meðferð þar til ástandið gengur til baka	Staðlaður skammtur: 250 <u>Hugsanleg skammtalækkun:</u> Fyrsta skammtalækkun: 200 Önnur skammtalækkun: 175
Taugakerfi		
≥ 2. stigs útlægur skyntaugakvilli eða ≥ 2. stigs hreyfitaugakvilli	Gerið hlé á meðferð þar til ástandið er komið niður í < 2. stig	<u>Skammtalækkun:</u> Fyrsta skammtalækkun: 200 <u>Hugsanleg skammtalækkun:</u> Önnur skammtalækkun: 175
Allar aðrar aukaverkanir		
Allar 4. stigs eiturverkanir	Hættið meðferð	
Allar 3. stigs eiturverkanir nema ógleði, uppköst og niðurgangur	Gerið hlé á meðferð þar til dregur úr einkennum niður í ≤ 1. stig	<u>Hugsanleg skammtalækkun:</u> Fyrsta skammtalækkun: 200 Önnur skammtalækkun: 175

^a Stigagjöf samkvæmt CTCAE-skilgreiningunni fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

^b Minnka skal skammt karbóplatíns um 1 AUC einingu í meðferðarlotum eftir að daufkyrningafæð með hita eða lítill fjöldi blóðflagna (< 75 × 10⁹/l) hafa komið fram.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Meðhöndla má sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (heildargallrauði > 1 til ≤ 1,5 × eðlileg efri mörk (ULN) og aspartat aminótransferasa (ASAT) ≤ 10 × ULN) með sömu skömmtum og sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Hjá sjúklingum með miðlungs eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (heildargallrauði > 1,5 til ≤ 5 × ULN og ASAT ≤ 10 × ULN) er mælt með 20% minni skammti. Auka má minnkaða skammtinn í sama skammt og fyrir sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi ef sjúklingurinn þolir meðferðina í a.m.k. tvær lotur (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um sjúklinga með heildargallrauða > 5 × ULN eða ASAT > 10 × ULN til að hægt sé að ráðleggja um skammta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki skal meðhöndla sjúklinga með væga eða miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) 89-60 ml/mín. eða GFR 59-30 ml/mín.) með Apealea án skammtaáðlögunar. Ekki skal meðhöndla sjúklinga með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.) með paklítaxeli (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki er mælt með frekari skammtalækkunum hjá sjúklingum 65 ára og eldri, öðrum en þeim sem eiga við um alla sjúklinga.

Af 391 sjúklingi með krabbamein í eggjastokkum í slembiröðuðu rannsókninni sem fékk Apealea í samsettri meðferð með karbóplatíni, voru 13% á aldrinum 65 til 74 ára. Hjá þessum takmarkaða fjölda sjúklinga kom lystarleysi, þreyta, vöðvaverkir, liðverkir, útlægur skyntaugakvilli og niðurgangur oftar fram samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum ≥ 75 ára (2% sjúklinganna í rannsókninni).

Sjúklingar sem ekki eru af hvíta kynþættinum

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Apealea hjá sjúklingum sem ekki eru af hvíta kynþættinum og fyrirbyggjandi upplýsingar eru ekki nægar til að hægt sé að mæla með frekari skammtaæðlögum (sjá kafla 4.4). Ef vart verður við taugakvilla skal fylgja leiðbeiningum um skammtalækkanir í töflu 1.

Börn

Notkun paklítaxels á ekki við hjá börnum við ábendingunum þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum, frumkomið krabbamein í lífhimnu og krabbamein í eggjaleiðurum. Öryggi og verkun Apealea hjá börnum og unglingum á aldrinum 0-17 ára hefur ekki verið staðfest.

Lyfjagjöf

Apealea er til notkunar í bláæð.

Eftir blöndun duftsins er innrennslislausnin tær, grængul lausn. Lausnina á að gefa með innrennsli í bláæð á u.þ.b. einni klukkustund (120-140 dropar/min.). Nota skal lyfjagjafarbúnað með $15\ \mu\text{m}$ pólýamíð vökvasíu. Mikilvægt er að skola innrennslissettið og hollegginn/holnálina fyrir og eftir gjöf með blöndunarlausninni til að koma í veg fyrir að lyfið verði gefið í nærliggjandi vef fyrir slysi og til að tryggja að allur skammturinn verði gefinn.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4).

Brjósttagjöf (sjá kafla 4.6).

Daufkyrningafjöldi í upphafi $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðgildi

Paklítaxel veldur mergbælingu (einkum daufkyrningafæð). Daufkyrningafæð er skammtaháð og skammtatakmarkandi aukaverkun. Því skal framkvæma tíðar heildarblóðkornatalningar meðan á meðferð með Apealea stendur. Í lykilrannsókninni fékk u.þ.b. þriðjungur sjúklinganna hvítukornavaxtarþátt (granulocyte colony stimulating factor, GCSF) til að meðhöndla daufkyrningafæð og lækna skulu íhuga hvort einstök tilvik gætu haft ávinning af GCSF. Ekki skal meðhöndla sjúklinga með síðari meðferðarlotum fyrr en daufkyrningum hefur fjölgað í $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ og blóðflögum fjölgað í $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. Gera skal sjúklingum með lítinn fjölda daufkyrninga grein fyrir aukinni hættu á sýkingum. Hættan á mergbælingu er aukin vegna samhliða notkunar með karbóplatíni. Fylgja skal skammtaráðleggingum fyrir Apealea og karbóplatín í tilviki mergbælingar (sjá kafla 4.2).

Taugakvilli

Útlægur skyntaugakvilli og úttaugakvilli eru mjög algengar aukaverkanir. Ef um er að ræða skyntauga- eða hreyfitaugakvilla á CTCAE-stigi ≥ 2 skal gera hlé á meðferðinni þar til hann er kominn á < 2 . stig og síðan skal minnka skammtinn fyrir allar síðari meðferðarlotur (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Rannsóknir með Apealea hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi en þeir geta verið í aukinni hættu á eiturverkunum, einkum af völdum mergbælingar. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með skerðingu á lifrarstarfsemi sem skilgreind er sem heildargallrauði > 1 til $\leq 5 \times \text{ULN}$ og ASAT $\leq 10 \times \text{ULN}$ (sjá kafla 4.2) og fylgjast náið með þeim með tilliti til aukinnar skerðingar á lifrarstarfsemi og mergbælingar. Ekki skal meðhöndla sjúklinga með heildargallrauða $> 5 \times \text{ULN}$ eða ASAT $> 10 \times \text{ULN}$ með paklítaxeli.

Einkenni frá meltingarfærum

Aukaverkanir frá meltingarfærum eru mjög algengar. Ef sjúklingar fá ógleði, uppköst og niðurgang eftir gjöf Apealea, má meðhöndla þá með uppsölustillandi og/eða stemmandi lyfjum. Íhuga má forlyfjagjöf hjá sjúklingum sem hafa áður fengið einkenni frá meltingarfærum við meðferð með frumuskemmandi lyfjum.

Innrennslistengd viðbrögð

Staðbundin viðbrögð á innrennslisstað eru mjög algeng meðan á innrennsli Apealea stendur. Viðbrögð á innrennslisstað sem komið hafa í ljós eru verkur, bláæðabólga, mislitun, roði, bjúgur og útbrot. Þessi viðbrögð eru algengari við fyrsta innrennslid og draga má úr þeim með því að hægja á innrennslishraða. Íhuga skal uppsetningu á miðlægum æðalegg hjá sjúklingum sem finna fyrir verulegum verkjum eða öðrum viðbrögðum við innrennsli Apealea. Koma þarf í veg fyrir að lyfið berist í nærliggjandi vefi fyrir slysi meðan á gjöf í bláæð stendur. Ef einhver teikn koma fram um inndælingu utan æða þarf að grípa til tafarlausráðgerða: stöðva innrennslid, draga vökva úr holleggnum/holnálninni áður en nálin er dregin út, gefa innrennsli á viðkomandi svæði með sæfðri saltlausn eða Ringer lausn með laktati eða asetati og fylgjast náið með svæðinu. Til að koma í veg fyrir að lyfið komist í snertingu við nærliggjandi vefi af slysi og tryggja að allur skammturinn sé gefinn í bláæð, skal skola innrennslissettið og hollegginn/holnálnina fyrir og eftir gjöf.

Ofnæmi

Flest ofnæmisviðbrögð sem tengjast Apealea eru væg eða miðlungsmikil og koma aðallega fram sem raskanir í vefjum í húð og undir húð, almennar raskanir og aukaverkanir á stungustað, en tilkynnt hefur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar á meðal bráðaofnæmislost. Ekki þarf að gera hlé á meðferð vegna minniháttar einkenna eins og roða eða húðviðbragða. Ef um er að ræða miðlungsmikil viðbrögð er hugsanlegt að veita þurfi forlyfjagjöf með barksterum, andhistamínum og/eða H_2 blokkum fyrir síðari meðferðarlotur. Stöðva þarf tafarlaust meðferð með paklítaxeli og hefja einkennameðferð ef um er að ræða veruleg viðbrögð eins og lágþrýsting sem þarfnast meðferðar, andnaud sem krefst berkjuvikkandi lyfja, ofsabjúg eða útbreiddan ofsakláða. Ekki skal hefja meðferð með paklítaxli á ný hjá sjúklingum sem hafa fengið veruleg viðbrögð. Fylgjast skal náið með sjúklingum meðan á meðferð stendur, einkum þeim sjúklingum sem áður hafa fengið ofnæmisviðbrögð við taxanlyfi í hvaða lyfjaformi eða styrkleika sem er.

Ekki var hægt að staðfesta raunverulega tíðni, alvarleika og tíma fram að upphafi ofnæmisviðbragða af völdum Apealea meðan á klínískri lyfjaþróun stóð vegna samhliða meðferðar með karbóplatíni. Ekki er hægt að útiloka seinkuð viðbrögð sem tengjast paklítaxeli við eða eftir innrennsli karbóplatíns.

Hármissir

Hármissir er mjög algeng aukaverkun og kemur fram snemma í meðferðinni. Hann getur haft veruleg áhrif á sjálfsmynd og lífsgæði sjúklinga og ræða skal við sjúklinginn um líkurnar á þessari aukaverkun og til hvaða ráðstafana hægt sé að grípa til að draga úr hármissinum, t.d. notkun á kælihetnum. Í rannsóknum með Apealea tilkynnti 45% sjúklinga um hármissi meðan á meðferð stóð.

Eiturverkanir á hjarta

Hjartabilun hefur komið fram hjá sumum sjúklingum sem fá Apealea. Í sumum tilvikum höfðu sjúklingarnir áður verið útsettir fyrir lyfjum sem hafa eiturverkanir á hjarta, svo sem doxórúbisíni, eða voru með sögu um undirliggjandi hjartasjúkdóma. Læknar skulu fylgjast náið með þessum sjúklingum með tilliti til aukaverkana á hjarta.

Sjúklingar 65 ára og eldri

Enginn marktækur munur var á heildarþoli hjá aldurshópnum 65-74 ára og yngri sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum ≥ 75 ára. Af þessum sökum og vegna hugsanlegs hrumleika og samhliða sjúkdóma skal fylgjast vandlega með öldruðum sjúklingum.

Kynþáttur

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Apealea hjá sjúklingum sem ekki eru af hvíta kynþættinum. Hins vegar gefa rannsóknir hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sem fengu meðferð með paklítaxeli til kynna hugsanlega aukna hættu á taugakvilla hjá sjúklingum sem ekki eru af hvíta kynþættinum (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

Þegar lyfið hefur verið blandað, inniheldur það allt að u.þ.b. 1,6 g af natríum í hverjum skammti (0,9 g/m² BSA; 3,6 mg á ml), sem jafngildir 80% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta milliverkanir á milli Apealea og annarra lyfja.

Cýtokrómi P450 ísóensím CYP2C8 og CYP3A4 eru að hluta til hvatar að umbroti paklítaxel (sjá kafla 5.2). Þar skal því gæta varúðar þegar paklítaxel er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að hamli annaðhvort CYP2C8 eða CYP3A4 (t.d. ketókónazól og önnur imidazól sveppalyf, eryþrómycín, flúoxetín, gemfibrozíl, klopidógrél, cimetidín, ritonavír, saquinavír, indinavír og nefinavír) vegna þess að eiturverkun paklítaxel getur verið meiri vegna aukinna paklítaxel útsetningar. Gjöf paklítaxel samhliða lyfjum sem vitað er að örvi annaðhvort CYP2C8 eða CYP3A4 (t.d. rifampicín, karbamazepín, fenýtoín, efavírenz, nevirapín) er ekki ráðlögð vegna þess að verkun getur verið í hættu vegna minni paklítaxel útsetningar.

Apealea inniheldur blöndu af tveimur retínósýruafleiðum sem hjálparefni. *In vitro* rannsóknir með frymisögnum úr mönnum hafa sýnt að þessar afleiður hafa hamlandi áhrif á CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og í minna mæli á CYP2D6. Þar sem ekki hafa verið gerðar *in vivo* rannsóknir á hömlun CYP2B6 og CYP2C9, skal gæta varúðar við samhliða notkun Apealea og efna sem umbrotin eru að stærstum hluta fyrir tilstilli þessara CYP ensíma.

Apealea er ætlað til notkunar samhliða karbóplatíni (sjá kafla 4.1). Fyrst á að gefa Apealea og síðan karbóplatín. Á grundvelli birtra heimilda er ekki búist við lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum milli paklítaxels og karbóplatíns sem hafa klíniska þýðingu.

Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir milli paklítaxels og císpatíns sem hafa klíníka þýðingu hafa komið fram. Þegar paklítaxel er gefið á undan císpatíni er öryggi uppleysts paklítaxels (solvent-based) í samræmi við það sem greint var frá fyrir einlyfja notkun. Þegar uppleyst paklítaxel (solvent-based) var gefið á eftir císpatíni, kom víðtækari mergbæling fram hjá sjúklingum og u.þ.b. 20% minni úthreinsun paklítaxels. Búast má við svipuðum áhrifum á Apealea (paklítaxel mísellulausn). Sjúklingar sem fá meðferð með paklítaxeli og císpatíni geta verið í aukinni hættu á nýrnabilun samanborið við meðferð með císpatíni einu sér við krabbameini í kvenlíffærum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í sex mánuði eftir það.

Meðganga

Afar takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun paklítaxels á meðgöngu. Grunur leikur á að paklítaxel valdi alvarlegum fæðingargöllum ef það er notað á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota paklítaxel á meðgöngu nema þessi meðferð sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástandsins.

Brjóstagjöf

Paklítaxel skilst út í brjóstamjólk. Vegna alvarlegra aukaverkana sem geta komið fram hjá börnum á brjósti má ekki nota Apealea meðan á brjóstagjöf stendur. Hætta þarf brjóstagjöf meðan á meðferðinni stendur.

Frjósemi

Rannsóknir á dýrum sem fengu meðferð með paklítaxeli hafa sýnt minnkaða frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Apealea hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Apealea getur valdið aukaverkunum eins og þreytu (mjög algengar) og sundli (algengar) sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að sleppa því að aka eða nota vélar ef þeir finna fyrir þreytu eða sundli.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu klínískt mikilvægu aukaverkanirnar sem tengjast notkun Apealea eru daufkyrningafæð, raskanir í meltingarfærum, úttaugakvilli, liðverkir/vöðvaverkir og viðbrögð á innrennslisstað. Um það bil 86% sjúklinga fengu aukaverkanir.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana sem talðar eru upp í töflu 2 er skilgreind með eftirfarandi hætti: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 2 sýnir aukaverkanir sem tengjast gjöf Apealea í samsettri meðferð með karbóplatíni sem komu fram í klíniskri rannsókn (N = 391) og aukaverkanir sem fram hafa komið eftir markaðssetningu lyfsins. Þær síðarnefndu geta verið af völdum paklítaxels, óháð meðferðaráætluninni.

Tafla 2. Tafla yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Kjörheiti
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<i>Sjaldgæfar:</i>	Sýklasótt, ígerð, lungnabólga, veirusýking í öndunarvegi, áblásturssótt (herpes simplex), húðbeðsbólga á innrennslisstað, eitlubólga, þvagfærasýking, húðsýking, blöðrubólga
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	<i>Sjaldgæfar:</i>	Verkir vegna meinvarpa
Blóð og eitlar	<i>Mjög algengar:</i> <i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Daufkyrningafæð ^a Daufkyrningafæð með hita ^a , hvítkornafæð ^a , blóðflagnafæð ^a , kyrningafæð, blóðleysi ^a Blóðstorkusótt ^a , blóðfrumnafæð, eiturverkanir á blóð, storkukvilli
Ónæmiskerfi	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Ofnæmi Bráðaofnæmislost, lyfjaofnæmi
Efnaskipti og næring	<i>Mjög algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Lystarleysi Blóðnatríumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun, vessapurrd, minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	<i>Sjaldgæfar:</i>	Þunglyndi, svefnleysi, kvíði
Taugakerfi	<i>Mjög algengar:</i> <i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Útlægur skyntaugakvilli ^{a,b} , úttaugakvilli ^{a,b} Snertiskynsminnkun, sundl, náladofi, útlægur hreyfitaugakvilli, bragðtruflun, höfuðverkur Síflog, dá, heilablóðfall, útlægur skynhreyfitaugakvilli, svefnhöfgi, slekja, taugaskemmdir, fjöltaugakvilli, fjöltaugakvilli við illkynja sjúkdóm, sviði, svefnhöfgi, vitsmunaleg röskun, lömun í andliti, heilakvilli, vatnshöfuð
Augu	<i>Sjaldgæfar:</i>	Þokusýn, augnerting, óþægindi í augum, aukin tárasyting
Eyru og vöndarhús	<i>Sjaldgæfar:</i>	Svimi, heyrnarleysi, kvilli í innra eyra, eyrnasuð
Hjarta	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Hjartaöng, hraðtaktur Hjartastopp, langvarandi hjartabilun, blámi, gáttatif, skútahraðtaktur, hjartsláttarónot, skútahægsláttur
Æðar	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Lágþrýstingur, roði, bláæðabólga, verkir í bláæð, blóðsókn Lost, segamyndun í bláæðum, æðabólga, segamyndun, háþrýstingur, segamyndun í djúpbláæðum, vessabjúgur, yfirborðsbláæðabólga, segabláæðabólga, blóðþrýstingssveiflur, blæðing, æðakvilli, hitakóf, fólvi

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Kjörheiti
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Mæði, nefstífla Öndunarbílun, blóðnasir, hósti, nefrennsli, verkur í munnkoki, kvilli í koki, köfnun, berkjukrampi, raddtruflun, ofnæmisnefslímubólga, ofnæmishósti, óþægindi í munnkoki
Meltingarfæri	<i>Mjög algengar:</i> <i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Niðurgangur ^a , ógleði ^a , uppköst ^a Kviðverkir, hægðatregða, verkir í efri hluta kviðar, vindgangur, munnþurrkur, munnbólga Uppþemba, magabólga, óþægindi í kviðarholi, verkir í neðri hluta kviðar, meltingartruflanir, hægðakökkur (faecaloma), starfsröskun í þörmumkvilli, blæðing í tannholdi, blóðhægðir, náladofi í munni
Lifur og gall	<i>Sjaldgæfar:</i>	Lifrabólga, lifraruflun
Húð og undirhúð	<i>Mjög algengar:</i> <i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i> <i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Hármissir ^a Roði, útbrot, kláði, ofsakláði Ofsabjúgur, útbreidd útbrot, litabreytingar í húð, ofsvitun, örðuútbrot (rash papular), blóðruhúðbólga, bólga í andliti, litarefnisröskun, þurr húð, kaldur sviti, marmarahúð (livedo reticularis), naglakvilli, ofnæmiskláði, húðkvilli Handa- og fótahéilkenni ^c
Stoðkerfi og stoðvefur	<i>Mjög algengar:</i> <i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Liðverkir ^a , vöðvaverkir ^a Bakverkur, beinverkir, stoðkerfisverkir, vöðvaslappleiki, verkir í útlimum Liðblæðing, óþægindi í stoðkerfi, þyngslatilfinning
Nýru og þvægfæri	<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðnituraukning
Æxlunarfæri og brjóst	<i>Sjaldgæfar:</i>	Blæðing frá leggöngum, grindarverkur, verkur í brjóstum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Mjög algengar:</i> <i>Algengar:</i> <i>Sjaldgæfar:</i>	Þróttleysi ^a , þreyta ^a , viðbrögð á innrennslisstað ^{a,d} Útlimabjúgur, verkur, sótthiti, óþægindi fyrir brjósti, ofurhiti, andlitsbjúgur Dauði, fjölliðfærabilun, bjúgur, verkur á stungustað, blæðing á holleggsstað, bjúgur á holleggsstað, staðbundin bólga, útbreiddur bjúgur, kviðslit, brjóstverkur, inflúensulík veikindi, staðbundinn bjúgur, lágur líkamshiti, kuldahrollur, hitatilfinning
Rannsóknaniðurstöður	<i>Sjaldgæfar:</i>	Aukinn alanín amínótransferasi

^a Sjá Lýsing á völdum aukaverknum.

^b Getur verið viðvarandi lengur en 6 mánuði eftir að notkun paklítaxels er hætt.^c

^c Samkvæmt tilkynningum eftir markaðssetningu paklítaxels.

^d Þar á meðal eftirfarandi kjörheiti: verkur á innrennslisstað, bláæðabólga á innrennslisstað, viðbrögð á innrennslisstað, litabreytingar á innrennslisstað, roði á innrennslisstað, utanæðablæðing á innrennslisstað, bólga á innrennslisstað, bjúgur á innrennslisstað, náladofi á innrennslisstað, erting á innrennslisstað og útbrot á innrennslisstað.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Í klínísku lykilrannsókninni fengu sjúklingar annað hvort meðferð með Apealea (paklítaxel mísellulausn) í skammtinum 250 mg/m² í samsettri meðferð með karbóplatíni eða með uppleystu paklítaxeli í skammtinum 175 mg/m² í samsettri meðferð með karbóplatíni (N = 391 í hvorum hópi). Í heildina kom hærri tíðni alvarlegra aukaverkana fram við meðferð með paklítaxel mísellulausn (41%) heldur en með uppleystu paklítaxeli (27%). Í báðum hópnum var meirihluti alvarlegra aukaverkana eitruverkanir á blóð. Enginn munur var á frammistöðu hópanna tveggja samkvæmt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) kvarðanum meðan á meðferð stóð eða eftir meðferð (einkum 0 eða 1 stig).

Blóð og eitlar

Nær allir sjúklingar sem fengu meðferð með Apealea voru með daufkyrningafæð á einhverju stigi, 79% sjúklinganna voru með daufkyrningafæð á 3. eða 4. stigi. Daufkyrningafæð sem alvarleg aukaverkun kom fram hjá 29% sjúklinganna og daufkyrningafæð með hita kom fram hjá 3% sjúklinganna. Daufkyrningafæð gekk til baka í $\geq 1,5 \times 10^9/l$ fyrir næstu meðferðarlötu. Nær allir sjúklingar fengu blóðleysi, fækkun blóðflagna og fækkun hvítkorna af öllum stigum á meðferðartímabilinu (98%, 93% og 98%, í sömu röð). Blóðleysi sem alvarleg aukaverkun kom fram hjá 5% sjúklinganna, blóðflagnafæð og hvítkornafæð hjá 3% og 6% sjúklinganna, í sömu röð.

Fleiri sjúklingar í hópnum sem fengu paklítaxel mísellulausn höfðu fengið eitruverkanir á blóð á 3. eða 4. stigi samanborið við sjúklinga sem fengu uppleyst paklítaxel. Daufkyrningafæð kom fram hjá 79% og 66%, hvítfrumnafæð hjá 53% og 34% blóðflagnafæð hjá 18% og 10% og blóðleysi hjá 24% og 14% sjúklinga í meðferðarhópnum sem fengu annað hvort paklítaxel mísellulausn eða uppleyst paklítaxel, í sömu röð.

Tilkynnt hefur verið um blóðstorkusótt, oft í tengslum við blóðsýkingu eða fjölbætta líffærabíun.

Meltingarfæri

Ógleði (38%), uppköst (22%) og niðurgangur (15%) voru meðal algengustu aukaverkananna sem tilkynnt var um í rannsókninni.

Taugakerfi

Tilkynnt var um úttaugakvilla (þar með talin kjörhugtökin útlægur taugakvilli, útlægur hreyfitaugakvilli, útlægur skynhreyfitaugakvilli, útlægur skyntaugakvilli, fjöltaugakvilli og fjöltaugakvilli í illkynja sjúkdómi) hjá 29% sjúklinga sem voru yfirleitt (98%) vægir eða miðlungsmiklir (CTCAE-stig ≤ 2). Meðaltíminn þar til einkenni byrjuðu voru 53 dagar frá fyrsta skammtinum. Útlægur skyntaugakvilli var algengasta aukaverkunin og tilkynnt var um hana hjá 16% og 10% sjúklinganna. Tilkynnt var um aðrar tengdar aukaverkanir hjá 10% sjúklinganna sem voru að mestu leyti (98%) vægar eða miðlungsmiklar (CTCAE-stig ≤ 2). Náladofi og snertiskynsminnkun voru þær algengustu. Meðan á lykilrannsókninni stóð, gekk 46% af úttaugakvillum og meirihluti (78%) tengdra aukaverkana til baka. Rannsóknir voru ekki gerðar á skammtaháðri tíðni og alvarleika eitruverkana á taugakerfi fyrir Apealea, en slíkt hefur komið fram fyrir paklítaxel í öðrum lyfjaformum og styrkleikum og við öðrum ábendingum. Ennfremur hefur verið sýnt fram á að úttaugakvillar geta verið viðvarandi lengur en 6 mánuði eftir að notkun paklítaxels er hætt.

Ofnæmisviðbrögð

Flest ofnæmisviðbrögð sem tengdust Apealea voru væg eða miðlungsmikil (sjá kafla 4.4). Tíðni ofnæmisviðbragða sem tengdust paklítaxeli var svipuð hjá báðum hópnum (5% sjúklinganna sem fengu paklítaxel mísellulausn og 7% sjúklinganna sem fengu uppleyst paklítaxel), en hærri tíðni ofnæmisviðbragða er tengdust karbóplatíni kom fram hjá hópnum sem fékk paklítaxel mísellulausn (12% á móti 7%). Vegna samsettu meðferðarinnar er ekki hægt að ákvarða hvort þessi niðurstaða er af völdum Apealea eða annarra þátta og ekki er hægt að útiloka seinkuð viðbrögð sem tengjast paklítaxeli.

Húð og undirhúð

Hármissir kom fram hjá 45% sjúklinga og hófst skyndilega. Gert er ráð fyrir miklum hármissi $\geq 50\%$ hjá meirihluta sjúklinga sem fá hármissi.

Stoðkerfi og stoðvefur

Liðverkir komu fram hjá 19% sjúklinga og vöðvaverkir hjá 10%.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Þróttleysi og þreyta voru mjög algengar og komu fram hjá 23% og 11% sjúklinga, í sömu röð. Viðbrögð á innrennslisstað, eins og sársauki, bláðabólga og roði, sem komu fram hjá 12% sjúklinga (sjá kafla 4.4).

Fleiri tilkynningar bárust um verki á innrennslisstað hjá hópnum sem fékk paklítaxel misellulausn samanborið við hópinn sem fékk uppleyst paklítaxeli (8% og 1%, í sömu röð).

Viðbótarreynsla úr klínískum rannsóknum

Apealea hefur verið gefið alls 132 sjúklingum sem einlyfjameðferð í skömmtum frá 90 mg/m² í 3 vikna skammtaáætlun og til vikuskammta sem voru 250 mg/m² við mismunandi ábendingum. Á grundvelli samsettra gagna úr rannsóknum á einlyfjameðferðum voru mjög algengar aukaverkanir og aukaverkanir sem vöktu sérstakan áhuga eftirfarandi: daufkyrningafæð (45%), þreyta (37%), hvítkornafæð (33%), hármissir (30%), ógleði (27%), viðbrögð á innrennslisstað^a (23%), útlægur skyntaugakvilli (20%), niðurgangur (17%), þróttleysi (15%), sótthiti (12%), hægðatregða (12%), liðverkir (12%), náladofi (11%), verkir (11%), uppköst (9%), vöðvaþrautir (9%), útlægur hreyfitaugakvilli (5%), taugakvilli (5%), úttaugakvilli (5%), blóðflagnafæð (4%) daufkyrningafæð með hita (2%), sýklasótt (2%), hraðsláttur (2%), bláðabólga (2%), segamyndun (2%).

^a Felur í sér eftirfarandi kjörheiti: bláðabólga á innrennslisstað, verkur á innrennslisstað, viðbragð á stungustað, bólga á stungustað, roði á innrennslisstað, lyfjaleki utan æðar, viðbragð á innrennslisstað, bjúgur á stungustað.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ekkert þekkt mótefni er til gegn ofskömmtun paklítaxels. Ef ofskömmtun á sér stað skal fylgjast vel með sjúklingnum. Meðferð skal beinast að meiriháttar væntanlegum eiturverkunum sem eru ógleði, uppköst, niðurgangur, mergbæling, útlægur skyntaugakvilli og úttaugakvilli.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, taxön, ATC-flokkur: L01CD01

Verkunarháttur

Paklítaxel er örpiplahemill sem stuðlar að myndun örpipla (microtubule) úr píplafjölliðum og eykur stöðugleika örpiplanna með því að koma í veg fyrir affjölliðun (depolymerization). Þessi stöðugleiki leiðir til hömlunar á venjulegri ummyndun örpiplukerfisins, sem er forsenda þess að til kjarnaskiptingar frumunnar komi. Að auki örvar paklítaxel knippamyndun örpipla í gegnum frumuferilinn og myndun geislaskauta (asters) meðan á kjarnaskiptingu stendur.

Verkun og öryggi

Opin, slembiröðuð, fjölsetra rannsókn var framkvæmd hjá 789 konum með endurkomið þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum, frumkomið krabbamein í lífhimnu og krabbamein í eggjaleiðurum, til að bera Apealea (paklítaxel misellulausn) í samhliða meðferð með karbóplatíni saman við uppleyst paklítaxel í samhliða meðferð með karbóplatíni. Sjúklingar fengu meðferð á þriggja vikna fresti í sex meðferðarlotur, annaðhvort með 250 mg/m² af Apealea, sem gefið var með 1 klst. innrennsli í bláæð (N = 391) eða 175 mg/m² af uppleystu paklítaxeli, sem gefið var með 3 klst. innrennsli (N = 391). Innrennsli paklítaxels var fylgt eftir með karbóplatíni eftir 30 mínútna hlé í báðum meðferðarhópum.

Sjúklingum var lagskipt eftir endurkomu (fyrsta eða önnur) og CA125 gildum. Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð við fyrstu eða aðra endurkomu var síðan jafnt í báðum meðferðarhópum (76% fengu meðferð við fyrstu endurkomu og 24% við aðra endurkomu). Sjúklingar sem voru með taugakvilla af ≥ 2 . stigi eða alvarlega læknisfræðilega áhættuþætti sem tengdust einhverju af helstu líffærakerfunum voru ekki teknir með í rannsóknina. Meðalaldur var 56 ár í báðum meðferðarhópum (á bilinu 26-81). Flestir sjúklinganna sem tóku þátt í rannsókninni voru með 0 eða 1 ECOG færnis skor ($\geq 96\%$) og var í svipuðum hlutföllum á milli meðferðarhópanna. Einungis örfáir sjúklingar voru með 2 ECOG færnis skor.

Í klínískri rannsókn var hlutfall sjúklinga sem fengu sex meðferðarlotur 81% hjá þeim sem fengu paklítaxel misellulausn og 87% hjá þeim sem fengu uppleyst paklítaxel. Samsvarandi miðgildi fyrir fjölda lota (lágmark; hámark) fyrir báða hópina var 6 (1;12) og 6 (1;9), í sömu röð.

Sjúklingar fengu forlyfjagjöf fyrir innrennsli með uppleystu paklítaxeli, paklítaxel misellulausn og karbóplatíni eins og fram kemur í töflu 3 hér að neðan. Forlyfjagjöf var ekki áskilin fyrir innrennsli með paklítaxel misellulausn.

Tafla 3. Hlutfall sjúklinga sem fengu forlyfjagjöf fyrir innrennsli paklítaxels eða karbóplatíns eða í heildina (öryggisþýði)

Tegund forlyfs	Apealea (N = 391)			Paklítaxel (uppleyst) (N = 391)		
	Heildar	Paklítaxel	Karbóplatín	Heildar	Paklítaxel	Karbóplatín
Barksterar	43%	6%	39%	99%	97%	15%
Andhistamín	19%	4%	16%	85%	85%	9%
H ₂ -blokkar	5%	2%	2%	90%	90%	1%
Uppsölu- og ögleðistillandi lyf	87%	8%	81%	92%	38%	63%

Í rannsókninni fengu 35% sjúklinga í hópnum sem fékk paklítaxel misellulausn og 30% sjúklinga í hópnum sem fékk uppleyst paklítaxel, GCSF til að meðhöndla dauðkyrningafæð. Miðgildi fjölda af meðferðarlotum með paklítaxeli/karbóplatíni hjá sjúklingum sem fengu GCSF var 6 hjá báðum hópum. Miðgildi fjölda af lotum með gjöf GCSF var 3 (1;6) og meðalgildið 3,1, í hvorum hóp fyrir sig.

Helstu mælikvarðar á verkun voru lifun án versnunar (PFS) og heildarlifun (OS). Lifun án versnunar sem megin endapunktur var metin með blinduðu mati á sneiðmyndum samkvæmt viðmiði fyrir mati á svörum í föstum æxlum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) 1.0.

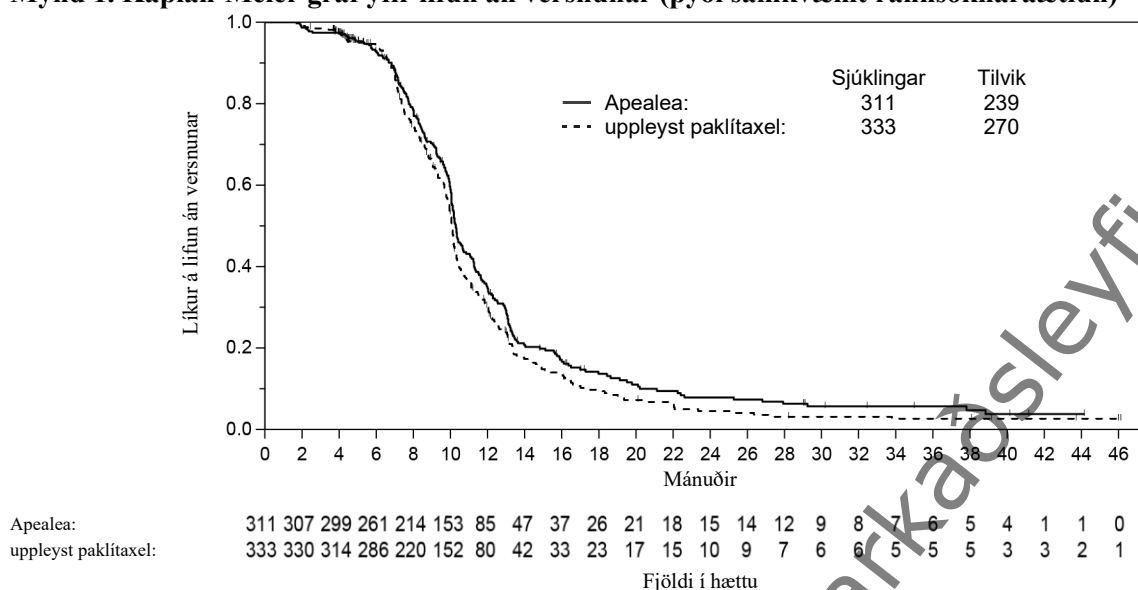
Enginn tölfræðilega marktækur munur var á lifun án versnunar eða heildarlifun á milli meðferðarhópanna tveggja. Greining á jafngildi tveggja meðferða (non-inferiority) var framkvæmd hvað varðar lifun án versnunar hjá þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (PP) með fyrirfram skilgreindum mörkum fyrir ekki lakari (non-inferior) verkun. Viðmiðum um ekki lakari verkun var mætt hvað varðar lifun án versnunar þar sem efri mörk einhliða 97,5% öryggisbilsins (CI) fyrir tengt áhættuhlutfall voru lægri en 1,2. Viðmiðum um ekki lakari verkun var mætt hvað varðar heildarlifun hjá þýði samkvæmt rannsóknaráætlun þar sem efri mörk einhliða 97,5% CI fyrir tengd áhættuhlutföll voru lægri en 1,185 (tafla 4, mynd 1 og 2). Hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla ($n = 789$) voru áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar og heildarlifun 0,85 (95% CI: 0,72;1,00) og 1,02 (95% CI: 0,85;1,22), talið í sömu röð. Þar með var einnig sýnt fram á verkun sem var ekki lakari hvað varðar lifun án versnunar hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla en ekki hvað varðar heildarlifun. Þegar greining fór fram á upplýsingum um heildarlifun hafði dauðsfall átt sér stað hjá 56% sjúklinga í hópnum sem fékk paklítaxel mísellulausn samanborið við 60% í hópnum sem fékk uppleyst paklítaxel (þýðið sem ætlunin var að meðhöndla).

Tafla 4. Greining á jafngildi hvað varðar lifun án versnunar og heildarlifun í slembiraðaðri rannsókn hjá sjúklingum með endurkomið þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum, frumkomið krabbamein í lífhimnu og krabbamein í eggjaleiðurum (þýði samkvæmt rannsóknaráætlun)^a

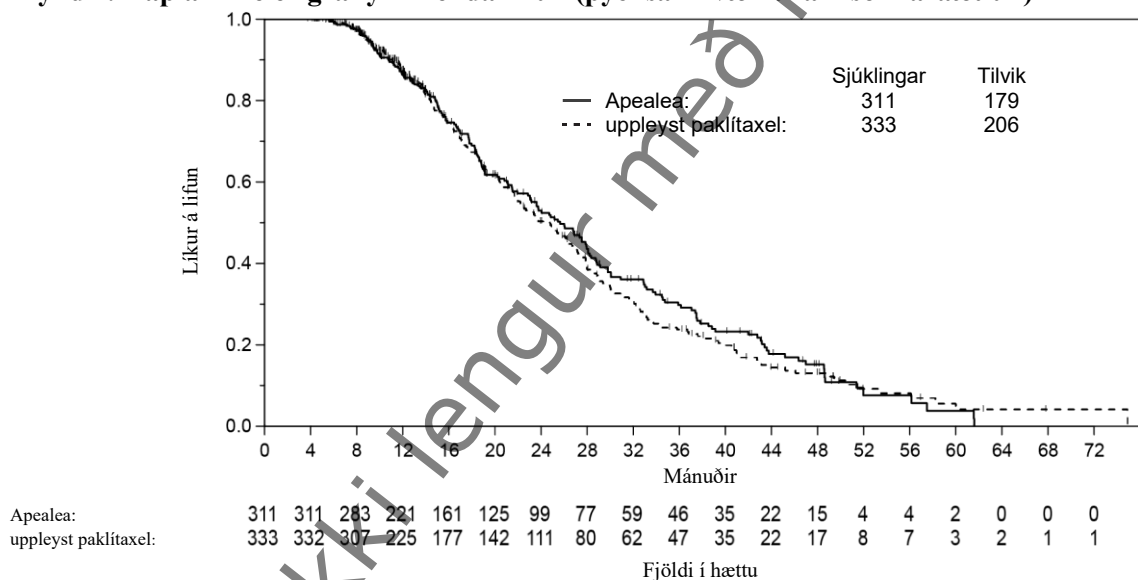
	Apealea Q3W 250 mg/m ² + karbóplatín (N = 311)	Uppleyst paklítaxel Q3W 175 mg/m ² + karbóplatín (N = 333)
Lifun án versnunar (sjálfstætt mat)		
Dauði eða versnun, n (%)	239 (77%)	270 (81%)
Miðgildistími fram að dauða eða sjúkdómsversnun [mánuðir] (95% CI)	10,3 (10,1;10,7)	10,1 (9,9;10,2)
Hættuhlutfall (95% CI)	0,86 (0,72; 1,03)	
Heildarlifun		
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	179 (58%)	206 (62%)
Miðgildistími fram að dauða [mánuðir] (95% CI)	25,7 (22,9;28,1)	24,8 (21,7;27,1)
Hættuhlutfall (95% CI)	0,95 (0,78;1,16)	

^a Meginþýði í greiningu á jafngildi var fyrirfram skilgreint sem þýði samkvæmt rannsóknaráætlun

Mynd 1. Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar (þýði samkvæmt rannsóknaráætlun)



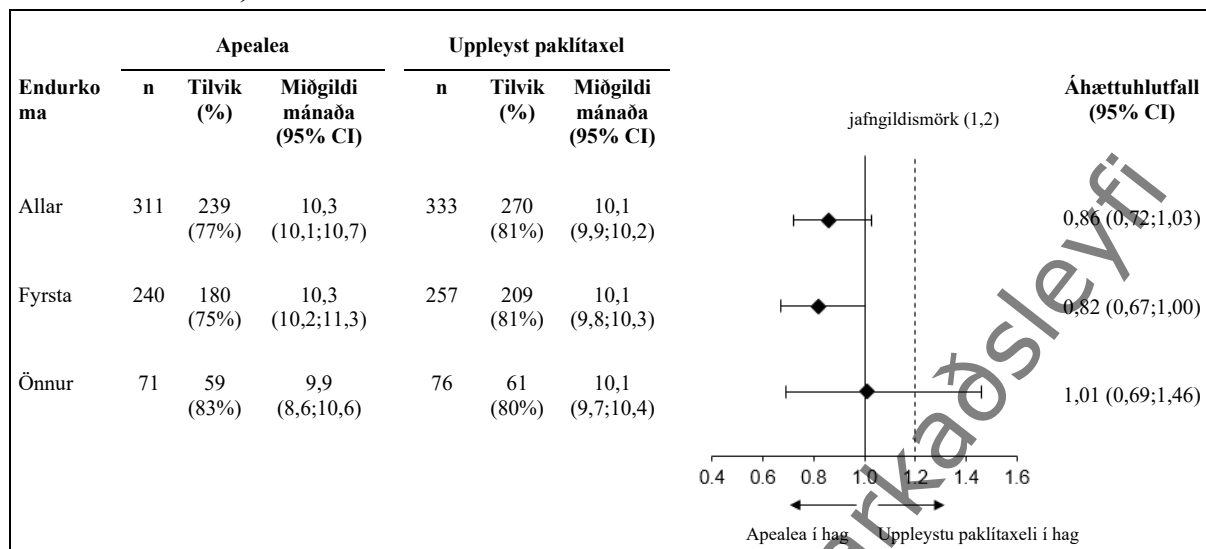
Mynd 2. Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun (þýði samkvæmt rannsóknaráætlun)



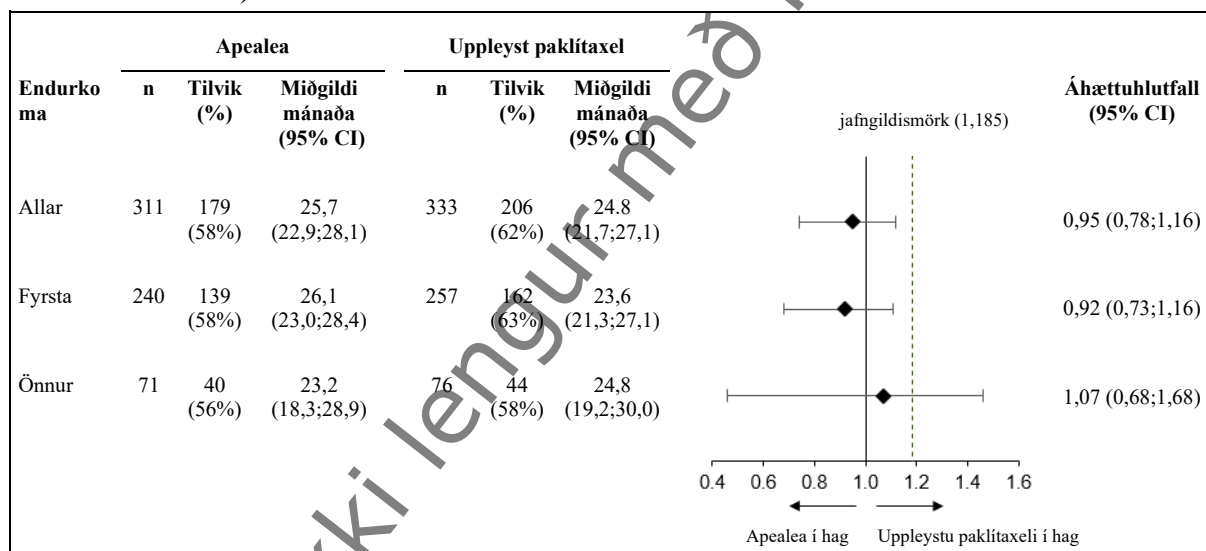
Tölfræðilegar greiningar sem framkvæmdar voru á undirhópum eftir á, byggt á endurkomu

Frekari tölfræðilegar greiningar voru framkvæmdar á undirhópum til þess að kanna verkun byggt á endurkomu (fyrsta og önnur) hjá þýði samkvæmt rannsóknaráætlun og þýði sem ætlunin var að meðhöndla. Yfirlit yfir niðurstöður hvað varðar lifun án versnunar og heildarlifun hjá þýði samkvæmt rannsóknaráætlun er að finna á myndum 3 og 4.

Mynd 3. forest-mynd varðandi lifun án versnunar byggt á endurkomu (þýði samkvæmt rannsóknaráætlun)



Mynd 4. forest-mynd varðandi heildarlifun byggt á endurkomu (þýði samkvæmt rannsóknaráætlun)



Hjá þýði sem ætlunin var að meðhöndla voru áhættuhlutföll hvað varðar lifun án versnunar hjá undirhópum sjúklinga með fyrstu og aðra endurkomu 0,80 (95% CI: 0,66;0,97) og 1,04 (95% CI: 0,74;1,47), í þessari röð. Áhættuhlutföll hvað varðar heildarlifun hjá sjúklingum með fyrstu og aðra endurkomu voru 0,98 (95% CI: 0,79;1,21) og 1,18 (95% CI: 0,79;1,75), í þessari röð. Því eru niðurstöður hjá undirhópi sjúklinga með fyrstu endurkomu í samræmi við niðurstöður hjá heildarþýði og auk þess komu fram vísbendingar um ávinning af Apealea hvað varðar lifun án versnunar.

Finna má öryggisupplýsingar þar sem bornar eru saman niðurstöður samsettrar meðferðar með Apealea (paklitaxel mísellulausn)/karbóplatíni og uppleystu paklitaxeli/karbóplatíni í kafla 4.8.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Apealea hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í eggjastokkum krabbameini (að undanskildu rákvöðvasarkmeini og kynfrumuæxlum (germ cell tumours)), krabbameini í lífhimnu (að undanskildum kímfrumuæxlum (blastomas) og sarkmeinum) og krabbameini í eggjaleiðurum (að undanskildum rákvöðvasarkmeini og kynfrumuæxlum) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Þegar Apealea (paklítaxel mísellulausn) er gefið í bláæð, benda lyfjahvörfin til þess að lyfjaformið losi paklítaxel strax inn í blóðið. Lyfjahvörf paklítaxels voru rannsökuð hjá 22 sjúklingum með föst æxli eftir 1 klst. innrennsli Apealea (í skömmtunum 90 til 275 mg/m²). Í slembirannsókn með víxlun var að auki borin saman plasmabéttni heildar- og óbundins paklítaxels eftir 1 klst. innrennsli með 260 mg/m² af Apealea við plasmabéttina eftir 1 klst. innrennsli albúmínbundins paklítaxels í sama skammti. Heildarbéttni paklítaxels í plasma var svipuð eftir innrennsli þessara tveggja lyfjaforma. Sýnt var fram á að plasmabéttni óbundins paklítaxels, þ.e. béttni sem táknar lyfjafræðilega virkt paklítaxel í líkamanum, væri lífjafngild (C_{max} og AUC) eftir gjöf á albúmínbundnu paklítaxeli og Apealea. Á grundvelli takmarkaðra gagna jukust C_{max} og AUC með skömmtum eftir 1 klst. innrennsli Apealea í skömmtum á bilinu 150 til 275 mg/m². Ekki var hægt að sýna fram á línuleika skammta þar sem mikill breytileiki kom fram milli einstaklinga.

Dreifing

Paklítaxel dreifist jafnt milli plasma og blóðs eins og lýst er í birtum *in vitro* gögnum. Meðaltal óbundinna hluta paklítaxels (fu) var á bilinu 5,2% til 4,3% á tímabilinu eftir innrennsli Apealea. Þetta var í samræmi við meðaltal óbundinna hluta eftir inndælingu albúmínbundins paklítaxels sem var á bilinu 5,5% til 4,5% á tímabilinu.

Tilkynnt hefur verið um bindingu paklítaxels bæði við albumín og α_1 -sýru glýkóprótein, en önnur bindiprótein eins og lipóprótein geta verið mikilvæg. Ekki hefur verið tilkynnt um virk efni sem hafa getað rutt próteinbundnu paklítaxeli burt og ekki er líklegt að paklítaxel geti rutt öðrum virkum efnum burt vegna lágrar mólþéttni þess í plasma. Samkvæmt birtum heimildum, benda *in vitro* rannsóknir til þess að nærvera cimetidíns, ranitidíns, dexametasóns eða dífenhýdrámins hafi ekki áhrif á próteinbindingu paklítaxels. Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að paklítaxel er hvarfefni fyrir innflæði flutningspróteinanna OATP1B3 og OATP1A2.

Við og eftir innrennsli Apealea hverfur paklítaxel hratt út úr plasmahólfinu með helmingunartíma dreifingar sem er u.þ.b. 0,6 klst. Þannig er dreifingarfasanum í meginatriðum lokið 2 klst. eftir lok innrennslis. Vefjadreifingin er umfangsmikil og dreifingarrúmmálið í lokabrotthvarfsfasanum er u.þ.b. 155 l/m² sem samsvarar u.þ.b. 280 l fyrir meðalsjúkling með líkamsyfirborð sem er 1,8 m². Þannig er aðeins u.þ.b. 1% af paklítaxeli í líkamanum staðsett í plasma meðan á brotthvarfinu stendur.

Umbrot og brotthvarf

Mismunur á lokahelmingunartíma paklítaxels eftir innrennsli Apealea var 5-faldur á milli einstaklinga, 5-23 klukkustundir. Á sama hátt var mismunur á heildarplasmaúthreinsun u.þ.b. 5-faldur, frá 8 til 41 l/klst. Þessi mikla breyting á úthreinsun á milli einstaklinga er talin vera afleiðing af breytileika í lifrarendímvirkni.

Greint hefur verið frá umbroti og brotthvarfi paklítaxels í birtum rannsóknum; paklítaxel hverfur að stærstum hluta brott með umbrotum í lifur og útskilnaði galls. Aðalumbrotsefni paklítaxels er 6 α -hýdroxypaklítaxel. Önnur umbrotsefni eru 3'-*p*-hýdroxypaklítaxel og 6 α ,3'-*p*-díhýdroxypaklítaxel. Myndum þessara umbrotsefna er hvötuð af CYP2C8 og CYP3A4. Engin lyfjafræðilega virk umbrotsefni hafa fundist. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir hafa sýnt að paklítaxel er hvarfefni fyrir útflæðispróteinið P-glýkóprótein. Helsta útskilnaðarleið paklítaxel-afleiddra efna hjá mönnum er með hægðum, þar sem 6 α -hýdroxypaklítaxel er aðalefnið. Lítil hluti skilst út um nýrun, minna en 15% af skammtinum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar með Apealea hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Þýðisrannsókn á lyfjahvörfum með albúmínbundnu paklítaxeli sýndi að hraði brotthvarfs hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (heildargallrauði > 1 til $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) er á eðlilegu bili. Hins vegar voru sjúklingar með miðlungs skerðingu á lifrarstarfsemi (heildargallrauði $> 1,5$ til $\leq 3 \times \text{ULN}$) og verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (heildargallrauði > 3 til $\leq 5 \times \text{ULN}$) með 22% eða 26% lækkun á brotthvarfshraða paklítaxels, talið í sömu röð. Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi hafa sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi, sem eru með heildargallrauða $> 1,5 \times \text{ULN}$, hækkað meðaltal AUC fyrir paklítaxel sem nemur u.þ.b. 20%. Skert lifrarstarfsemi hefur engin áhrif á meðaltal C_{max} fyrir paklítaxel. Upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum með heildargallrauða $> 5 \times \text{ULN}$ eru ekki tiltækar.

Skert nýrnastarfsemi

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar með Apealea hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá skammtaráðleggingar í kafla 4.2). Þar sem útskilnaður um nýru er minniháttar útskilnaðarleidd paklítaxels, er ekki búist við aukinni plasmabéttni hjá þessum sjúklingahópi. Þýðisrannsókn á lyfjahvörfum með albúmínbundnu paklítaxeli leiddi í ljós að sjúklingar með væga og miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 30 til < 90 ml/min.) eru með svipaðan brotthvarfshraða og sjúklingar með eðlilega nýrnastarfsemi. Upplýsingar liggja ekki fyrir um sjúklinga með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.).

Áhrif aldurs, kyns, kynþáttar og líkamsstærðar

Engin greining hefur verið gerð á áhrifum aldurs, kyns eða líkamsstærðar á brotthvarf Apealea. Hins vegar hefur verið greint frá rannsókn á lyfjahvörfum hjá 168 sjúklingum (86 körlum og 82 konum) sem fengu meðferð með uppleystu paklítaxeli. Að meðaltali var brotthvarfshraði paklítaxels 20% hærri hjá körlum en hjá konum. Með tilliti til aldurs benti þýðislíkanið til u.þ.b. 5% lækkunar á brotthvarfi paklítaxels fyrir hverja 10 ára hækkun á aldri samanborið við miðgildisaldurinn 56 ár í rannsókninni. Þetta þýðir 14% lækkun hjá 86 ára gömlum sjúklingi samanborið við 56 ára sjúkling. Ennfremur hefur verið sýnt fram á að brotthvarfshraði paklítaxels eykst með aukinni líkamsstærð. Líkanið bendir til þess að 0,2 m² aukning á líkamsstærð myndi leiða til 9% aukningar á brotthvarfshraða. Afar litlar upplýsingar liggja fyrir um hvort brotthvarf paklítaxels sé mismunandi á milli kynþátta.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Framköllun stökkbreytinga, krabbameinsvaldandi áhrif, skerðing á frjósemi

In vitro rannsóknir sem nota mismunandi frumukerfi hafa sýnt að paklítaxel veldur litningaskemmdum eða litningabrotum (clastogenic) ásamt litningafrávikum, skemmdum á smákjarna og DNA. Litningafrávik hafa einnig komið fram í *in vivo* rannsóknum á músum og öpum. Paklítaxel sýndi enga stökkbreytandi virkni á Ames-prófinu eða CHO/HGPRT genastökkbreytingaprófinu (Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase gene mutation assay). Krabbameinsvaldandi virkni paklítaxels hefur ekki verið rannsökuð. Með hliðsjón af lyfhrifum paklítaxels er þó hugsanlegt að það sé krabbameinsvaldandi og hafi eiturverkanir á erfðaeftni. Paklítaxel í skömmtum undir lækningalegum skammti hjá mönnum tengdist skertri frjósemi og eiturverkunum á fóstur hjá rottum. Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hafa sýnt óafturkræfar eiturverkanir á karlkyns æxlunarfæri.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

N-(all-trans-retínóýl)-L-systeicsýru metýlester natriúmsalt
N-(13-cis-retínóýl)-L-systeicsýru metýlester natriúmsalt
Natriúmhydroxíð (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

3 ár.

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 2 °C til 8 °C í Ringer lausn með laktati eða asetati og í 4 klst. við 2 °C til 8 °C í natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn þegar það er varið gegn ljósi. Frá örverufræðilegum sjónarhóli skal nota lyfið strax, nema aðferðir við opnun og blöndun útiloki hættu á örverumengun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður við notkun á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I með kísilhúðuðum tappa úr bútýlgúmmíi, álinnsigli og smelluloki úr plasti sem inniheldur duft sem jafngildir 60 mg af paklítaxeli.

Pakkningastærð: 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarreglur við giöf lyfsins

Paklítaxel er æxlishefjandi lyf og eins og við á um önnur hugsanlega eitruð efnasambönd, skal gæta varúðar við meðhöndlun Apealea. Mælt er með notkun hanska, hlífðargleraugna og hlífðarfatnaðar. Ef lausnin kemst í snertingu við húð, skal þvo húðina tafarlaust og vandlega með sápu og vatni. Ef hún kemst í snertingu við slímhimnur, skal skola þær vandlega með vatni. Eingöngu starfsmenn sem hafa fengið viðeigandi þjálfun í meðhöndlun frumuskemmandi lyfja mega útbúa og gefa Apealea. Starfsmenn sem eru þungaðir eða með barn á brjósti mega ekki meðhöndla Apealea. Ekki má þynna blandaða lyfið.

Blöndun lyfsins

Apealea er afgreitt sem sæft duft til blöndunar fyrir notkun. Eftir blöndun inniheldur lausnin 1 mg/ml af paklítaxeli, sem samsett er sem nanóagna mísellulausn (micellar nanoparticles). Blandaða innrennslislausnin er tær, grængul lausn.

Verjið gegn beinu og/eða björtu ljósi meðan á undirbúningi stendur. (Blandaða) lyfið þolir aðeins meðhöndlun í skamman tíma án varnar gegn ljósi.

Blandið eingöngu Apealea með því að nota eina af eftirfarandi lausum til blöndunar sem fást á almennum markaði:

- natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn sem hentar til innrennslis;
- Ringer lausn með laktati sem hentar til innrennslis;
- Ringer lausn með asetati sem hentar til innrennslis.

Sýrustig Ringer lausnar með laktati eða asetati þarf að vera á bilinu 5,0 til 7,5 og hæfilegur styrkleiki kalsíums- og magnesíumsjóna kemur fram hér að neðan (tafla 5).

Tafla 5. Hæfilegur styrkleiki kalsíum- og magnesíumsjóna í Ringer lausnum með laktati eða asetati sem henta til blöndunar

Jón	Svið (mmól/l)
Ca ²⁺	1,0-3,5*
Mg ²⁺	0,0-2,5*

* Í lausnum sem innihalda bæði Ca²⁺ og Mg²⁺ skal heildar (samanlagður) styrkur Ca²⁺ og Mg²⁺ vera á bilinu 1,0 til 3,5 mmól/l.

Apealea skal blanda með þeirri lausn sem hentar best af þremur eftirfarandi lausnum til blöndunar og í samræmi við eftirfarandi skref:

- Taktu æskilegan fjölda hettuglasa úr kæli. Duftið á að vera grængult eða gult. Ef um er að ræða mislitun (appelsínugult) skaltu farga hettuglasinu. Til að ná stofuhita skaltu láta hettuglasið standa varið gegn ljósi í u.þ.b. 15 til 20 mínútur, ekki við hærri hita en 25 °C.
- Vegna neikvæðs þrýstings í hettuglasinu, skal jafna þrýstinginn með nál áður en og á meðan lausninni er sprautað til blöndunar. Sprautaðu 60 ml af lausn til blöndunar í hvert hettuglas með sæfðri sprautu. Lausninni á að sprauta í a.m.k. eina mínútu á innri vegg hettuglassins og ekki beint á duftið, þar sem það veldur froðumyndun.
- Þyrlla skal hettuglasinu uppréttu aftur í u.þ.b. 20 sekúndur. Til þess að minnka líkur á froðumyndun skal ekki hrista hettuglasið.
- Hettuglasið skal varið gegn ljósi og látið standa í þrjár til fimm mínútur.
- Þyrlla skal hettuglasinu uppréttu aftur í u.þ.b. 20 sekúndur og hvolfi því síðan varlega fimm sinnum. Ekki hrista það.
- Halda skal áfram að þyrlla hettuglasinu þar til stofninn er fyllilega uppleystur. Að öðrum kosti má setja hettuglasið á hristara og snúa því í allt að 20 mínútur á meðan það er varið gegn ljósi (sporbrautarhrístumynstur, 200-250 rpm). Skref c til f ættu ekki að taka meira en 30 mínútur.
- Lausnin á að vera tær og grængul án sýnilegra agna eða botnfalls. Ef agnir, botnfall, mislitun (appelsínugul) eða ópalbjarmi koma í ljós, skal farga lausninni.
- Sprautaðu nauðsynlegu magni af blönduðu Apealea í tóman, sæfðan etýlen-vínýl asetat (EVA) poka. Gakktu úr skugga um að lausnin sé tær og settu poka til varnar gegn ljósi yfir EVA innrennslispokann.

Sýnt hefur verið fram á samrýmanleika við lyfjagjafarbúnað úr DEHP-lausu PVC (þ.e. pólývínýlklóríði án mykingarefnisins dí-(2-etylhexýl) þalats). Hins vegar hefur ekki verið sýnt fram á samrýmanleika við lyfjagjafarbúnað sem inniheldur DEHP. Nota skal lyfjagjafarbúnað með 15 µm pólýamíð vökvasíu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1292/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. nóvember 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Eyrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU AÐBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svíþjóð

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Pegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Apealea 60 mg innrennslisstofn, lausn
paklítaxel

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með dufti inniheldur 60 mg af paklítaxeli.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 1 mg af paklítaxeli (mísellulausn).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: *N-(all-trans-retínóyl)-L-systeicsýru metýlester natriúmsalt*,
N-(13-cís-retínóyl)-L-systeicsýru metýlester natriúmsalt, natriúmhydroxíð. Frekari upplýsingar má
finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumskemmandi: meðhöndlið með varúð.

Ekki má skipta Apealea út fyrir paklítaxel í öðrum lyfjaformum og styrkleika.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir blöndun: notið strax.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Einnota hettuglas

Fargið í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1292/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

PC
SN
NN

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS

Apealea 60 mg innrennslisstofn, lausn
paklítaxel

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með dufti inniheldur 60 mg af paklítaxeli.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 1 mg af paklítaxeli (mísellulausn).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: *N*-(*all-trans*-retínóyl)-*L*-systeicsýru metýlester natriúmsalt, *N*-(13-*cis*-retínóyl)-*L*-systeicsýru metýlester natriúmsalt, natriúmhydroxíð. Frekari upplýsingar má finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumskemmandi

Ekki má skipta Apealea út fyrir paklítaxel í öðrum lyfjaformum og styrkleika.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Inceptua AB
Bromma, Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1292/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda

Apealea 60 mg innrennslistofn, lausn paklítaxel

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Apealea og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Apealea
3. Hvernig nota á Apealea
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Apealea
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Apealea og við hverju það er notað

Apealea er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið paklítaxel, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast taxön. Paklítaxel hefur áhrif á eða stöðvar vöxt frumna sem skipta sér hratt, eins og æxlisfrumna.

Apealea er notað til **meðferðar** á eftirfarandi **krabbameinum** hjá fullorðnum, í samsettri meðferð með öðru lyfi sem kallast karbóplátín:

- þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum - krabbamein í eggjastokkum, sem er líffærið sem framleiðir eggfrumur konu
- frumkrabbamein í lífhimnu - krabbamein í frumunum sem þekja rýmið á milli kviðveggjarins og innri líffæra
- krabbamein í eggjaleiðurum (tengingin milli eggjastokka og legs)

Það er notað þegar aðrar meðferðir hafa ekki virkað.

2. Áður en þér er gefið Apealea

Ekki má nota Apealea

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir paklítaxeli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með barn á brjósti
- ef fjöldi hvítra blóðkorna sem nefnast dauðkyrningar er undir $1,5 \times 10^9/l$ fyrir upphaf meðferðar

Leitaðu ráða hjá lækni eða hjúkrunarfræðingnum ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofantöldu á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá lækni eða hjúkrunarfræðingnum **áður en þér er gefið Apealea** ef þú hefur:

- skerta lifrar-, nýrna- eða hjartastarfsemi
- Apealea er ekki ráðlagt handa sjúklingum með verulega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

- áður fengið ógleði, uppköst og niðurgang við krabbameinsmeðferð

Hafðu strax samband við lækinn, ef þú finnur fyrir eftirfarandi **meðan á meðferð stendur**:

- hiti, sársauki, kuldahrollur, máttleysi eða önnur merki um sýkingu
- mikil ógleði, uppköst eða niðurgangur
- verulegar aukaverkanir á innrennslisstað
- ofnæmisviðbrögð
- dofi, náladofi, stingir, næmi fyrir snertingu eða vöðvaslappleiki

Þú gætir þurft viðbótarlyf ef þú færð einhver þessara einkenna. Læknirinn gæti viljað bíða með frekari meðferð með Apealea eða minnka skammtinn.

Spurðu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn um hárlos og hvað sé hægt að gera til að forðast það.

Fylgst verður vel með þér meðan á meðferðinni stendur:

- reglulegar blóðprufur til að tryggja að það sé óhætt fyrir þig að halda áfram meðferðinni
- einkenni um ofnæmisviðbrögð meðan á innrennslinu stendur, eins og:
 - roði og bólga á innrennslisstað
 - lágur blóðþrýstingur
 - öndunarerfiðleikar
 - bólga í andliti

Börn og unglingar

Apealea er ekki ráðlagt handa börnum og unglingum yngri en 18 ára, því það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Apealea

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Leitaðu sérstaklega ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum **áður en þér er gefið** Apealea ef þú notar:

- ketókónazól eða önnur lyf við sveppasýkingum
- erýtrómýcín, rífampicín: lyf við bakteríusýkingum
- flúoxetín: lyf við þunglyndi
- gemfibrozíl: lyf til að lækka blóðfitu
- klópídógrell: lyf sem dregur úr líkum á blóðtappa
- címetídín: lyf til að draga úr magasýru
- efavírenz, nevírapín, ritónavír, sakvínavír, indínavír, nelfínavír: lyf við HIV-sýkingu
- karbamazepín, fenýtóín: lyf við flogaveiki og ákveðnum verkjum
- císplatín: lyf við krabbameini

Meðganga og brjóstagjöf

Láttu lækinn vita fyrir upphaf meðferðar um meðgöngu, grun um þungun eða brjóstagjöf.

Apealea er **ekki ætlað til notkunar á meðgöngu**, því að paklítaxel getur valdið alvarlegum fæðingargöllum. Sjúklingar sem geta orðið þungaðir þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Apealea stendur og í sex mánuði eftir það.

Stöðva skal brjóstagjöf meðan á meðferð stendur, vegna þess að paklítaxel berst yfir í brjóstamjólk og getur skaðað barnið.

Akstur og notkun véla

Apealea getur valdið aukaverkunum eins og þreytu eða sundli sem getur dregið úr hæfni til aksturs og notkunar véla. Ekki aka eða nota vélar ef þú hefur þessi einkenni.

Apealea inniheldur natríum

Eftir blöndun inniheldur lyfið allt að u.þ.b. 1,6 g af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum skammti. Þetta jafngildir 80% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fulloröna.

3. Hvernig nota á Apealea

Apealea er gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi með hægu dreypi (innrennsli) í bláað. Þetta mun taka um eina klukkustund. Skammturinn er byggður á líkamsyfirborðinu (reiknaður út frá hæð og þyngd) og niðurstöðum blóðrannsóknna. Venjulegur skammtur er 250 mg/m² líkamsyfirborðs sem gefinn er á þriggja vikna fresti í allt að sex meðferðir.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá **meira en 1 af hverjum 10** einstaklingum):
 - taugaröskun í handleggjum og fótleggjum sem veldur náladofa, dofa eða sviða, sem getur verið viðvarandi lengur en 6 mánuði eftir að notkun paklítaxels er hætt.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum):
 - hiti
 - vöðvaslappleiki, krampar eða kippir
 - ofnæmisviðbrögð eins og öndunarerfiðleikar, yfirlið, þroti í andliti, kláði, hitatilfinning, kuldahrollur, einkum meðan á innrennslinu stendur. Sjaldan getur þetta valdið alvarlegu ofnæmislosti.

Aðrar aukaverkanir og tíðni þeirra eru:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá **meira en 1 af hverjum 10** einstaklingum):

- lítið magn hvítra blóðkorna sem kallast daufkyrningar
- lystarleysi
- niðurgangur, ógleði, uppköst
- hármisssir
- verkur eða óþægindi í liðum eða vöðvum
- þróttleysi, þreyta
- viðbrögð á innrennslisstað eins og verkur, bólga, mislitun, roði, bólga, náladofi, útbrot, blæðing

Algengar (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum):

- lítið magn af hvítum blóðkornum sem kallast hvítkorn og kyrningar
- lítið magn af blóðflögum eða rauðum blóðkornum
- minnkað snertiskyn eða tilfinning
- óeðlileg tilfinning eins og náladofi, sviði, stingir eða dofi í húð eða í munni
- sundl eða svimi
- bragðtruflun
- höfuðverkur
- hraður hjartsláttur
- verkur eða óþægindi fyrir brjósti

- lágur blóðþrýstingur, roðapöt, bláæðabólga, verkur í bláæðum, aukin blóðflæði til tiltekinna hluta líkamans
- öndunarerfiðleikar, nefstífla
- kviðverkir, hægðatregða, vindgangur
- munnþurrkur, bólga í innra byrði munnsins
- húðroði, útbrot, kláði, ofsakláði
- verkur, t.d. í handleggjum, fótum, bringu eða á æxlisstað
- bakverkur, beinverkir
- bólga í ökkulum, fótum, andliti eða fingrum

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum):

- blóðeitrun
- gröftur í líkamsvefjum
- bólga í lungum, influensa, bólga í nef-/hálskirtlum
- frunsur (veirusýking), veirusýkingar í loftvegum
- þvagfærasýking, bólga í þvagblöðru
- húðsýkingar, þ.m.t. sýkingar á innrennslisstað
- truflun á blóðstorknunarkerfi líkamans
- skortur á hvítum og rauðum blóðkornum og blóðflögum
- lítið magn af kalíum, magnesíum eða natríum
- óhóflegt vatnstap (ofþornun)
- ofnæmisviðbrögð við öðrum lyfjum, svo sem penicillíni
- þunglyndi, svefnleysi, kvíði
- flogakast sem varir lengur en í fimm mínútum eða meira en eitt flogakast á innan við fimm mínútum
- dá, mikil syfja og/eða engin viðbrögð
- lítil vöðvaspenna, lömun í andliti
- eiturverkanir á taugakerfi
- vitsmunaleg röskun (erfiðleikar við að hugsa eða vinna úr hugsunum, erfiðleikar við að muna)
- heilaskemmdir, óeðlileg vökvæðing í heila
- heilablóðfall
- þokusýn, óþægindi eða erting í augum, rök augu
- heyrnarleysi, röskun í innra eyra, suð fyrir eyrum
- röskun í æðum, eins og:
 - myndun blóðtappa
 - æðabólga
 - uppsöfnun vams í vefjum vegna stíflu í sogæð
 - hitakóf
 - blæðing
- hjartastopp, hjartabilun
- bláleitar varir eða húð
- hjartsláttartruflanir sem valda óreglulegri hraðri virkni í efri hjartahólfum
- hjartsláttur sem finnst (hjartsláttarónót), hægur hjartsláttur
- blóðrásarbilun
- hár blóðþrýstingur, blóðþrýstingsbreytingar, fölví
- lungabilun, þrengingar í öndunarvegi
- alvarlegur súrefnisskortur sem stafar af óeðlilegri öndun
- erfiðleikar við að framleiða raddhljóð
- blóðnasir, ofnæmisbólga í nefinu, nefrennsli
- hósti
- verkir eða óþægindi í munni og hálsi, raskanir í hálsi, blæðandi gómar
- bólga í innra byrði magans, óþægindi eða uppþemba í kvið, verkir í neðri hluta kviðar
- meltingartruflanir, röskun á hægðalosun, mjög harðar hægðir, blóðugar hægðir
- bólga eða röskun í lifur, hækkað lifrarendur í blóðinu

- sársaukafull, veruleg bólga í djúpum húðlögum, einkum í andliti
- litabreytingar í húð, litarefnisröskun
- bólga í húð með blöðrum
- aukin svitamyndun, kaldur sviti
- þurr húð, naglaröskun
- blæðing í lið
- þyngslatilfinning í fótunum
- fjöllíffærabilun sem getur leitt til dauða
- bólga í vefjum vegna of mikils vökva
- kviðslit
- hitatilfinning
- lágur líkamshiti
- blæðing frá leggöngum
- óeðlilega mikið magn efnasambanda sem innihalda köfnunarefni í blóðinu

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- roði og þroti í lófum eða iljum sem geta valdið húðflögnun

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Apealea

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkingu hettuglassins og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Órofið hettuglas: Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Mælt er með því að nota Apealea tafarlaust **þegar það hefur verið opnað**.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Apealea inniheldur

- Virka innihaldsefnið er paklítaxel. Eitt hettuglas inniheldur 60 mg af paklítaxeli. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 1 mg af paklítaxeli (mísellulausn).
 - Önnur innihaldsefni eru:
 - *N*-(*all-trans*-retínóýl)-L-systeicsýru metýlester natríumsalt
 - *N*-(13-*cis*-retínóýl)-L-systeicsýru metýlester natríumsalt
 - natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
- Sjá kafla 2 „Apealea inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Apealea og pakkningastærðir

Apealea er fáanlegt sem grængult eða gult duft í hettuglas úr gleri með gúmmítappa og álinnsigli.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas með dufti sem samsvarar 60 mg af paklítaxeli.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Varúðarreglur við gjöf lyfsins

Paklítaxel er æxlishefjandi lyf og eins og við á um önnur hugsanlega eitruð efnasambönd, skal gæta varúðar við meðhöndlun Apealea. Mælt er með notkun hanska, hlífðarglæra og hlífðarfatnaðar. Ef lausnin kemst í snertingu við húð, skal þvo húðina tafarlaust og vandlega með sápu og vatni. Ef hún kemst í snertingu við slímhimnur, skal skola þær vandlega með vatni. Eingöngu starfsmenn sem hafa fengið viðeigandi þjálfun í meðhöndlun frumuskemmandi lyfja mega útbúa og gefa Apealea. Starfsmenn sem eru þungaðir eða með barn á brjósti mega ekki meðhöndla Apealea. Ekki má þynna blandaða lyfið.

Blöndun lyfsins

Apealea er afgreitt sem sæft duft til blöndunar fyrir notkun. Eftir blöndun inniheldur lausnin 1 mg/ml af paklítaxeli, sem samsett er sem nanoagna mísellulausn (micellar nanoparticles). Blandaða innrennslislausnin er tær, grængul lausn.

Verjið gegn beinu og/eða björtu ljósi meðan á undirbúningi stendur. (Blandaða) lyfið þolir aðeins meðhöndlun í skamman tíma án varnar gegn ljósi.

Blandið eingöngu Apealea með því að nota eina af eftirfarandi lausum til blöndunar sem fást á almennum markaði:

- natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn sem hentar til innrennslis;
- Ringer lausn með laktati sem hentar til innrennslis;
- Ringer lausn með asetati sem hentar til innrennslis.

Sýrustig Ringer lausnar með laktati eða asetati þarf að vera á bilinu 5,0 til 7,5 og hæfilegur styrkleiki kalsíums- og magnesíumsjóna kemur fram hér að neðan (tafla 1).

Tafla 1. Hæfilegur styrkleiki kalsíum- og magnesíumsjóna í Ringer lausnum með laktati eða asetati sem henta til blöndunar

Jón	Svið (mmól/l)
Ca ²⁺	1,0-3,5*
Mg ²⁺	0,0-2,5*

* Í lausnum sem innihalda bæði Ca²⁺ og Mg²⁺ skal heildar (samanlagður) styrkur Ca²⁺ og Mg²⁺ vera á bilinu 1,0 til 3,5 mmól/l.

Apealea skal blanda með þeirri lausn sem hentar best af þremur eftirfarandi lausnum til blöndunar lausnar og í samræmi við eftirfarandi skref:

1. Taktu æskilegan fjölda hettuglasa úr kæli. Duftið á að vera grængult eða gult. Ef um er að ræða mislitun (appelsínugult) skaltu farga hettuglasinu. Til að ná stofuhita skaltu láta hettuglasið standa varið gegn ljósi í u.þ.b. 15 til 20 mínútur, ekki við hærri hita en 25 °C.
2. Vegna neikvæðs þrýstings í hettuglasinu, skal jafna þrýstinginn með nál áður en og meðan lausninni er sprautað til blöndunar. Sprautaðu 60 ml af lausn til blöndunar í hvert hettuglas með sæfðri sprautu. Lausninni á að sprauta í a.m.k. eina mínútu á innri vegg hettuglassins og ekki beint á duftið, þar sem það veldur froðumyndun.
3. Þyrlla skal hettuglasinu upprétu aftur í u.þ.b. 20 sekúndur. Til þess að minnka líkur á froðumyndun skal ekki hrista hettuglasið.
4. Hettuglasið skal varið gegn ljósi og látið standa í þrjár til fimm mínútur.
5. Þyrlla skal hettuglasinu upprétu aftur í u.þ.b. 20 sekúndur og hvolfu því síðan varlega fimm sinnum. Ekki hrista það.
6. Halda skal áfram að þyrlla hettuglasinu þar til stofninn er fyllilega uppleystur. Að öðrum kosti má setja hettuglasið á hristara og snúa því í allt að 20 mínútur á meðan það er varið gegn ljósi (sporbrautarhristimynstur, 200-250 rpm). Skref 3 til 6 ættu ekki að taka meira en 30 mínútur.
7. Lausnin á að vera tær og grængul án sýnilegra agna eða botnfalls. Ef agnir, botnfall, mislitun (appelsínugul) eða óþalbjarmi koma í ljós, skal farga lausninni.
8. Sprautaðu nauðsynlegu magni af blönduðu Apealea í tóman, sæfðan etýlen-vínýl asetat (EVA) poka. Gakktu úr skugga um að lausnin sé tær og settu poka til varnar gegn ljósi yfir EVA innrennslispokann.

Geymsluþol eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 2 °C til 8 °C í Ringer lausn með laktati eða asetati og í 4 klst. við 2 °C til 8 °C í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn þegar það er varið gegn ljósi. Frá örverufræðilegum sjónarhóli skal nota lyfið strax, nema aðferðir við opnun og blöndun útiloki hættu á örverumengun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður við notkun á ábyrgð notandans.

Gjöf í bláæð

Sýnt hefur verið fram á samrýmanleika við lyfjagjafarbúnað úr DEHP-lausu PVC (þ.e. pólývínýlklóríði án mýkingarefnisins di-(2-etýlhexýl) þalats). Hins vegar hefur ekki verið sýnt fram á samrýmanleika við lyfjagjafarbúnað sem inniheldur DEHP. Nota skal lyfjagjafarbúnað með 15 µm pólýamíð vökvásu. Mikilvægt er að skola innrennslissettið og legginn/nálina fyrir og eftir gjöf með blöndunarlausninni til að koma í veg fyrir að lyfið sé gefið í nærliggjandi vef fyrir slysni og til að tryggja að allur skammturinn sé gefinn.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.