

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Apealea 60 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 60 mg paklitaxelu.

Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 1 mg paklitaxelu (micelárneho).

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna injekčná liekovka obsahuje 3,77 mg (0,164 mmol) sodíka. Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje až približne 3,60 mg (0,157 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Zelenožltý až žltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Apealea je v kombinácii s karboplatinou indikovaný na liečbu dospelých pacientov s prvým relapsom epiteliálneho karcinómu vaječníkov citlivého na platínu, primárnym peritoneálnym karcinómom a karcinómom Fallopiových kanálov (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Apealea sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa v oddeleniach špecializovaných na podávanie cytotoxických látok. Nemá sa zamieňať s inými formami paklitaxelu.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Apealea je 250 mg/m^2 plochy povrchu tela (BSA) podávaná jednu hodinu intravenóznou infúziou, po ktorej sa podáva karboplatina, a to každé tri týždne počas šiestich cyklov. Odporúčaná dávka karboplatiny je $\text{AUC} = 5 - 6 \text{ mg/ml} \times \text{min}$.

Úpravy dávok a odklady v priebehu liečby

U pacientov, u ktorých sa v priebehu liečby vyskytne neutropénia (počet neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$), febrilná neutropénia alebo trombocytopenia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/\text{l}$) sa má ďalší cyklus liečby odložiť, kým počet neutrofilov nedosiahne znovu hodnotu $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ a počet trombocytov hodnotu $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. V prípade lieku Apealea sa má zvážiť zníženie dávok najprv o 50 mg/m^2 a pre nasledujúce liečby o 25 mg/m^2 (pozri tabuľku 1).

V prípade febrilnej neutropénie alebo nízkeho počtu trombocytov ($< 75 \times 10^9/\text{l}$) sa má dávka karboplatiny v liečebných cykloch nasledujúcich po zotavení znížiť o 1 jednotku AUC. V záujme správneho použitia karboplatiny sa odporúča, aby si aj predpisujúci lekár prečítal informácie o predpisovaní karboplatiny.

Zníženie a/alebo odklad dávky sa má zvážiť v prípade akejkolvek klinicky významnej nežiaducej reakcie, ako je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odklad liečby a zníženie úrovne dávky pri nežiaducich reakciách lieku

Pozorovanie ^a	Odklad ďalšieho cyklu lieku Apealea/karboplatiny	Dávka lieku Apealea pre nasledujúce cykly (mg/m ²) ^b
Hematologická toxicita^b		
počet neutrofilov < 1,5 × 10 ⁹ /l alebo počet trombocytov < 100 × 10 ⁹ /l alebo febrilná neutropénia	Vysadiť liečbu do zotavenia	Štandardná dávka: 250 <u>Možné zníženia dávky:</u> Prvé zníženie úrovne dávky: 200 Druhé zníženie úrovne dávky: 175
Poruchy nervového systému		
periférna senzorická neuropatia ≥ 2. stupeň alebo motorická neuropatia ≥ 2. stupeň	Vysadiť liečbu do zotavenia na < 2. stupeň	<u>Zníženie dávky:</u> Prvé zníženie úrovne dávky: 200 <u>Možné zníženie dávky:</u> Druhé zníženie úrovne dávky: 175
Všetky ostatné nežiaduce reakcie		
Akákolvek toxicita 4. stupňa	Prerušenie liečby	
Akákolvek toxicita 3. stupňa okrem nevoľnosti, vracania a hnačky	Vysadiť liečbu, až kým sa príznaky nezmiernia na ≤ 1. stupeň	<u>Možné zníženia dávky:</u> Prvé zníženie úrovne dávky: 200 Druhé zníženie úrovne dávky: 175

^a Stupeň nežiaducej reakcie je definovaný podľa Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (CTCAE).

^b Dávka karboplatiny sa má v liečebných cykloch nasledujúcich po výskyte febrilnej neutropénie alebo nízkeho počtu trombocytov (< 75 × 10⁹/l) znížiť o 1 jednotku AUC.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

Pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1 až ≤ 1,5 × horná hranica normálnej hodnoty (ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) ≤ 10 × ULN) možno liečiť rovnakými dávkami ako pacientov s normálnou funkciou pečene.

U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou (celkový bilirubín > 1,5 až ≤ 5 × ULN a AST ≤ 10 × ULN) sa odporúča 20 % zníženie dávky. Zníženú dávku možno zvýšiť na dávku ako sa používa pre pacientov s normálnou funkciou pečene, ak pacient počas najmenej dvoch cyklov liečbu toleruje (pozri časti 4.4 a 5.2).

V prípade pacientov s celkovým bilirubínom > 5 × ULN alebo AST > 10 × ULN nie sú k dispozícii dostatočné údaje, ktoré by umožnili uviesť odporúčania pre dávku (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) 89 – 60 ml/min alebo GFR 59 – 30 ml/min) možno liečiť liekom Apealea bez úpravy dávky. Paklitaxelom sa nemajú liečiť pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a starších sa neodporúčajú žiadne ďalšie zníženia dávok, ktoré by boli odlišné od znížení uvedených pre všetkých pacientov.

Z 391 pacientok s rakovinou vaječníkov, ktoré v randomizovanej štúdii dostávali liek Apealea v kombinácii s karboplatinou, bolo 13 % vo veku 65 až 74 rokov. Pri tomto obmedzenom počte pacientok sa pozorovala anorexia, únava, myalgia, artralgia, periférna senzorická neuropatia a hnačka častejšie ako u pacientok mladších ako 65 rokov. Údaje, ktoré sú k dispozícii o použití u pacientok vo veku ≥ 75 rokov (2 % pacientok v štúdii), sú obmedzené.

Pacienti inej ako bielej rasy

Údaje, ktoré sú k dispozícii o použití lieku Apealea u pacientov inej ako bielej rasy, sú obmedzené a súčasné údaje nie sú dostatočné na to, aby bolo možné odporučiť ďalšie úpravy dávky (pozri časť 4.4). V prípade, že spozorujete neuropatiu, riadte sa odporúčaniami na zníženie dávky uvedenými v tabuľke 1.

Pediatrická populácia

Použitie paklitaxelu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu epitelálneho karcinómu vaječníkov, primárneho peritoneálneho karcinómu a karcinómu Fallopiových kanálov. Bezpečnosť a účinnosť lieku Apealea u detí a dospievajúcich vo veku 0 – 17 rokov neboli stanovené.

Spôsob podávania

Liek Apealea je určený na intravenózne použitie.

Po rekonštitúcii prášku vznikne číry zelenožltý infúzný roztok. Roztok sa má približne jednu hodinu podávať intravenóznou infúziou (120 – 140 kvapiek/min). Majú sa použiť infúzne súpravy obsahujúce 15 μ m polyamidový filter tekutín. Pred podaním a po podaní je dôležité vypláchnuť infúznú súpravu a katéter/kanylu pomocou roztoku na rekonštitúciu, aby nedošlo k neúmyselnému podaniu do okolitého tkaniva a zabezpečilo sa podanie celej dávky.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.4).

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Počiatočný počet neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematológia

Paklitaxel spôsobuje myelosupresiu (predovšetkým neutropéniu). Neutropénia je nežiaduca reakcia závislá od dávky a obmedzujúca dávku. Preto sa počas liečby liekom Apealea má často vykonávať kompletne vyšetrenie krvného obrazu. V hlavnej štúdii približne tretina pacientov dostávala faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF) na liečbu neutropénie a klinickí lekári majú zvážiť, či by G-CSF mohli byť v jednotlivých prípadoch prínosom. Pacienti sa nemajú liečiť nasledujúcimi cyklami, kým počet neutrofilov nedosiahne znovu hladinu $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$. Pacienti s nízkym počtom neutrofilov majú byť informovaní o zvýšenom riziku výskytu infekcií. Riziko myelosupresie sa zvýši v dôsledku kombinovanej liečby s karboplatinou. V prípade myelosupresie sa majú dodržiavať odporúčania ohľadne dávkovania lieku Apealea aj karboplatiny (pozri časť 4.2).

Neuropatia

Periférna senzorická neuropatia a periférna neuropatia sú veľmi časté nežiaduce reakcie. Pri senzorickej alebo motorickej neuropatii ≥ 2 . stupňa podľa CTCAE prerušte liečbu do zotavenia na < 2 . stupeň a potom znížte dávku pre všetky nasledujúce cykly liečby (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Podávanie lieku Apealea sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmalo, môžu však byť vystavení zvýšenému riziku toxicity, najmä v dôsledku myelosupresie. Liek sa má u pacientov s poruchou funkcie pečene definovanou ako celkový bilirubín > 1 až $\leq 5 \times \text{ULN}$ a AST $\leq 10 \times \text{ULN}$ (pozri časť 4.2) preto podávať opatrne a títo pacienti sa musia pozorne sledovať vzhľadom na zvýšenie poruchu funkcie pečene a myelosupresiu. Pacienti s celkovým bilirubínom $> 5 \times \text{ULN}$ alebo AST $> 10 \times \text{ULN}$ sa nemajú liečiť paklitaxelom.

Gastrointestinálne príznaky

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie sú veľmi časté. Ak sa u pacientov po podaní lieku Apealea vyskytne nevoľnosť, vracanie a hnačka, možno ich liečiť antiemetikami a/alebo antidiarikami. Premedikáciu možno zvážiť u pacientov, ktorí mali pri predchádzajúcej liečbe cytotoxickými liekmi gastrointestinálne príznaky.

Reakcie súvisiace s infúziou

Lokálne reakcie v mieste podania infúzie sú pri infúzii lieku Apealea veľmi časté. Pozorované reakcie v mieste podania infúzie môžu zahŕňať bolesť, flebitídu, zmenu sfarbenia, sčervenanie, edém a vyrážku. Tieto reakcie sú častejšie pri prvej infúzii a možno ich zmierniť spomalením rýchlosti infúzie. U pacientov, u ktorých sa objaví silná bolesť alebo iné reakcie na infúziu lieku Apealea, sa odporúča zvážiť použitie centrálného venózneho katétra. Počas intravenózneho podávania je potrebné zabrániť náhodnému podaniu do okolitého tkaniva. Ak sa objavia akékoľvek prejavy extravazálneho vpichu, okamžite vykonajte tieto opatrenia: ukončíte infúziu, pred vytiahnutím ihly odsajte kvapalinu z katétra/kanyly, podajte do zasiahnutej oblasti sterilný fyziologický roztok alebo Ringerov laktátový alebo acetátový roztok a oblasť pozorne sledujte. Pred podaním a po podaní vypláchnite infúznú súpravu a katéter/kanylu, aby ste predišli náhodnému podaniu do okolitého tkaniva a aby ste zaistili intravenózne podanie celej dávky.

