

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNACILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Apealea 60 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 60 mg paklitaksela.

Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 1 mg (micelnega) paklitaksela.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 3,77 mg (0,164 mmol) natrija. Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje do približno 3,60 mg (0,157 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.

Zelenkasto rumen do rumen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Apealea je v kombinaciji s karboplatinom indicirano za zdravljenje odraslih bolnic s prvim recidivom epiteljskega raka jajčnikov, primarnega peritonealnega raka ali raka jajcevodov, občutljivih za platino (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Apealea se daje pod nadzorom usposobljenega onkologa na oddelkih, ki so specializirani za dajanje citotoksičnih zdravil. Ne sme se zamenjevati z drugimi zdravili s paklitakselom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Apealea je 250 mg/m^2 telesne površine; daje se v šestih ciklih vsake tri tedne z enourno intravensko infuzijo, ki ji sledi dajanje karboplatina. Priporočeni odmerek karboplatina je $\text{AUC} = 5\text{--}6 \text{ mg/ml} \times \text{min}$.

Prilagoditve odmerkov in odlog zdravljenja

Pri bolnicah, pri katerih se med zdravljenjem pojavi nevtropenija (število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$), febrilna nevtropenija ali trombocitopenija (število krvnih ploščic $< 100 \times 10^9/\text{l}$), je treba naslednji cikel zdravljenja odložiti, dokler se število nevtrofilcev ne izboljša na $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ in število krvnih ploščic na $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. Pri zdravilu Apealea je treba pri nadaljnjih ciklih razmisliti o zmanjšanju odmerkov, najprej za 50 mg/m^2 in dodatno za 25 mg/m^2 (glejte preglednico 1).

Pri febrilni nevtropeniji ali nizkem številu krvnih ploščic ($< 75 \times 10^9/\text{l}$) je treba v ciklih zdravljenja po izboljšanju stanja odmerke karboplatina zmanjšati za eno enoto AUC. Za zagotovitev ustrezne uporabe karboplatina se priporoča, da zdravnik, ki predpisuje zdravilo, pregleda tudi informacije o predpisovanju karboplatina.

O zmanjšanju odmerkov in/ali odlogu zdravljenja je treba razmisliti zaradi morebitnih klinično pomembnih neželenih učinkov, ki so predstavljeni v preglednici 1.

Preglednica 1. Odlog zdravljenja in zmanjšanje odmerkov pri neželenih učinkih

Ugotovitev ^a	Odlog naslednjega cikla zdravila Apealea/karboplatina	Odmerek zdravila Apealea pri nadaljnjih cikli (mg/m ²) ^b
Hematološka toksičnost^b		
Število nevtrofilcev < $1,5 \times 10^9/l$ ali število krvnih ploščic < $100 \times 10^9/l$ ali febrilna nevtropenija	Odložite zdravljenje do izboljšanja stanja	Standardni odmerek: 250 <u><i>Možna zmanjšanja odmerka:</i></u> prvo zmanjšanje odmerka: 200 drugo zmanjšanje odmerka: 175
Bolezni živčevja		
Periferna senzorična nevropatija stopnje ≥ 2 ali motorična nevropatija stopnje ≥ 2	Odložite zdravljenje do izboljšanja stanja do stopnje < 2	<u><i>Zmanjšanje odmerka:</i></u> prvo zmanjšanje odmerka: 200 <u><i>Možno zmanjšanje odmerka:</i></u> drugo zmanjšanje odmerka: 175
Vsi drugi neželeni učinki		
Vsaka toksičnost stopnje 4	Prenehajte zdravljenje	
Vsaka toksičnost stopnje 3, razen navzee, bruhanja in driske	Odložite zdravljenje, dokler se simptomi ne izboljšajo do stopnje ≤ 1	<u><i>Možna zmanjšanja odmerka:</i></u> prvo zmanjšanje odmerka: 200 drugo zmanjšanje odmerka: 175

^a Stopnja neželenih učinkov je določena v skladu s Skupnimi terminološkimi merili za neželene učinke (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE).

^b Odmerek karboplatina je treba zmanjšati za eno enoto AUC za cikle zdravljenja po pojavitvi febrilne nevtropenije ali nizkega števila krvnih ploščic ($< 75 \times 10^9/l$).

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Bolnice z blago okvaro jeter (skupna količina bilirubina > 1 do $\leq 1,5 \times$ zgornja meja normale [ULN] in aspartat-aminotransferaze [AST] $\leq 10 \times$ ULN) se lahko zdravijo z enakimi odmerki kot bolnice z normalnim delovanjem jeter.

Pri bolnicah z zmerno do hudo okvaro (skupna količina bilirubina $> 1,5$ do $\leq 5 \times$ ULN in AST $\leq 10 \times$ ULN) se priporoča 20-odstotno zmanjšanje odmerka. Zmanjšani odmerek se lahko poveča do odmerka za bolnice z normalnim delovanjem jeter, če bolnica prenaša zdravljenje najmanj dva cikla (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnicah s skupno količino bilirubina $> 5 \times$ ULN ali AST $> 10 \times$ ULN podatki ne zadoščajo za priporočilo za odmerjanje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnice z blago (stopnja glomerulne filtracije [GFR] 89–60 ml/min) ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic (stopnja glomerulne filtracije [GFR] 59–30 ml/min) se lahko zdravijo z zdravilom Apealea brez prilagoditve odmerka. Bolnice s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (GFR < 30 ml/min) se ne smejo zdraviti s paklitakselom (glejte poglavje 5.2).

Starejše osebe

Pri bolnicah, starih 65 let in več, ni priporočljivo dodatno zmanjšanje odmerkov, razen tistega, ki velja za vse bolnice.

Izmed 391 bolnic z rakom jajčnikov v randomizirani študiji, ki so prejemale zdravilo Apealea v kombinaciji s karboplatinom, jih je bilo 13 % starih med 65 in 74 let. Pri tem omejenem številu bolnic so anoreksijo, utrujenost, mialgijo, artralgijsko, periferno senzorično nevropatijo in drisko opazili pogostejše kot pri bolnicah, mlajših od 65 let. O uporabi pri bolnicah, starih 75 let ali več (2 % bolnic v študiji), je voljo le malo podatkov.

Bolnice, ki niso bele rase

Podatkov o uporabi zdravila Apealea pri bolnicah, ki niso bele rase, je malo, trenutni podatki pa ne zadoščajo za priporočilo dodatnih prilagoditev odmerkov (glejte poglavje 4.4). Če opazite nevropatijo, upoštevajte priporočila za zmanjšanje odmerka iz preglednice 1.

Pediatrična populacija

Paklitaksel ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacije epiteljskega raka jajčnikov, primarnega peritonealnega raka in raka jajcevodov. Varnost in učinkovitost zdravila Apealea pri otrocih ter mladostnikih, starih od 0 do 17 let, še nista bili dokazani.

Način uporabe

Zdravilo Apealea je namenjeno intravenski uporabi.

Po rekonstituciji praška je raztopina za infundiranje bistra in zelenkasto rumene barve. Raztopina se daje z intravensko infuzijo približno eno uro (120–140 kapljic/min). Uporabiti je treba sisteme, ki vsebujejo 15- μ m poliamidni filter za tekočino. Pomembno je, da pred uporabo in po njej izplaknete infuzijski sistem in kateter/kanilo z raztopino za rekonstitucijo, da preprečite neželeno dajanje v sosednje tkivo in zagotovite vnos celotnega odmerka.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Huda preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4).

Dojenje (glejte oddelek 4.6)

Izhodiščno število nevtrofilcev < $1,5 \times 10^9/l$.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematologija

Paklitaksel povzroča mielosupresijo (ki se primarno kaže kot nevtropenija). Nevtropenija je neželeni učinek, ki je odvisen od odmerka in omejuje odmerke. Zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Apealea pogosto preverjati celotno krvno sliko. V osrednji študiji je približno tretjina bolnic prejela granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (GCSF) za zdravljenje nevtropenije. Zdravniki morajo oceniti, ali bi bilo v posameznih primerih koristno uporabiti GCSF. Bolnice se ne smejo zdraviti v nadaljnjih ciklih, dokler se število nevtrofilcev ne izboljša na $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in število krvnih ploščic na

$\geq 100 \times 10^9/l$. Bolnice z nizkim številom nevtrofilcev je treba opozoriti na povečano tveganje okužb. Zaradi kombinirane uporabe s karboplatinom je povečano tveganje za mielosupresijo. Pri mielosupresiji je treba upoštevati priporočila glede odmerkov zdravila Apealea in karboplatina (glejte poglavje 4.2).

Nevropatija

Periferna senzorična nevropatija in periferna nevropatija sta zelo pogosta neželena učinka. Za senzorično ali motorično nevropatijo stopnje ≥ 2 po CTCAE odložite zdravljenje do izboljšanja do stopnje < 2 , nato zmanjšajte odmerek za vse nadaljnje cikle (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnicah z okvaro jeter uporabe zdravila Apealea niso preučevali, vendar bi pri njih lahko bilo povečano tveganje za toksičnost, zlasti zaradi mielosupresije. Pri dajanju bolnicah z okvaro jeter, pri katerih je skupna količina bilirubina > 1 do $\leq 5 \times \text{ULN}$ in $\text{AST} \leq 10 \times \text{ULN}$ (glejte poglavje 4.2), je potrebna previdnost in te bolnice je treba skrbno spremljati glede poslabšanja okvare jeter in mielosupresije. Bolnice, pri katerih je skupna količina bilirubina $> 5 \times \text{ULN}$ ali $\text{AST} > 10 \times \text{ULN}$, se ne smejo zdraviti s paklitakselom.

Gastrointestinalni simptomi

Neželeni učinki na prebavila so zelo pogosti. Če se pri bolnicah po dajanju zdravila Apealea pojavijo navzea, bruhanje in driska, se lahko zdravijo z antiemetiki in/ali antidiaroiki. Pri bolnicah, ki so že imele gastrointestinalne simptome pri zdravljenju s citotoksičnimi zdravili, se lahko razmisli o premedikaciji.

Reakcije, povezane z infuzijo

Lokalne reakcije na mestu infundiranja so med infundiranjem zdravila Apealea zelo pogoste. Opažene reakcije na mestu infundiranja vključujejo bolečino, flebitis, spremembo barve, rdečino, edem in izpuščaje. Te reakcije so pogostejše pri prvi infuziji in se lahko izboljšajo z upočasnitvijo hitrosti infundiranja. Pri bolnicah, ki občutijo močno bolečino ali se pri njih pojavijo druge reakcije na infundiranje zdravila Apealea, se priporoča uporaba osrednjega venskega katetra. Ravnanje je treba previdno, da se med intravenskim dajanjem prepreči neželena dajanje v sosednje tkivo. Če se pojavi kakršen koli znak injiciranja zunaj žile, nemudoma ukrepajte: prenehajte infundiranje, izsesajte tekočino iz katetra/kanile, preden izvlečete iglo, infundirajte prizadeto območje s sterilno fiziološko raztopino ali raztopino Ringerjevega laktata ali acetata ter območje skrbno spremljajte. Da bi preprečili neželena dajanja v sosednje tkivo in zagotovili intravenski vnos celotnega odmerka, pred dajanjem in po njem splaknite infuzijski sistem in kateter/kanilo.

Preobčutljivost

Večina preobčutljivostnih reakcij, povezanih z zdravilom Apealea, je blagih do zmernih in se kažejo predvsem kot bolezni kože in podkožja ter splošne težave in spremembe na mestu aplikacije, vendar pa so poročali tudi o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnim šokom. Pri blagih simptomih, kot sta rdečica ali kožne reakcije, zdravljenja ni treba prekiniti. Pri zmernih reakcijah utegne biti v nadaljnjih ciklih zdravljenja potrebna premedikacija s kortikosteroidi, antihistaminiki in/ali antagonisti H_2 . Pri hudih reakcijah, kot so hipotenzija, ki zahteva zdravljenje, dispneja, pri kateri so potrebni bronhodilatatorji, angioedem ali generalizirana urtikarija, je treba takoj prenehati dajanje paklitaksela in začeti simptomatsko zdravljenje. Pri bolnicah, ki imajo hude reakcije, se paklitaksela ne sme ponovno uvesti, da jih ne bi znova izzvali. Med zdravljenjem je treba bolnice skrbno spremljati, zlasti tiste, pri katerih se je že pojavila preobčutljivostna reakcija pri katerem koli zdravilu s taksanomom.

Dejanske pojavnosti, resnosti in časa do nastopa preobčutljivostnih reakcij zaradi dajanja zdravila Apealea med kliničnim razvojem ni bilo mogoče ugotoviti zaradi kombiniranega zdravljenja s karboplatinom. Zaposlenih reakcij, povezanih s paklitakselom, ki se pojavijo med infundiranjem karboplatina ali po njem, ni mogoče izključiti.

Alopecija

Alopecija je zelo pogost neželeni učinek in se pojavi zgodaj med zdravljenjem. Lahko ima pomemben vpliv na bolnično samopodobo in kakovost življenja, zato je treba bolnice seznanimi z verjetnostjo tega neželenega učinka in ukrepi, s katerimi ga je mogoče zmanjšati, na primer z uporabo hladilnih kap. Pri študijah z zdravilom Apealea je 45 % bolnic poročalo o alopeciji med zdravljenjem.

Kardiotoksičnost

Pri nekaterih bolnicah, ki so prejemale zdravilo Apealea, so opazili popuščanje srca. V nekaterih primerih so bile bolnice predhodno izpostavljene kardiotoksičnim zdravilom, kot je doksorubicin, ali so imele v anamnezi osnovno srčno bolezen. Zdravniki morajo te bolnice skrbno spremljati glede pojavitve srčnih dogodkov.

Bolnice, stare 65 let in več

Ni opazne razlike v celokupnem prenašanju med starostno skupino 65–74 let in mlajšimi bolnicami. Glede uporabe pri bolnicah ≥ 75 let je na voljo le malo podatkov. Ob upoštevanju tega in možnosti slabotnosti in soboleznosti je treba starejše bolnice skrbno spremljati.

Rasa

Podatki o uporabi zdravila Apealea pri bolnicah, ki niso bele rase, so omejeni, vendar študije pri bolnicah z rakom dojke, ki so se zdravile z zdravili, ki vsebujejo paklitaksel, kažejo možnost povečanega tveganja nevropatije pri bolnicah, ki niso bele rase (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

Po rekonstituciji to zdravilo vsebuje do približno 1,6 g natrija na odmerek (0,9 g/m² telesne površine; 3,6 mg/ml), kar je enako 80 % največjega dnevnega vnosa za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij za oceno medsebojnega delovanja zdravila Apealea z drugimi zdravili niso izvedli.

Presnovo paklitaksela delno katalizirata izoencima CYP2C8 in CYP3A4 citokroma P450 (glejte poglavje 5.2), zato je potrebna previdnost pri dajanju paklitaksela skupaj z zdravili, za katera je znano, da zavirajo CYP2C8 ali CYP3A4 (npr. ketokonazol in druga protiglivična zdravila iz skupine imidazolov, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir in nelfinavir), saj se lahko zaradi večje izpostavljenosti paklitakselu poveča njegova toksičnost. Dajanje paklitaksela skupaj z zdravili, za katera je znano, da inducirajo CYP2C8 ali CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz in nevirapin), ni priporočljivo, saj se lahko zaradi manjše izpostavljenosti paklitakselu zmanjša učinkovitost.

Zdravilo Apealea kot pomožni snovi vsebuje zmes dveh derivatov retinojske kisline. Študije *in vitro* s humanimi mikrosomi so pokazale, da ti derivati učinkujejo zaviralno na CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9 ter v manjši meri na CYP2D6. Ker ni študij *in vivo*, v katerih bi proučevali zaviranje CYP2B6 in CYP2C9, je treba pri sočasni uporabi zdravila Apealea in snovi, ki jih presnavljajo primarno ti encimi CYP, ravnati previdno.

Zdravilo Apealea je indicirano za uporabo v kombinaciji s karboplatinom (glejte poglavje 4.1). Najprej se da zdravilo Apealea in nato karboplatin. Na podlagi podatkov iz literature ni pričakovati klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja paklitaksela s karboplatinom.

Opazili so klinično pomembno farmakokinetično medsebojno delovanje paklitaksela s cisplatinom. Kadar se paklitaksel daje pred cisplatinom, je varnostni profil paklitaksela na osnovi topila skladen s tistim, o katerem so poročali pri njegovi samostojni uporabi. Kadar se je paklitaksel na osnovi topila dajal za cisplatinom, pa sta se pri bolnicah pokazala izrazitejša mielosupresija in približno 20-odstotno zmanjšanje očistka paklitaksela. Podoben učinek je mogoče pričakovati pri zdravilu Apealea (micelnem paklitakselu). Pri bolnicah, ki se zdravijo s paklitakselom in cisplatinom, utegne biti povečano tveganje ledvične odpovedi v primerjavi s samostojnim dajanjem cisplatina pri ginekoloških rakih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in šest mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi paklitaksela pri nosečnicah je zelo malo. Domneva se, da paklitaksel povzroča resne prirojene motnje, če se daje med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Paklitaksel se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva takšno zdravljenje.

Dojenje

Paklitaksel se izloča v materino mleko. Zaradi potencialno resnih neželenih učinkov na otroke, ki se dojijo, je zdravilo Apealea med dojenjem kontraindicirano. Med zdravljenjem je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

Študije na živalih, ki so jih zdravili s paklitakselom, so pokazale zmanjšano plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Apealea ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo Apealea lahko povzroči neželene učinke, kot so utrujenost (zelo pogosta) in omotica (pogosta), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnicam je treba odsvetovati vožnjo ali upravljanje strojev, če se počutijo utrujene ali omotične.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši klinično pomembni neželeni učinki, povezani z uporabo zdravila Apealea, so nevtropenija, bolezn prebavil, periferna nevropatija, artralgijs/mialgija ter reakcije na mestu infundiranja. Neželeni učinki so se pojavili pri približno 86 % bolnic.

Preglednica z neželenimi učinki

Pogostnost neželenih učinkov iz preglednice 2 je opredeljena kot:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, povezani z dajanjem zdravila Apealea v kombinaciji s karboplatinom, ki so jih opazili v klinični študiji (N = 391) in neželeni učinki iz obdobja po prihodu zdravila na trg. Slednje neželene učinke bi bilo mogoče pripisati paklitakselu ne glede na shemo zdravljenja.

Preglednica 2. Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost	Prednostni izraz
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>Občasni:</i>	sepsa, absces, pljučnica, gripa, virusna okužba dihal, herpes simpleks, celulitis na mestu infundiranja, tonzilitis, okužba sečil, okužba kože, cistitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<i>Občasni:</i>	bolečina zaradi metastaz
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>Zelo pogosti:</i> <i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	nevtropenija ^a febrilna nevtropenija ^a , levkopenija ^a , trombocitopenija ^a , granulocitopenija, anemija ^a diseminirana intravaskularna koagulacija ^a , pancitopenija, hematotoksičnost, koagulopatija
Bolezni imunskega sistema	<i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	preobčutljivost anafilaški šok, preobčutljivost za zdravilo
Presnovne in prehranske motnje	<i>Zelo pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	anoreksija hiponatriemija, hipokaliemija, hipomagneziemija, dehidracija, zmanjšan tek
Psihiatrične motnje	<i>Občasni:</i>	depresija, nespečnost, tesnoba
Bolezni živčevja	<i>Zelo pogosti:</i> <i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	periferna senzorična nevropatija ^{a,b} , periferna nevropatija ^{a,b} hipestezijska, omotica, parestezijska, periferna motorična nevropatija, paragezijska, glavobol epileptični status, koma, cerebrovaskularni infarkt, periferna senzomotorična nevropatija, letargija, hipotonija, nevrotoksičnost, polinevropatija, polinevropatija pri maligni bolezni, pekoč občutek, somnolenca, kognitivna motnja, paraliza obraznega živca, encefalopatija, hidrocefalus
Očesne bolezni	<i>Občasni:</i>	zamegljen vid, draženje oči, neprijeten občutek v očeh, povečano solzenje
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>Občasni:</i>	vrtilavica, gluhost, bolezen notranjega ušesa, tinitus

Organski sistem	Pogostnost	Prednostni izraz
Srčne bolezni	<i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	angina pectoris, tahikardija zastoj srca, kronično srčno popuščanje, cianoza, atrijska fibrilacija, sinusna tahikardija, palpitacije, sinusna bradikardija
Žilne bolezni	<i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	hipotenzija, rdečica, flebitis, bolečine v venah, hiperemija kolaps krvnega obtoka, venska tromboza, vaskulitis, tromboza, hipertenzija, globoka venska tromboza, limfedem, površinski flebitis, tromboflebitis, nihanje krvnega tlaka, krvavitve, angiopatija, vročinski oblivi, bledica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	dispneja, zamašen nos odpoved dihal, epistaksa, kašelj, rinoreja, orofaringealna bolečina, faringealna motnja, asfiksija, bronhospazem, disfonija, alergijski rinitis, alergijski kašelj, orofaringealno nelagodje
Bolezni prebavil	<i>Zelo pogosti:</i> <i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	driska ^a , navzea ^a , bruhanje ^a bolečine v trebuhu, zaprtje, bolečina v zgornjem delu trebuha, napenjanje, suha usta, stomatitis distenzija trebuha, gastritis, nelagodje v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha, dispepsija, trdo blato, motnja delovanja črevesja, krvavitev dlesni, hematohezija, parestezija ust
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>Občasni:</i>	hepatitis, bolezen jeter
Bolezni kože in podkožja	<i>Zelo pogosti:</i> <i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i> <i>Neznana pogostnost:</i>	alopecija ^a eritem, izpuščaji, pruritus, urtikarija angioedem, generaliziran izpuščaj, sprememba barve kože, hiperhidroza, papulozni izpuščaj, bulozni dermatitis, otekanje obraza, motnja pigmentacije, suha koža, hladen pot, retikularni livedo, bolezen nohtov, alergijski pruritus, bolezni kože sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije ^c
Bolezni kostno-mišičnega sistema in vezivnega tkiva	<i>Zelo pogosti:</i> <i>Pogosti:</i> <i>Občasni:</i>	artralgija ^a , mialgija ^a bolečina v hrbtu, bolečina v kosteh, kostno-mišična bolečina, oslabeledost mišic, bolečine v udih hemartroza, kostno-mišično nelagodje, občutek obteženosti
Bolezni sečil	<i>Občasni:</i>	azotemija
Motnje reprodukcije in dojk	<i>Občasni:</i>	vaginalne krvavitve, medenična bolečina, bolečina v dojkah

Organski sistem	Pogostnost	Prednostni izraz
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Zelo pogosti:</i>	astenija ^a , utrujenost ^a , reakcija na mestu infundiranja ^{a,d}
	<i>Pogosti:</i>	periferni edem, bolečina, pireksija, nelagodje v prsnem košu, hipertermija, obrazni edem
	<i>Občasni:</i>	smrt, odpoved več organov, edem, bolečina na mestu aplikacije, krvavitve okoli katetra, edem okoli katetra, lokalno otekanje, generaliziran edem, hernija, bolečina v prsnem košu, gripi podobna bolezen, lokaliziran edem, hipotermija, mrzlica, občutek vročine
Preiskave	<i>Občasni:</i>	zvišana raven alanin-aminotransferaze

^a Glejte opis izbranih neželenih učinkov.

^b Lahko traja še več kot 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja s paklitakselom.^c

^c Kot so poročali v okviru nadzora po dajanju zdravil, ki vsebujejo paklitaksela na trg.

^d Vključuje naslednje prednostne izraze: bolečina na mestu infundiranja, flebitis na mestu infundiranja, reakcija na mestu infundiranja, sprememba barve kože na mestu infundiranja, eritem na mestu infundiranja, ekstrapazacija na mestu infundiranja, vnetje na mestu infundiranja, edem na mestu infundiranja, parestezija na mestu infundiranja, draženje na mestu infundiranja in izpuščaji na mestu infundiranja.

Opis izbranih neželenih učinkov

V osrednji klinični študiji so bolnice prejemale bodisi zdravilo Apealea (micelarni paklitaksel) v odmerku 250 mg/m² v kombinaciji s karboplatinom bodisi paklitaksel na osnovi topila v odmerku 175 mg/m² v kombinaciji s karboplatinom (N = 391 v posameznem kraku). Splošno gledano je bil večji delež resnih neželenih učinkov pri micelarnem paklitakselu (41 %) kot pri paklitakselu na osnovi topila (27 %). V obeh skupinah so večino resnih neželenih učinkov predstavljale hematološke toksičnosti. V stanju zmogljivosti po lestvici ameriškega združenja ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ni bilo razlik med obema študijskima skupinama, ne kadar koli med zdravljenjem ne po njem (rezultat večinoma 0 ali 1).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Skoraj vse bolnice, ki so prejemale zdravilo Apealea, so imele določeno stopnjo nevtropenije; pri 79 % bolnic je bila stopnje 3 ali 4. Nevtropenija kot resen neželeni učinek se je pojavila pri 29 % bolnic, febrilna nevtropenija pa pri 3 % bolnic. Stanje nevtropenije se je izboljšalo na $\geq 1,5 \times 10^9/l$ pred naslednjim ciklom zdravljenja. Pri skoraj vseh bolnicah se je med zdravljenjem pojavila anemija, zmanjšano število krvnih ploščic oziroma zmanjšano število belih krvnih celic katere koli stopnje (pri 98 %, 93 % oziroma 98 % bolnic). Anemija kot resen neželeni učinek se je pojavila pri 5 % bolnic, trombocitopenija pri 3 % bolnic in levkopenija pri 6 % bolnic.

V primerjavi z bolnicami, ki so prejemale paklitaksel na osnovi topila, je bilo v skupini bolnic, ki so prejemale micelarni paklitaksel, več bolnic, pri katerih so se pojavile hematološke toksičnosti stopnje 3 in 4. Pri bolnicah, ki so prejemale micelarni paklitaksel in tistih, ki so prejemale paklitaksel na osnovi topila, se je nevtropenija pojavila pri 79 % oziroma 66 %, levkopenija pri 53 % oziroma 34 %, trombocitopenija pri 18 % oziroma 10 % ter anemija pri 24 % oziroma 14 % bolnic.

Poročali so o diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIC), pogosto povezani s sepsa ali odpovedjo več organov.

Bolezni prebavil

Navzea (38 %), bruhanje (22 %) in driska (15 %) so bili neželeni učinki, o katerih so v študiji poročali najpogosteje.

Bolezni živčevja

O perifernih nevropatijah (vključno s prednostnimi izrazi periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija, periferna senzomotorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija, polinevropatija in polinevropatija pri maligni bolezni) so poročali pri 29 % bolnic; večinoma (v 98 % primerov) so bile blage do zmerno (stopnja ≤ 2 po CTCAE). Povprečni čas do pojavitve je bil 53 dni od prvega odmerka. Periferna senzorična nevropatija je predstavljala večino neželenih učinkov in o njej so poročali pri 16 % bolnic. O drugih povezanih neželenih učinkih so poročali pri 10 % bolnic; ti so bili večinoma (v 98 % primerov) blagi do zmerni (stopnja ≤ 2 po CTCAE). Najpogostejša neželena učinka sta bila parestezija in hipestezija. Med osrednjo študijo je izzvenelo 46 % perifernih nevropatij in večina (78 %) povezanih neželenih učinkov. Pri zdravlilu Apealea niso preučevali pogostnosti in resnosti nevrotoksičnosti v odvisnosti od odmerka, so pa ta pojav opazili pri drugih formulacijah s paklitakselom pri drugih indikacijah. Nadalje je bilo dokazano, da lahko periferne nevropatije vztrajajo tudi več kot 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja s paklitakselom.

Preobčutljivostne reakcije

Večina preobčutljivostnih reakcij, povezanih z zdravilom Apealea, je bila blagih do zmernih (glejte poglavje 4.4). Pogostnost preobčutljivostnih reakcij, povezanih s paklitakselom, je bila podobna v obeh skupinah (5-odstotna pri bolnicah, ki so prejemale micelarni paklitaksel oziroma 7-odstotna pogostnost pri bolnicah, ki so prejemale paklitaksel na osnovi topila), večja pogostnost preobčutljivostnih reakcij zaradi karboplatina pa je bila opažena v skupini, ki je prejela micelarni paklitaksel (12 % v primerjavi s 7 %). Zaradi kombiniranega zdravljenja ni mogoče dokazati, ali je to zaradi zdravila Apealea ali drugih dejavnikov, poleg tega ni mogoče izključiti zapoznelih reakcij, povezanih s paklitakselom.

Bolezni kože in podkožja

Alopecijo so opazili pri 45 % bolnic, pojavila se je nenadoma. Izrazito izgubo las ≥ 50 % je pričakovati pri večini bolnic, pri katerih se pojavi alopecija.

Bolezni kostno-mišičnega sistema in vezivnega tkiva

Artralgija se je pojavila pri 19 % in mialgija pri 10 % bolnic.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti sta bili astenija (pri 23 % bolnic) in utrujenost (pri 11 % bolnic). Reakcije na mestu infundiranja, kot so bolečina, flebitis in eritem, so opazili pri 12 % bolnic (glejte poglavje 4.4).

O bolečini na mestu infundiranja so večkrat poročali v skupini, ki je prejela micelarni paklitaksel (8 %), kot v skupini, ki se je zdravila s paklitakselom na osnovi topila (1 %).

Dodatne izkušnje iz kliničnih študij

Zdravilo Apealea so dajali kot samostojno zdravljenje pri skupno 132 bolnicah v odmerkih med 90 mg/m² vsake tri tedne in 250 mg/m² v tedenskih odmerkih pri različnih indikacijah. Na podlagi kombiniranih podatkov iz študij samostojnega zdravljenja so bili zelo pogosti neželeni učinki in učinki posebnega pomena: nevtropenija (45 %), utrujenost (37 %), levkopenija (33 %), alopecija (30 %), navzea (27 %), reakcija na mestu infundiranja^a (23 %), periferna senzorična nevropatija (20 %), driska (17 %), astenija (15 %), pireksija (12 %), zaprtje (12 %), artralgija (12 %), parestezija (11 %), bolečine (11 %), bruhanje (9 %), mialgija (9 %), periferna motorična nevropatija (5 %), nevropatija (5 %), periferna nevropatija (5 %), trombocitopenija (4 %), febrilna nevtropenija (2 %), sepsa (2 %), tahikardija (2 %), flebitis (2 %) in tromboza (2 %).

^a Vključuje naslednje prednostne izraze: flebitis na mestu infundiranja, bolečina na mestu infundiranja, reakcija na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, eritem na mestu infundiranja, ekstrapazacija na mestu injiciranja, reakcija na mestu infundiranja in edem na mestu injiciranja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega antidota pri prevelikem odmerjanju paklitaksela. Pri prevelikem odmerjanju je treba bolnico skrbno spremljati. Zdravljenje je treba usmeriti na glavne pričakovane toksičnosti, tj. navzeo, bruhanje, drisko, mielosupresijo, periferno senzorično nevropatijo in periferno nevropatijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, taksani, oznaka ATC: L01CD01

Mehanizem delovanja

Paklitaksel je zdravilo proti mikrotubulom, ki pospešuje sestavljanje mikrotubulov iz tubulinskih dimerov in stabilizira mikrotubule, tako da preprečuje njihovo depolimerizacijo. Rezultat stabilizacije je zaviranje normalne dinamične reorganizacije mreže mikrotubulov, ki je bistvena za vitalne celične funkcije med interfazo in mitozo. Poleg tega paklitaksel izzove nastanek nenormalnih razporeditev ali svežnjev mikrotubulov med celotnim celičnim ciklom in multiplih aster mikrotubulov med mitozo.

Klinična učinkovitost in varnost

Izvedena je bila nezaslepljena, randomizirana, multicentrična študija s 789 ženskami z recidivnim epitelijским rakom jajčnikov, primarnim peritonealnim rakom in rakom jajcevodov, za primerjavo zdravila Apealea (micelarni paklitaksel) v kombinaciji s karboplatinom s paklitakselom na osnovi topila v kombinaciji s karboplatinom. Bolnice so zdravilo prejemale vsake tri tedne šest ciklov, in sicer zdravilo Apealea 250 mg/m² v obliki enourne intravenske infuzije (N = 391) ali paklitaksel na osnovi topila 175 mg/m² v obliki triurne infuzije (N = 391). Infuziji paklitaksela je v obeh krakih zdravljenja po 30-minutnem intervalu sledil karboplatin.

Bolnice so bile stratificirane glede na recidiv (prvi ali drugi) in vrednosti CA125. Delež bolnic, ki so jih zdravili ob prvem ali drugem recidivu, je bil nato v obeh skupinah zdravljenja enak (76 % jih je bilo zdravljenih ob prvem in 24 % ob drugem recidivu). Bolnice, ki so imele predhodno prisotno nevropatijo stopnje ≥ 2 ali resne zdravstvene dejavnike tveganja, ki vključujejo enega izmed glavnih organskih sistemov, niso smele sodelovati v študiji. Povprečna starost v obeh zdravljenih skupinah je bila 56 let (razpon od 26 do 81 let). Večina bolnic, ki so se prijavile v študijo, je imela stanje zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 (≥ 96 %); razmerje je bilo podobno v obeh krakih zdravljenja. Le pri nekaj bolnicah je bil rezultat zmogljivosti po lestvici ECOG 2.

V klinični študiji je bil delež bolnic, ki so prejele šest ciklov zdravljenja, v skupini, ki je prejela micelarni paklitaksel, 81 % in v skupini, ki je prejela paklitaksel na osnovi topila, 87 %. Mediano število ciklov (min, maks) pri teh dveh skupinah je bilo pri prvi skupini 6 (1, 12) in pri drugi 6 (1, 9).

Bolnice so pred infundiranjem paklitaksela na osnovi topila, micelnega paklitaksela in karboplatina prejele premedikacijo, kot je spodaj navedeno v preglednici 3. Predmedikacija pred infuzijo micelnega paklitaksela ni bila obvezna.

Preglednica 3. Deleži bolnic, ki so prejele premedikacijo pred infundiranjem paklitaksela ali karboplatina ali na splošno (varnostna populacija)

Vrsta premedikacije	Apealea (N = 391)			Paklitaksel (na osnovi topila) (N = 391)		
	splošno	paklitaksel	karboplatin	splošno	paklitaksel	karboplatin
kortikosteroidi	43 %	6 %	39 %	99 %	97 %	15 %
antihistaminiki	19 %	4 %	16 %	85 %	85 %	9 %
antagonisti H ₂	5 %	2 %	2 %	90 %	90 %	1 %
antiemetiki in zdravila proti navzei	87 %	8 %	81 %	92 %	38 %	63 %

V študiji je 35 % bolnic v skupini, ki je prejela micelarni paklitaksel, in 30 % bolnic v skupini, ki je prejela paklitaksel na osnovi topila, prejelo GCSF za zdravljenje nevtropenije. Mediano število ciklov zdravljenja s paklitakselom/karboplatinom za bolnice, ki so prejemale GCSF je bilo v obeh skupinah 6. Mediano število ciklov dajanja GCSF je bilo 3 (1, 6), povprečna vrednost v obeh skupinah pa je znašala 3,1.

Glavni merili učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni (Progression-free Survival – PFS) in celokupno preživetje (Overall Survival – OS). PFS kot primarni izid so ocenjevali s slepim ocenjevanjem računalniških tomografskih slik z uporabo meril za ocenjevanje odziva pri trdih tumorjih (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST) 1.0.

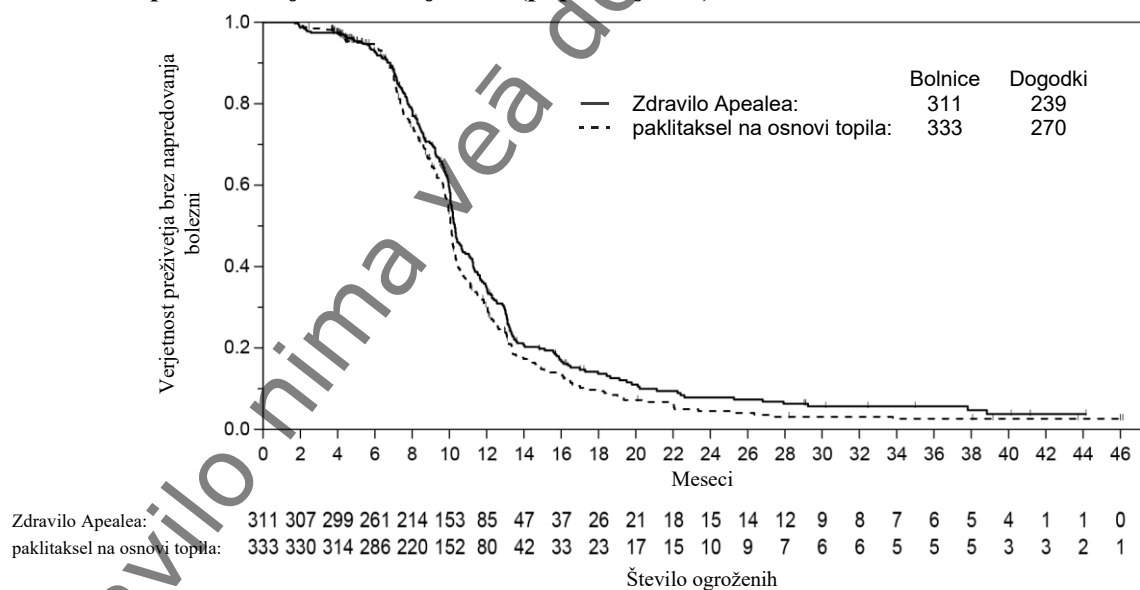
Med obema krakoma zdravljenja ni bilo statistično značilne razlike v PFS ali OS. Analizo neinferiornosti so izvedli za PFS v populaciji po protokolu (PP) z vnaprej določeno mejno vrednostjo neinferiornosti. Merilo neinferiornosti za PFS je bilo izpolnjeno, z zgornjo mejo enostranskega 97,5-odstotnega intervala zaupanja (IZ) za povezano razmerje ogroženosti manj kot 1,2. Merilo neinferiornosti je bilo za OS v populaciji PP izpolnjeno z zgornjo mejo enostranskega 97,5-odstotnega-IZ za povezano razmerje ogroženosti manj kot 1,185 (preglednica 4; sliki 1 in 2). V populaciji z namenom zdravljenja (intention-to-treat – ITT) (n = 789) so bila razmerja ogroženosti za PFS 0,85 (IZ 95 %: 0,72; 1,00) in za OS 1,02 (IZ 95 %: 0,85; 1,22). Zato je bila pri populaciji ITT dokazana neinferiornost za PFS, ne pa tudi za OS. V času analize podatkov o celokupnem preživetju je bilo med bolnicami v skupini, ki je bila zdravljena z micelarnim paklitakselom, 56 % smrtnih primerov, v skupini, zdravljeni s paklitakselom na osnovi topila, pa je bilo teh primerov 60 % (populacija ITT).

Preglednica 4. Analiza neinferiornosti za PFS in OS v randomiziranem preskušanju pri bolnicah s ponavljajočim se epitelijskim rakom jajčnikov, primarnim peritonealnim rakom in rakom jajcevodov (populacija PP)^a

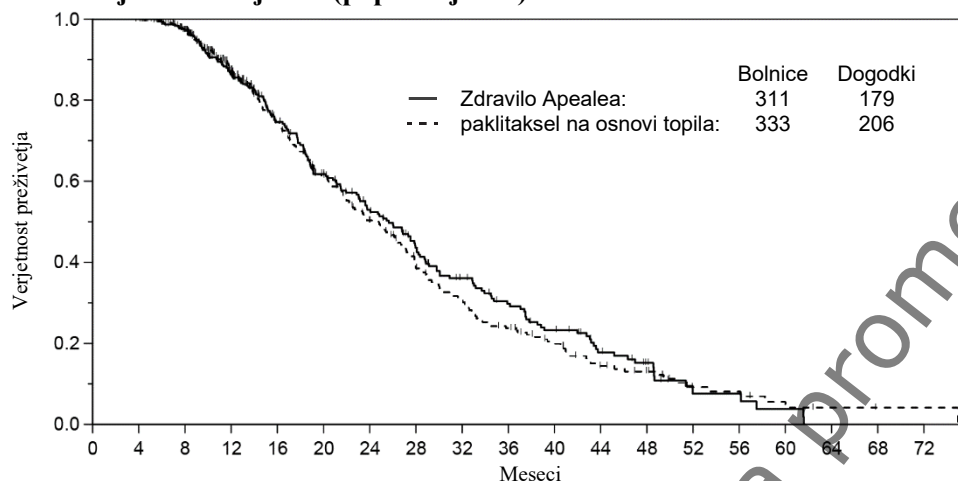
	Apealea Q3W 250 mg/m² + karboplatin (N = 311)	Paklitaksel na osnovi topila Q3W 175 mg/m² + karboplatin (N = 333)
<i>Preživetje brez napredovanja bolezni (neodvisni pregled)</i>		
Smrt ali napredovanje, n (%)	239 (77 %)	270 (81 %)
Mediani čas do smrti ali napredovanja bolezni (v mesecih) (IZ 95 %)	10,3 (10,1; 10,7)	10,1 (9,9; 10,2)
Razmerje tveganja (IZ 95 %)	0,86 (0,72; 1,03)	
<i>Celokupno preživetje</i>		
Število smrti, n (%)	179 (58 %)	206 (62 %)
Mediani čas do smrti (v mesecih) (IZ 95 %)	25,7 (22,9; 28,1)	24,8 (21,7; 27,1)
Razmerje tveganja (IZ 95 %)	0,95 (0,78; 1,16)	

^a Primarna populacija pri analizi neinferiornosti je bila vnaprej določena kot populacija PP.

Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (populacija PP)



Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja OS (populacija PP)

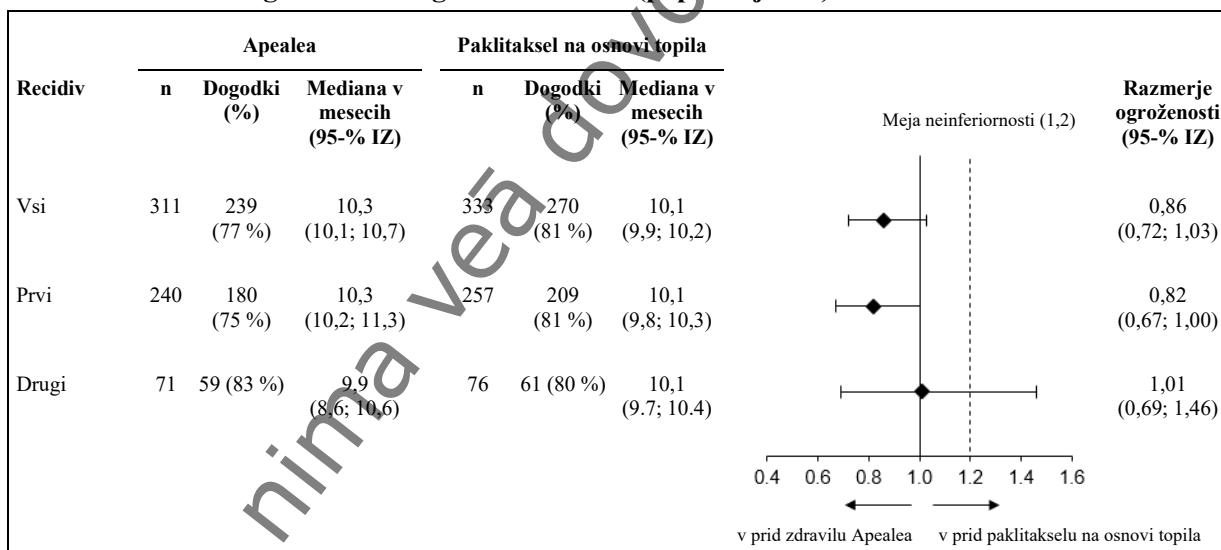


Zdravilo Apealea:	311	311	283	221	161	125	99	77	59	46	35	22	15	4	4	2	0	0	0
paklitaksel na osnovi topila:	333	332	307	225	177	142	111	80	62	47	35	22	17	8	7	3	2	1	1
Število ogroženih																			

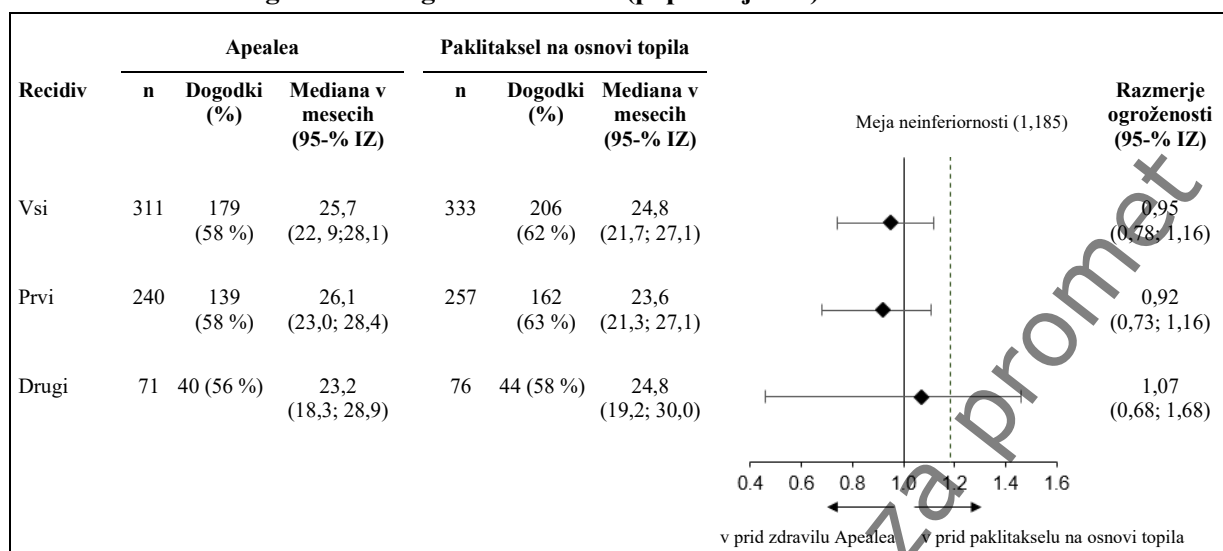
Post-hoc analiza podskupine glede na recidiv

Dodatne analize podskupine so bile izvedene za raziskovanje učinkovitosti glede na recidiv (prvi in drugi) v populacijah PP in ITT. Rezultati PFS in OS v populaciji PP so povzeti v sliki 3 in 4.

Slika 3. Drevesni diagram za PFS glede na recidiv (populacija PP)



Slika 4. Drevesni diagram za OS glede na recidiv (populacija PP)



V populaciji ITT so bila razmerja ogroženosti za PFS v podskupinah bolnic s prvim recidivom in drugim recidivom 0,80 (95-% IZ: 0,66; 0,97) oziroma 1,04 (95-% IZ: 0,74; 1,47). Razmerja ogroženosti za celokupno preživetje pri bolnicah s prvim in drugim recidivom so bila 0,98 (95-% IZ: 0,79; 1,21) oziroma 1,18 (95-% IZ: 0,79; 1,75). Rezultati v podskupini bolnic s prvim recidivom so torej skladni z rezultati celotne populacije, poleg tega je bila ugotovljena korist zdravlja Apealea za PFS.

Za varnostne podatke in primerjavo rezultatov kombiniranega zdravljenja z zdravilom Apealea (micelnim paklitakselom)/karboplatinom in paklitakselom na osnovi topila/karboplatinom glejte poglavje 4.8.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Apealea za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju raka jajčnikov (razen rabdomiosarkoma in tumorjev zarodnih celic), peritonealnega karcinoma (razen blastomov in sarkomov) in raka jajcevodov (razen rabdomiosarkoma in tumorjev zarodnih celic) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri intravenskem dajanju zdravila Apealea (micelnega paklitaksela) njegov farmakokinetični profil kaže, da formulacija nemudoma sprosti paklitaksel v kri. Farmakokinetiko paklitaksela so raziskovali pri 22 bolnicah s čvrstimi tumorji po enournem infundiranju zdravila Apealea (ravni odmerkov od 90 do 275 mg/m²). Poleg tega so v študiji z navzkrižno zasnovo primerjali koncentracije skupnega in nevezanega paklitaksela v plazmi po enournem infundiranju zdravila Apealea v odmerku 260 mg/m² s koncentracijami po enournem infundiranju enakega odmerka paklitaksela, vezanega na albumin. Skupne ravni paklitaksela v plazmi so bile po infundiranju obeh formulacij podobne. Za ravni nevezanega paklitaksela v plazmi, tj. v koncentraciji, ki predstavlja farmakološko aktivni paklitaksel v telesu, se je izkazalo, da so bioekvivalentne (C_{max} in AUC) po dajanju paklitaksela, vezanega na albumin, in zdravila Apealea. Iz maloštevilnih podatkov je razvidno, da sta se C_{max} in AUC linearno povečevala po enournem infundiranju zdravila Apealea v odmerkih od 150 do 275 mg/m². Linearnosti z velikostjo odmerka zaradi velikih razlik med bolnicami ni bilo mogoče z gotovostjo potrditi.

Porazdelitev

Paklitaksel je enakovredno porazdeljen med plazmo in krvjo, kot navajajo objavljeni podatki *in vitro*. Povprečni nevezan delež paklitaksela se je gibal med 5,2 in 4,3 % glede na čas po infundiranju zdravila Apealea. To je bilo v skladu s povprečnim nevezanim deležem paklitaksela po infundiranju paklitaksela, vezanega na albumin, ki se je glede na čas po infundiranju gibal med 5,5 in 4,5 %.

Poročali so o vezavi paklitaksela na albumin in α_1 -kislil glikoprotein, vendar utegnejo biti pomembne tudi druge vezavne beljakovine, kot so lipoproteini. Ni poročil o tem, da bi druge učinkovine lahko izpodrinile paklitaksel, vezan na beljakovino, poleg tega zaradi nizkih molarne koncentracije paklitaksela v plazmi ni verjetno, da bi ta izpodrinil druge učinkovine. Na podlagi objavljenih literature študije *in vitro* kažejo, da prisotnost cimetidina, ranitidina, deksametazona ali difenhidramina ne vpliva na vezavo paklitaksela na beljakovine. V študiji *in vitro* se je pokazalo, da je paklitaksel substrat za prizemni prenašalni beljakovini OATP1B3 in OATP1A2.

Paklitaksel med infundiranjem zdravila Apealea in po njem hitro zapusti predel s plazmo s porazdelitvenim razpolovnim časom približno 0,6 ure. To pomeni, da se porazdelitvena faza zaključi dve uri po zaključku infuzije. Porazdelitev po tkivih je obsežna, pri čemer je prostornina porazdelitve v končni fazi izločanja približno 155 l/m², kar ustreza približno 280 l za povprečno bolnico s površino telesa 1,8 m². To pomeni, da je v fazi izločanja v plazmi le približno 1 % paklitaksela v telesu.

Biotransformacija in izločanje

Končni razpolovni čas paklitaksela po infundiranju zdravila Apealea se je med bolnicami razlikoval približno petkratno in je znašal 5–23 ur. Podobno se je skupni očistek iz plazme razlikoval približno petkratno in je znašal med 8 in 41 l/h. Velika raznolikost med bolnicami pri očistku je domnevno posledica raznolikosti v delovanju jetrnih encimov.

V objavljenih študijah so poročali o biotransformaciji in izločanju paklitaksela; ta se izloča predvsem z jetrno presnovo in izločanjem z žolčem. Glavni presnovek paklitaksela je 6 α -hidroksipaklitaksel. Druga dva presnovka sta 3'-*p*-hidroksipaklitaksel in 6 α ,3'-*p*-dihidroksipaklitaksel. Tvorbo teh presnovkov katalizirata CYP2C8 in CYP3A4. Ni bilo ugotovljenega farmakološko aktivnega presnovka. Študije *in vitro* ter *in vivo* so pokazale, da je paklitaksel substrat za iztočni beljakovinski prenašalec P-glikoprotein. Glavna pot izločanja materiala, ki se tvori iz paklitaksela, pri ljudeh je blato, pri čemer je glavni material 6 α -hidroksipaklitaksel. Ledvično izločanje predstavlja manjši delež, manj kot 15 % odmerka.

Posebne skupine bolnic

Okvara jeter

Pri bolnicah z okvaro jeter niso izvedli kliničnih študij z zdravilom Apealea (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Farmakokinetična študija pri skupini bolnic, ki so prejemale paklitaksel, vezan na albumin, je pokazala, da imajo bolnice z blago okvaro jeter (skupna količina bilirubina > 1 do $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) stopnjo izločanja v normalnem razponu. V nasprotju s tem so imele bolnice z zmerno okvaro jeter (skupna količina bilirubina > 1,5 do $\leq 3 \times \text{ULN}$) 22-odstotno zmanjšanje stopnje izločanja paklitaksela, bolnice s hudo okvaro jeter (skupna količina bilirubina > 3 do $\leq 5 \times \text{ULN}$) pa 26-odstotno zmanjšanje stopnje izločanja paklitaksela. V primerjavi z bolnicami z normalnim delovanjem jeter se je pri bolnicah z okvaro jeter, ki so imele skupno količino bilirubina > 1,5 $\times \text{ULN}$, povprečna vrednost AUC za paklitaksel povečala za približno 20 %. Okvara jeter nima vpliva na povprečno vrednost C_{max} za paklitaksel. Farmakokinetični podatki za bolnice s skupno količino bilirubina > 5 $\times \text{ULN}$ niso na voljo.

Okvara ledvic

Pri bolnicah z okvaro ledvic niso izvedli kliničnih študij z zdravilom Apealea (glejte poglavje 4.2 za priporočila glede odmerkov). Ker predstavlja ledvično izločanje manjši delež izločanja paklitaksela, v tej skupini bolnic ni pričakovati povečanih ravni v plazmi. Farmakokinetična študija pri skupini bolnic, ki so prejemale paklitaksel, vezan na albumin, je pokazala, da imajo bolnice z blago in zmerno

okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 do < 90 ml/min) podobno stopnjo izločanja kot bolnice z normalnim delovanjem ledvic. Za bolnice s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) so informacije pomanjkljive.

Vpliv starosti, spola, rase in telesne velikosti

Analize vpliva starosti, spola ali telesne velikosti na izločanje zdravila Apealea niso izvedli, so pa poročali o farmakokinetični študiji pri skupini 168 bolnikov (86 moških in 82 žensk), ki so jih zdravili s paklitakselom na osnovi topila. V povprečju je bila stopnja izločanja paklitaksela pri moških za 20 % višja kot pri ženskah. Glede na starost je model skupin bolnikov pokazal približno 5-odstotno zmanjšanje stopnje izločanja paklitaksela za vsako povečanje starosti za 10 let v primerjavi z mediano starostjo v študiji, tj. 56 let. To pomeni 14-odstotno zmanjšanje pri 86-letnem bolniku v primerjavi s 56-letnim bolnikom. Nadalje se je pokazalo, da se je stopnja izločanja paklitaksela povečala s povečanjem telesne velikosti. Iz modela je razvidno, da povečanje telesne površine za 0,2 m² pomeni 9-odstotno povečanje stopnje izločanja. Na voljo je zelo malo informacij o tem, ali se izločanje paklitaksela razlikuje med rasami.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutagenost, rakotvornost, zmanjšana plodnost

Študije *in vitro* z različnimi celičnimi sistemi so pokazale, da je paklitaksel klastogen in povzroča kromosomske aberacije, nastanek mikronukleusov in poškodbe DNK. Kromosomske aberacije so odkrili tudi v študijah *in vivo* pri miših in opicah. Paklitaksel je bil brez mutagenega delovanja v Amesovem testu in pri preskusu genske mutacije na jajčnikih kitajskega hrčka glede hipoksantingvanin fosforibozil transferaze (CHO/HGPRT). Rakotvornosti paklitaksela niso preučevali, vendar je paklitaksel zaradi svojega mehanizma delovanja in dokazanega genotoksičnega delovanja potencialno rakotvoren. Paklitaksel v odmerkih, manjših od terapevtskega odmerka za človeka, so povezovali z nizko plodnostjo in fetalno toksičnostjo pri podganah. Študije toksičnosti ponavljajočih odmerkov so pokazale ireverzibilne, toksične učinke na moške reproduktivne organe.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijeva sol metilnega estra *N*-(*all-trans* retinol)-L-cisteinske kisline
natrijeva sol metilnega estra *N*-(13-*cis* retinol)-L-cisteinske kisline
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnost

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leti

Po rekonstituciji

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri 2–8 °C v Ringerjevi raztopini laktata ali acetata in za 4 ure pri 2–8 °C v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), če je zdravilo zaščiteno pred svetlobo. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj, razen če je način odpiranja in rekonstitucije tak, da je tveganje onesnaženja z mikrobi preprečeno. Če zdravilo ni porabljeno takoj, je za čas shranjevanja in pogoje med uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorna steklena viala tipa I z gumijastim zamaškom, prevlečenim s silikonom, aluminijasto zaporko in plastično dvižno zaporko, ki vsebuje količino praška, ki ustreza 60 mg paklitaksela.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Previdnostni ukrepi pri dajanju zdravila

Paklitaksel je zdravilo proti novotvorbam in tako kot z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je treba tudi z zdravilom Apealea ravnati previdno. Priporočljiva je uporaba rokavic, zaščitnih očal in zaščitne obleke. Če raztopina pride v stik s kožo, jo takoj in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, jo temeljito sperite z vodo. Zdravilo Apealea sme pripraviti in dajati le osebje, ki je ustrezno usposobljeno za ravnanje s citotoksičnimi zdravili. Noseče in doječe osebe ne sme ravnati z zdravilom Apealea. Rekonstituirano zdravilo se ne sme redčiti.

Rekonstitucija zdravila

Zdravilo Apealea je dobavljeno kot sterilni prašek za rekonstitucijo pred uporabo. Po rekonstituciji raztopina vsebuje 1 mg/ml paklitaksela v obliki micelarnih nanodelcev. Rekonstituirana raztopina za infundiranje je bistra, zelenkasto rumena raztopina.

Med postopkom priprave poskrbite za zaščito pred neposredno in/ali močno svetlobo. Z (rekonstituiranim) zdravilom se sme brez zaščite pred svetlobo ravnati le kratkoročno.

Zdravilo Apealea rekonstituirajte z eno od naslednjih komercialno dostopnih raztopin za rekonstitucijo:

- natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina, primerna za infundiranje;
- Ringerjeva raztopina laktata, primerna za infundiranje;
- Ringerjeva raztopina acetata, primerna za infundiranje.

Vrednost pH Ringerjeve raztopine laktata ali acetata mora biti v razponu med 5,0 in 7,5; dopustne ionske koncentracije kalcija in magnezija so navedene spodaj (preglednica 5).

Preglednica 5. Dopustni ionski koncentraciji kalcija in magnezija v Ringerjevi raztopini laktata ali acetata, primerni za rekonstitucijo

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

* Raztopine, ki vsebujejo Ca²⁺ in Mg²⁺, morajo imeti skupno (združeno) koncentracijo Ca²⁺ in Mg²⁺ v razponu med 1,0 in 3,5 mmol/l.

Zdravilo Apealea je treba rekonstituirati z eno od treh raztopin, primernih za rekonstitucijo, in po sledečih navodilih:

- a. Vzemite želeno število vial iz hladilnika. Prašek mora biti zelenkasto rumene do rumene barve. V primeru spremembe barve (oranžna) vialo zavržite. Da se vialo segrejejo na sobno temperaturo, jih za približno 15 do 20 minut postavite na temperaturo do 25 °C in poskrbite, da so zaščitene pred svetlobo.
- b. Ker je tlak v viali negativen, ga je treba pred injiciranjem in med injiciranjem raztopine za rekonstitucijo izravnati z iglo. S sterilno brizgo injicirajte 60 ml raztopine za rekonstitucijo v posamezno vialo. Injiciranje raztopine naj traja približno eno minuto, usmerite jo v notranjo steno vialo in ne neposredno na prašek, saj se sicer začne peniti.
- c. Z vialo v pokončnem položaju krožite približno 20 sekund. Da bi bilo penjenje minimalno, vialo ne stresajte.
- d. Vialo zaščitite pred svetlobo in jo pustite stati od tri do pet minut.
- e. Z vialo v pokončnem položaju spet krožite približno 20 sekund, nato jo petkrat nežno zasukajte. Ne stresajte.
- f. Z vialo še naprej krožite, dokler se prašek v celoti ne raztopi. Vialo lahko tudi postavite na stresalnik in jo vrtite do 20 minut, pri tem mora biti zaščitena pred svetlobo (orbitalni vzorec stresanja; 200–250 vrt/min). Koraki od c do f ne smejo trajati več kot 30 minut.
- g. Raztopina mora biti bistra in zelenkasto rumena, brez vidnih delcev ali oborine. Če opazite oborino ali spremembo barve (oranžna) ali motnost, raztopino zavržite.
- h. Injicirajte potrebno količino rekonstituiranega zdravila Apealea v prazno, sterilno vrečko iz etilen-vinil acetata (EVA). Prepričajte se, da je raztopina bistra in nato prek vrečke za infundiranje iz EVA namestite vrečko za zaščito pred svetlobo.

Dokazana je bila združljivost s sistemi za dajanje iz PVC brez DEHP (tj. iz polivinil klorida brez plastifikatorja di-[2-etilheksil] ftalat), medtem ko združljivost s sistemi za dajanje, ki vsebujejo DEHP, ni bila dokazana. Uporabiti je treba sisteme, ki vsebujejo 15-µm poliamidni filter za tekočino.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1292/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. november 2018

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalec (proizvajalci), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Apealea 60 mg prašek za raztopino za infundiranje.
paklitaksel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 60 mg paklitaksela.

Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 1 mg (micelnega) paklitaksela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijeva sol metilnega estra *N*-(*all-trans* retinol)-L-cisteinske kisline, natrijeva sol metilnega estra *N*-(13-*cis* retinol)-L-cisteinske kisline, natrijev hidroksid. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za infundiranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravnajte previdno.

Zdravilo Apealea se ne sme zamenjevati z drugimi zdravili s paklitakselom.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji: uporabite takoj.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

viala za enkratno uporabo

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1292/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

Apealea 60 mg prašek za raztopino za infundiranje
paklitaksel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 60 mg paklitaksela.

Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine 1 mg (micelnega) paklitaksela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijeva sol metilnega estra *N*-(*all-trans* retinol)-L-cisteinske kisline, natrijeva sol metilnega estra *N*-(13-*cis* retinol)-L-cisteinske kisline, natrijev hidroksid. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za infundiranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično.

Zdravilo Apealea se ne sme zamenjevati z drugimi zdravili s paklitakselom.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Inceptua AB
Bromma, Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1292/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo:

Apealea 60 mg prašek za raztopino za infundiranje paklitaksel

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Apealea in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Apealea
3. Kako se daje zdravilo Apealea
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Apealea
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Apealea in za kaj ga uporabljamo

Apealea je zdravilo proti raku z učinkovino paklitaksel. Ta spada v skupino zdravil, imenovanih taksani. Paklitaksel zavira ali zaustavi rast celic, ki se hitro delijo, kot so tumorske celice.

Zdravilo Apealea se uporablja za **zdravljenje** naslednjih oblik **raka** pri odraslih v kombinaciji z drugim zdravilom, imenovanim karboplatin:

- epителиjski rak jajčnikov – rak jajčnikov, tj. organa, ki pri ženskah proizvaja jajčeca;
- primarni peritonealni rak – rak celic, ki obdajajo prostor med trebušno steno in notranjimi organi;
- rak jajcevodov (povezave med jajčniki in maternico).

Uporablja se, kadar druge oblike zdravljenja niso bile učinkovite.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Apealea

Ne uporabljajte zdravila Apealea

- če ste alergični na paklitaksel ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če dojite;
- če imate pred začetkom zdravljenja število belih krvničk, imenovanih nevtrofilci, nižje od $1,5 \times 10^9/l$.

Pogovorite se z zdravnikom ali medicinsko sestro, če niste prepričani, ali kaj od zgoraj navedenega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Apealea, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate zmanjšano delovanje jeter, ledvic ali srca.
Zdravilo Apealea ni priporočljivo pri bolnicah, ki imajo močno okvarjeno delovanje jeter ali ledvic;

- če so se pri vas med zdravljenjem raka že pojavili siljenje na bruhanje, bruhanje in driska.

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če se **med zdravljenjem** pojavijo:

- zvišana telesna temperatura, bolečine, mrzlica, šibkost ali drugi znaki okužbe;
- močno siljenje na bruhanje, bruhanje ali driska;
- hude reakcije na mestu infundiranja;
- alergijska reakcija;
- omtvelost, mravljinčenje, zbadanje, občutljivost na dotik ali oslabelost mišic.

Če se pri vas pojavijo kateri od teh simptomov, boste morda potrebovali dodatna zdravila. Zdravnik bo morda želel odložiti nadaljnje zdravljenje z zdravilom Apealea ali vam zmanjšati odmerek.

Pozanimajte se pri zdravniku ali medicinski sestri glede izgube las ter kaj lahko naredite, da to preprečite.

Med zdravljenjem vas bodo skrbno spremljali:

- opravljeni bodo redne preiskave krvi za zagotovitev, da je za vas nadaljevanje zdravljenja varno;
- pozorni bodo na pojav simptomov alergijskih reakcij med infundiranjem, kot so:
 - rdečica in oteklina na mestu infundiranja;
 - nizek krvni tlak;
 - oteženo dihanje;
 - zabuhel obraz.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Apealea ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, ker ga v tej starostni skupini niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Apealea

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Preden prejmete zdravilo Apealea, zdravnika ali medicinsko sestro zlasti obvestite, če uporabljate:

- ketokonazol ali druga zdravila za zdravljenje glivičnih okužb;
- eritromicin, rifampicin: zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb;
- fluoksetin: zdravilo za zdravljenje depresije;
- gemfibrozil: zdravilo za zniževanje ravni maščob v krvi;
- klopidoogrel: zdravilo za zmanjšanje verjetnosti nastanka krvnih strdkov;
- cimetidin: zdravilo za zmanjšanje količine želodčne kisline;
- efavirenz, nevirapin, ritonavir, sakvinavir, indinavir, nelfinavir: zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV;
- karbamazepin, fenitoin: zdravila za zdravljenje epilepsije in nekaterih bolečinskih stanj;
- cisplatin: zdravilo za zdravljenje raka.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali dojite, se pred zdravljenjem posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Apealea **ni priporočljivo med nosečnostjo**, saj lahko paklitaksel povzroči resne prirojene okvare. Bolnice, ki lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem z zdravilom Apealea in še šest mesecev pozneje uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Med zdravljenjem **prenehajte dojit**, saj paklitaksel prehaja v materino mleko in lahko škodi dojenčku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Apealea lahko povzroči neželene učinke, kot sta utrujenost ali omotica, ki lahko zmanjšajo vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Ne upravljajte vozil ali strojev, če imate te simptome.

Zdravilo Apealea vsebuje natrij

To zdravilo po rekonstituciji vsebuje do približno 1,6 g natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na odmerek. To je enako 80 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako se daje zdravilo Apealea

Zdravilo Apealea daje zdravnik ali medicinska sestra s počasnim kapljanjem (infundiranjem) v veno. To traja približno eno uro. Odmerek je odvisen od vaše telesne površine (ta se izračuna glede na višino in telesno maso) in rezultatov preiskav krvi. Običajni odmerek je 250 mg/m² telesne površine, ki se daje vsake tri tedne v največ šestih ciklih zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah.

Če opazite kar koli od naslednjega, **se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro**:

- **zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10** bolnic):
 - motnje živcev v rokah in nogah, ki povzročajo mravljinčenje, omrtvelost ali pekočo bolečino, ki lahko traja še več kot 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja s paklitakselom;
- **pogosti** (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10** bolnic):
 - zvišana telesna temperatura;
 - oslabelost mišic, krči;
 - alergijske reakcije, kot so oteženo dihanje, omedlevica, otekel obraz, srbenje, občutek vročine, mrzlica, zlasti med infundiranjem. Občasno lahko povzročijo resen alergijski šok.

Drugi neželeni učinki in njihove pogostnosti:

zelo pogosti (pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10** bolnic):

- nizka raven belih krvničk, imenovanih nevtrofilci;
- izguba teka;
- driska, siljenje na bruhanje, bruhanje;
- izpadanje las;
- bolečine ali nelagodje v sklepih ali mišicah;
- šibkost, utrujenost;
- reakcije na mestu infundiranja, kot so bolečina, vnetje, sprememba barve, rdečica, oteklina, mravljinčenje, izpuščaji, krvavitev;

pogosti (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10** bolnic):

- nizka raven belih krvničk, imenovanih levkociti in granulociti;
- nizka raven krvnih ploščic ali rdečih krvničk;
- zmanjšana občutljivost za dotik ali bolečino;

- nenormalni občutki, kot so mravljinčenje, pekoč občutek, zbadanje ali omrtvelost, ki se pojavijo na koži ali v ustih;
- omotica ali občutek vrtenja;
- motnje okusa;
- glavobol;
- hiter srčni utrip;
- bolečine ali nelagodje v prsnem košu;
- nizek krvni tlak, rdečica, vnetje ven, bolečina v venah, povečan krvni pretok v nekatere dele telesa;
- oteženo dihanje, zamašen nos;
- bolečine v trebuhu, zaprtje, vetrovi;
- suha usta, vnetje ustne sluznice;
- pordelost kože, izpuščaji, srbečica, koprivnica;
- bolečine, na primer v rokah, nogah, dojkah ali na mestu tumorja;
- bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh;
- otekanje gležnjev, stopal, obraza ali prstov;

občasni (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 100** bolnic):

- zastrupitev krvi;
- gnoj v telesnem tkivu;
- vnetje pljuč, gripa, vnetje mandljev;
- herpes simpleks (virusna okužba), virusne okužbe dihal;
- okužba sečil, vnetje sečnega mehurja;
- okužbe kože, vključno z okužbami na mestu infundiranja;
- moteni mehanizmi strjevanja krvi v telesu;
- pomanjkanje belih in rdečih krvničk ter krvnih ploščic;
- nizke ravni kalija, magnezija ali natrija;
- čezmerna izguba vode (dehidracija);
- alergijske reakcije na druga zdravila, kot je penicilin;
- depresija, nespečnost, tesnoba;
- epileptični napad, ki traja več kot pet minut, ali več kot en napad v petih minutah;
- koma, velika zaspanost, omotičnost in/ali izrazita neodzivnost;
- mlahavost mišic, paraliza obraznega živca;
- toksičnost za živčni sistem;
- kognitivne motnje (oteženo razmišljanje ali predelava misli, otežen priklic spomina);
- možganske poškodbe, nenormalno kopičenje tekočine v možganih;
- možganska kap;
- zamegljen vid, neprijeten občutek v očeh ali draženje oči, solzne oči;
- gluhost, bolezen notranjega ušesa, zvenenje v ušesih;
- okvare krvnih žil, kot so:
 - tvorba krvnih strdkov;
 - vnetje krvnih žil;
 - kopičenje vode v tkivih zaradi zapore limfne žile;
 - vročinski oblivi;
 - krvavitve;
- zastoj srca, popuščanje srca;
- pomodrele ustnice ali koža;
- motnja srčnega ritma, ki povzroča nepravilno hitro dejavnost v srčnih preddvorih;
- čutenje srčnega utripa (palpitacije), počasen srčni utrip;
- motnje v kroženju krvi;
- visok krvni tlak, spremembe krvnega tlaka, bledica;
- odpoved pljuč, zožitev dihalnih poti;
- hudo pomanjkanje kisika, ki je posledica nenormalnega dihanja;
- težava pri tvorbi glasov;

- krvavitev iz nosu, alergijsko vnetje v nosu, izcedek iz nosu;
- kašelj;
- bolečine ali nelagodni občutek v ustih in grlu, bolezen grla, krvavitev iz dlesni;
- vnetje želodčne sluznice, nelagodje ali napihnjenost v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha;
- prebavne motnje, motnja delovanja črevesja, zelo trdo blato, kri v blatu;
- vnetje ali okvara jeter, zvišana vrednost jetrnih encimov v krvi;
- boleče močne otekline globokih slojev kože, predvsem na obrazu;
- sprememba barve kože, motnje pigmentacije;
- vnetje kože z mehurji;
- povečano potenje, hladen pot;
- suha koža, bolezen nohtov;
- krvavitev v sklep;
- občutek težkosti nog;
- odpoved več organov, ki lahko povzroči smrt;
- otekanje tkiv zaradi prevelike količine tekočine;
- hernija;
- občutek vročine;
- nizka telesna temperatura;
- krvavitev iz nožnice;
- nenormalno visoke ravni spojin, ki vsebujejo dušik, v krvi.

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- pordelost in otekanje dlani ali stopal, kar lahko povzroči luščenje kože.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Apealea

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprta viala: Shranjujte v hladilniku (2–8 °C). Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po odprtju zdravila Apealea je priporočljivo, da ga takoj porabite.

Vsa neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Apealea

- Učinkovina je paklitaksel. Ena viala vsebuje 60 mg paklitaksela. Po rekonstituciji vsebuje en ml raztopine 1 mg (micelnega) paklitaksela.
- Druge sestavine zdravila so:
 - natrijeva sol metilnega estra *N*-(*all-trans* retinol)-L-cisteinske kisline
 - natrijeva sol metilnega estra *N*-(13-*cis* retinol)-L-cisteinske kisline
 - natrijev hidroksid (za prilagoditev pH).Glejte poglavje 2, „Zdravilo Apealea vsebuje natrij“.

Izgled zdravila Apealea in vsebina pakiranja

Zdravilo Apealea je na voljo kot zelenkasto rumen do rumen prašek v stekleni viali z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

Ena škatla vsebuje eno stekleno vialo s praškom, ki ustreza 60 mg paklitaksela.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Previdnostni ukrepi pri dajanju zdravila

Paklitaksel je antineoplastično zdravilo in tako kot z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je treba tudi z zdravilom Apealea ravnati previdno. Priporočljiva je uporaba rokavic, zaščitnih očal in zaščitne obleke. Če raztopina pride v stik s kožo, jo takoj in temeljito umijte z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, jo temeljito sperite z vodo. Zdravilo Apealea sme pripraviti in dajati le osebje, ki je ustrezno usposobljeno za ravnanje s citotoksičnimi zdravili. Noseče in doječe osebe ne sme ravnati z zdravilom Apealea. Rekonstituirano zdravilo se ne sme redčiti.

Rekonstitucija zdravila

Zdravilo Apealea je dobavljeno kot sterilni prašek za rekonstitucijo pred uporabo. Po rekonstituciji raztopina vsebuje 1 mg/ml paklitaksela v obliki micelnih nanodelcev. Rekonstituirana raztopina za infundiranje je bistra, zelenkasto rumena raztopina.

Med postopkom priprave poskrbite za zaščito pred neposredno in/ali močno svetlobo. Z (rekonstituiranim) zdravilom je mogoče brez zaščite pred svetlobo ravnati le kratkoročno.

Zdravilo Apealea rekonstituirajte z eno od naslednjih komercialno dostopnih raztopin za rekonstitucijo:

- natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina, primerna za infundiranje;
- Ringerjeva raztopina laktata, primerna za infundiranje;
- Ringerjeva raztopina acetata, primerna za infundiranje.

Vrednost pH Ringerjeve raztopine laktata ali acetata mora biti v razponu med 5,0 in 7,5; dopustne ionske koncentracije kalcija in magnezija so navedene spodaj (preglednica 1).

Preglednica 1. Dopustni ionski koncentraciji kalcija in magnezija v Ringerjevi raztopini laktata ali acetata, primerni za rekonstitucijo

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

* Raztopine, ki vsebujejo Ca²⁺ in Mg²⁺, morajo imeti skupno (kombinirano) koncentracijo Ca²⁺ in Mg²⁺ v razponu med 1,0 in 3,5 mmol/l.

Zdravilo Apealea je treba rekonstituirati z eno od treh raztopin, primernih za rekonstitucijo, in po sledečih navodilih:

1. Vzemite želeno število vial iz hladilnika. Prašek mora biti zelenkasto rumene do rumene barve. V primeru spremembe barve (oranžna) vialo zavržite. Da se vialo segrejejo na sobno temperaturo, jih za približno 15 do 20 minut postavite na temperaturo do 25 °C in poskrbite, da so zaščitene pred svetlobo.
2. Ker je tlak v viali negativen, ga je treba pred injiciranjem raztopine za rekonstitucijo in med njim izravnati z iglo. S sterilno brizgo injicirajte 60 ml raztopine za rekonstitucijo v posamezno vialo. Injiciranje raztopine naj traja približno eno minuto, usmerite jo v notranjo steno viala in ne neposredno na prašek, saj se sicer začne peniti.
3. Z vialo v pokončnem položaju krožite približno 20 sekund. Da bi bilo penjenje minimalno, vialo ne stresajte.
4. Vialo zaščitite pred svetlobo in jo pustite stati od tri do pet minut.
5. Z vialo v pokončnem položaju spet krožite približno 20 sekund, nato jo petkrat nežno zasukajte. Ne stresajte.
6. Z vialo še naprej krožite, dokler se prašek v celoti ne raztopi. Ne stresajte, saj lahko sicer nastane pena. Vialo lahko tudi postavite na stresalnik in jo vrtite do 20 minut, pri tem mora biti zaščitena pred svetlobo (orbitalni vzorec stresanja; 200–250 vrt/min). Koraki od 3 do 6 ne smejo trajati več kot 30 minut.
7. Raztopina mora biti bistra in zelenkasto rumena, brez vidnih delcev ali oborine. Če opazite oborino ali spremembo barve (oranžna) ali motnost, raztopino zavržite.
8. Injicirajte potrebno količino rekonstituiranega zdravila Apealea v prazno, sterilno vrečko iz etilen-vinil acetata (EVA). Prepričajte se, da je raztopina bistra in nato prek vrečke za infundiranje iz EVA namestite vrečko za zaščito pred svetlobo.

Rok uporabe po rekonstituciji

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri 2–8 °C v Ringerjevi raztopini laktata ali acetata in za 4 ure pri 2–8 °C v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), če je zdravilo zaščiteno pred svetlobo. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj, razen če je način odpiranja in rekonstitucije tak, da je tveganje onesnaženja z mikrobi preprečeno. Če zdravilo ni porabljeno takoj, je za čas shranjevanja in pogoje med uporabo odgovoren uporabnik.

Intravensko dajanje

Dokazana je bila združljivost s sistemi za dajanje iz PVC brez DEHP (tj. iz polivinil klorida brez plastifikatorja di-[2-etilheksil] ftalat), medtem ko združljivost s sistemi za dajanje, ki vsebujejo DEHP, ni bila dokazana. Uporabiti je treba sisteme, ki vsebujejo 15-µm poliamidni filter za tekočino. Pomembno je, da pred uporabo in po njej izplaknete infuzijski sistem in kateter/kanilo z raztopino za rekonstitucijo, da preprečite neželeno dajanje v sosednje tkivo in zagotovite vnos celotnega odmerka.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet