

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apealea 60 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 60 mg paklitaksel.

Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 1 mg paklitaksel (miceller).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Ett hetteglass inneholder 3,77 mg (0,164 mmol) natrium. Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning opptil cirka 3,60 mg (0,157 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Grønnlig-gult til gult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Apealea i kombinasjon med karboplatin er indisert til behandling av voksne pasienter med første tilbakefall av platinasensitiv epitelial eggstokkreft, primær bukhinnekreft og egglederkreft (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Apealea skal kun administreres under overoppsyn av en kvalifisert onkolog, ved enheter som er spesialisert i administrasjon av cytotoksiske stoffer. Det skal ikke byttes ut med andre paklitakselformuleringer.

Dosering

Anbefalt dosering av Apealea er 250 mg/m² kroppsoverflate (BSA) gitt som en intravenøs infusjon over 1 time etterfulgt av karboplatin hver tredje uke i seks sykluser. Den anbefalte dosen med karboplatin er AUC = 5–6 mg/ml×min.

Dosejusteringer og -utsettelse under behandling

Hos pasienter som opplever nøytropeni (antall nøytrofile leukocytter < 1,5 × 10⁹/l), febril nøytropeni eller trombocytopeni (antall blodplater < 100 × 10⁹/l) under behandlingen, skal neste behandlingssyklus utsettes til antallet nøytrofile leukocytter gjenopprettes til ≥ 1,5 × 10⁹/l og antallet blodplater gjenopprettes til ≥ 100 × 10⁹/l. For Apealea bør en dosereduksjon på 50 mg/m² i første omgang og deretter ytterligere 25 mg/m² vurderes for påfølgende kurer (se tabell 1).

Ved febril nøytropeni eller lavt antall blodplater (< 75 × 10⁹/l), bør dosen med karboplatin reduseres med 1 AUC-enhet i behandlingssyklusene etter at bedring er oppnådd. Forskrivende lege finner også informasjon om riktig bruk av karboplatin i preparatomtalen for karboplatin.

Dosereduksjoner og/eller -utsettelse bør vurderes som et resultat av enhver klinisk signifikant bivirkning, som fremstilt i tabell 1.

Tabell 1. Behandlingsforsinkelse og dosenivåreduksjoner ved bivirkninger

Observasjon ^a	Utsettelse av neste Apealea/karboplatin-syklus	Apealea-dose for påfølgende kurer (mg/m ²) ^b
Hematologisk toksisitet^b		
antall nøytrofile leukocytter < $1,5 \times 10^9/l$ eller antall blodplater < $100 \times 10^9/l$ eller febril nøytropeni	Utsett behandlingen til bedring oppnås	Standarddose: 250 <u>Mulige dosereduksjoner:</u> Første dosenivåreduksjon: 200 Andre dosenivåreduksjon: 175
Nevrologiske sykdommer		
perifer sensorisk nevropati av grad ≥ 2 eller motorisk nevropati av grad ≥ 2	Utsett behandling til bedring til < grad 2 oppnås	<u>Dosereduksjon:</u> Første dosenivåreduksjon: 200 <u>Mulig dosereduksjon:</u> Andre dosenivåreduksjon: 175
Alle andre bivirkninger		
Enhver toksisitet av grad 4	Seponer behandling	
Enhver toksisitet av grad 3, med unntak av kvalme, oppkast og diaré	Utsett behandling til symptombedring til $\leq$ grad 1 oppnås	<u>Mulige dosereduksjoner:</u> Første dosenivåreduksjon: 200 Andre dosenivåreduksjon: 175

^a Bivirkningens grad er definert i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

^b Dosen med karboplatin bør reduseres med 1 AUC-enhet i behandlingssyklusene etter forekomst av febril nøytropeni eller lavt antall blodplater ($< 75 \times 10^9/l$).

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > 1 til $\leq 1,5 \times$ ULN og aspartataminotransferase [ASAT] $\leq 10 \times$ ULN) kan behandles med samme doser som pasienter med normal leverfunksjon.

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin $> 1,5$ til $\leq 5 \times$ ULN og ASAT $\leq 10 \times$ ULN) anbefales 20 % dosereduksjon. Den reduserte dosen kan økes til samme dose som brukes til pasienter med normal leverfunksjon, dersom pasienten tåler behandlingen i minst to sykluser (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det foreligger det ikke tilstrekkelige data til å gi doseanbefalinger hos pasienter med totalbilirubin $> 5 \times$ ULN eller ASAT $> 10 \times$ ULN (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) på henholdsvis 89–60 ml/min eller 59–30 ml/min) kan behandles med Apealea uten dosejustering. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min) skal ikke behandles med paklitaxel (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen ytterligere dosereduksjoner, utover de som gjelder for alle pasienter, anbefales for pasienter som er 65 år eller eldre.

Av de 391 pasientene med eggstokkreft i den randomiserte studien som fikk Apealea i kombinasjon med karboplatin, var 13 % mellom 65 og 74 år. Hos dette begrensede antallet pasienter ble anoreksi, fatigue, myalgi, artralgi, perifer sensorisk nevropati og diaré observert hyppigere enn hos pasienter under 65 år. Det foreligger begrensede data om bruk hos pasienter ≥ 75 år (2 % av pasientene i studien).

Ikke-kaukasiske pasienter

Det foreligger begrensede data om Apealea hos ikke-kaukasiske pasienter. For tiden tilgjengelige data er ikke tilstrekkelig til å anbefale ytterligere dosejusteringer (se pkt. 4.4). Følg anbefalingene for dosereduksjon i tabell 1 hvis nevropati observeres.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke paklitaksel i den pediatriske populasjonen for indikasjonene epitelial eggstokkreft, primær bukhinnekreft og egglederkreft. Sikkerhet og effekt av Apealea hos barn og ungdom i alderen 0–17 år har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Apealea er til intravenøs bruk.

Etter rekonstituering av pulveret er infusjonsoppløsningen en gjennomsliktig, grønnlig-gul oppløsning. Oppløsningen skal administreres ved intravenøs infusjon over cirka én time (120–140 dråper/min). Et administrasjonssett med et 15 mikrom væskefilter av polyamid skal brukes. Det er viktig å skylle infusjonssettet og kateteret/kanylen før og etter administrering, ved bruk av rekonstitusjonsoppløsningen, for å unngå utilsiktet administrering til omkringliggende vev og sikre administrering av den fullstendige dosen.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

Amming (se pkt. 4.6).

Antall nøytrofile leukocytter ved baseline $< 1,5 \times 10^9/l$.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologi

Paklitaksel forårsaker myelosuppresjon (primært nøytropeni). Nøytropeni er en doseavhengig og dosebegrensende bivirkning. Derfor må det foretas hyppige fullstendige blodcelletellinger under behandling med Apealea. I den pivotale studien fikk om lag en tredel av pasientene granulocytstimulerende faktor (GCSF) for å behandle nøytropeni, og legene bør vurdere om individuelle pasienter kan ha nytte av GCSF. Pasienter skal ikke behandles med påfølgende sykluser før antallet nøytrofile leukocytter gjenopprettes til $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og antallet blodplater gjenopprettes til $\geq 100 \times 10^9/l$. Pasienter med lavt antall nøytrofile leukocytter må gjøres oppmerksom på den økte risikoen for infeksjoner. Det er en økt risiko for myelosuppresjon på grunn av bruk sammen med karboplatin. Ved myelosuppresjon skal doseringsanbefalinger for Apealea og karboplatin følges (se pkt. 4.2).

Nevropati

Perifer sensorisk nevropati og perifer nevropati er svært vanlige bivirkninger. Ved sensorisk eller motorisk nevropati av grad ≥ 2 (i henhold til CTCAE) skal behandlingen utsettes inntil bedring til grad < 2 oppnås, etterfulgt av en dosereduksjon for alle påfølgende kurer (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon med hensyn til Apealea, men disse kan ha økt risiko for toksisitet, spesielt som følge av myelosuppresjon. Administrering til pasienter med nedsatt leverfunksjon definert som totalbilirubin > 1 til $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ og aspartataminotransferase [ASAT] $\leq 10 \times \text{ULN}$ (se pkt. 4.2) skal derfor skje med forsiktighet, og pasientene må overvåkes nøye med hensyn til ytterligere nedsatt leverfunksjon og myelosuppresjon. Pasienter med totalbilirubin $> 5 \times \text{ULN}$ eller ASAT $> 10 \times \text{ULN}$ skal ikke behandles med paklitaksel.

Gastrointestinale symptomer

Gastrointestinale bivirkninger er svært vanlig. Hvis pasienter opplever kvalme, oppkast og diaré etter administrering av Apealea, kan de behandles med antiemetika og/eller antidiarroika. Premedisinering kan vurderes hos pasienter som tidligere har hatt gastrointestinale symptomer i forbindelse med behandling med cytotoksiske legemidler.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Lokale reaksjoner på infusjonsstedet er svært vanlig under Apealea-infusjoner. Reaksjoner som har blitt observert på infusjonsstedet er smerter, flebitt, misfarging, rødhet, ødem og utslett. Disse reaksjonene er vanligst ved første infusjon og kan forbedres ved å redusere infusjonshastigheten. For pasienter som opplever sterke smerter eller andre reaksjoner på infusjonen av Apealea, anbefales det å vurdere sentralt venekateter. Vær forsiktig for å unngå utilsiktet administrering til omkringliggende vev under intravenøs administrering. Ved eventuelle tegn på ekstravasal injeksjon må det iverksettes umiddelbare tiltak: avbryt infusjonen, aspirer væske fra kateteret/kanylen før nålen trekkes ut, infunder det berørte området med sterilt saltvann eller Ringers løsning med laktat eller acetat, og overvåk området nøye. For å unngå utilsiktet administrering til omkringliggende vev og sikre intravenøs tilførsel av hele dosen, må infusjonssettet og kateteret/kanylen skylles både før og etter administrering.

Overfølsomhet

De fleste overfølsomhetsreaksjoner knyttet til Apealea er milde til moderate og opptrer hovedsakelig som reaksjoner på hud og subkutant vev, generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet, men alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, har blitt rapportert. Ved mindre alvorlige symptomer som rødme eller hudreaksjoner, er det ikke nødvendig å avbryte behandlingen. Moderate tilfeller kan kreve premedisinering med kortikosteroider, antihistaminer og/eller H_2 -antagonister for påfølgende behandlingssykluser. Ved alvorlige reaksjoner, for eksempel hypotensjon som krever behandling, dyspné som krever bronkodilatatorer, angioødem eller generalisert urtikaria, er det nødvendig med umiddelbar seponering av paklitaksel og oppstart av symptomatisk behandling. Pasienter som opplever alvorlige reaksjoner, skal ikke utsettes for paklitaksel på nytt. Pasientene skal observeres nøye under behandlingen, spesielt pasienter som tidligere har hatt overfølsomhetsreaksjoner forbundet med en taksanformulering.

Reell forekomst, alvorlighetsgrad og tid til inntreden når det gjelder overfølsomhetsreaksjoner knyttet til Apealea, kunne ikke fastslås under kliniske studier ettersom behandlingen gis i kombinasjon med karboplatin. Forsinkede reaksjoner på paklitaksel som forekommer under eller etter infusjon av karboplatin, kan ikke utelukkes.

Alopesi

Alopesi er en svært vanlig bivirkning, som opptrer tidlig i behandlingen. Denne bivirkningen kan ha en betydelig innvirkning på selvbylde og livskvalitet, og pasientene må informeres om sannsynligheten for denne bivirkningen og hvilke forebyggende tiltak som er tilgjengelige, for eksempel bruk av kjølehet. I studier med Apealea rapporterte 45 % av pasientene om alopesi under behandlingen.

Kardiotoksisitet

Hjertesvikt har blitt observert hos enkelte pasienter som får Apealea. I noen av tilfellene hadde pasientene tidligere blitt eksponert for kardiotoksiske legemidler, for eksempel doksorubicin, eller de hadde en underliggende hjertesykdom. Disse pasientene må overvåkes nøye av leger med tanke på hjertehendelser.

Pasienter over 65 år

Det var ingen markert forskjell på total tolerabilitet hos pasienter i aldersgruppen 65–74 år og yngre pasienter. Det foreligger begrensede data om bruk hos pasienter ≥ 75 år. I lys av dette og av potensialet for skrøpelig og komorbiditeter, skal eldre pasienter overvåkes nøye.

Rase

Det foreligger begrensede data på bruk av Apealea hos ikke-kaukasiske pasienter. Studier av brystkreftpasienter med behandlingsregimer som omfatter paklitaksel, viser imidlertid en mulig økt risiko for nevropati hos ikke-kaukasiske pasienter (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Når dette legemidlet er rekonstituert, inneholder det opptil cirka 1,6 g natrium per dose (0,9 g/m² BSA, 3,6 mg per ml). Dette tilsvarer 80 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen studier har blitt utført for å evaluere legemiddel-legemiddel-interaksjonen mellom Apealea og andre legemidler.

Metabolismen av paklitaksel katalyseres, delvis, av cytokrom P450-isoenzymene CYP2C8 og CYP3A4 (se pkt. 5.2). Det må derfor utvises forsiktighet ved administrering av paklitaksel samtidig med legemidler som er kjent for å hemme enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. ketokonazol og andre soppmidler av imidazoltypen, erytromycin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidoget, cimetidin, ritonavir, sakinavir, indinavir og nelfinavir), fordi toksisitet av paklitaksel kan øke som følge av høyere eksponering av paklitaksel. Administrering av paklitaksel samtidig med legemidler som er kjent for å indukere enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin), anbefales ikke fordi effekten kan bli svekket på grunn av lavere eksponering av paklitaksel.

Apealea inneholder en blanding av to retinsyrederivater som hjelpestoffer. *In vitro*-studier med humane mikrosomer har vist at disse derivatene har hemmende virkning på CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og i mindre grad på CYP2D6. I fravær av *in vivo*-studier som tar for seg hemming av CYP2B6 og CYP2C9, skal det utvises forsiktighet ved samtidig bruk av Apealea og stoffer som metaboliseres primært via disse CYP-enzymene.

Apealea er indisert til bruk i kombinasjon med karboplatin (se pkt. 4.1). Apealea skal administreres først, og deretter karboplatin. Basert på litteraturdata forventes det ingen klinisk relevant farmakokinetisk interaksjon mellom paklitaksel og karboplatin.

Klinisk relevant farmakokinetisk interaksjon har blitt observert mellom paklitaksel og cisplatin. Når paklitaksel blir gitt før cisplatin, samsvarer sikkerhetsprofilen for væskebasert paklitaksel med sikkerhetsprofilen ved bruk som monoterapi. Når væskebasert paklitaksel ble gitt etter cisplatin, hadde pasientene større grad av myelosuppresjon og cirka 20 % reduksjon i paklitakselclearance. En lignende effekt kan forventes for Apealea (paklitaksel i miceller). Pasienter som behandles med paklitaksel og cisplatin, kan ha økt risiko for nyresvikt sammenlignet med pasienter som behandles med cisplatin alene ved gynekologisk kreft.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i seks måneder etterpå.

Graviditet

Det foreligger svært begrensede data på bruk av paklitaksel hos gravide kvinner. Det mistenkes at paklitaksel kan forårsake alvorlige fødselsdefekter ved administrering under graviditet. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Paklitaksel skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden krever denne behandlingen.

Amming

Paklitaksel utskilles i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger hos barn som ammes, er Apealea kontraindisert ved amming. Amming må avbrytes så lenge behandlingen varer.

Fertilitet

Redusert fertilitet har blitt påvist i studier på dyr som behandles med paklitaksel (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Apealea har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Apealea kan gi bivirkninger som fatigue (svært vanlig) og svimmelhet (vanlig) som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene skal rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever tretthet eller svimmelhet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste klinisk signifikante bivirkningene forbundet med Apealea er nøytropeni, gastrointestinale sykdommer, perifer nevropati, artralgi/myalgi og reaksjoner på infusjonsstedet. Cirka 86 % av pasientene hadde bivirkninger.

Liste over bivirkninger i tabellform

Frekvensen av bivirkningene som er oppført i tabell 2, er definert ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene oppført i henhold til avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 viser bivirkninger forbundet med administrasjon av Apealea i kombinasjon med karboplatin som ble observert i en klinisk studie (N = 391) og bivirkninger fra erfaringene etter markedsføring. De siste kan tilskrives paklitaksel uavhengig av behandlingsregime.

Tabell 2. Liste over bivirkninger

Organklassesytem	Frekvens	Foretrukket term
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Sepsis, absess, pneumoni, influensa, virusinfeksjon i luftveiene, herpes simplex, cellulitt på infusjonsstedet, tonsillitt, urinveisinfeksjon, hudinfeksjon, cystitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	<i>Mindre vanlige:</i>	Metastatiske smerter
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Svært vanlige:</i> <i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Nøytropeni ^a Febril nøytropeni ^a , leukopeni ^a , trombocytopeni ^a , granulocytopeni, anemi ^a Disseminert intravaskulær koagulasjon ^a , pancytopeni, hematotoksisitet, koagulopati
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Overfølsomhet Anafylaktisk sjokk, overfølsomhet overfor legemiddel
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Anoreksi Hyponatremi, hypokalemi, hypomagnesemi, dehydrering, nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	<i>Mindre vanlige:</i>	Depresjon, insomni, angst
Nevrologiske sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> <i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Perifer sensorisk nevropati ^{a,b} , perifer nevropati ^{a,b} Hypoestesi, svimmelhet, parestesi, perifer motorisk nevropati, dysgeusi, hodepine Status epilepticus, koma, cerebrovaskulær hendelse, perifer sensorimotorisk nevropati, letargi, hypotoni, nevrotoksisitet, polynevropati, polynevropati ved ondartet sykdom, brennende følelse, somnolens, kognitiv forstyrrelse, facialisparese, encefalopati, hydrocefalus
Øyesykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Uklart syn, irriterte øyne, okulært ubehag, økt lakrimasjon
Sykdommer i øre og labyrint	<i>Mindre vanlige:</i>	Vertigo, hørselstap, forstyrrelser i det indre øret, tinnitus
Hjertesykdommer	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Angina pectoris, takykardi Hjertestans, kronisk hjertesvikt, cyanose, atrieflimmer, sinustakykardi, palpitasjoner, sinusbradykardi

Organklasser	Frekvens	Foretrukket term
Karsykdommer	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Hypotensjon, rødme, flebitt, venesmerter, hyperemi Sirkulasjonssvikt, venetrombose, vaskulitt, trombose, hypertensjon, dyp venetrombose, lymfødem, superfisiell flebitt, tromboflebitt, blodtrykkssvingninger, blødning, angiopati, hetetokter, pallor
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Dyspné, tett nese Respirasjonssvikt, epistakse, hoste, rhinoré, orofaryngeal smerte, faryngeal sykdom, asfyksi, bronkospasme, dysfoni, allergisk rhinitt, allergisk hoste, orofaryngealt ubehag
Gastrointestinale sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> <i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Diaré ^a , kvalme ^a , oppkast ^a Magesmerter, obstipasjon, magesmerter øvre del, flatulens, tørr munn, stomatitt Magedistensjon, gastritt, ubehag i magen, magesmerter nedre del, dyspepsi, fekalom, forstyrrelser i tarmfunksjonen, gingival blødning, hematochezi, oral parestesi
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Mindre vanlige:</i>	Hepatitt, leversykdom
Hud- og underhudssykdommer	<i>Svært vanlige:</i> <i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Alopesi ^a Erytem, utslett, pruritus, urtikaria Angioødem, generalisert utslett, misfarget hud, hyperhidrose, papuløst utslett, dermatitis bullosa, ansiktshevelser, pigmentforstyrrelser, tørr hud, kaldsvette, livedo reticularis, neglesykdom, allergisk pruritus, hudsykdom
	<i>Ikke kjent:</i>	Palmoplantar erytrodysestesisyndrom ^c
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Svært vanlige:</i> <i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Artralgi ^a , myalgi ^a Ryggsmerter, beinsmerter, muskel- og skjelettsmerter, muskelsvakhet, smerter i ekstremitet Hemartrose, muskel- og skjelettubehag, tyngdefølelse
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Mindre vanlige:</i>	Azotemi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Mindre vanlige:</i>	Vaginal blødning, bekkenmerter, brystmerter

Organklasser	Frekvens	Foretrukket term
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Svært vanlige:</i> <i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Asteni ^a , fatigue ^a , reaksjon på infusjonsstedet ^{a,d} Perifert ødem, smerter, pyreksi, ubehag i brystet, hypertermi, ansiktsødem Død, multiorgansvikt, ødem, smerter på administrasjonsstedet, blødning på kateterstedet, ødem på kateterstedet, lokal hevelse, generalisert ødem, hernie, brystmerter, influensalignende sykdom, lokalisert ødem, hypotermi, frysninger, varmekølelse
Undersøkelser	<i>Mindre vanlige:</i>	Økt alaninaminotransferase

^a Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

^b Kan vedvare utover 6 måneder etter seponering med paklitaksel.^c

^c Rapportert etter markedsføring av paklitaksel.

^d Inkluderer følgende foretrukne termer: smerter på infusjonsstedet, flebitt på infusjonsstedet, reaksjon på infusjonsstedet, misfarging på infusjonsstedet, erytem på infusjonsstedet, ekstrasvasjon på infusjonsstedet, inflammasjon på infusjonsstedet, ødem på infusjonsstedet, parestesi på infusjonsstedet, irritasjon på infusjonsstedet og utslett på infusjonsstedet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I den pivotale kliniske studien ble pasienter enten behandlet med Apealea (paklitaksel i miceller) i doser på 250 mg/m² i kombinasjon med karboplatin eller med væskebasert paklitaksel i doser på 175 mg/m² i kombinasjon med karboplatin (N = 391 i hver arm). Det var generelt høyere frekvens av alvorlige bivirkninger med paklitaksel i miceller (41 %) enn med væskebasert paklitaksel (27 %). I begge gruppene var de fleste alvorlige bivirkninger hematologiske toksisiteter. Det var ingen forskjell på ECOG-skalaen (Eastern Cooperative Oncology Group) med hensyn til funksjon mellom de to gruppene på noe tidspunkt under eller etter behandlingen (hovedsakelig score 0 eller 1).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Nesten alle pasientene som ble behandlet med Apealea hadde en viss grad av nøytropeni. 79 % av pasientene hadde grad 3 eller 4. Nøytropeni som en alvorlig bivirkning forekom hos 29 % av pasientene, og febril nøytropeni forekom hos 3 % av pasientene. Nøytropeni forbedret seg til $\geq 1,5 \times 10^9/l$ før neste behandlingskur. Nesten alle pasientene fikk anemi, redusert antall blodplater og redusert antall hvite blodceller av enhver grad i løpet av behandlingsperioden (henholdsvis 98 %, 93 % og 98 %). Anemi som alvorlig bivirkning oppstod hos 5 % av pasientene, trombocytopeni og leukopeni hos henholdsvis 3 % og 6 %.

Sammenlignet med pasientene som fikk væskebasert paklitaksel, var det flere pasienter i gruppen som fikk paklitaksel i miceller som fikk hematologiske toksisiteter av grad 3 og 4. Henholdsvis oppstod nøytropeni hos 79 % og 66 %, leukopeni hos 53 % og 34 %, trombocytopeni hos 18 % og 10 % og anemi hos 24 % og 14 % av pasientene i behandlingsarmene som enten mottar paklitaksel i miceller eller væskebasert paklitaksel.

Det har blitt rapportert disseminert intravaskulær koagulasjon (DIK), ofte i forbindelse med sepsis eller multiorgansvikt.

Gastrointestinale sykdommer

Kvalme (38 %), oppkast (22 %) og diaré (15 %) var blant de hyppigst rapporterte bivirkningene i studien.

Nevrologiske sykdommer

Perifere nevropatier (inkludert de foretrukne termene perifer nevropati, perifer motorisk nevropati, perifer sensorimotorisk nevropati, perifer sensorisk nevropati, polyneuropati og polyneuropati ved ondartet sykdom) ble rapportert hos 29 % av pasientene, og disse var stort sett (98 %) milde til moderate (CTCAE-grad ≤ 2). Gjennomsnittlig tid til inntreden var 53 dager fra den første dosen. Perifer sensorisk nevropati representerte den vanligste reaksjonen og ble rapportert hos 16 % av pasientene. Andre tilknyttede reaksjoner ble rapportert hos 10 % av pasientene, og disse var stort sett (98 %) milde til moderate (CTCAE-grad ≤ 2). Parestesi og hypoestesi var de vanligste. 46 % av de perifere nevropatiene og de fleste (78 %) av de tilknyttede reaksjonene forsvant i løpet av den pivotale studien. Doseavhengigheten av frekvens og alvorlighetsgrad av nevrotoksisitet ble ikke studert for Apealea, men er blitt observert for andre paklitakselformuleringer i andre indikasjoner. Videre er det vist at perifere nevropatier kan vedvare utover 6 måneder etter seponering med paklitaksel.

Overfølsomhetsreaksjoner

De fleste overfølsomhetsreaksjoner forbundet med Apealea var milde til moderate (se pkt. 4.4). Hyppigheten av paklitaksel-relaterte overfølsomhetsreaksjoner var like i begge gruppene (5 % av pasientene som fikk paklitaksel i miceller, og 7 % av pasientene som fikk væskebasert paklitaksel), men en hyppigere forekomst av karboplatin-relaterte overfølsomhetsreaksjoner ble observert i gruppen som fikk paklitaksel i miceller (12 % mot 7 %). På grunn av den kombinerte behandlingen er det ikke mulig å fastslå om dette er på grunn av Apealea eller andre faktorer, og forsinkede reaksjoner forbundet med paklitaksel kan ikke utelukkes.

Hud- og underhudssykdommer

Alopesi ble observert hos 45 % av pasientene, med plutselig inntreden. Det forventes betydelig håravfall på ≥ 50 % for de fleste pasienter som opplever alopesi.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Artralgi forekom hos 19 % av pasientene og myalgi hos 10 %.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Asteni og fatigue var svært vanlig og forekom hos henholdsvis 23 % og 11 % av pasientene. Infusjonsstedsreaksjoner, for eksempel smerter, flebitt og erytem, ble sett hos 12 % av pasientene (se pkt. 4.4).

Det var flere rapporter om smerte på infusjonsstedet i gruppen som fikk paklitaksel i miceller sammenlignet med gruppen som ble behandlet med væskebasert paklitaksel (henholdsvis 8 % og 1 %).

Ytterligere erfaringer fra kliniske studier

Apealea har blitt gitt som monoterapi til totalt 132 pasienter ved doser som varierer fra 90 mg/m² i løpet av tre uker til ukentlige doser på 250 mg/m² for forskjellige indikasjoner. Basert på kombinerte data fra monoterapi studier forekom følgende svært vanlige bivirkninger og bivirkninger av spesiell interesse: nøytropeni (45 %), fatigue (37 %), leukopeni (33 %), alopesi (30 %), kvalme (27 %), infusjonsstedsreaksjon^a (23 %), perifer sensorisk nevropati (20 %), diaré (17 %), asteni (15 %), pyreksi (12 %), obstipasjon (12 %), artralgi (12 %), parestesi (11 %), smerter (11 %), oppkast (9 %), myalgi (9 %), perifer motorisk nevropati (5 %), nevropati (5 %), perifer nevropati (5 %), trombocytopeni (4 %), febril nøytropeni (2 %), sepsis (2 %), takykardi (2 %), flebitt (2 %), trombose (2 %).

^a Inkluderer følgende foretrukne termer: flebitt på infusjonsstedet, smerter på infusjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, inflammasjon på injeksjonsstedet, erytem på infusjonsstedet, ekstravasasjon på injeksjonsstedet, reaksjon på infusjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen kjent motgift for overdosering av paklitaksel. Ved eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye. Behandling skal rettes mot de viktigste forventede toksisitetene, som er kvalme, oppkast, diaré, myelosuppresjon, perifer sensorisk nevropati og perifer nevropati.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, taksaner, ATC-kode: L01C D01

Virkningsmekanisme

Paklitaksel er et mikrotubulihemmende middel som fremmer opphoping av mikrotubuli fra tubulindimere og stabiliserer mikrotubuli ved å forhindre depolymerisering. Stabiliseringen hemmer den normale dynamiske reorganiseringen av mikrotubulinnettverket, som er vesentlig for vitale interfase- og mitotiske celledfunksjoner. I tillegg inducerer paklitaksel dannelse av mikrotubulibunter gjennom hele celledsyklusen og dannelse av mikrotubuliaster under mitosen.

Klinisk effekt og sikkerhet

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført hos 789 kvinner med tilbakevendende epitelial eggstokkreft, primær bukhinnekreft og egglederkreft, for å sammenligne Apealea (paklitaksel i miceller) i kombinasjon med karboplatin med væskebasert paklitaksel i kombinasjon med karboplatin. Pasientene ble behandlet hver tredje uke i seks sykluser, enten med Apealea 250 mg/m² gitt som en intravenøs infusjon over én time (N = 391), eller med væskebasert paklitaksel 175 mg/m² gitt som en infusjon over tre timer (N = 391). Paklitakselinfusjonen ble etterfulgt av karboplatin etter et opphold på 30 minutter i begge behandlingsarmene.

Pasienter ble stratifisert basert på tilbakefall (første eller andre) og CA125-verdier. Andelen av pasienter behandlet ved første eller andre tilbakefall var da lik i begge behandlingsgrupper (76 % ble behandlet ved første tilbakefall og 24 % ved andre tilbakefall). Pasienter med pre-eksisterende nevropati av grad ≥ 2 eller alvorlige medisinske risikofaktorer som omfatter noen av de store organsystemene, fikk ikke delta i studien. Gjennomsnittsalderen var 56 år i begge behandlingsgruppene (område: 26–81). De fleste pasientene som deltok i studien hadde ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 (≥ 96 %) i like andeler mellom behandlingsarmene. Kun noen få pasienter hadde ECOG-funksjonsstatus på 2.

I den kliniske studien var andelen pasienter som fikk seks behandlingssykluser 81 % i gruppen som ble behandlet med paklitaksel i miceller og 87 % i gruppen som fikk væskebasert paklitaksel. Tilsvarende medianantall for sykluser (min; maks) for de to gruppene var henholdsvis 6 (1; 12) og 6 (1; 9).

Pasienter ble premedisinert før infusjon av væskebasert paklitaksel, paklitaksel i miceller og karboplatin som oppsummert i tabell 3 nedenfor. Premedisinering var ikke obligatorisk før infusjon av paklitaksel i miceller.

Tabell 3. Andel av pasienter som fikk premedisinering før infusjon av paklitaksel eller karboplatin eller total (sikkerhetspopulasjon)

Type premedisinering	Apealea (N = 391)			paklitaksel (væskebasert) (N = 391)		
	Totalt	paklitaksel	karbo- platin	Totalt	paklitaksel	karbo- platin
Kortikosteroider	43 %	6 %	39 %	99 %	97 %	15 %
Antihistaminer	19 %	4 %	16 %	85 %	85 %	9 %
H ₂ -antagonister	5 %	2 %	2 %	90 %	90 %	1 %
Antiemetika and kvalmestillende	87 %	8 %	81 %	92 %	38 %	63 %

I studien fikk 35 % av pasientene i gruppen med paklitaksel i miceller, og 30 % av pasientene i gruppen med væskebasert paklitaksel, GCSF for å behandle nøytropeni. Median antall sykluser med paklitaksel/karboplatin-behandling for pasienter som fikk GCSF var 6 i begge grupper. Median antall sykluser med administrasjon av GCSF var 3 (1; 6) og gjennomsnittsverdien var 3,1, i begge grupper.

De primære målene for effekt var progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS). PFS som primært endepunkt ble evaluert gjennom blindet vurdering av CT-bilder ved bruk av RECIST-kriterier (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.0).

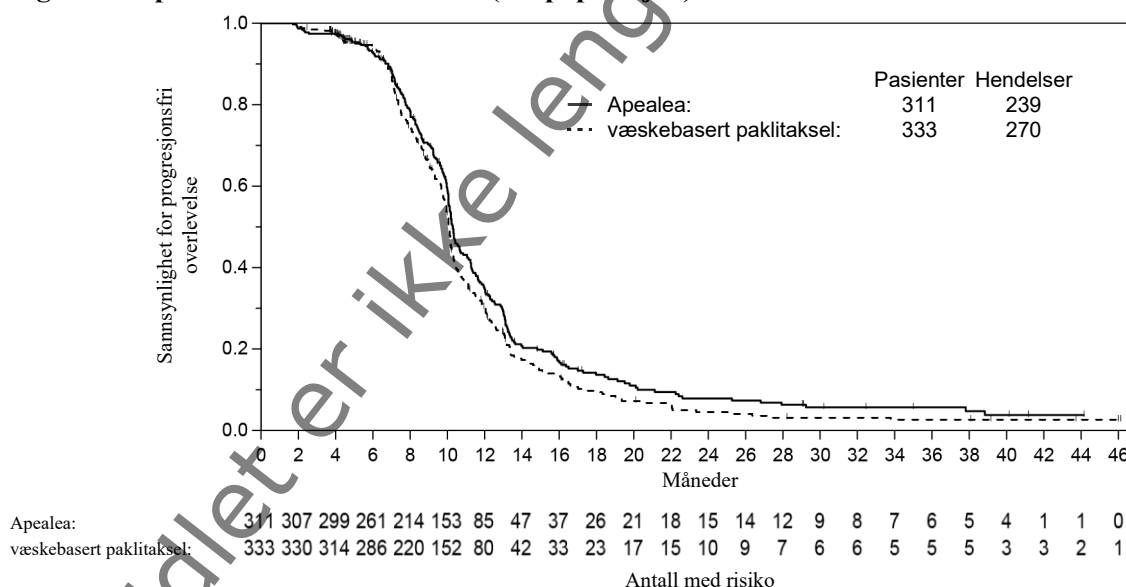
Det var ingen statistisk signifikant forskjell i PFS eller total overlevelse mellom de to behandlingsarmene. En ikke-inferioritetsanalyse (non-inferiority) ble utført for PFS i "per protocol" (PP)-populasjonen med forhåndsspesifisert ikke-inferioritetsmargin. Kriteriet for ikke-inferioritet ble oppfylt for PFS, hvor den øvre bundne grensen på ensidig 97,5 % konfidensintervall (KI) for den assosierte hasard ratio var mindre enn 1,2. Ikke-inferioritetskriteriet ble oppfylt for OS i PP-populasjonen, hvor den øvre bundne grensen på ensidig 97,5 % KI for den assosierte hasard ratio var mindre enn 1,185 (tabell 4, figur 1 og 2). I ITT (intention-to-treat)-populasjonen (n = 789) var hasard ratio for PFS og OS henholdsvis 0,85 (95 % KI: 0,72; 1,00) og 1,02 (95 % KI: 0,85; 1,22). Dermed ble ikke-inferioritet vist for ITT-populasjonen for PFS, men ikke for total overlevelse. På tidspunktet da dataene for total overlevelse ble analysert, hadde 56 % av pasientene i gruppen behandlet med paklitaksel i miceller dødd sammenlignet med 60 % i gruppen behandlet med væskebasert paklitaksel (ITT-populasjonen).

Tabell 4. Ikke-inferioritetsanalyser av PFS og OS i en randomisert studie hos pasienter med tilbakevendende epitelial eggstokkreft, primær bukhinnekreft og egglederkreft (PP-populasjon)^a

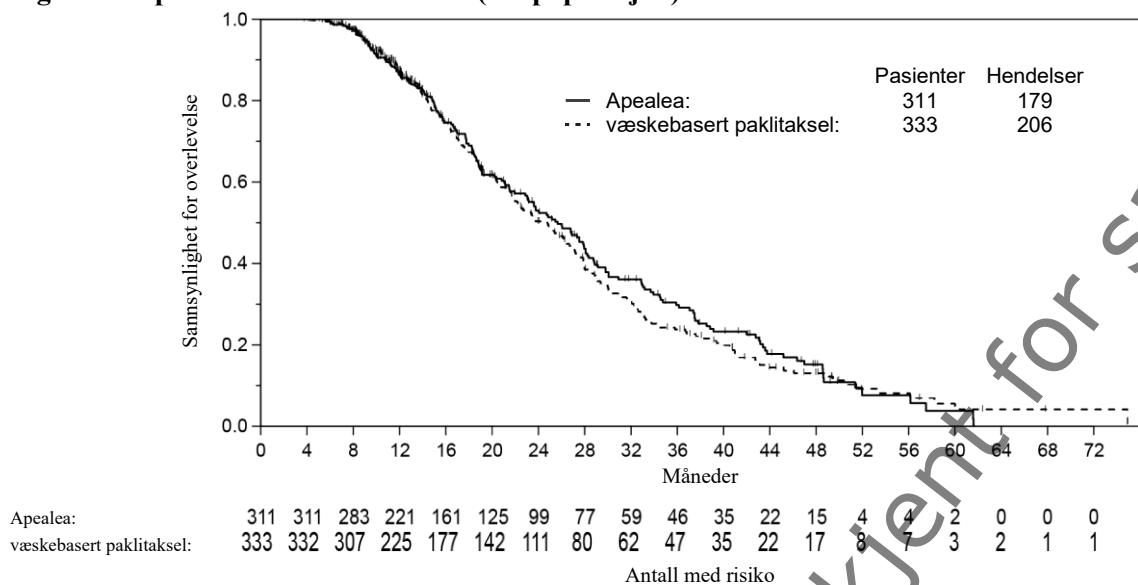
	Apealea Q3W 250 mg/m² + karboplatin (N = 311)	Væskebasert paklitaksel Q3W 175 mg/m² + karboplatin (N = 333)
Progresjonsfri overlevelse (individuell vurdering)		
Død eller progresjon, n (%)	239 (77 %)	270 (81 %)
Median tid til død eller sykdomsprogresjon [måneder] (95 % KI)	10,3 (10,1; 10,7)	10,1 (9,9; 10,2)
Hasard ratio (95 % KI)	0,86 (0,72; 1,03)	
Total overlevelse		
Antall dødsfall, n (%)	179 (58 %)	206 (62 %)
Median tid til død [måneder] (95 % KI)	25,7 (22,9; 28,1)	24,8 (21,7; 27,1)
Hasard ratio (95 % KI)	0,95 (0,78; 1,16)	

^a Primærpopulasjonen i ikke-inferioritetsanalysen var forhåndsdefinert som PP-populasjonen

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for PFS (PP-populasjon)



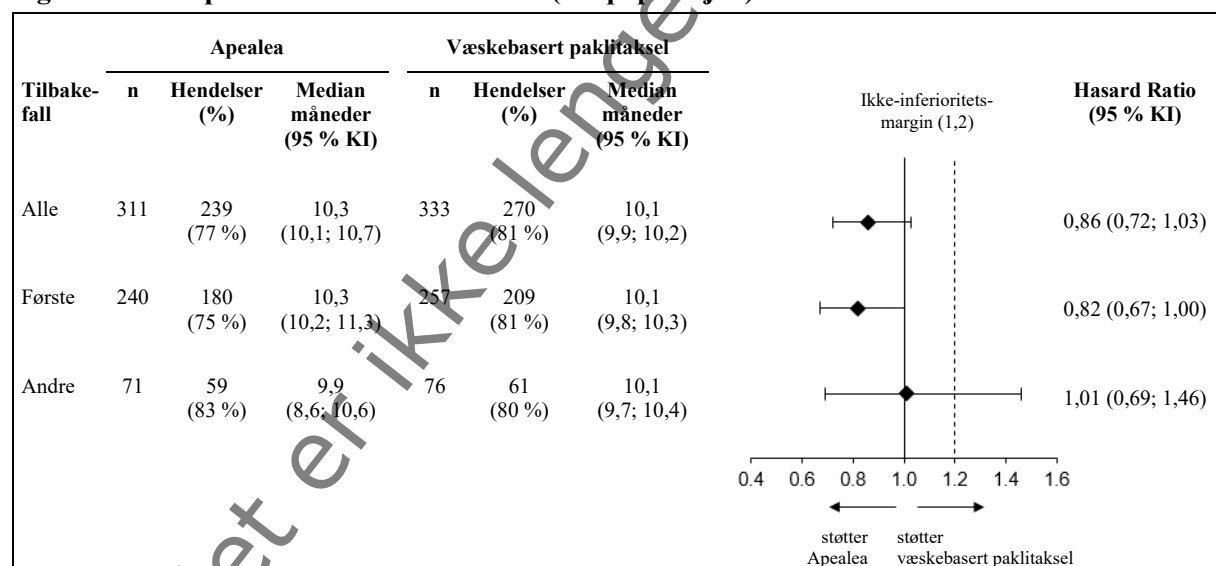
Figur 2. Kaplan-Meier-kurve for OS (PP-populasjon)



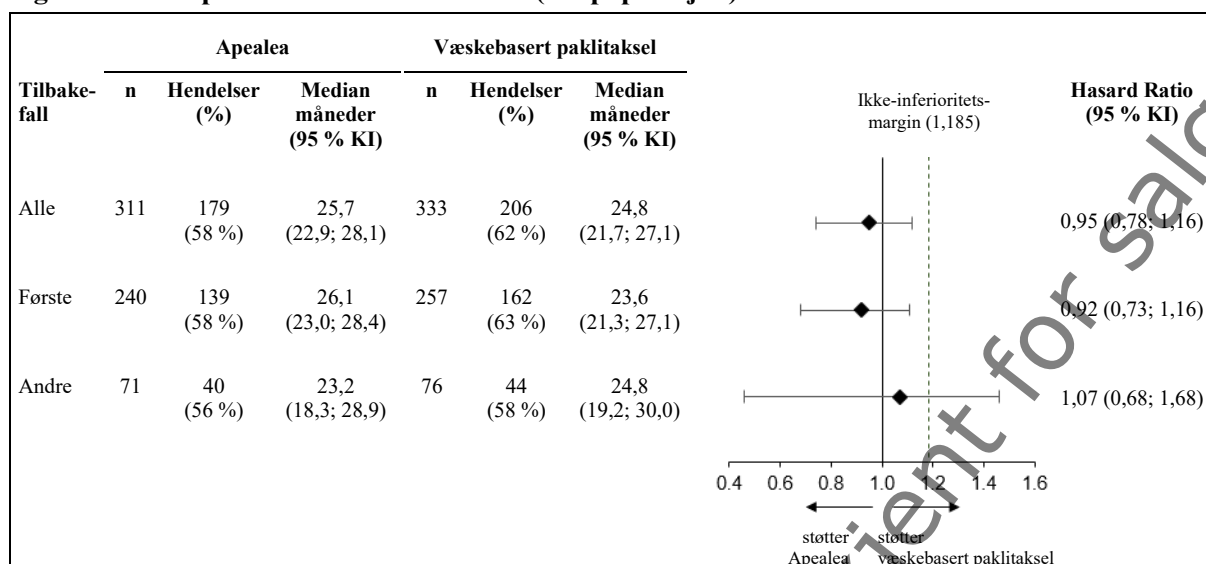
Post-hoc-analyse i undergrupper ved tilbakefall

Ytterligere undergruppeanalyser ble utført for å undersøke effekt ved tilbakefall (første og andre) i PP- og ITT-populasjonen. Resultater for PFS og OS i PP-populasjonen er oppsummert i figur 3 og 4.

Figur 3. Forest plot for PFS ved tilbakefall (PP-populasjon)



Figur 4. Forest plot for OS ved tilbakefall (PP-populasjon)



I ITT-populasjonene var hasard ratio for PFS i undergruppene av pasienter med første tilbakefall og andre tilbakefall henholdsvis 0,80 (95 % KI: 0,66; 0,97) og 1,04 (95 % KI: 0,74; 1,47). Hasard ratio for OS hos pasienter med første og andre tilbakefall var henholdsvis 0,98 (95 % KI: 0,79; 1,21) og 1,18 (95 % KI: 0,79; 1,75). Resultatene i undergruppen av pasienter med første tilbakefall samsvarer derfor med resultatene i den totale populasjonen, og i tillegg var det indikasjon på en PFS-fordel for Apealea.

For sikkerhetsdata som sammenligner resultater av kombinasjonsbehandling med Apealea (paklitaksel i miceller)/karboplatin og væskebasert paklitaksel/karboplatin, se pkt. 4.8.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Apealea i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av eggstokkarsinomer (ekskludert rabdomyosarkomer og germinalcelletumorer), bukhinnekarisiner (ekskludert blastomer og sarkomer) og egglederkarisiner (ekskludert rabdomyosarkomer og germinalcelletumorer) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Når Apealea (paklitaksel i miceller) administreres intravenøst, tyder den farmakokinetiske profilen på at formuleringen umiddelbart frigjør paklitaksel i blodet. Farmakokinetikken til paklitaksel ble studert hos 22 pasienter med solide tumorer etter infusjoner av Apealea med varighet på én time (dosenivåer på 90 til 275 mg/m²). I tillegg sammenlignet en studie med overkrysningsdesign total og fri konsentrasjon av paklitaksel i plasma etter en én time infusjon av Apealea 260 mg/m² med total og fri konsentrasjon i plasma etter en én time infusjon av albuminbundet paklitaksel med samme dose. Totalnivået av paklitaksel i plasma var omtrent likt etter infusjon av de to formuleringene. Nivået av fritt paklitaksel i plasma, dvs. konsentrasjonen som representerer farmakologisk aktivt paklitaksel i kroppen, viste seg å være bioekvivalent (C_{max} og AUC) etter administrering av albuminbundet paklitaksel og Apealea. Basert på begrensede data økte C_{max} og AUC med dose etter infusjoner av Apealea med varighet på én time ved doser fra 150 til 275 mg/m². Doselinearitett kunne ikke fastslås fordi det ble observert stor interindividuell variasjon.

Distribusjon

Paklitaksel blir distribuert likt mellom plasma og blod, som beskrevet i publiserte *in vitro*-data. Den gjennomsnittlige frie fraksjonen av paklitaksel (fu) varierte mellom 5,2 % og 4,3 % over tid etter infusjon av Apealea. Dette samsvarte med gjennomsnittlig fu etter infusjon av albuminbundet paklitaksel, som varierte mellom 5,5 % og 4,5 % over tid.

Binding av paklitaksel til både albumin og α_1 -syreglykoprotein har blitt rapportert, men andre bindingsproteiner, som lipoproteiner, kan være viktige. Det er ingen rapporter om virkestoffer som er i stand til å fortrenge proteinbundet paklitaksel, og det er heller ikke sannsynlig at paklitaksel vil fortrenge andre virkestoffer, på grunn av den lave molariteten i plasma. Basert på publisert litteratur viser *in vitro*-studier at forekomsten av cimetidin, ranitidin, deksmetason eller difenhydramin ikke påvirker proteinbindingen til paklitaksel. Paklitaksel har vist seg *in vitro* å være et substrat for optakstransportørene OATP1B3 og OATP1A2.

Under og etter infusjon av Apealea forlater paklitaksel raskt plasmarommet, med en distribusjonshalveringstid på cirka 0,6 time. Distribusjonsfasen er derfor stort sett fullført to timer etter at infusjonen er avsluttet. Vevsdistribusjonen er omfattende, med et distribusjonsvolum for den terminale elimineringsfasen på cirka 155 l/m², noe som tilsvarer cirka 280 l for en gjennomsnittlig pasient med en kroppsoverflate på 1,8 m². Ikke mer enn cirka 1 % av paklitakselmengden i kroppen befinner seg derfor i plasma i elimineringsfasen.

Biotransformasjon og eliminasjon

Den terminale halveringstiden til paklitaksel etter infusjon av Apealea varierte med omtrent det femdobbelte mellom pasientene, 5–23 timer. Også total plasmaclearance varierte med omtrent det femdobbelte, fra 8 til 41 l/time. Den store interindividuelle variasjonen med hensyn til clearance, er sannsynligvis en konsekvens av variasjon i leverenzymaktivitet.

Biotransformasjonen og eliminasjonen av paklitaksel har blitt rapportert i publiserte studier. Paklitaksel elimineres hovedsakelig gjennom levermetabolisme og galleutskillelse. Hovedmetabolitten for paklitaksel er 6 α -hydroksipaklitaksel. Andre metabolitter er 3'-*p*-hydroksipaklitaksel og 6 α ,3'-*p*-dihydroksipaklitaksel. Dannelsen av disse metabolittene katalyseres av CYP2C8 og CYP3A4. Ingen farmakologisk aktive metabolitter har blitt funnet. *In vitro*- og *in vivo*-studier har vist at paklitaksel er et substrat for effluksproteinet P-glykoprotein. Den viktigste utskillingsveien for paklitakselrelatert materiale hos mennesker er feces, der 6 α -hydroksipaklitaksel utgjør hovedmaterialet. Nyreutskillelse står for en liten del, mindre enn 15 % av dosen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Det har ikke blitt utført noen kliniske studier vedrørende bruk av Apealea hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). En farmakokinetisk populasjonsstudie med albuminbundet paklitaksel viste at pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > 1 til $\leq 1,5 \times$ ULN) har en eliminasjonshastighet som ligger innenfor det normale området. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > 1,5 til $\leq 3 \times$ ULN) og alvorlig nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > 3 til $\leq 5 \times$ ULN) hadde derimot en reduksjon i paklitakseleliminasjonshastigheten på henholdsvis 22 % og 26 %. Sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon, har pasienter med totalbilirubin > 1,5 $\times$ ULN en økning i gjennomsnittlig paklitaksel AUC på omtrent 20 %. Nedsatt leverfunksjon har ingen effekt på gjennomsnittlig paklitaksel C_{max}. Farmakokinetiske data for pasienter med totalbilirubin > 5 $\times$ ULN er ikke tilgjengelig.

Nedsatt nyrefunksjon

Det har ikke blitt utført noen kliniske studier vedrørende bruk av Apealea hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 for doseanbefalinger). Ettersom nyrene er en mindre viktig utskillingsvei for paklitaksel, forventes det ikke økte plasmanivåer i denne pasientgruppen. En farmakokinetisk populasjonsstudie med albuminbundet paklitaksel viste at pasienter med lett og moderat nedsatt

nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 til < 90 ml/min) har en eliminasjonshastighet som er omtrent lik som for pasienter med normal nyrefunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min).

Effekter av alder, kjønn, rase og kroppsstørrelse

Det er ikke utført noen analyse av hvilke effekter alder, kjønn og kroppsstørrelse har på elimineringen av Apealea. En farmakokinetisk populasjonsstudie av 168 pasienter (86 menn og 82 kvinner) som ble behandlet med væskebasert paklitaksel, er imidlertid rapportert. I gjennomsnitt var eliminasjonshastigheten for paklitaksel 20 % høyere hos menn enn hos kvinner. Når det gjelder alder, antydte populasjonsmodellen en reduksjon på cirka 5 % i eliminasjonshastigheten for paklitaksel for hver aldersøkning på 10 år sammenlignet med studiens mediane alder på 56 år. Dette tilsvarer en reduksjon på 14 % for en pasient på 86 år sammenlignet med en pasient på 56 år. Videre er det påvist at eliminasjonshastigheten for paklitaksel øker i samsvar med økt kroppsstørrelse. Modellen viste at en økning i BSA på 0,2 m² ville føre til en 9 % økning i eliminasjonshastigheten. Det foreligger svært lite informasjon om forskjellen mellom raser med hensyn til eliminering av paklitaksel.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mutagenese, karsinogenese, nedsatt fertilitet

In vitro-studier ved bruk av ulike celledsystemer har vist at paklitaksel er klastogent og induserer kromosomavvik, mikronukleus og DNA-skade. Kromosomavvik har også blitt påvist i *in vivo*-studier hos mus og aper. Paklitaksel viste ingen mutagen aktivitet på Ames-testen eller CHO/HGPRT-genmutasjonsanalysen (ovarieceller fra kinesisk hamster / hypoksantin-guanin-fosforibosyl-transferase). Karsinogen aktivitet relatert til paklitaksel er ikke studert. Paklitaksel er imidlertid potensielt karsinogent basert på virkningsmekanismen og påvist gentoksisk aktivitet. Paklitaksel ved lavere doser enn den terapeutiske dosen for mennesker var forbundet med lav fertilitet og føtal toksisitet hos rotter. Studier av toksisitet ved gjentatte doser har påvist ikke-reversible toksiske effekter på reproduksjonsorganene hos hanner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

N-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteinsyre-metylester-natriumsalt
N-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteinsyre-metylester natriumsalt
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Etter rekonstitusjon

Legemidlet er kjemisk og fysisk stabilt til bruk i 24 timer ved 2 °C til 8 °C i Ringers løsning med laktat eller acetat, og i 4 timer ved 2 °C til 8 °C i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning når det beskyttes mot lys. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre metoden som benyttes til åpning og rekonstituering, utelukker risiko for mikrobiologisk kontaminering. Hvis legemidlet ikke brukes umiddelbart, er det brukerens ansvar å overholde oppbevaringstidene og -betingelsene for bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktig hetteglass av type I, med en silikonbelagt propp av butylgummi, en forsegling av aluminium og et plastlokk som vippes av, som inneholder pulver tilsvarende 60 mg paklitaksel.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler for administrering

Paklitaksel er et antineoplastisk legemiddel, og som med andre potensielt toksiske forbindelser, må det utvises forsiktighet ved håndtering av Apealea. Det anbefales å bruke hansker, vernebriller og verneklær. Hvis oppløsningen kommer i kontakt med huden, må huden vaskes umiddelbart og grundig med såpe og vann. Hvis den kommer i kontakt med slimhinner, skal slimhinnene skylles grundig med vann. Apealea skal kun klargjøres og administreres av personer som har fått tilstrekkelig opplæring i håndtering av cytotoksiske stoffer. Personer som er gravide eller ammer, skal ikke håndtere Apealea. Det rekonstituerte legemidlet skal ikke fortynnes.

Rekonstituering av legemidlet

Apealea leveres som et sterilt pulver som skal rekonstitueres før bruk. Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 1 mg/ml paklitaksel formulert som miceller (nanopartikler). Den rekonstituerte infusjonsoppløsningen er en gjennomsiktig, grønnlig-gul oppløsning.

Skal beskyttes mot direkte og/eller skarpt lys gjennom hele klargjøringsprosessen. Det rekonstituerte legemidlet tåler kun kortvarig håndtering hvis det ikke beskyttes mot lys.

Apealea skal kun rekonstitueres med én av følgende kommersielt tilgjengelige oppløsninger til rekonstitusjon:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske egnet for oppløsning;
- Ringers løsning med laktat, som er egnet til infusjon;
- Ringers løsning med acetat, som er egnet til infusjon.

Ringers løsning med laktat eller acetat skal ha en pH mellom 5,0 og 7,5, og godkjent konsentrasjon av kalsium- og magnesiumioner er oppført nedenfor (tabell 5).

Tabell 5. Godkjente konsentrasjoner av kalsium- og magnesiumioner i Ringers løsning med laktat og acetat, som er egnet til rekonstituering

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

* Løsninger som inneholder både Ca²⁺ og Mg²⁺ skal ha en total (kombinert) konsentrasjon av Ca²⁺ og Mg²⁺ som er innenfor området 1,0 til 3,5 mmol/l.

Apealea bør rekonstitueres ved bruk av én av tre egnede oppløsninger for rekonstitusjon og i henhold til følgende trinn:

- a. Ta ønsket antall hetteglass ut av kjøleskapet. Pulveret skal være grønnlig-gult til gult. Ved misfarging (oransje) skal hetteglasset destrueres. For å oppnå romtemperatur kan du la hetteglassene stå beskyttet mot lys i cirka 15 til 20 minutter ved en temperatur som ikke overstiger 25 °C.
- b. Ettersom det er undertrykk i hetteglasset, må trykket utjevnes med en nål før og under injeksjon av oppløsningen til rekonstitusjon. Bruk en steril sprøyte til å injisere 60 ml oppløsning til rekonstitusjon per hetteglass. Oppløsningen skal injiseres i løpet av ca. ett minutt rett mot den innvendige veggen på hetteglasset. Hvis oppløsningen injiseres rett ned i pulveret, fører det til skumming.
- c. Virvle hetteglasset i loddrett stilling i ca. 20 sekunder. For å holde skumdannelsen til et minimum må ikke hetteglasset ristes.
- d. Beskytt mot lys og la hetteglasset stå i 3–5 minutter.
- e. Virvle hetteglasset igjen i loddrett stilling i ca. 20 sekunder, vend det deretter opp-ned fem ganger. Ikke rist.
- f. Fortsett å virvle hetteglasset til pulveret er helt oppløst. Alternativt kan hetteglasset plasseres på en risteandring og roteres i opptil 20 minutter, mens det beskyttes mot lys (orbitalt ristemønster, 200–250 rpm). Trinn c til f skal ikke ha en varighet på mer enn 30 minutter.
- g. Den ferdige oppløsningen skal være gjennomsiktig og grønnlig-gul uten synlige partikler eller bunnfall. Hvis partikler, bunnfall, misfarging (oransje) eller opalisering observeres, skal oppløsningen destrueres.
- h. Injiser nødvendig mengde rekonstituert Apealea i en tom, steril pose av etylenvinylacetat (EVA). Se til at oppløsningen er klar (ikke grumsete) og plasser en lysbeskyttende pose over EVA-infusjonsposen.

Kompatibilitet med administrasjonssett laget av DEHP-fri PVC (dvs. polyvinylklorid uten mykgjøringsmidlet di-(2-etylheksyl)ftalat) er dokumentert. Kompatibilitet med administrasjonssett som inneholder DEHP, er imidlertid ikke dokumentert. Et administrasjonssett med et 15 mikrom vaskfilter av polyamid skal brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1292/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. november 2018

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG H

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJEN**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apealea 60 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
paklitaksel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med pulver inneholder 60 mg paklitaksel.

Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 1 mg paklitaksel (miceller).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: *N*-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteinsyre-metylester-natriumsalt, *N*-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteinsyre-metylester-natriumsalt, natriumhydroksid. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: håndteres med forsiktighet.

Apealea skal ikke byttes ut med andre paklitakselformuleringer.

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter rekonstituering: brukes umiddelbart.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Hetteglass til engangsbruk.

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1292/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJEN

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apealea 60 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
paklitaksel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med pulver inneholder 60 mg paklitaksel.

Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 1 mg paklitaksel (miceller).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: *N*-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteinsyre-metylester-natriumsalt, *N*-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteinsyre-metylester-natriumsalt, natriumhydroksid. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

Apealea skal ikke byttes ut med andre paklitakselformuleringer.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevar hetteglasset i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Inceptua AB
Bromma, Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1292/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Apealea 60 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning paklitaksel

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier, hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Apealea er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Apealea
3. Hvordan du får Apealea
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Apealea
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Apealea er og hva det brukes mot

Apealea er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet paklitaksel. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles taksaner. Paklitaksel påvirker eller stopper veksten av celler som deler seg raskt, for eksempel kreftceller.

Apealea brukes til å **behandle** følgende **kreftformer** hos voksne, sammen med et annet legemiddel som kalles karboplatin:

- epitelial eggstokkreft – kreft i eggstokkene (organet som produserer eggceller hos kvinner)
- primær bukhinnekreft – kreft i hinnen mellom bukveggen og de indre organene
- kreft i egglederen (forbindelsen mellom eggstokken og livmoren)

Dette legemidlet brukes når andre behandlinger ikke har virket.

2. Hva du må vite før du blir gitt Apealea

Bruk ikke Apealea:

- dersom du er allergisk overfor paklitaksel eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du ammer
- hvis antallet hvite blodceller, som kalles nøytrofile leukocytter, er lavere enn $1,5 \times 10^9/l$ før behandlingen starter

Snakk med lege eller sykepleier hvis du er usikker på om noe av det ovenstående gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier **før du får** Apealea:

- hvis du har nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon
Apealea er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon.
- hvis du tidligere har opplevd kvalme, oppkast eller diaré under kreftbehandling

Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever følgende **under behandlingen**:

- feber, smerter, frysninger, svakhet eller andre tegn på infeksjon
- alvorlig kvalme, oppkast eller diaré
- alvorlige reaksjoner på infusjonsstedet
- en allergisk reaksjon
- nummenhet, kribling, prikkende følelse, økt følsomhet for berøring eller muskelsvakhet

Det kan være du må ha andre legemidler i tillegg hvis du utvikler noen av disse symptomene. Det kan være legen ønsker å utsette den videre behandlingen med Apealea eller redusere dosen.

Spør legen eller sykepleieren om hårtap og hva som kan gjøres for å unngå det.

Du vil bli fulgt nøye opp under behandlingen:

- regelmessige blodprøver for å sikre at det er trygt for deg å fortsette behandlingen
- symptomer på allergisk reaksjon under infusjon, for eksempel:
 - rødhet og hevelse på infusjonsstedet
 - lavt blodtrykk
 - pustevansker
 - hovent ansikt

Barn og ungdom

Apealea anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år, ettersom det ikke er utført studier av legemidlet i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Apealea

Snakk med lege hvis du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig at du rådfører deg med lege eller sykepleier før du får Apealea hvis du bruker:

- ketokonazol, eller andre legemidler til behandling av soppinfeksjoner
- erytromycin, rifampicin: legemidler til behandling av bakterieinfeksjoner
- fluoksetin: et legemiddel til behandling av depresjon
- gemfibrozil: et legemiddel som reduserer fettstoffer i blodet
- klopidoogrel: et legemiddel som reduserer risikoen for blodpropp
- cimetidin: et legemiddel som reduserer magesyre
- efavirenz, nevirapin, ritonavir, sakinavir, indinavir, nelfinavir: legemidler til behandling av hiv-infeksjon
- karbamazepin, fenytoin: legemidler til behandling av epilepsi og visse smertetilstander
- cisplatin: et legemiddel til behandling av kreft

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller ammer.

Apealea **anbefales ikke under graviditet**, ettersom paklitaksel kan gi alvorlige fosterskader. Pasienter som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandlingen med Apealea og i 6 måneder etterpå.

Slutt å amme mens du er under behandling, ettersom paklitaksel utskilles til morsmelk og kan skade barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Apealea kan gi bivirkninger som tretthet eller svimmelhet, som kan redusere evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Du skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du har disse symptomene.

Apealea inneholder natrium

Etter klargjøring inneholder dette legemidlet opptil cirka 1,6 g natrium (finnes i bordsalt) i hver dose. Dette tilsvarer 80 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du får Apealea

Apealea gis av en lege eller sykepleier i form av et langsomt drypp (infusjon) i en vene (blodåre). Dette tar omtrent én time. Dosen er basert på kroppsoverflaten din (beregnet ut fra høyde og vekt) og blodprøveresultatene. Den vanlige dosen er 250 mg/m² kroppsoverflate, gitt hver tredje uke, med opptil seks behandlinger.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart hvis du har noe av følgende:

- **Svært vanlige** (kan forekomme hos **flere enn 1 av 10** personer):
 - nerveforstyrrelser i armer og bein, som fører til kribling, nummenhet eller brennende smerte, som kan vedvare utover 6 måneder etter at behandling med paklitaksel er avsluttet.
- **Vanlige** (kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer):
 - feber
 - muskelsvakhet, kramper eller spasmer
 - allergiske reaksjoner, for eksempel pustevansker, besvimelse, opphovning i ansiktet, kløe, varmek følelse, frysninger, spesielt under infusjonen. Disse kan føre til alvorlig allergisk sjokk, men dette er mindre vanlig.

Andre bivirkninger og forekomsten av disse er:

Svært vanlige (kan forekomme hos **flere enn 1 av 10** personer):

- lavt nivå av hvite blodceller (nøytrofile leukocytter)
- manglende matlyst
- diaré, kvalme, oppkast
- hårtap
- smerter eller ubehag i ledd eller muskler
- svakhet, tretthet (fatigue)
- reaksjoner på infusjonsstedet, for eksempel smerter, betennelse, misfarging, rødhet, hevelser, kribling, utslett, blødning

Vanlige (kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer):

- lavt nivå av hvite blodceller (leukocytter og granulocytter)
- lavt nivå av blodplater eller røde blodceller
- redusert berøringsfølsomhet eller sansefølelse
- unormal sansefølelse, for eksempel kribling, brennende følelse, prikking eller nummenhet i huden eller i munnen
- svimmelhet eller følelse av spinnende bevegelse
- smaksforstyrrelser
- hodepine
- hjertebank
- smerter eller ubehag i brystet

- lavt blodtrykk, rødme, venebetennelse, venesmerter, økt blodtilførsel til enkelte deler av kroppen
- pustevansker, tett nese
- magesmerter, forstoppelse, luft
- tørr munn, betennelse i slimhinnene i munnen
- rød hud, utslett, kløe, elveblest
- smerter i for eksempel armer, bein, bryst eller på stedet der svulsten er
- ryggsmarter, skjelettsmerter
- opphovning i ankler, føtter, ansikt eller fingre

Mindre vanlige (kan forekomme hos **opptil 1 av 100** personer):

- blodforgiftning
- puss i kroppsvev
- lungebetennelse, influensa, betennelse i mandlene
- herpes simplex (en virusinfeksjon), virusinfeksjoner i luftveiene
- urinveisinfeksjon, blærebetennelse
- hudinfeksjoner, inkludert infeksjoner på infusjonsstedet
- forstyrrelser i blodlevringsmekanismene i kroppen
- mangel på hvite og røde blodceller og blodplater
- lave nivåer av kalium, magnesium eller natrium i blodet
- stort væsketap (dehydrering)
- allergiske reaksjoner på andre legemidler, for eksempel penicillin
- depresjon, søvnproblemer, angst
- epileptisk anfall som varer i mer enn fem minutter, eller mer enn ett anfall innen fem minutter
- koma, følelse av å være svært søvnig, døs og/eller ha svært dårlig reaksjonsevne
- lav muskeltonus, ansiktslammelse
- toksisitet i nervesystemet
- kognitive forstyrrelser (problemer med å tenke eller bearbeide tanker, problemer med å huske)
- hjerneskade, unormal væskeansamling i hjernen
- slag
- uklart syn, ubehag og irritasjon i øynene, rennende øyne
- hørselstap, forstyrrelser i det indre øret, ringing i ørene
- forstyrrelser i blodkar, for eksempel:
 - blodproppdannelse
 - betennelse i blodkar
 - væskeansamling i vev på grunn av blokkert lymfekar
 - hetetokter
 - blødning
- hjertestans, hjertesvikt
- blålige lepper eller blålig hud
- en hjerterytmeforstyrrelse som gir uregelmessig rask aktivitet i de øvre hjertekamrene
- hjertebank, langsom hjerterefrekvens
- blodsirkulasjonssvikt
- høyt blodtrykk, blodtrykksendringer, blekhet
- lungesvikt, innsnevring av luftveiene
- alvorlig oksygenmangel som følge av unormal pust
- problemer med å lage lyder med stemmen
- neseblod, betennelse i nesen på grunn av allergi, rennende nese
- hoste
- smerter eller ubehag i munn og svelg, forstyrrelser i svelget, blødende tannkjøtt
- betennelse i magens slimhinner, ubehag eller oppblåsthet i magen, smerter i nedre del av magen
- dårlig fordøyelse, forstyrrelser i tarmfunksjonen, svært hard avføring, blodig avføring
- leverbetennelse eller -sykdom, forhøyet nivå av leverenzymmer i blodet
- smertefull og alvorlig opphovning av de dype hudlagene, hovedsakelig i ansiktet

- misfarging av huden, pigmentforstyrrelser
- hudbetennelse med blæredannelse
- økt svetting, kaldsvetting
- tørr hud, neglesykdom
- blødning inn i et ledd
- følelse av å være tung i beina
- multiorgansvikt som kan føre til død
- opphovning av vev som følge av væskeansamling
- brokk
- varmekfølelse
- lav kroppstemperatur
- vaginal blødning
- unormalt høye nivåer av nitrogenforbindelser i blodet

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- rødhet og hevelse i håndflatene eller fotsålene som kan føre til at huden skaller av

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Apealea

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnet hetteglass: Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter åpning anbefales det å bruke Apealea umiddelbart.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Apealea

- Virkestoffet er paklitaksel. Ett hetteglass inneholder 60 mg paklitaksel. Etter klargjøring inneholder hver ml oppløsning 1 mg paklitaksel (miceller).
 - Andre innholdsstoffer er:
 - *N-(all-trans-retinoyl)-L-cysteinsyre metylester natriumsalt*
 - *N-(13-cis-retinoyl)-L-cysteinsyre metylester natriumsalt*
 - natriumhydroksid (til pH-justering)
- Se avsnitt 2 «Apealea inneholder natrium».

Hvordan Apealea ser ut og innholdet i pakningen

Apealea leveres som et grønnlig-gult til gult pulver i et hetteglass med en gummipropp og en aluminiumsforsegling.

Hver eske inneholder 1 hetteglass med pulver som tilsvarer 60 mg paklitaksel.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Sverige

Ta kontakt med innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Forholdsregler for administrering

Paklitaksel er et antineoplastisk legemiddel, og som med andre potensielt toksiske forbindelser, må det utvises forsiktighet ved håndtering av Apealea. Det anbefales å bruke hansker, vernebriller og verneklær. Hvis oppløsningen kommer i kontakt med huden, må huden vaskes umiddelbart og grundig med såpe og vann. Hvis den kommer i kontakt med slimhinner, skal slimhinnene skylles grundig med vann. Apealea skal kun klargjøres og administreres av personer som har fått tilstrekkelig opplæring i håndtering av cytotoksiske stoffer. Personer som er gravide eller ammer, skal ikke håndtere Apealea. Det rekonstituerte legemidlet skal ikke fortynnes.

Rekonstituering av legemidlet

Apealea leveres som et sterilt pulver som skal rekonstitueres før bruk. Etter rekonstitusjon inneholder oppløsningen 1 mg/ml paklitaksel formulert som miceller (nanopartikler). Den rekonstituerte infusjonsoppløsningen er en gjennomsiktig, grønnlig-gul oppløsning.

Skal beskyttes mot direkte og/eller skarpt lys gjennom hele klargjøringsprosessen. Det rekonstituerte legemidlet tåler kun kortvarig håndtering hvis det ikke beskyttes mot lys.

Apealea skal kun rekonstitueres med én av følgende kommersielt tilgjengelige oppløsninger til rekonstitusjon:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske egnet for oppløsning;
- Ringers løsning med laktat, som er egnet til infusjon;
- Ringers løsning med acetat, som er egnet til infusjon.

Ringers løsning med laktat eller acetat skal ha en pH på mellom 5,0 og 7,5, og godkjent konsentrasjon av kalsium- og magnesiumioner er oppført nedenfor (tabell 1).

Tabell 1. Godkjente konsentrasjoner av kalsium- og magnesiumioner i Ringers løsning med laktat og acetat, som er egnet til rekonstitusjon

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

* Løsninger som inneholder både Ca²⁺ og Mg²⁺ skal ha en total (kombinert) konsentrasjon av Ca²⁺ og Mg²⁺ som er innenfor området 1,0 til 3,5 mmol/l.

Apealea bør rekonstitueres ved bruk av én av tre oppløsninger for rekonstitusjon og i henhold til følgende trinn:

1. Ta ønsket antall hetteglass ut av kjøleskapet. Pulveret skal være grønnlig gult til gult. Ved misfarging (oransje) skal hetteglasset destrueres. For å oppnå romtemperatur kan du la hetteglassene stå beskyttet mot lys i cirka 15 til 20 minutter ved en temperatur som ikke overstige 25 °C.
2. Ettersom det er undertrykk i hetteglasset, må trykket utjevnes med en nål før og under injeksjon av oppløsningen til rekonstitusjon. Bruk en steril sprøyte til å injisere 60 ml oppløsningen til rekonstitusjon per hetteglass. Oppløsningen skal injiseres i løpet av ca. ett minutt rettet mot den innvendige veggen på hetteglasset. Hvis Oppløsningen injiseres rett ned i pulveret, fører det til skumming.
3. Virvle hetteglasset i loddrett stilling i ca. 20 sekunder. For å holde skumdannelsen til et minimum må ikke hetteglasset ristes.
4. Beskytt mot lys og la hetteglasset stå i 3–5 minutter.
5. Virvle hetteglasset igjen i loddrett stilling i ca. 20 sekunder, vend det deretter opp-ned fem ganger. Ikke rist.
6. Fortsett å virvle hetteglasset til pulveret er helt oppløst. Alternativt kan hetteglasset plasseres på en risteandring og roteres i opptil 20 minutter, mens det beskyttes mot lys (orbital ristemønster, 200–250 rpm). Trinn 3 til 6 skal ikke ha en varighet på mer enn 30 minutter.
7. Den ferdige oppløsningen skal være gjennomskiktig og grønnlig-gul uten synlige partikler eller bunnfall. Hvis partikler, bunnfall, misfarging (oransje) eller opalisering observeres, skal oppløsningen destrueres.
8. Injiser nødvendig mengde rekonstituert Apealea i en tom, steril pose av etylenvinylacetat (EVA). Se til at oppløsningen er klar (ikke grumsete) og plasser en lysbeskyttende pose over EVA-infusjonsposen.

Holdbarhet etter rekonstitusjon

Produktet er kjemisk og fysisk stabilt for bruk i 24 timer ved 2 °C til 8 °C i Ringers løsning med laktat eller acetat, og i 4 timer ved 2 °C til 8 °C i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning når det beskyttes mot lys. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart, med mindre metoden som benyttes til åpning og rekonstitusjon, utelukker risiko for mikrobiologisk kontaminering. Hvis produktet ikke brukes umiddelbart, er det brukerens ansvar å overholde oppbevaringstidene og -betingelsene for bruk.

Intravenøs administrering

Kompatibilitet med administrasjonssett laget av DEHP-fri PVC (dvs. polyvinylklorid uten mykgjøringsmidlet di-(2-etylheksyl)ftalat) er dokumentert. Kompatibilitet med administrasjonssett som inneholder DEHP, er imidlertid ikke dokumentert. Et administrasjonssett med et 15 mikrom vaskerfilter av polyamid skal brukes. Det er viktig å skylle infusjonssettet og kateteret/kanylen før og etter administrering, ved bruk av rekonstitusjonsløsningen, for å unngå utilsiktet administrering til omkringliggende vev og sikre administrering av den fullstendige dosen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.