Precitlivenosť

Väčšina reakcií z precitlivosti súvisiacich s liekom Apealea je mierna až stredne závažná a vyskytuje sa hlavne vo forme poškodenia pokožky a podkožného tkaniva, celkových porúch a reakcií v mieste podania, ale boli hlásené i závažné reakcie v dôsledku precitlivosti vrátane anafylaktického šoku. Menej závažné príznaky, ako sčervenanie alebo kožné reakcie si nevyžadujú prerušenie liečby. Mierne závažné prípady si môžu vyžadovať premedikáciu kortikosteroidmi, antihistaminikami a/alebo antagonistami H_2 v nasledujúcich liečebných cykloch. V prípade závažných reakcií, ako sú hypotenzia vyžadujúca liečbu, dyspnoe vyžadujúca bronchodilatanciá, angioedém alebo generalizovaná urtikária, je potrebné podávanie paklitaxelu okamžite prerušiť a začať symptomatickú liečbu. Pacientom, u ktorých sa vyskytnú závažné reakcie, sa paklitaxel nesmie znovu podávať. Pacienti majú byť počas liečby pozorne sledovaní, najmä tí pacienti, u ktorých sa predtým vyskytli reakcie z precitlivosti na ktorúkoľvek formu taxánu.

Skutočný výskyt, závažnosť a čas do nástupu reakcií z precitlivosti v dôsledku podávania lieku Apealea nebolo možné počas klinického vývoja stanoviť kvôli kombinovanej liečbe s karboplatinou. Počas infúzie karboplatiny alebo po nej nie je možné vylúčiť oneskorené reakcie súvisiace s paklitaxelom.

Alopécia

Veľmi častou nežiaducou reakciou je alopécia a dochádza k nej v skorom štádiu liečby. Môže mať výrazný vplyv na sebaposudzovanie a kvalitu života pacientov, pričom pacientov treba informovať o pravdepodobnosti výskytu tohto nežiaduceho účinku a o tom, aké opatrenia ho môžu zmierniť, napríklad používanie chladiacich čiapok (cold caps). V štúdiách s liekom Apealea hlásilo počas liečby alopéciu 45 % pacientov.

Kardiotoxicita

U niektorých pacientov, ktorí dostávali liek Apealea, sa pozorovalo zlyhanie srdca. V niektorých prípadoch boli pacienti predtým vystavení kardiotoxickým liekom, ako je doxorubicín, alebo mali základné ochorenie srdca v anamnéze. Lekári majú týchto pacientov dôsledne sledovať v súvislosti s výskytom srdcových príhod.

Pacienti vo veku 65 rokov a starší

V celkovej tolerancii medzi vekovou skupinou 65 – 74 a mladšími pacientmi nebol zaznamenaný výrazný rozdiel. Údaje, ktoré sú k dispozícii o použití u pacientov vo veku ≥ 75 rokov, sú obmedzené. Vzhľadom na túto skutočnosť a potenciálnu krehkosť a komorbiditu sa starší pacienti majú pozorne sledovať.

Rasa

Údaje, ktoré sú k dispozícii o použití lieku Apealea u pacientov inej ako bielej rasy, sú obmedzené. Štúdie u pacientok s rakovinou prsníka liečených pomocou režimov obsahujúcich paklitaxel však naznačujú možné zvýšené riziko neuropatie u pacientok inej ako bielej rasy (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Po rekonštitúcii tento liek obsahuje až približne 1,6 g sodíka na dávku (0,9 g/m² BSA, 3,6 mg na ml), čo zodpovedá 80 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie liekových interakcií medzi liekom Apealea a inými liekmi.

Metabolizmus paklitaxelu je čiastočne katalyzovaný izoenzýmami cytochrómu P450 – CYP2C8 a CYP3A4 (pozri časť 5.2). Preto je pri súbežnom podávaní paklitaxelu s liekmi, o ktorých je známe, že inhibujú buď CYP2C8 alebo CYP3A4 (napr. ketokonazol a iné imidazolové antimykotiká, erytromycín, fluoxetín, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidín, ritonavir, sachinavir, indinavir a nelfinavir) potrebné postupovať opatrne, lebo v dôsledku vyššej expozície paklitaxelu môže dôjsť k zvýšeniu toxicity. Podávanie paklitaxelu súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že indukujú buď CYP2C8 alebo CYP3A4 (napríklad rifampicín, karbamazepín, fenytoín, efavirenz, nevirapín), sa neodporúča, pretože účinok môže byť narušený v dôsledku nižšej expozície paklitaxelu.

Liek Apealea obsahuje ako pomocné látky zmes dvoch derivátov kyseliny retinovej. V štúdiách *in vitro* používajúcich ľudské mikrozómy sa preukázalo, že tieto deriváty pôsobia inhibične na CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a v menšom rozsahu na CYP2D6. Keďže neexistujú štúdie *in vivo* zamerané na inhibíciu CYP2B6 a CYP2C9, súbežné používanie lieku Apealea a látok metabolizovaných primárne týmito enzýmami CYP sa má vykonávať opatrne.

Liek Apealea je indikovaný na použitie v kombinácii s karboplatinou (pozri časť 4.1). Liek Apealea sa má podávať ako prvý a potom sa podá karboplatina. Na základe údajov z literatúry sa žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia medzi paklitaxelom a karboplatinou neočakáva.

Klinicky významná farmakokinetická interakcia sa pozorovala medzi paklitaxelom a cisplatinou. Keď sa paklitaxel podáva pred cisplatinou, bezpečnostný profil paklitaxelu na báze rozpúšťadla je v súlade s bezpečnostným profilom, ktorý sa uvádza pri použití monoterapie. Keď sa paklitaxel na báze rozpúšťadla podal po cisplatine, pacientky vykazovali hlbšiu myelosupresiu a približne 20 % zníženie klírensu paklitaxelu. Podobný účinok možno očakávať u lieku Apealea (micelárnypaklitaxel). Pacientky s gynekologickými karcinómami môžu byť pri liečbe paklitaxelom a cisplatinou vystavené vyššiemu riziku zlyhania obličiek ako pri liečbe cisplatinou v monoterapii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a šesť mesiacov po jej skončení užívať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Údaje o použití paklitaxelu u gravidných žien sú obmedzené. Existuje podozrenie, že paklitaxel spôsobuje závažné vrodené chyby, ak sa podáva počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Paklitaxel sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ si túto liečbu nevyžaduje klinický stav.

Dojčenie

Paklitaxel sa vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na potenciálne závažné nežiaduce reakcie u dojčených detí je podávanie lieku Apealea počas laktácie kontraindikované. Dojčenie sa musí počas liečby prerušiť.

Fertilita

Štúdie na zvieratách liečených paklitaxelom preukázali zníženú fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Apealea má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Liek Apealea môže spôsobovať nežiaduce reakcie, ako sú únava (veľmi časté) a závrat (časté), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacientky treba poučiť, aby neriadili vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak sa cítia unavené alebo pociťujú závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie klinicky významné nežiaduce reakcie spojené s použitím lieku Apealea sú neutropénia, gastrointestinálne poruchy, periférna neuropatia, artralgia/myalgia a reakcie v mieste podania infúzie. Nežiaduce reakcie sa vyskytli u približne 86 % pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich účinkov uvedených v tabuľke 2 je definovaná podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie spojené s podávaním lieku Apealea v kombinácii s karboplatinou pozorované v klinickej štúdii (N = 391) a nežiaduce reakcie pozorované v období po uvedení lieku na trh. Tie druhé možno pripísať paklitaxelu bez ohľadu na liečebnú schému.

Tabuľka 2. Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný výraz
Infekcie a nákazy	<i>Menej časté:</i>	sepsa, absces, pneumónia, chrípka, vírusová infekcia dýchacích ciest, herpes simplex, celulitída v mieste infúzie, tonzilitída, infekcia močových ciest, infekcia kože, cystitída
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<i>Menej časté:</i>	metastatická bolesť
Poruchy krvi a lymfatického systému	<i>Veľmi časté:</i> <i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	neutropénia ^a Febrilná neutropénia ^a , leukopénia ^a , trombocytopenia ^a , granulocytopenia ^a , anémia ^a Diseminovaná intravaskulárna koagulácia ^a , pancytopenia ^a , hematotoxicita, koagulopatia
Poruchy imunitného systému	<i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	precitlivenosť anafylaktický šok, precitlivenosť na liek
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>Veľmi časté:</i> <i>Menej časté:</i>	anorexia hyponatrémia, hypokalémia, hypomagnezémia, dehydratácia, znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	<i>Menej časté:</i>	depresia, nespavosť, úzkosť
Poruchy nervového systému	<i>Veľmi časté:</i> <i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	periférna senzorická neuropatia ^{a,b} , periférna neuropatia ^{a,b} hypoestézia, závraty, parestézia, periférna motorická neuropatia, dysgeúzia, bolesť hlavy epileptický stav, kóma, cerebrovaskulárna príhoda, periférna senzomotorická neuropatia, letargia, hypotónia, neurotoxická, polyneuropatia, polyneuropatia pri malígnych ochoreniach, pocit pálenia, somnolencia, kognitívna porucha, paréza tváre, encefalopatia, hydrocefália
Poruchy oka	<i>Menej časté:</i>	rozmazané videnie, podráždenie oka, očný diskomfort, zvýšené slzenie
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Menej časté:</i>	vertigo, hluchota, porucha vnútorného ucha, pískanie v ušiach
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	srdcová angína, tachykardia zástava srdca, chronické zlyhanie srdca, cyanóza, atriálna fibrilácia, sínusová tachykardia, palpitácie, sínusová bradykardia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný výraz
Poruchy ciev	<i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	hypotenzia, sčervenanie, flebitída, bolesť žíl, hyperémia obehový kolaps, venózna trombóza, vaskulitída, trombóza, hypertenzia, hlboká žilová trombóza, lymfedém, povrchová flebitída, tromboflebitída, kolísanie krvného tlaku, krvácanie, angiopatia, návaly tepla, bledosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	dyspnoe, nosová kongescia zlyhanie dýchania, krvácanie z nosa, kašeľ, výtok z nosa, orofaryngálna bolesť, faryngálna porucha, asfyxia, bronchospazmus, dysfónia, alergická rinitída, alergický kašeľ, orofaryngálny diskomfort
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Veľmi časté:</i> <i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	hnačka ^a , nevoľnosť ^a , vracanie ^a bolesť brucha, zápcha, bolesť v hornej časti brucha, plynatosť, sucho v ústach, stomatitída brušná distenzia, gastritída, abdominálny diskomfort, bolesť v spodnej časti brucha, dyspepsia, fekalóm, porucha funkcie čriev, krvácanie d'asien, hematochézia, orálna parestézia
Poruchy pečene a žlčových ciest	<i>Menej časté:</i>	hepatitída, porucha pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Veľmi časté:</i> <i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i> <i>Neznáme:</i>	alopécia ^a erytém, vyrážka, pruritus, urtikária angioedém, generalizovaná vyrážka, zmena sfarbenia kože, hyperhidróza, papulózná vyrážka, bulózná dermatitída, opuch tváre, porucha pigmentácie, suchá koža, studený pot, livedo reticularis (tzv. mramorová koža), porucha nechťov, alergický pruritus, porucha kože syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie ^c
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>Veľmi časté:</i> <i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	artralgia ^a , myalgia ^a bolesť chrbta, bolesť kostí, muskuloskeletálna bolesť, svalová slabosť, bolesť v končatine hemartróza, muskuloskeletálne ťažkosti, pocit ťažoby
Poruchy obličiek a močových ciest	<i>Menej časté:</i>	azotémia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<i>Menej časté:</i>	vaginálne krvácanie, panvová bolesť, bolesť prsníkov

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný výraz
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Veľmi časté:</i> <i>Časté:</i> <i>Menej časté:</i>	asténia ^a , únava ^a , reakcie v mieste podania infúzie ^{a,d} periférny edém, bolesť, pyrexia, hrudný diskomfort, hypertermia, edém tváre smrť, zlyhanie viacerých orgánov, edém, bolesť v mieste podania, krvácanie v mieste zavedenia katétra, edém v mieste zavedenia katétra, lokálny opuch, generalizovaný edém, hernia, bolesť na hrudníku, ochorenie podobné chrípke, lokalizovaný edém, hypotermia, triaška, pocit horúčavy
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<i>Menej časté:</i>	zvýšená hladina aminotransferázy

^a Pozri opis vybraných nežiaducich reakcií.

^b Môže pretrvávať dlhšie ako 6 mesiacov od prerušenia liečby paklitaxelom.^c

^c Na základe hlásenia zo sledovania po uvedení paklitaxelu na trh.

^d Zhŕňa nasledujúce preferované výrazy: bolesť v mieste podania infúzie, flebitída v mieste podania infúzie, reakcia v mieste podania infúzie, zmena sfarbenia miesta podania infúzie, erytém v mieste podania infúzie, extravazácia v mieste podania infúzie, zápal v mieste podania infúzie, edém v mieste podania infúzie, parestézia v mieste podania infúzie, podráždenie v mieste podania infúzie a vyrážka v mieste podania infúzie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

V pivotalnej klinickej štúdii boli pacienti liečení buď liekom Apealea (micelárny paklitaxel) v dávke 250 mg/m² v kombinácii s karboplatinou alebo paklitaxelom na báze rozpúšťadla v dávke 175 mg/m² v kombinácii s karboplatinou (N = 391 v každej skupine). Celkovo bola miera závažných nežiaducich reakcií pri použití micelárneho paklitaxelu vyššia (41 %) ako pri použití paklitaxelu na báze rozpúšťadla (27 %). V oboch skupinách väčšinu závažných nežiaducich reakcií predstavovala hematologická toxicita. Medzi dvomi študijnými skupinami sa v žiadnom momente počas liečby ani po liečbe nezistili rozdiely v skóre výkonnosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (hlavne skóre 0 alebo 1).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Takmer u všetkých pacientov liečených liekom Apealea sa vyskytol nejaký stupeň neutropénie, u 79 % pacientov sa zaznamenal 3. alebo 4. stupeň. Neutropénia sa ako závažná nežiaduca reakcia vyskytla u 29 % pacientov a febrilná neutropénia u 3 % pacientov. Pred ďalším liečebným cyklom neutropénia sa znížila na hodnotu $\geq 1,5 \times 10^9/l$. U takmer všetkých pacientov sa počas liečby zaznamenala anémia, znížený počet trombocytov a bielych krviniek akéhokoľvek stupňa (98 %, 93 % a 98 %). Anémia ako závažná nežiaduca reakcia sa vyskytla u 5 % pacientov, trombocytopenia a leukopénia u 3 %, resp. 6 % pacientov.

V skupine, v ktorej sa podával micelárny paklitaxel, viac pacientov zaznamenalo hematologické toxicity 3. a 4. stupňa ako v skupine pacientov, ktorí dostávali paklitaxel na báze rozpúšťadla. Neutropénia sa vyskytla u 79 % a 66 %, leukopénia u 53 % a 34 %, trombocytopenia u 18 % a 10 % a anémia u 24 % a 14 % pacientov v liečebných skupinách, v ktorých dostávali micelárny paklitaxel, resp. paklitaxel na báze rozpúšťadla.

Bola hlásená diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC), často spojená so sepsou alebo zlyhaním viacerých orgánov.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v štúdii boli nevoľnosť (38 %), vracanie (22 %) a hnačka (15 %).

Poruchy nervového systému

Periférne neuropatie (vrátane preferovaných výrazov periférna neuropatia, periférna motorická neuropatia, periférna senzomotorická neuropatia, periférna senzická neuropatia, polyneuropatia a polyneuropatia pri malígnych ochoreniach) boli hlásené u 29 % pacientov a boli väčšinou (98 %) mierne až stredne závažné (stupeň ≤ 2 podľa CTCAE). Priemerný čas do nástupu bol 53 dní od prvej dávky. Periférna senzická neuropatia bola najčastejšou reakciou a bola hlásená u 16 % pacientov. Ďalšie súvisiace reakcie boli hlásené u 10 % pacientov a boli väčšinou (98 %) mierne až stredne závažné (stupeň ≤ 2 podľa CTCAE). Najčastejšie boli parestézia a hypoestézia. V priebehu hlavnej štúdie odznelo 46 % periférnych neuropatií, ako aj väčšina (78 %) súvisiacich reakcií. Závislosť frekvencie od dávky a závažnosť neurotoxicity sa u lieku Apealea neskúmala, ale v iných indikáciách sa pozorovala pri iných formách paklitaxelu. Ďalej sa preukázalo, že periférne neuropatie môžu pretrvávajúť dlhšie ako 6 mesiacov od prerušenia liečby paklitaxelom.

Reakcie z precitlivosti

Väčšina reakcií z precitlivosti súvisiacich s liekom Apealea bola mierna až stredne závažná (pozri časť 4.4). Frekvencia reakcií z precitlivosti súvisiacich s paklitaxelom bola v oboch skupinách podobná (5 % pacientov dostávajúcich micelárny paklitaxel a 7 % pacientov dostávajúcich paklitaxel na báze rozpúšťadla), zatiaľ čo v skupine, ktorá dostávala micelárny paklitaxel, bola pozorovaná vyššia frekvencia hypersenzitívnych reakcií súvisiacich s karboplatinou (12 % oproti 7 %). V dôsledku kombinovanej liečby nie je možné určiť, či toto pozorovanie je spôsobené liekom Apealea alebo inými faktormi, pričom nie je možné vylúčiť oneskorené reakcie súvisiace s paklitaxelom.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Alopécia sa pozorovala u 45 % pacientov a jej nástup bol náhly. U väčšiny pacientov, u ktorých sa objaví alopécia, sa očakáva výrazné vypadávanie vlasov ≥ 50 %.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

U 19 % pacientov sa vyskytla artralgia a u 10 % pacientov myalgia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Asténia a únava boli veľmi časté a vyskytli sa u 23 %, resp. 11 % pacientov. U 12 % pacientov sa pozorovali reakcie v mieste podania infúzie ako sú bolesť, flebitída a erytém (pozri časť 4.4).

V skupine, ktorá dostávala micelárny paklitaxel, boli hlásené bolesti v mieste podania infúzie vo väčšom počte prípadov ako v skupine liečenej paklitaxelom na báze rozpúšťadla (8 %, resp. 1 %).

Ďalšie skúsenosti z klinických štúdií

Liek Apealea bol v rôznych indikáciách podávaný ako monoterapia u celkovo 132 pacientov v dávkach v rozmedzí od 90 mg/m² v 3-týždňovom režime až po týždenné dávky 250 mg/m². Na základe kombinovaných údajov zo štúdií s monoterapiou medzi veľmi časté nežiaduce reakcie a nežiaduce reakcie s osobitným významom boli: neutropénia (45 %), únava (37 %), leukopénia (33 %), alopécia (30 %), nevoľnosť (27 %), reakcia v mieste podania infúzie^a (23 %), periférna senzická neuropatia (20 %), hnačka (17 %), asténia (15 %), pyrexia (12 %), zápcha (12 %), artralgia (12 %), parestézia (11 %), bolesť (11 %), vracanie (9 %), myalgia, (9 %), periférna motorická neuropatia (5 %), neuropatia (5 %) periférna neuropatia (5 %), trombocytopénia (4 %), febrilná neutropénia (2 %), sepsa (2 %), tachykardia (2 %), flebitída (2 %), trombóza (2 %).

^a Zahŕňa nasledujúce preferované výrazy: flebitída v mieste podania infúzie, bolesť v mieste podania infúzie, reakcia v mieste podania injekcie, zápal v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania infúzie, extravazácia v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania infúzie, edém v mieste podania injekcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Na predávkovanie paklitaxelom nie je známe žiadne antidotum. V prípade predávkovania treba pacienta pozorne sledovať. Liečba sa má zamerať na hlavné očakávané toxicity, ktoré sú nevoľnosť, vracanie, hnačka, myelosupresia, periférna senzorická neuropatia a periférna neuropatia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, taxány, ATC kód: L01CD01

Mechanizmus účinku

Paklitaxel je antimikrotubulárna látka, ktorá podporuje tvorbu mikrotubúl z tubulínových dimérov a stabilizuje mikrotubuly tým, že zabráňuje depolymerizácii. Stabilizácia vedie k inhibícii štandardnej dynamickej reorganizácie siete mikrotubúl, ktorá je nevyhnutná pre životne dôležité interfázové a mitotické bunkové funkcie. Okrem toho paklitaxel v priebehu bunkového cyklu vyvoláva tvorbu mikrotubulových zväzkov a počas mitózy indukuje tvorbu mikrotubulových hviezd.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Otvorená, randomizovaná, multicentrická štúdia bola vykonaná u 789 žien s rekurentným epiteliálnym karcinómom vaječníkov, primárnym peritoneálnym karcinómom a karcinómom Fallopiových kanálov za účelom porovnania lieku Apealea (micelárny paklitaxel) v kombinácii s karboplatinou s paklitaxelom na báze rozpúšťadla v kombinácii s karboplatinou. Pacientky boli liečené každé tri týždne počas šiestich cyklov buď liekom Apealea 250 mg/m² podávaným počas jednej hodiny intravenóznou infúziou (N = 391) alebo paklitaxelom na báze rozpúšťadla 175 mg/m² podávaným vo forme 3-hodinovej infúzie (N = 391). V oboch liečebných skupinách bola 30 minút po infúzii paklitaxelu podaná karboplatina.

Pacientky boli rozvrstvené na základe relapsu (prvého alebo druhého) a hodnôt CA125. Percento pacientok liečených pri prvom alebo druhom relapse bolo tak v oboch liečebných skupinách rovnaké (76 % bolo liečených pri prvom relapse a 24 % pri druhom relapse). Pacientky, u ktorých sa predtým vyskytla neuropatia ≥ 2 . stupňa alebo vážne zdravotné rizikové faktory zahŕňajúce niektorý z hlavných orgánových systémov, sa štúdie nemohli zúčastniť. V oboch liečebných skupinách bol priemerný vek 56 rokov (rozsah 26 – 81). Väčšina pacientok zaradených do štúdie mala stav výkonnosti podľa ECOG rovný 0 alebo 1 (≥ 96 %), pričom v oboch liečebných skupinách išlo o podobný pomer. Len niekoľko pacientok malo stav výkonnosti podľa ECOG rovný 2.

Podiel pacientok, ktoré v klinickej štúdii absolvovali šesť liečebných cyklov, bol v skupine liečenej micelárnym paklitaxelom 81 % a v skupine liečenej paklitaxelom na báze rozpúšťadla 87 %. Zodpovedajúci medián počtu cyklov (min., max.) pre obe skupiny bol 6 (1; 12), resp. 6 (1; 9).

Pacienti pred infúziou paklitaxelu na báze rozpúšťadla, micelárneho paklitaxelu a karboplatiny dostali premedikáciu, ako je to zhrnuté ďalej v tabuľke 3. Pred infúziou micelárneho paklitaxelu nebola nariadená premedikácia.

Tabuľka 3. Podiel pacientok, ktoré dostali premedikáciu pred infúziou paklitaxelu alebo karboplatiny alebo vo všeobecnosti (bezpečnostná populácia)

Typ premedikácie	Apealea (N = 391)			Paklitaxel (na báze rozpúšťadla) (N = 391)		
	Vo všeobecnosti	Paklitaxel	Karboplatina	Vo všeobecnosti	Paklitaxel	Karboplatina
Kortikosteroidy	43 %	6 %	39 %	99 %	97 %	15 %
Antihistaminiká	19 %	4 %	16 %	85 %	85 %	9 %
Antagonisty H ₂	5 %	2 %	2 %	90 %	90 %	1 %
Antiemetiká a lieky proti nevoľnosti	87 %	8 %	81 %	92 %	38 %	63 %

V rámci štúdie 35 % pacientok v skupine s micelárnym paklitaxelom, resp. 30 % pacientok v skupine s paklitaxelom na báze rozpúšťadla dostalo GCSF na liečbu neutropénie. Medián počtu cyklov liečby s paklitaxelom/karboplatinou u pacientov dostávajúcich GCSF bol 6 v oboch skupinách. Medián počtu cyklov liečby pri podaní GCSF bol 3 (1; 6) a priemerná hodnota dosahovala 3,1 v oboch skupinách.

Hlavnými parametrami účinnosti boli prežívanie bez progresie (PFS) a celkové prežívanie (OS). PFS bolo ako primárny cieľový ukazovateľ hodnotené zaslepeným posúdením snímok počítačovej tomografie pomocou RECIST 1.0 (Kritériá hodnotenia odpovede solídnych tumorov).

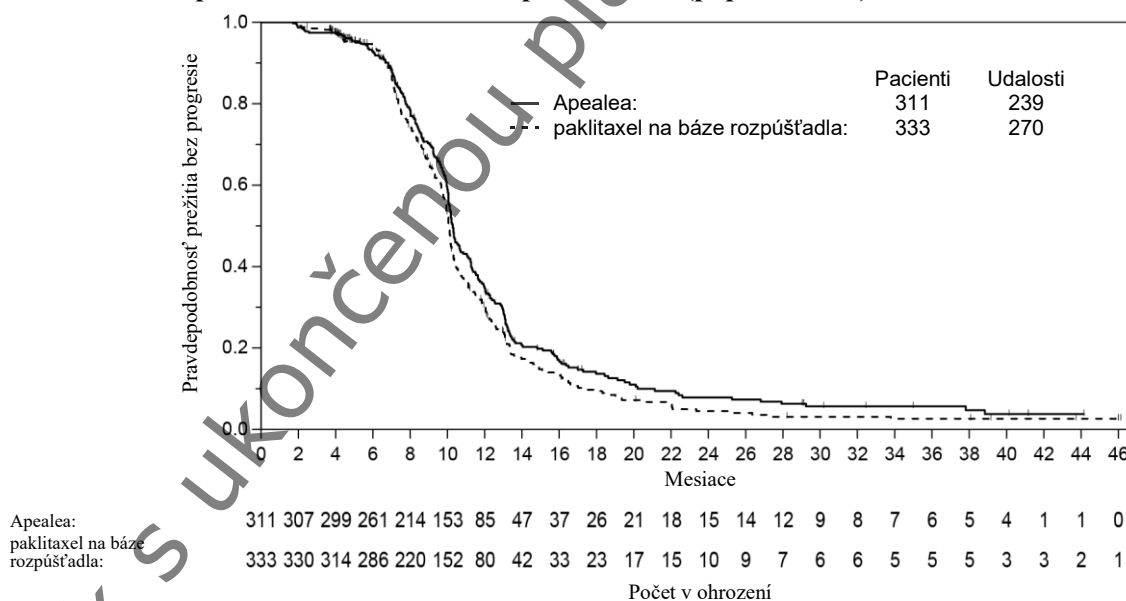
Medzi dvomi liečebnými skupinami sa nezistil žiadny štatisticky významný rozdiel v PFS ani v OS. V populácii podľa protokolu (PP) bola vykonaná analýza neinferiority pre PFS s vopred stanovenou hranicou neinferiority. Kritérium neinferiority bolo splnené pre PFS s hornou hranicou jednostranného 97,5 % intervalu spoľahlivosti (IS) pre súvisiacu mieru rizika menšou ako 1,2. Kritérium neinferiority bolo splnené pre OS v populácii PP, pričom horná hranica jednostranného 97,5 % IS pre súvisiacu mieru rizika bola menšia ako 1,185 (tabuľka 4, obrázky 1 a 2). V populácii so zámerom liečby (*intention-to-treat*, ITT) (n = 789) bol pomer rizík pre PFS a OS hodnotu 0,85 (95 % IS: 0,72; 1,00), resp. 1,02 (95 % IS: 0,85; 1,22). Tým sa v populácii ITT preukázala neinferiorita pre PFS, nie však pre OS. V čase analýzy údajov OS sa smrť vyskytla u 56 % pacientok v skupine liečenej micelárnym paklitaxelom v porovnaní so 60 % v skupine liečenej paklitaxelom na báze rozpúšťadla (populácia ITT).

Tabuľka 4. Analýzy neinferiority pre PFS a OS v randomizovanom skúšaní u pacientok s rekurentným epiteliálnym karcinómom vaječníkov, primárnym peritoneálnym karcinómom a karcinómom Fallopiových kanálov (populácia PP)^a

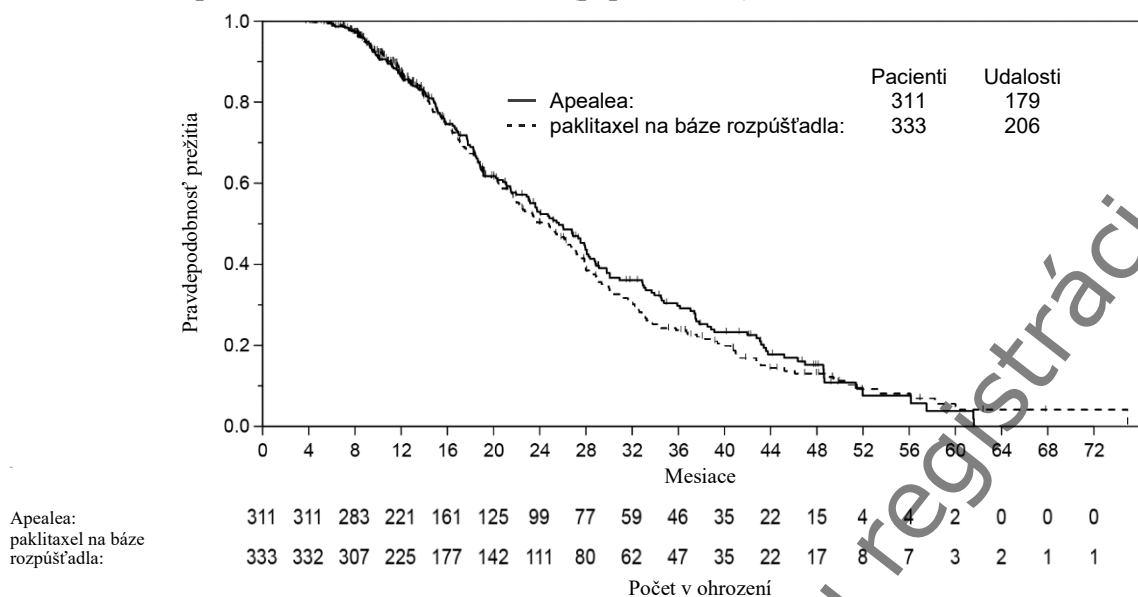
	Apealea Q3W 250 mg/m² + karboplatina (N = 311)	Paklitaxel (na báze rozpúšťadla) Q3W 175 mg/m² + karboplatina (N = 333)
Prežitie bez progresie (nezávislé hodnotenie)		
Smrť alebo progresia, n (%)	239 (77 %)	270 (81 %)
Medián času do smrti alebo progresie ochorenia [mesiace] (95 % IS)	10,3 (10,1; 10,7)	10,1 (9,9; 10,2)
Pomer rizika (95 % IS)	0,86 (0,72; 1,03)	
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí, n (%)	179 (58 %)	206 (62 %)
Medián času do smrti [mesiace] (95 % IS)	25,7 (22,9; 28,1)	24,8 (21,7; 27,1)
Pomer rizika (95 % IS)	0,95 (0,78; 1,16)	

^a Primárna populácia v analýze neinferiority bola preddefinovaná ako populácia PP

Obrázok 1. Kaplanova-Meierova krivka prežitia PFS (populácia PP)



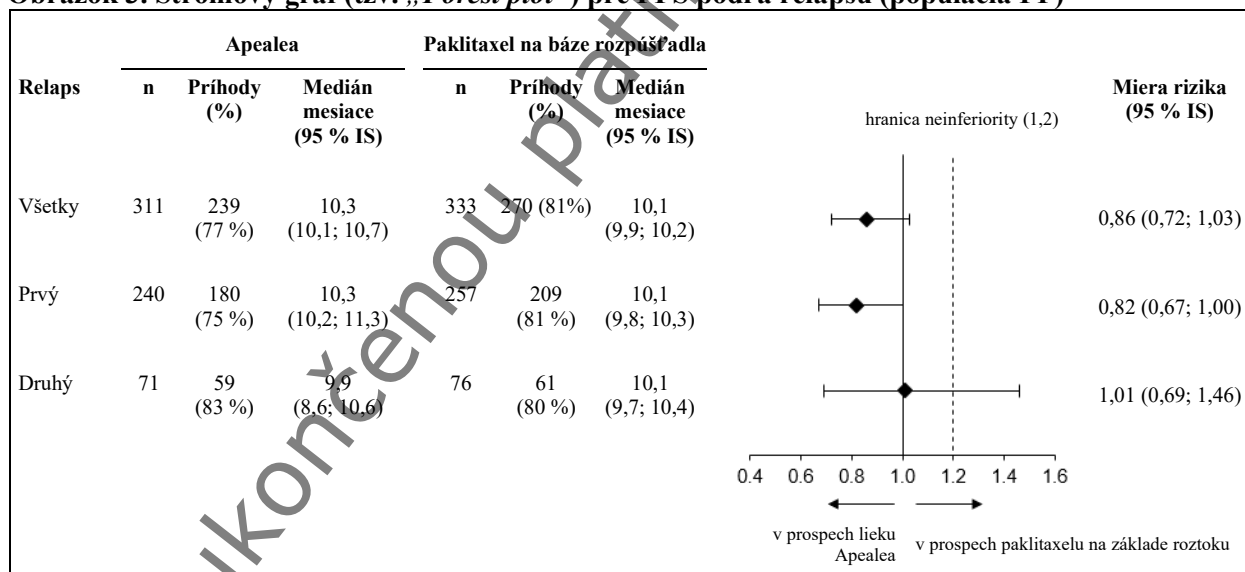
Obrázok 2. Kaplanova-Meierova krivka OS (populácia PP)



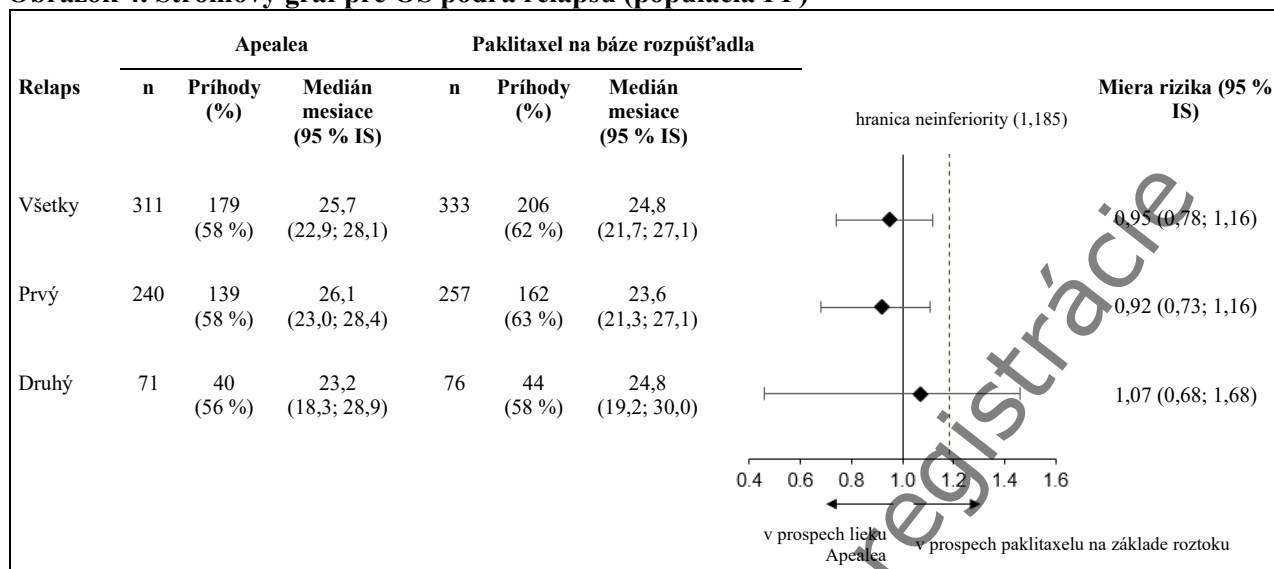
Post-hoc analýza podskupín podľa relapsu

Uskutočnili sa ďalšie analýzy podskupín s cieľom preskúmať účinnosť podľa relapsu (prvého a druhého) v populáciách PP a ITT. Výsledky PFS a OS v populácii PP sú zhrnuté na obrázkoch 3 a 4.

Obrázok 3. Stromový graf (tzv. „Forest plot“) pre PFS podľa relapsu (populácia PP)



Obrázok 4. Stromový graf pre OS podľa relapsu (populácia PP)



V populácii ITT boli pomery rizika pre PFS v podskupinách pacientov s prvým relapsom a druhým relapsom 0,80 (95 % IS: 0,66; 0,97) a 1,04 (95 % IS: 0,74; 1,47). Pomery rizika pre OS u pacientov s prvým a druhým relapsom boli 0,98 (95 % IS: 0,79; 1,21) a 1,18 (95 % IS: 0,79; 1,75), v uvedenom poradí. Výsledky v podskupine pacientov s prvým relapsom sú teda v súlade s výsledkami v celkovej populácii, a okrem toho bol naznačený prínos PFS pre liek Apealea.

Údaje o bezpečnosti, ktoré porovnávajú výsledky kombinovanej liečby liekom Apealea (micelárnypaklitaxel)/karboplatinou a paklitaxelom/karboplatinou na báze rozpúšťadla, pozri časť 4.8.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Apealea vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe rakoviny vaječníkov (okrem rabdomyosarkómu a nádorov zárodočných buniek), peritoneálneho karcinómu (okrem blastómov a sarkómov) a karcinómu Fallopiových kanálov (okrem rabdomyosarkómu a nádorov zárodočných buniek) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Keď sa liek Apealea (micelárny paklitaxel) podáva intravenózne, jeho farmakokinetický profil naznačuje, že táto forma okamžite uvoľňuje paklitaxel do krvi. Farmakokinetika paklitaxelu sa skúmala u 22 pacientok so solídnyimi nádormi po jednu hodinu trvajúcej infúzii lieku Apealea (úrovne dávky 90 až 275 mg/m²). Okrem toho sa v skríženej štúdií porovnávali celkové a neviazané koncentrácie paklitaxelu v plazme po 1-hodinovej infúzii lieku Apealea 260 mg/m² s hodnotami po 1-hodinovej infúzii paklitaxelu viazaného na albumín pri rovnakej dávke. Celkové plazmatické hladiny paklitaxelu boli po infúzii oboch foriem podobné. Preukázalo sa, že plazmatické hladiny neviazaného paklitaxelu, t.j. koncentrácie, ktoré predstavujú farmakologicky aktívny paklitaxel v tele, boli po podaní paklitaxelu viazaného na albumín a lieku Apealea bioekvivalentné (C_{max} a AUC). Na základe obmedzených údajov sa C_{max} a AUC zvýšili po 1-hodinových infúziách lieku Apealea v dávkach v rozmedzí od 90 do 275 mg/m². Keďže sa pozorovala veľká individuálna variabilita, linearitu dávky nebolo možné stanoviť.

Distribúcia

Paklitaxel sa distribuuje rovnomerne medzi plazmou a krvou, ako je opísané v publikovaných údajoch *in vitro*. Priemerná neviazaná frakcia paklitaxelu (fu) v čase po infúzii lieku Apealea kolísala v rozmedzí 5,2 % až 4,3 %. To bolo v súlade s priemernou fu po infúzii paklitaxelu viazaného na albumín, ktorá v priebehu času kolísala v rozmedzí 5,5 % až 4,5 %.

Bola hlásená väzba paklitaxelu na albumín aj α_1 -kyselinový glykoproteín, ale môžu byť dôležité iné viažuce sa proteíny, napríklad lipoproteíny. Nie sú k dispozícii žiadne hlásenia o liečivách, ktoré by boli schopné vytlačiť paklitaxel viazaný na proteíny, ani nie je pravdepodobné, že paklitaxel bol schopný vytlačiť iné liečivá vzhľadom na jeho nízke molárne koncentrácie v plazme. Na základe publikovanej literatúry štúdie *in vitro* naznačujú, že prítomnosť cimetidínu, ranitidínu, dexametazónu alebo difenhydramínu neovplyvňujú väzbu paklitaxelu na proteíny. V podmienkach *in vitro* sa preukázalo, že paklitaxel je substrátom influxných transportných proteínov OATP1B3 a OATP1A2.

Počas infúzie a po infúzii lieku Apealea paklitaxel rýchlo opúšťa plazmatický kompartment s distribučným polčasom eliminácie približne 0,6 hodiny. Distribučná fáza sa teda v podstate končí 2 hodiny po ukončení infúzie. Distribúcia v tkanive je rozsiahla, s distribučným objemom vo fáze konečnej eliminácie približne 155 l/m², čo zodpovedá približne 280 l pre priemerného pacienta s plochou povrchu tela 1,8 m². Počas fázy eliminácie sa teda len 1 % paklitaxelu prítomného v tele nachádza v plazme.

Biotransformácia a eliminácia

Konečný polčas paklitaxelu po infúzii lieku Apealea sa medzi subjektmi líšil približne 5-násobne, a to v rozsahu 5 – 23 hodín. Podobne celkový plazmový klírens kolísal 5-násobne, od 8 do 41 l/hod. Predpokladá sa, že vysoká interindividuálna variabilita klírnsu je dôsledkom variability aktivity pečeneých enzýmov.

Biotransformácia a eliminácia paklitaxelu boli uvedené v publikovaných štúdiách. Paklitaxel sa prevažne eliminuje pečeneým metabolizmom a vylučovaním žľou. Hlavným metabolitom paklitaxelu je 6 α -hydroxypaklitaxel. Ďalšími metabolitmi sú 3'-*p*-hydroxypaklitaxel a 6 α ,3'-*p*-dihydroxypaklitaxel. Tvorba týchto metabolitov je katalyzovaná pomocou CYP2C8 a CYP3A4. Nezistil sa žiadny farmakologicky aktívny metabolit. V štúdiách *in vitro* a *in vivo* sa preukázalo, že paklitaxel je substrátom efluxného proteínu P-glykoproteínu. Hlavnou cestou vylučovania látok pochádzajúcich z paklitaxelu u ľudí je stolica, kde hlavnú látku tvorí 6 α -hydroxypaklitaxel. Vylučovanie obličkami tvorí menšiu časť, menej ako 15 % dávky.

Špeciálne populácie

Porucha funkcie pečene

Nevykonal sa žiadne klinické štúdie u pacientok s poruchou funkcie pečene, ktoré dostávali liek Apealea (pozri časti 4.2 a 4.4). Štúdia populačnej farmakokinetiky s paklitaxelom viazaným na albumín preukázala, že pacientky s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1 až $\leq 1,5 \times$ ULN) majú rýchlosť eliminácie v štandardnom rozsahu. Naproti tomu pacientky so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,5 až $\leq 3 \times$ ULN) a závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 3 až $\leq 5 \times$ ULN) mali 22 %, resp. 26 % zníženie rýchlosti eliminácie paklitaxelu. V porovnaní s pacientkami s normálnou funkciou pečene mali pacientky s poruchou funkcie pečene s celkovým bilirubínom > 1,5 $\times$ ULN zvýšené stredné AUC paklitaxelu približne o 20 %. Porucha funkcie pečene nemá žiadny vplyv na priemernú hodnotu C_{max} paklitaxelu. Farmakokinetické údaje pre pacientky s celkovým bilirubínom > 5 $\times$ ULN nie sú k dispozícii.

Porucha funkcie obličiek

Nevykonal sa žiadne klinické štúdie u pacientok s poruchou funkcie obličiek, ktoré dostávali liek Apealea (pozri časť 4.2). Keďže renálna eliminácia je pre paklitaxel menej významnou cestou, u tejto skupiny pacientok sa neočakávajú zvýšené plazmatické hladiny. V štúdiu populačnej farmakokinetiky s paklitaxelom viazaným na albumín sa preukázalo, že pacientky s mierne závažnou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírenskreatinínu ≥ 30 až < 90 ml/min) majú rýchlosť eliminácie podobnú ako pacientky s normálnou funkciou obličiek. U pacientok so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) nie sú informácie k dispozícii.

Vplyv veku, pohlavia, rasy a veľkosti tela

Nevykonal sa žiadna analýza vplyvu veku, pohlavia alebo veľkosti tela na elimináciu lieku Apealea. Bola však nahlásená štúdia populačnej farmakokinetiky u 168 pacientov (86 mužov a 82 žien) liečených paklitaxelom na báze rozpúšťadla. Priemerná rýchlosť eliminácie paklitaxelu bola u mužov o 20 % vyššia ako u žien. Pokiaľ ide o vek, model populácie naznačil približne 5 % pokles rýchlosti eliminácie paklitaxelu pri každom 10-ročnom zvýšení veku v porovnaní s mediánom veku 56 rokov v štúdiu. To zodpovedá poklesu o 14 % u 86-ročného pacienta v porovnaní s pacientom vo veku 56 rokov. Ďalej sa ukázalo, že rýchlosť eliminácie paklitaxelu sa zvyšuje s rastúcou veľkosťou tela. Model naznačil, že zväčšenie BSA o 0,2 m² by viedlo k 9 % zvýšeniu rýchlosti eliminácie. Existuje len veľmi málo informácií o tom, či sa eliminácia paklitaxelu medzi rasami odlišuje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mutagenéza, karcinogenéza, porucha fertility

V štúdiách *in vitro* používajúcich rôzne bunkové systémy sa preukázalo, že paklitaxel klastogénne vyvoláva chromozomálne aberácie, poškodenie mikrojadier a DNA. Chromozomálne aberácie boli zistené aj v štúdiách *in vivo* u myší a opíc. Paklitaxel nevykazoval mutagénnu aktivitu v Amesovom teste ani v teste génovej mutácie vaječníkov čínskeho škrečka/hypoxantín-guanín-fosforibozyltransferázy (CHO/HGPRT). Karcinogénna aktivita paklitaxelu sa neskúmala. Paklitaxel je však potenciálne karcinogénny vzhľadom na svoj mechanizmus účinku a preukázal genotoxickú aktivitu. Paklitaxel v dávkach nižších ako terapeutická dávka u ľudí bol u potkanov spojený s nízkou fertilitou a s fetálnou toxicitou. V štúdiách toxicity s opakovanými dávkami sa preukázali nevratné toxické účinky na samčie reprodukčné orgány.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ metylesteru kyseliny *N*-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteínovej
sodná soľ metylesteru kyseliny *N*-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteínovej
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po rekonštitúcii

Chemická a fyzikálna stabilita lieku pripraveného na použitie sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C v Ringerovom laktátovom a acetátovom roztoku a počas 4 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), pokiaľ je liek chránený pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ metóda otvorenia a rekonštitúcie nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní lieku pri používaní zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číra sklenená injekčná liekovka typu I so zátkou z butylovej gumy potiahnutou silikónom, hliníkovou obrubou a plastovým vyklápacím viečkom s práškom, ktorý zodpovedá 60 mg paklitaxelu.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia pri podávaní

Paklitaxel je antineoplastický liek, a rovnako, ako aj pri iných potenciálne toxických zlúčeninách, pri manipulácii s liekom Apealea treba postupovať opatrne. Odporúča sa používať rukavice, ochranné okuliare a ochranný odev. Ak sa roztok dostane do kontaktu s pokožkou, pokožka sa má okamžite a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicami, sliznice je potrebné dôkladne prepláchnuť vodou. Liek Apealea má pripravovať a podávať len personál, ktorý bol vhodne vyškolený na manipuláciu s cytotoxickými látkami. Tehotné a dojčiace ženy nemajú manipulovať s liekom Apealea. Rekonštituovaný liek sa nemá riediť.

Rekonštitúcia lieku

Liek Apealea sa dodáva vo forme sterilného prášku určeného na rekonštitúciu pred použitím. Po rekonštitúcii roztok obsahuje 1 mg/ml paklitaxelu vo forme micelárnych nanočastíc. Rekonštituovaný infúzný roztok je číry, zelenožltý roztok.

Počas celého procesu prípravy liek chráňte pred priamym a/alebo jasným svetlom. (Rekonštituovaný) produkt vydrží bez ochrany pred svetlom len krátkodobú manipuláciu.

Liek Apealea rekonštituuje len pomocou jedného z nasledujúcich komerčne dostupných roztokov na rekonštitúciu:

- roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) vhodný na infúziu,
- Ringerov laktátový roztok vhodný na infúziu,
- Ringerov acetátový roztok vhodný na infúziu.

Hodnota pH Ringerovho laktátového alebo acetátového roztoku musí byť v rozmedzí 5,0 až 7,5 a prípustné koncentrácie iónov vápnika a horčíka sú uvedené ďalej (tabuľka 5).

Tabuľka 5. Prípustné koncentrácie iónov vápnika a horčíka v Ringerových laktátových a acetátových roztokoch vhodných na rekonštitúciu

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

* Roztoky obsahujúce Ca²⁺ aj Mg²⁺ majú mať celkovú (kombinovanú) koncentráciu Ca²⁺ a Mg²⁺ v rozsahu 1,0 až 3,5 mmol/l.

Apealea sa má rekonštituovať použitím jedného z týchto troch vhodných roztokov na rekonštitúciu a podľa nasledujúcich krokov:

- Vyberte z chladničky požadovaný počet injekčných liekoviek. Prášok má byť zelenožltý až žltý. V prípade zmeny sfarbenia (oranžové) injekčnú liekovku zlikvidujte. Ak chcete dosiahnuť izbovú teplotu, nechajte injekčné liekovky stáť chránené pred svetlom približne 15 až 20 minút a pri teplote do 25 °C.

- b. Vzhľadom na podtlak v injekčnej liekovke je nevyhnutné pred vstreknutím roztoku na rekonštitúciu a počas neho vyrovnať tlak ihlou. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky vstreknite 60 ml roztoku na rekonštitúciu do každej liekovky. Roztok sa má vstrekať približne počas jednej minúty smerom k vnútornej stene liekovky a nie priamo na prášok, pretože to spôsobí penenie.
- c. Krúžte liekovkou vo vzpriamenej polohe približne 20 sekúnd. Liekovkou netrepte, aby bola tvorba peny minimálna.
- d. Chráňte pred svetlom a nechajte liekovku stáť tri až päť minút.
- e. Liekovkou znovu krúžte vo vzpriamenej polohe približne 20 sekúnd, potom ju päťkrát jemne prevráťte. Netrepte.
- f. Pokračujte v krúžení liekovky až kým sa prášok úplne nerozpustí. Prípadne sa môže liekovka umiestniť na trepačku a má sa nechať rotovať až 20 minút, pričom má byť chránená pred svetlom (režim orbitálneho vytriasania, 200 - 250 ot/min). Kroky c až f nemajú trvať dlhšie ako 30 minút.
- g. Roztok má byť číry a zelenožltý bez viditeľných častíc alebo zrazenín. Ak spozorujete častice, zrazeniny, zmenu sfarbenia (oranžové) alebo opalescenciu, roztok sa musí zlikvidovať.
- h. Vstreknite požadované množstvo rekonštituovaného lieku Apealea do prázdneho sterilného etylén-vinylacetátového vaku (EVA). Uistite sa, že roztok je číry a na infúzny vak EVA nasadíte vak na ochranu pred svetlom.

Bola preukázaná kompatibilita s infúznymi súpravami z PVC bez obsahu DEHP (t. j. polyvinylchlorid bez plastifikátora di-(2-etylhexyl) ftalátu). Kompatibilita s infúznymi súpravami obsahujúcimi DEHP však nebola preukázaná. Majú sa použiť infúzne súpravy obsahujúce 15 µm polyamidový filter tekutín.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1292/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švédsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Apealea 60 mg prášok na infúzny roztok
paklitaxel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 60 mg paklitaxelu.

Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 1 mg paklitaxelu (micelárneho).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sodná soľ metylesteru kyseliny *N*-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteínovej, sodná soľ metylesteru kyseliny *N*-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteínovej, hydroxid sodný. Viac informácií pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické: s liekom manipulujte opatrne.

Liek Apealea sa nemá zamieňať s inými formami paklitaxelu.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rekonštitúcii: použite ihneď.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Injekčná liekovka na jednorazové použitie

Zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1292/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

Apealea 60 mg prášok na infúzny roztok
paklitaxel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 60 mg paklitaxelu.

Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 1 mg paklitaxelu (micelárneho)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sodná soľ metylesteru kyseliny *N*-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteínovej, sodná soľ metylesteru kyseliny *N*-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteínovej, hydroxid sodný. Viac informácií pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické

Liek Apealea sa nemá zamieňať s inými formami paklitaxelu.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Inceptua AB
Bromma, Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1292/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Apealea 60 mg prášok na infúzny roztok paklitaxel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Apealea a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Apealea
3. Ako sa podáva liek Apealea
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Apealea
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Apealea a na čo sa používa

Apealea je liek proti rakovine obsahujúci liečivo paklitaxel, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných taxány. Paklitaxel ovplyvňuje alebo zastavuje rast rýchlo sa deliacich buniek, ako sú nádorové bunky.

Liek Apealea sa v kombinácii s ďalším liekom nazývaným karboplatina používa u dospelých na **liečbu** týchto druhov **rakoviny**:

- epitelálny karcinóm vaječníkov – rakovina vaječníkov, orgánu, ktorý u žien produkuje vajíčka;
- primárny peritoneálny karcinóm – rakovina buniek vystielajúcich priestor medzi brušnou stenou a vnútornými orgánmi;
- karcinóm Fallopiových kanálov (vajčkovodov, ktoré prepájajú vaječníky a maternicu).

Používa sa, keď iné terapie neboli účinné.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Apealea

Liek Apealea neužívajte, ak

- ste alergický na paklitaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- dojčíte
- pred začiatkom liečby máte počet bielych krviniek nazývaných neutrofilny nižší ako $1,5 \times 10^9/l$.

Ak si nie ste istý, či sa vás týka niektoré z uvedeného, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný liek Apealea, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte zníženú funkciu pečene, obličiek alebo srdca;
liek Apealea sa neodporúča u pacientov so závažne zníženou funkciou pečene alebo obličiek;

- sa v minulosti u vás počas liečby rakoviny objavila nevoľnosť, vracanie a hnačka.

Okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak **sa počas liečby** objaví:

- horúčka, bolesť, triaška, slabosť alebo iné prejavy infekcie;
- závažná nevoľnosť, vracanie alebo hnačka;
- závažné reakcie v mieste podania infúzie;
- alergická reakcia;
- znížená citlivosť, bodanie, pocit pichania, citlivosť na dotyk alebo svalová slabosť.

Ak sa objaví niektorý z týchto príznakov, možno budete potrebovať ďalšie lieky. Váš lekár môže ďalšiu liečbu liekom Apealea odložiť alebo môže znížiť dávku.

Poradte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou ohľadne vypadávania vlasov a o tom, ako mu je možné predchádzať.

Počas liečby budete pozorne sledovaný:

- budú vám pravidelne vykonávať krvné testy, aby sa uistilo o tom, že je pre vás bezpečné pokračovať v liečbe;
- budú sa monitorovať príznaky alergickej reakcie počas infúzie, napríklad:
 - sčervenanie a opuch v mieste podania infúzie,
 - nízky krvný tlak,
 - dýchacie ťažkosti,
 - opuch tváre.

Deti a dospelávajúci

Nepodávajte liek Apealea deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov, keďže liek nebol v tejto vekovej skupine skúmaný.

Iné lieky a Apealea

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Najmä svojho lekára alebo zdravotnú sestru pred podaním lieku Apealea informujte, ak užívate:

- ketokonazol alebo iné lieky na liečbu mykotických (plesňových) infekcií;
- erytromycín, rifampicín: lieky na liečbu bakteriálnych infekcií;
- fluoxetín: liek na liečbu depresie;
- gemfibrozil: liek na znižovanie krvného tuku;
- klopidogrel: liek, ktorý znižuje riziko vzniku krvných zrazenín;
- cimetidín: liek na zníženie množstva žalúdočnej kyseliny;
- efavirenz, nevirapín, ritonavir, sachinavir, indinavir, nelfinavir: lieky na liečbu infekcie HIV;
- karbamazepín, fenytoín: lieky na liečbu epilepsie a niektoré bolestivé stavy;
- cisplatína: liek na liečbu rakoviny.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak dojčíte, pred začatím liečby sa poradte so svojim lekárom.

Podávanie lieku Apealea sa **neodporúča počas tehotenstva**, pretože paklitaxel môže spôsobiť vážne vrodené chyby. Pacientky, ktoré môžu otehotnieť, musia počas liečby liekom Apealea a počas ďalších šiestich mesiacov po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu.

Počas liečby **ukončíte dojčenie**, pretože paklitaxel prechádza do materského mlieka a môže spôsobiť poškodenie dieťaťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek Apealea môže vyvolávať vedľajšie účinky, ako je únava alebo závrat, ktoré môžu znížiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa u vás objavia tieto príznaky, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Liek Apealea obsahuje sodík

Po rekonštitúcii tento liek obsahuje až približne 1,6 g sodíka (zložka kuchynskej soli) na jednu dávku. To sa rovná 80 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa podáva liek Apealea

Liek Apealea vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra pomalým kvapkaním (infúziou) do žily. Infúzia bude trvať približne hodinu. Dávka závisí od veľkosti povrchu vášho tela (vypočítaného na základe vašej výšky a hmotnosti) a výsledkov krvných testov. Zvyčajná dávka je 250 mg/m² plochy povrchu tela a podáva sa každé tri týždne, a to až šesť liečebných cyklov.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete niektorý z ďalej uvedených vedľajších účinkov, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať **viac ako 1 osobu z 10**):
 - nervová porucha v oblasti ramien a nôh, ktorá spôsobuje bodanie, zníženú citlivosť alebo pálivú bolesť, ktorá môže pretrvávajúť dlhšie ako 6 mesiacov od prerušenia liečby paklitaxelom.
- **Časté** (môžu postihovať **menej ako 1 osobu z 10**):
 - horúčka,
 - svalová slabosť, kŕče alebo spazmy,
 - alergické reakcie, ako sú ťažkosti s dýchaním, mdloby, opuch tváre, svrbenie, pocit horúčavy, zimnica, najmä počas infúzie. Menej často môžu viesť k závažnému alergickému šoku.

Iné vedľajšie účinky a ich frekvencie výskytu:

Veľmi časté (môžu postihovať **viac ako 1 osobu z 10**):

- nízka hladina bielych krviniek nazývaných neutrofily;
- nechutenstvo;
- hnačka, nevoľnosť, vracanie;
- vypadávanie vlasov;
- bolesť alebo ťažkosti s kĺbmi alebo svalmi;
- slabosť, únava;
- reakcie v mieste infúzie, ako je bolesť, zápal, zmena sfarbenia, začervenanie, opuch, mravčenie, vyrážka, krvácanie.

Časté (môžu postihovať **menej ako 1 osobu z 10**):

- nízka hladina bielych krviniek nazývaných leukocyty a granulocyty;
- nízka hladina krvných doštičiek alebo červených krviniek;
- znížená citlivosť na dotyk alebo vnímanie dotyku;

- nezvyčajný pocit, ako je bodanie, pálenie, pichanie alebo znížená citlivosť pokožky alebo v ústach;
- závraty alebo pocit točenia;
- porucha chuti;
- bolesť hlavy;
- rýchly srdcový tep;
- bolesť alebo nepríjemný pocit na hrudníku;
- nízky krvný tlak, sčervenanie, zápal žíl, bolesť žíl, zvýšený prietok krvi do niektorých častí tela;
- ťažkosti s dýchaním, upchatie nosa;
- bolesť brucha, zápcha, plynatosť;
- sucho v ústach, zápal vnútornej výstelky úst;
- sčervenanie kože, vyrážka, svrbenie, žihľavka;
- bolesť napríklad v ramenách, nohách, prsníku alebo v mieste nádoru;
- bolesť chrbta, bolesť kostí;
- opuch členkov, chodidiel, tváre alebo prstov.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 osobu zo 100):

- otrava krvi;
- hnis v telesnom tkanive;
- zápal pľúc, chrípka, zápal mandlí;
- herpes simplex (vírusová infekcia), vírusové infekcie dýchacích ciest;
- infekcia močových ciest, zápal močového mechúra;
- kožné infekcie, vrátane infekcií v mieste podania infúzie;
- narušené mechanizmy zrážania krvi v tele;
- nedostatok bielych a červených krviniek a krvných doštičiek;
- nízke hladiny draslíka, horčíka alebo sodíka v krvi;
- nadmerná strata vody (dehydratácia);
- alergické reakcie na iné lieky, napríklad penicilín;
- depresia, nespavosť, úzkosť;
- epileptický záchvat trvajúci dlhšie ako päť minút alebo viac ako jeden záchvat počas piatich minút;
- kóma, pocit silnej ospalosti, rozospatosti a/alebo výrazne znížená reakcia na podnety;
- nízky svalový tonus, tvárová obrna;
- toxické účinky na nervový systém;
- kognitívna porucha (ťažkosti pri premýšľaní alebo spracúvaní myšlienok, ťažkosti so zapamätaním);
- poškodenie mozgu, nadmerné hromadenie tekutín v mozgu;
- cievna mozgová príhoda;
- rozmazané videnie, nepríjemné pocity v oku alebo podráždenie oka, slzenie očí;
- hluchota, porucha vnútorného ucha, zvonenie v ušiach;
- poruchy krvných ciev, ako sú:
 - tvorba krvných zrazenín,
 - zápal krvnej cievy,
 - hromadenie vody v tkanive z dôvodu zablokovanej lymfatickej cievy,
 - návaly tepla,
 - krvácanie,
- zástava srdca, zlyhanie srdca;
- modré sfarbenie pier alebo pokožky;
- porucha srdcového rytmu, ktorá spôsobuje nepravidelnú rýchlu aktivitu v horných častiach srdcových komôr;
- vnímanie tlkotu srdca (palpitácie), pomalý srdcový tep;
- zlyhanie krvného obehu;
- vysoký krvný tlak, zmeny krvného tlaku, bledosť;
- zlyhanie pľúc, zúženie dýchacích ciest;

- závažný nedostatok kyslíka spôsobený poruchou dýchania;
- ťažkosti pri vydávaní hlasových zvukov;
- krvácanie z nosa, alergický zápal vnútri nosa, výtok z nosa;
- kašeľ;
- bolesť alebo nepríjemný pocit v ústach a krku, ochorenie hrdla, krvácanie d'asien;
- zápal žalúdočnej výstelky, nepríjemný pocit v bruchu alebo nadúvanie, bolesť v spodnej časti brucha;
- porucha trávenia, porucha funkcie čriev, veľmi tvrdá stolica, krvavá stolica;
- zápal alebo porucha funkcie pečene, zvýšená hladina pečeňového enzýmu v krvi;
- bolestivé závažné opuchy hlbokých vrstiev kože, najmä v tvári;
- zmena zafarbenia pokožky, porucha pigmentácie;
- zapálená položka s pľuzgiermi;
- zvýšené potenie, studený pot;
- suchá koža, poruchy nechtov;
- krvácanie do kĺbu;
- pocit ťažoby v nohách;
- zlyhanie viacerých orgánov, ktoré môže viesť k smrti;
- opuch tkaniva spôsobený nadbytkom tekutín;
- hernia – pruh;
- pocit horúčavy;
- nízka telesná teplota;
- krvácanie z pošvy;
- nadmerné zvýšenie hladín zlúčenín obsahujúcich dusík v krvi.

Frekvencia neznáma (z dostupných údajov):

- sčervenanie a opuch dlaní alebo chodidiel, čo môže spôsobiť odlupovanie kože.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Apealea

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení injekčnej liekovky a škatulke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorená liekovka: uchováajte v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C). Injekčnú liekovku uchováajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Odporúča sa, aby sa liek Apealea **po otvorení** okamžite použil.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Apealea obsahuje

- Liečivo je paklitaxel. Jedna injekčná liekovka obsahuje 60 mg paklitaxelu. Po rekonštitúcii každý mililiter roztoku obsahuje 1 mg paklitaxelu (micelárneho).
 - Ďalšie zložky sú:
 - sodná soľ metylesteru kyseliny *N*-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteínovej,
 - sodná soľ metylesteru kyseliny (13-*cis*-retinoyl)-L-cysteínovej,
 - hydroxid sodný (na úpravu pH).
- Pozri časť 2 „Liek Apealea obsahuje sodík“

Ako vyzerá liek Apealea a obsah balenia

Liek Apealea sa dodáva vo forme zelenožltého až žltého prášku v sklenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou a hliníkovým tesnením.

Každá škatuľka obsahuje 1 sklenú injekčnú liekovku s práškom zodpovedajúcim 60 mg paklitaxelu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švédsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Opatrenia pri podávaní

Paklitaxel je antineoplastický liek, a rovnako, ako aj pri iných potenciálne toxických zlúčeninách, pri manipulácii s liekom Apealea treba postupovať opatrne. Odporúča sa používať rukavice, ochranné okuliare a ochranný odev. Ak sa roztok dostane do kontaktu s pokožkou, pokožka sa má okamžite a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicami, sliznice je potrebné dôkladne prepláchnuť vodou. Liek Apealea má pripravovať a podávať len personál, ktorý bol vhodne vyškolený na manipuláciu s cytotoxickými látkami. Tehotné a dojčiace ženy nemajú manipulovať s liekom Apealea. Rekonštituovaný liek sa nemá riediť.

Rekonštitúcia lieku

Liek Apealea sa dodáva vo forme sterilného prášku určeného na rekonštitúciu pred použitím. Po rekonštitúcii roztok obsahuje 1 mg/ml paklitaxelu vo forme micelárnych nanočastíc. Rekonštituovaný infúzny roztok je číry, zelenožltý roztok.

Počas celého procesu prípravy liek chráňte pred priamym a/alebo jasným svetlom. (Rekonštituovaný) produkt vydrží bez ochrany pred svetlom len krátkodobú manipuláciu.

Liek Apealea rekonštituuje len pomocou jedného z nasledujúcich komerčne dostupných roztokov na rekonštitúciu:

- roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) vhodný na infúziu,
- Ringerov laktátový roztok vhodný na infúziu,
- Ringerov acetátový roztok vhodný na infúziu.

Hodnota pH Ringerovho laktátového alebo acetátového roztoku musí byť v rozmedzí 5,0 až 7,5 a prípustné koncentrácie iónov vápnika a horčíka sú uvedené ďalej (tabuľka 1).

Tabuľka 1. Prípustné koncentrácie iónov vápnika a horčíka v Ringerových laktátových a acetátových roztokoch určených na rekonštitúciu

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

* Roztoky obsahujúce Ca²⁺ aj Mg²⁺ majú mať celkovú (kombinovanú) koncentráciu Ca²⁺ a Mg²⁺ v rozsahu 1,0 až 3,5 mmol/l.

Apealea sa má rekonštituovať použitím jedného z týchto troch vhodných roztokov na rekonštitúciu a podľa nasledujúcich krokov:

1. Vyberte z chladničky požadovaný počet injekčných liekoviek. Prášok má byť zelenožltý až žltý. V prípade zmeny sfarbenia (oranžové) injekčnú liekovku zlikvidujte. Ak chcete dosiahnuť izbovú teplotu, nechajte injekčné liekovky stáť chránené pred svetlom približne 15 až 20 minút a pri teplote do 25 °C.
2. Vzhľadom na podtlak v injekčnej liekovke je nevyhnutné pred vstreknutím roztoku na rekonštitúciu a počas neho vyrovnáť tlak ihlou. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky vstreknite 60 ml roztoku na rekonštitúciu do každej liekovky. Roztok sa má vstrekať približne počas jednej minúty smerom k vnútornej stene liekovky a nie priamo na prášok, pretože to spôsobí penenie.
3. Krúžte liekovkou vo vzpriamenej polohe približne 20 sekúnd. Liekovkou netrepte, aby bola tvorba peny minimálna.
4. Chráňte pred svetlom a nechajte liekovku stáť tri až päť minút.
5. Liekovkou znovu krúžte vo vzpriamenej polohe približne 20 sekúnd, potom ju päťkrát jemne prevráťte. Netrepte.
6. Pokračujte v krúžení liekovky až kým sa prášok úplne nerozpustí. Prípadne sa môže liekovka umiestniť na trepačku a má sa nechať rotovať až 20 minút, pričom má byť chránená pred svetlom (režim orbitálneho vytriasania, 200 - 250 ot/min). Kroky 3 až 6 nemajú trvať dlhšie ako 30 minút.
7. Roztok má byť číry a zelenožltý bez viditeľných častíc alebo zrazenín. Ak spozorujete častice, zrazeniny, zmenu sfarbenia (oranžové) alebo opalescenciu, roztok sa musí zlikvidovať.
8. Vstreknite požadované množstvo rekonštituovaného lieku Apealea do prázdneho sterilného etylén-vinylacetátového vaku (EVA). Uistite sa, že roztok je číry a na infúzy vak EVA nasadíte vak na ochranu pred svetlom.

Čas použiteľnosti po rekonštitúcii

Chemická a fyzikálna stabilita lieku pripraveného na použitie sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C v Ringerovom laktátovom a acetátovom roztoku a počas 4 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), pokiaľ je liek chránený pred svetlom. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ metóda otvorenia a rekonštitúcie nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku pri používaní zodpovedá používateľ.

Intravenózne podávanie

Bola preukázaná kompatibilita s infúznymi súpravami z PVC bez obsahu DEHP (t. j. polyvinylchlorid bez plastifikátora di-(2-etylhexyl) ftalátu). Kompatibilita s infúznymi súpravami obsahujúcimi DEHP však nebola preukázaná. Majú sa použiť infúzne súpravy obsahujúce 15 µm polyamidový filter

tekutín. Pred podaním a po podaní je dôležité vypláchnuť infúznú súpravu a katéter/kanylu pomocou roztoku na rekonštitúciu, aby nedošlo k neúmyselnému podaniu do okolitého tkaniva a zabezpečilo sa podanie celej dávky.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie