

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arealea 60 mg прах за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 60 mg паклитаксел (paclitaxel).

След реконституиране всеки ml разтвор съдържа 1 mg паклитаксел (мицеларен).

Помощни вещества с известно действие

Един флакон съдържа 3,77 mg (0,164 mmol) натрий. След реконституиране всеки ml разтвор съдържа до приблизително 3,60 mg (0,157 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор

Зеленикаво-жълт до жълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Arealea в комбинация с карбоплатин е показан за лечение на възрастни пациенти с първи рецидив на чувствителен към платина епителен рак на яйчниците, първичен перитонеален рак и рак на фалопиевите тръби (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Arealea трябва да се прилага само под наблюдението на квалифициран онколог в центрове, специализирани в приложението на цитотоксични средства. Не е взаимозаменяем с други лекарствени форми на паклитаксел.

Дозировка

Препоръчителната доза Arealea е 250 mg/m² телесна повърхност (ТП), приложена под формата на интравенозна инфузия в продължение на 1 час, последвана от приложение на карбоплатин на всеки три седмици за шест цикъла. Препоръчителната доза карбоплатин е $AUC = 5-6 \text{ mg/ml} \times \text{min}$.

Адаптиране на дозата и отлагане на приложението на дозата по време на лечение

При пациентите, които по време на лечението получат неутропения (брой на неутрофилите $< 1,5 \times 10^9/l$), фебрилна неутропения или тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/l$), следващият цикъл на лечение трябва да бъде отложен, докато броят на неутрофилите се възстанови до $\geq 1,5 \times 10^9/l$, а на тромбоцитите — до $\geq 100 \times 10^9/l$. При Arealea трябва да се обмисли намаляване на дозата първоначално с 50 mg/m² и допълнително с 25 mg/m² за следващите курсове (вж. таблица 1).

В случай на фебрилна неутропения или нисък брой на тромбоцитите ($< 75 \times 10^9/l$), дозата на карбоплатин трябва да се намали с 1 AUC единица в циклите на лечение след възстановяване.

Относно подходящата употреба на карбоплатин, на предписващия лекар се препоръчва да направи справка и с кратката характеристика на карбоплатин.

Намаляване на дозата и/или отлагане на нейното приложение трябва да се обмисля при всяка клинично значима нежелана реакция, както е представено в таблица 1.

Таблица 1. Отлагане на лечението и намаляване на дозовото ниво при нежелани лекарствени реакции

Наблюдение ^a	Отлагане на следващия цикъл Aprealea / карбоплатин	Доза Aprealea за следващите курсове (mg/m ²) ^b
Хематологична токсичност^b		
брой на неутрофилите < $1,5 \times 10^9/l$ или брой на тромбоцитите < $100 \times 10^9/l$ или фебрилна неутропения	Спрете лечението до възстановяване	Стандартна доза: 250 <u>Възможни намаления на дозата:</u> Първо намаляване на дозовото ниво: 200 Второ намаляване на дозовото ниво: 175
Нарушения на нервната система		
степен ≥ 2 периферна сензорна невропатия или степен ≥ 2 моторна невропатия	Спрете лечението до възстановяване до < степен 2	<u>Намаляване на дозата:</u> Първо намаляване на дозовото ниво: 200 <u>Възможно намаление на дозата:</u> Второ намаляване на дозовото ниво: 175
Всички други нежелани реакции		
Всяка токсичност степен 4	Престановите лечението	
Всяка токсичност степен 3, с изключение на гадене, повръщане и диария	Спрете лечението до отзвучаване на симптомите до $\leq$ степен 1	<u>Възможни намаления на дозата:</u> Първо намаляване на дозовото ниво: 200 Второ намаляване на дозовото ниво: 175

^a Степента на нежеланата реакция се определя съгласно Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE).

^b Дозата карбоплатин трябва да се намали с 1 AUC единица за цикъла на лечение след появата на фебрилна неутропения или нисък брой на тромбоцитите ($< 75 \times 10^9/l$).

Специални популации

Чернодробно увреждане

Пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > 1 до $\leq 1,5 \times$ горна граница на нормата (ГН) и аспартат аминотрансфераза (АСАТ) $\leq 10 \times$ ГН) могат да бъдат лекувани със същите дози, както и пациенти с нормална чернодробна функция.

При пациенти с умерена до тежка степен на увреждане (общ билирубин $> 1,5$ до $\leq 5 \times$ ГГН и АСАТ $\leq 10 \times$ ГГН) се препоръчва намаляване на дозата с 20 %. Намалената доза може да бъде повишена до дозата, прилагана при пациенти с нормална чернодробна функция, ако пациентът понася лечението поне за два цикъла (вж. точки 4.4 и 5.2).

За пациенти с общ билирубин $> 5 \times$ ГГН или АСАТ $> 10 \times$ ГГН, няма достатъчно данни, въз основа на които да могат да се направят препоръки за дозата (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Пациенти с нарушена бъбречна функция в лека до умерена степен (съответно скорост на гломерулна филтрация (СГФ) 89–60 ml/min или СГФ 59–30 ml/min) могат да бъдат лекувани с Ареалеа без промяна на дозата. Пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (СГФ < 30 ml/min) не трябва да се лекуват с паклитаксел (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

При пациенти на 65 и повече години не се препоръчват допълнителни намаления на дозата, различни от тези за всички пациенти.

От 391 пациенти с рак на яйчниците в рандомизираното проучване, които са получавали Ареалеа в комбинация с карбоплатин, 13 % са били на възраст между 65 и 74 години. При този ограничен брой пациенти по-често са наблюдавани анорексия, умора, мигалгия, артралгия, периферна сензорна невропатия и диария в сравнение с пациентите на възраст под 65 години. Има ограничени данни за употреба при пациенти ≥ 75 години (2 % от пациентите в проучването).

Пациенти, които не са от европейската раса

Има ограничени данни за Ареалеа при пациенти, които не са от европейската раса, като понастоящем данните са недостатъчни, за да се препоръчат допълнителни корекции на дозата (вж. точка 4.4). Ако се наблюдава невропатия, следвайте препоръките за намаляване на дозата в таблица 1.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на паклитаксел в педиатричната популация за показанията епителен рак на яйчниците, първичен перитонеален рак и рак на фалопиевите тръби. Безопасността и ефикасността на Ареалеа при деца и юноши на възраст 0 до 17 години не са установени.

Начин на приложение

Ареалеа е предназначен за интравенозно приложение.

След реконституиране на праха, инфузионният разтвор представлява бистър, зеленикаво-жълт разтвор. Разтворът трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на около един час (120–140 капки/min). Трябва да се използват набори за приложение, съдържащи полиамиден филтър за течности с големина на порите 15 μ m. Важно е преди и след приложението наборът за инфузия и катетърът/канюлата да се промият, като се използва разтворът за реконституиране, за да се избегне случайно приложение в заобикалящата тъкан и да се гарантира получаването на пълната доза.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Тежка свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точка 4.4).

Кърмене (вж. точка 4.6).

Брой на неутрофилите на изходно ниво $< 1,5 \times 10^9/l$.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологични показатели

Паклитаксел причинява миелосупресия (предимно неутропения). Неутропенията е дозозависима и дозолимитираща нежелана реакция. Поради това по време на лечението с Ареалеа трябва да се извършват чести изследвания на пълна кръвна картина. В основното проучване около една трета от пациентите са получили гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) за лечение на неутропения и лекарите трябва да обмислят дали в отделните случаи може да има полза от G-CSF. Пациентите не трябва да се лекуват с последващи цикли, докато неутрофилите не се възстановят до $\geq 1,5 \times 10^9/l$, а тромбоцитите — до $\geq 100 \times 10^9/l$. Пациентите с нисък брой на неутрофилите трябва да бъдат информирани за повишения риск от инфекции. Рискът от миелосупресия се увеличава поради комбинираната употреба с карбоплатин. Трябва да бъдат следвани препоръките за дозите на Ареалеа и карбоплатин в случай на миелосупресия (вж. точка 4.2).

Невропатия

Периферната сензорна невропатия и периферната невропатия са много чести нежелани реакции. При степен ≥ 2 сензорна или моторна невропатия според CTCAE спрете лечението до възстановяване до $<$ степен 2, последвано от намаляване на дозата при всички следващи курсове на лечение (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Приложението на Ареалеа при пациенти с чернодробно увреждане не е проучено, но може да бъдат изложени на повишен риск от токсичност, особено от миелосупресия. Приложението при пациенти с чернодробно увреждане, определено като общ билирубин > 1 до $\leq 5 \times$ ГГН и АСАТ $\leq 10 \times$ ГГН (вж. точка 4.2), трябва да се извършва внимателно и те трябва да бъдат стриктно проследявани по отношение на влошаване на чернодробното увреждане и миелосупресия. Пациентите, които имат общ билирубин $> 5 \times$ ГГН или АСАТ $> 10 \times$ ГГН, не трябва да се лекуват с паклитаксел.

Стомашно-чревни симптоми

Нежеланите реакции от страна на стомашно-чревния тракт са много чести. Ако след приложение на Ареалеа пациентите получават гадене, повръщане и диария те могат да бъдат лекувани с антиеметици и/или противодиарийни средства. Премедикация може да се обмисли при пациенти, които при предходно лечение с цитотоксични лекарствени продукти са имали стомашно-чревни симптоми.

Реакции, свързани с инфузията

Локалните реакции на мястото на инфузията са много чести при инфузиите Ареалеа. Наблюдаваните реакции на мястото на инфузията включват болка, флебит, промяна в цвета, зачервяване, оток и обрив. Тези реакции са по-чести при първата инфузия и могат да бъдат овладени чрез забавяне на скоростта на инфузията. За пациенти, които изпитват силна болка или други реакции към инфузията Ареалеа, се препоръчва да се обмисли прилагането на лекарствения продукт през централен венозен катетър. Необходимо е да се подхожда с внимание, за да се избегне случайно приложение в околната тъкан по време на интравенозно приложение. Ако възникне някакъв признак на екстравазално инжектиране, предприемете незабавни действия: прекратете инфузията, аспирирайте течността от катетъра/канюлата преди да извадите иглата, въведете стерил физиологичен разтвор или Рингер лактат или ацетат

разтвори в засегнатата област и внимателно я наблюдавайте. За да избегнете случайно приложение в околната тъкан и да осигурите интравенозно доставяне на пълната доза, промийте инфузионния набор и катетъра/канюлата преди, както и след приложението.

Свръхчувствителност

Повечето реакции на свръхчувствителност, свързани с Arealea, са леки до умерени и се проявяват главно като нарушения на кожата и подкожната тъкан, общи нарушения и ефекти на мястото на приложение, но са съобщени и сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактичен шок. Не се налага прекъсване на лечението при незначителни симптоми като зачервяване или кожни реакции. В случаите на умерени по тежест нежелани реакции може да е необходима премедикация с кортикостероиди, антихистамини и/или H₂ антагонисти за следващите цикли на лечение. Тежки реакции, като хипотония, изискваща лечение, диспнея, изискваща приложение на бронходилататори, ангиоедем или генерализирана уртикария, изискват незабавно прекъсване на лечението с паклитаксел и започване на симптоматично лечение. На пациентите, при които се появяват тежки нежелани реакции, не трябва да се прилага повторно паклитаксел. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението, особено онези пациенти, които преди това са получили реакции на свръхчувствителност, към която и да е лекарствена форма на таксаните.

Поради комбинираното лечение с карбоплатин истинската честота, тежест и време до възникване на реакции на свръхчувствителност, дължащи се на Arealea, не може да бъде установена по време на клиничното разработване. Не могат да се изключат и реакции от забавен тип, свързани с приложението на паклитаксел, по време на или след инфузия на карбоплатин.

Алоpecia

Алоpeciaта е много честа нежелана реакция и се появява в началото на лечението. Това може да има значително отражение върху самочувствието и качеството на живот на пациентите и те трябва да бъдат съветвани относно вероятността от настъпване на този нежелан ефект и какви мерки може да са налични за неговото намаляване, например използването на охлаждащи шапки. При проучвания с Arealea 45 % от пациентите съобщават за алоpecia по време на лечението.

Кардиотоксичност

При някои пациенти, получаващи Arealea, е наблюдавана сърдечна недостатъчност. В някои от случаите пациентите преди това са били изложени на кардиотоксични лекарствени продукти като доксорубицин или са имали анамнеза за сърдечно заболяване. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани от лекарите за появата на сърдечни събития.

Пациенти на 65 и повече години

Няма значителна разлика в общата поносимост между възрастовата група 65–74 години и по-младите пациенти. Налични са ограничени данни за употреба при пациенти ≥ 75 години. С оглед на това, както и на възможността за слабост и съпътстващи заболявания, пациентите в старческа възраст трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Раса

Има ограничени данни за употребата на Arealea при пациенти, които не са от европеидната раса. Същевременно проучванията при пациенти с рак на гърдата, лекувани със схеми на лечение, съдържащи паклитаксел, показват възможен повишен риск от невропатия при пациенти, които не са от европеидната раса (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

След реконституиране този лекарствен продукт съдържа до приблизително 1,6 g натрий на доза (0,9 g/m² ТП, 3,6 mg на ml), които са еквивалентни на 80% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за оценка на взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ между Arealea и други лекарствени продукти.

Метаболизмът на паклитаксел се катализира отчасти от цитохром Р450 изоензимите CYP2C8 и CYP3A4 (вж. точка 5.2). Поради това трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстващо прилагане на паклитаксел с лекарствени продукти, за които е известно, че инхибират CYP2C8 или CYP3A4 (напр. кетоконазол и други имидазолови антимикотици, еритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, клопидогрел, циметидин, ритонавир, саквинавир, индинавир и нелфинавир), тъй като токсичността на паклитаксел може да се увеличи поради по-висока експозиция на паклитаксел. Съпътстващото приложение на паклитаксел с лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират CYP2C8 или CYP3A4 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, ефавиренц, неврапин), не се препоръчва, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана поради по-ниските експозиции на паклитаксел.

Arealea съдържа смес от две производни на ретиноевата киселина като помощни вещества. *In vitro* проучвания, при които са използвани човешки микrozоми, показват, че тези производни имат инхибиращо действие върху CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и в по-малка степен върху CYP2D6. При липса на *in vivo* проучвания, насочени към инхибирането на CYP2B6 и CYP2C9, съпътстващата употреба на Arealea и вещества, метаболизирани предимно чрез тези CYP ензими, трябва да се извършва с повишено внимание.

Arealea е показан за приложение в комбинация с карбоплатин (вж. точка 4.1). Първо трябва да се приложи Arealea, след това карбоплатин. Въз основа на данните от литературата не се очаква клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между паклитаксел и карбоплатин.

Клинично значимо фармакокинетично взаимодействие е наблюдавано между паклитаксел и цисплатин. Когато паклитаксел се прилага преди цисплатин, профилът на безопасност на паклитаксел на основа разтворител е в съответствие с този, съобщен при прилагане като монотерапия. Когато паклитаксел на основа разтворител се прилага след цисплатин, пациентите показват по-дълбока миелосупресия и приблизително 20 % намаление на клирънса на паклитаксел. Подобен ефект може да се очаква при Arealea (мицеларен паклитаксел). Пациентите, лекувани с паклитаксел и цисплатин, може да имат повишен риск от бъбречна недостатъчност в сравнение с цисплатин, прилаган самостоятелно при гинекологични ракови заболявания.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и шест месеца след това.

Бременност

Има много ограничени данни за употребата на паклитаксел при бременни жени. Предполага се, че паклитаксел причинява сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Паклитаксел не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква това лечение.

Кърмене

Паклитаксел се екскретира в кърмата. Поради потенциалните сериозни нежелани реакции при деца, които се кърмят, Ареалеа е противопоказан в периода на кърмене. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението.

Фертилитет

Проучванията при животни, лекувани с паклитаксел, показват намален фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ареалеа повлиява в умерена степен способността за шофиране или работа с машини. Ареалеа може да предизвика нежелани реакции като умора (много чести) и замаяност (чести), които могат да повлияят способността за шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или да не използват машини, ако се чувстват уморени или замаяни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите клинично значими нежелани реакции, свързани с употребата на Ареалеа, са неутропения, стомашно-чревни нарушения, периферна невропатия, артралгия/миалгия и реакции на мястото на инфузията. При приблизително 86 % от пациентите са наблюдавани нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции, изброени в таблица 2, се определя като се използва следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

В таблица 2 са изброени нежеланите реакции, свързани с приложението на Ареалеа в комбинация с карбоплатин, наблюдавани в клинично изпитване (N = 391) и нежеланите реакции от постмаркетинговия опит. Последните могат да се дължат на паклитаксел, независимо от схемата на лечение.

Таблица 2. Изброяване на нежелани реакции

Системо-органен клас	Честота	Предпочитан термин
Инфекции и инфестации	<i>Нечести:</i>	Сепсис, абсцес, пневмония, грип, вирусни инфекции на дихателните пътища, херпес симплекс, целулит на мястото на инфузията, тонзилит, инфекция на пикочните пътища, кожна инфекция, цистит
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	<i>Нечести:</i>	Метастатична болка
Нарушения на кръвта и лимфната система	<i>Много чести:</i> <i>Чести:</i> <i>Нечести:</i>	Неутропения ^a Фебрилна неутропения ^a , левкопения ^a , тромбоцитопения ^a , гранулоцитопения, анемия ^a Дисеминирана вътресъдова коагулация ^a , панцитопения, хематотоксичност, коагулопатия
Нарушения на имунната система	<i>Чести:</i> <i>Нечести:</i>	Свръхчувствителност Анафилактичен шок, свръхчувствителност към лекарства
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Много чести:</i> <i>Нечести:</i>	Анорексия Хипонатриемия, хипокалиемия, хипомагнезиемия, дехидратация, намален апетит
Психични нарушения	<i>Нечести:</i>	Депресия, безсъние, безпокойство
Нарушения на нервната система	<i>Много чести:</i> <i>Чести:</i> <i>Нечести:</i>	Периферна сензорна невропатия ^{a,b} , периферна невропатия ^{a,b} Хипоестезия, замаяност, парестезия, периферна моторна невропатия, дисгеузия, главоболие Статус епилептикус, кома, цереброваскуларен инцидент, периферна сензомоторна невропатия, летаргия, хипотония, невротоксичност, полиневропатия, полиневропатия при злокачествено заболяване, чувство за парене, сънливост, когнитивно разстройство, лицева парализа, енцефалопатия, хидроцефалия
Нарушения на очите	<i>Нечести:</i>	Замъглено виждане, дразнене на очите, очен дискомфорт, повишена лакримация
Нарушения на ухото и лабиринта	<i>Нечести:</i>	Вертиго, глухота, нарушение на вътрешното ухо, тинитус
Сърдечни нарушения	<i>Чести:</i> <i>Нечести:</i>	Стенокардия, тахикардия Сърдечен арест, хронична сърдечна недостатъчност, цианоза, предсърдно мъждене, синусова тахикардия, палпитации, синусова брадикардия

Системо-органен клас	Честота	Предпочитан термин
Съдови нарушения	<i>Чести:</i> <i>Нечести:</i>	Хипотония, зачервяване, флебит, болка във вена, хиперемия Циркулаторен колапс, венозна тромбоза, васкулит, тромбоза, хипертония, дълбока венозна тромбоза, лимфоедем, повърхностен флебит, тромбофлебит, колебания на кръвното налягане, кръвоизлив, ангиопатия, горещи вълни, бledност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<i>Чести:</i> <i>Нечести:</i>	Диспнея, назална конгестия Дихателна недостатъчност, епистаксис, кашлица, ринорея, орофарингеална болка, фарингеално нарушение, асфиксия, бронхоспазъм, дисфония, алергичен ринит, алергична кашлица, орофарингеален дискомфорт
Стомашно-чревни нарушения	<i>Много чести:</i> <i>Чести:</i> <i>Нечести:</i>	Диария ^a , гадене ^a , повръщане ^a Коремна болка, запек, болка в горната част на корема, флатуленция, сухота в устата, стоматит Раздуване на корема, гастрит, коремен дискомфорт, болка в долната част на корема, диспепсия, фекалома, нарушение на функцията на червата, кървене от венците, хематохезия, орална парестезия
Хепатобилиарни нарушения	<i>Нечести:</i>	Хепатит, чернодробно нарушение
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Много чести:</i> <i>Чести:</i> <i>Нечести:</i> <i>С неизвестна честота:</i>	Алопеция ^a Еритема, обрив, сърбеж, уртикария Ангиедем, генерализиран обрив, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, папулозен обрив, булозен дерматит, подуване на лицето, нарушение на пигментацията, суха кожа, студена пот, ливедо ретикуларис, нарушения на ноктите, алергичен сърбеж, нарушения на кожата Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия ^b
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>Много чести:</i> <i>Чести:</i> <i>Нечести:</i>	Артралгия ^a , миалгия ^a Болка в гърба, болка в костите, мускулно-скелетна болка, мускулна слабост, болка в крайниците Хемартроза, мускулно-скелетен дискомфорт, усещане за тежест
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Нечести:</i>	Азотемия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<i>Нечести:</i>	Вагинален кръвоизлив, болка в таза, болка в гърдите

Системо-органен клас	Честота	Предпочитан термин
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Много често:</i>	Астения ^a , умора ^a , реакции на мястото на инфузията ^{a,г}
	<i>Често:</i>	Периферен оток, болка, пирексия, дискомфорт в гърдите, хипертермия, оток на лицето
	<i>Нечесто:</i>	Смърт, мултиорганна недостатъчност, оток, болка на мястото на приложение, кръвоизлив на мястото на катетъра, оток на мястото на катетъра, локално подуване, генерализиран оток, херния, болка в областта на гърдите, грипоподобно заболяване, локализиран оток, хипотермия, студени тръпки, чувство за горещина
Изследвания	<i>Нечесто:</i>	Повишена аланин аминотрансфераза

^a Виж „Описание на избрани нежелани реакции“.

^b Може да персистира повече от 6 месеца след прекратяване на паклитаксел.^b

^b Както се съобщава при постмаркетинговото наблюдение на паклитаксел.

^г Включва следните предпочитани термини: болка на мястото на инфузия, флебит на мястото на инфузия, реакция на мястото на инфузия, промяна в цвета на мястото на инфузия, еритема на мястото на инфузия, екстравазация на мястото на инфузия, възпаление на мястото на инфузия, оток на мястото на инфузия, парестезия на мястото на инфузия, дразнене на мястото на инфузия и обрив на мястото на инфузия.

Описание на избрани нежелани реакции

В основното клинично проучване пациентите са лекувани с Arealea (мицеларен паклитаксел) с доза 250 mg/m² в комбинация с карбоплатин или с паклитаксел на основа разтворител с доза 175 mg/m² в комбинация с карбоплатин (N = 391 във всяко рамо). Като цяло по-висок е процентът на сериозните нежелани реакции при мицеларен паклитаксел (41 %), отколкото при паклитаксел на основа разтворител (27 %). И в двете групи по-голямата част от сериозните нежелани реакции са прояви на хематологична токсичност. Няма разлики в скората за функционалния статус по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) между двете групи на проучването по време на или след лечението (главно скор 0 или 1).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Почти всички пациенти, лекувани с Arealea, имат неутропения от някаква степен, като при 79 % от пациентите тя е степен 3 или 4. Като сериозна нежелана реакция неутропенията се е проявила при 29 % от пациентите, а при 3 % от пациентите е възникнала фебрилна неутропения. Неутропенията отзвучава до $\geq 1,5 \times 10^9/l$ преди следващия курс на лечение. През периода на лечението почти всички пациенти са имали анемия, намален брой на тромбоцитите и намален брой на белите кръвни клетки от някаква степен (съответно 98 %, 93 % и 98 %). Като сериозна нежелана реакция анемията се е проявила при 5 % от пациентите, тромбоцитопения и левкопения — съответно при 3 % и 6 % от пациентите.

В сравнение с пациентите, получаващи паклитаксел на основа разтворител, по-голям брой пациенти в групата, получаващи мицеларен паклитаксел, са имали прояви на хематологична токсичност степен 3 и 4. Неутропения се е проявила при 79 % и 66 %, левкопения — при 53 % и 34 %, тромбоцитопения — при 18 % и 10 %, а анемия — при 24 % и 14 % от пациентите в терапевтичните групи, получаващи съответно мицеларен паклитаксел или паклитаксел на основа разтворител.

Съобщава се за дисеминирана вътресъдова коагулация (DIC), често свързана със сепсис или полиорганна недостатъчност.

Стомаино-чревни нарушения

Гадене (38 %), повръщане (22 %) и диария (15 %) са сред най-често съобщаваните нежелани реакции в проучването.

Нарушения на нервната система

Периферните невропатии (което включва предпочитаните термини периферна невропатия, периферна моторна невропатия, периферна сензомоторна невропатия, периферна сензорна невропатия, полиневропатия и полиневропатия при злокачествено заболяване) са съобщени при 29 % от пациентите и са най-често (98 %) леки до умерени по тежест (СТСАЕ степен ≤ 2). Средното време до поява е 53 дни от първата доза. Периферната сензорна невропатия представлява най-често срещаната реакция и се съобщава при 16 % от пациентите. Други свързани реакции са съобщени при 10 % от пациентите и са били най-често (98 %) леки до умерени по тежест (СТСАЕ клас ≤ 2). Парестезия и хипоестезия са най-често съобщаваните. По време на основното проучване 46 % от периферните невропатии, както и мнозинството (78 %) от свързаните с тях реакции, отзвучават. Дозовата зависимост на честотата и тежестта на невротоксичността не е проучена при Arealea, но е наблюдавана при други лекарствени форми на паклитаксел при други показания. Освен това е доказано, че периферните невропатии могат да персистират повече от 6 месеца след прекратяване на паклитаксел.

Реакции на свръхчувствителност

Повечето реакции на свръхчувствителност, свързани с Arealea, са леки до умерени (вж. точка 4.4). Честотата на свързаните с паклитаксел реакции на свръхчувствителност е подобна в двете групи (5 % при пациентите, получаващи мицеларен паклитаксел, и 7 % при пациентите, получаващи паклитаксел на основа разтворител), като се наблюдава по-голяма честота на свързаните с карбоплатин реакции на свръхчувствителност в групата, получаваща мицеларен паклитаксел (12 % спрямо 7 %). В резултат на комбинираното лечение не е възможно да се определи дали това наблюдение се дължи на Arealea или на други фактори и не могат да бъдат изключени реакции от забавен тип, свързани с паклитаксел.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Алоpecia е наблюдавана при 45 % от пациентите и се е появила внезапно. Очевидна загуба на коса ≥ 50 % се очаква при повечето пациенти, които развият алоpecia.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Артралгия е възникнала при 19 % от пациентите, а миалгия при 10 %.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Астенията и умората са били много чести нежелани реакции и са наблюдавани съответно при 23 % и 11 % от пациентите. Реакции на мястото на инфузия като болка, флебит и еритем са наблюдавани при 12 % от пациентите (вж. точка 4.4).

Повече съобщения за болка на мястото на инфузия има в групата, получаваща мицеларен паклитаксел в сравнение с групата, лекувана с паклитаксел на основа разтворител (съответно 8 % и 1 %).

Допълнителен опит от клинични проучвания

Arealea е прилаган като монотерапия при общо 132 пациенти в дози, вариращи от 90 mg/m² в 3-седмична схема на лечение до седмични дози от 250 mg/m² за различни показания. Въз основа на комбинирания данни от проучванията с монотерапия, много чести нежелани реакции и тези от особен интерес са следните: неутропения (45 %), умора (37 %), левкопения (33 %), алоpecia (30 %), гадене (27 %), реакция на мястото на инфузия^a (23 %), периферна сензорна невропатия (20 %), диария (17 %), астения (15 %), пирексия (12 %), запек (12 %), артралгия (5 %), парестезия (11 %), болка (11 %), повръщане (9 %), миалгия (9 %), периферна моторна невропатия (5 %), невропатия (5 %), периферна невропатия (5 %), тромбоцитопения (4 %), фебрилна неутропения (2 %), сепсис (2 %), тахикардия (2 %), флебит (2 %), тромбоза (2 %).

^a Включва следните предпочитани термини: флебит на мястото на инфузия, болка на мястото на инфузия, реакция на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране, еритема на мястото на инфузия, екстравазация на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инфузия, оток на мястото на инжектиране.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма известен антидот при предозиране на паклитаксел. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван. Лечението трябва да бъде насочено към основните очаквани токсични ефекти, които са гадене, повръщане, диария, миелосупресия, периферна сензорна невропатия и периферна невропатия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, таксани, АТС код: L01CD01

Механизъм на действие

Паклитаксел е антимиотубулно средство, което подпомага „сглобяването“ на микротубулите от димери на тубулина и стабилизира микротубулите чрез предотвратяване на деполимеризацията. Стабилизирането води до инхибиране на нормалната динамична реорганизация на микротубулната мрежа, която е от съществено значение за интерфазата на клетъчния жизнен цикъл и клетъчните митотични функции. В допълнение паклитаксел индуцира групирането на микротубулите по време на клетъчния цикъл, както и формирането на микротубулни звездовидни образувания по време на митозата.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведено е едно отворено, рандомизирано, многоцентрово проучване при 789 жени с рецидивиращ епителен рак на яйчниците, първичен перитонеален рак и рак на фалопиевите тръби, за сравнение на Arealea (мицеларен паклитаксел) в комбинация с карбоплатин с паклитаксел на основа разтворител в комбинация с карбоплатин. Пациентите са лекувани на всеки три седмици в продължение на шест цикъла с Arealea 250 mg/m², прилаган под формата

на 1-часова интравенозна инфузия (N = 391), или с паклитаксел на основа разтворител 175 mg/m², прилаган като 3-часова инфузия (N = 391). Инфузията с паклитаксел е последвана от карбоплатин след интервал от 30 минути и в двете групи на лечение.

Пациентите са стратифицирани въз основа на рецидива (първи или втори) и стойностите на CA125. Процентът на пациентите, лекувани при първи или втори рецидив, тогава е бил еднакъв и при двете групи на лечение (76 % са лекувани при първи рецидив и 24 % при втори рецидив). Пациентите, които са имали предшестваща невропатия от степен ≥ 2 или сериозни медицински рискови фактори, включващи някоя от основните органни системи, не са допуснати да участват в проучването. Средната възраст е 56 години в двете групи на лечение (диапазон от 26 до 81 години). Повечето от включените в проучването пациенти са имали функционален статус по ECOG 0 или 1 (≥ 96 %) в подобни пропорции между групите на лечение. Само няколко пациенти са били с функционален статус по ECOG 2.

В клиничното проучване делът на пациентите, получаващи шест цикъла на лечение, е 81 % в групата, лекувана с мицеларен паклитаксел, и 87 % в групата, получаваща паклитаксел на основа разтворител. Съответстващата медиана на броя на циклите (мин, макс) за двете групи е съответно 6 (1;12) и 6 (1;9).

Преди инфузията на паклитаксел на основа разтворител, мицеларен паклитаксел и карбоплатин пациентите са получавали премедикация, както е обобщено в таблица 3 по-долу. Премедикацията не е била задължителна преди инфузията на мицеларен паклитаксел.

Таблица 3. Дял на пациентите, които са получили премедикация преди инфузия на паклитаксел или карбоплатин или общо (популация за безопасност)

Вид на премедикация	Apealea (N = 391)			Паклитаксел (на основа разтворител) (N = 391)		
	Общо	Паклитаксел	Карбоплатин	Общо	Паклитаксел	Карбоплатин
Кортикостероиди	43 %	6 %	39 %	99 %	97 %	15 %
Антихистамини	19 %	4 %	16 %	85 %	85 %	9 %
H ₂ антагонисти	5 %	2 %	2 %	90 %	90 %	1 %
Антиеметици и средства против гадене	87 %	8 %	81 %	92 %	38 %	63 %

В проучването 35 % от пациентите в групата на мицеларен паклитаксел и 30 % от пациентите, съответно в групата на паклитаксел на основа разтворител, са получавали GCSF за лечение на неутропения. Медианата на броя на циклите при лечение с паклитаксел/карбоплатин за пациентите, получаващи GCSF, е 6 в двете групи. Медианата на броя на циклите при прилагане на GCSF е 3 (1;6), а средната стойност 3,1 във всяка група.

Основните измерители за ефикасност са преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS). PFS, като първичната крайна точка, е оценена чрез заслепено оценяване на компютърни томографски изображения, като се използват критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) 1.0.

Няма статистически значима разлика в PFS и OS в двете групи за лечение. Извършен е анализ за не по-малка ефикасност по отношение на PFS в популацията по протокол (PP), с предварително определена граница на не по-малка ефикасност. Критерият за не по-малка ефикасност е спазен по отношение на PFS с горната граница на едностранния 97,5 % доверителен интервал (CI) за свързаното съотношение на риска, което е по-малко от 1,2.

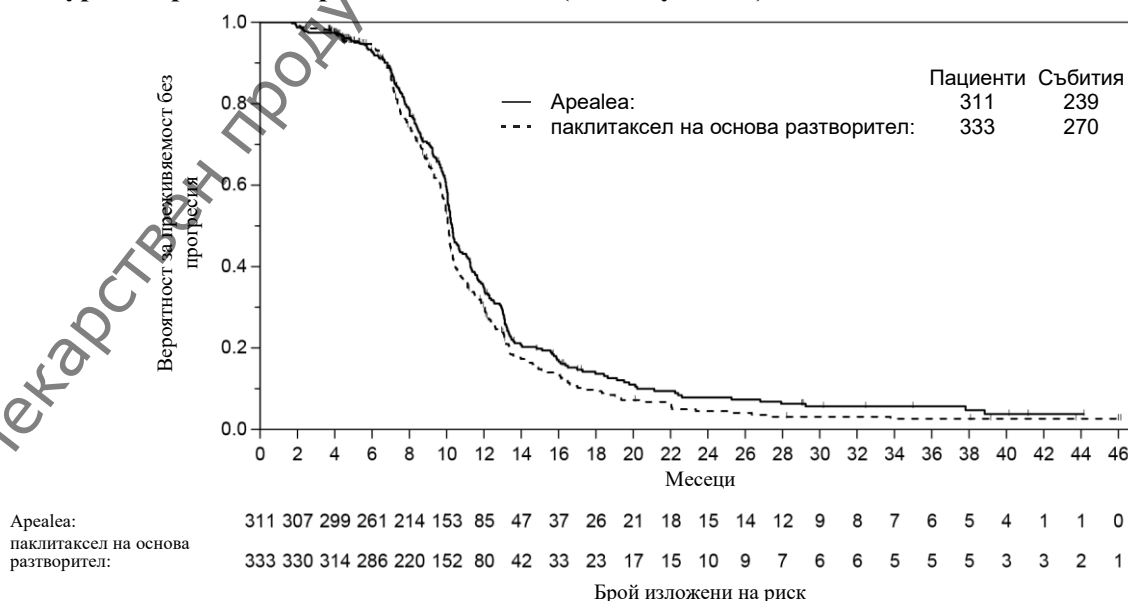
Критерият за не по-малка ефикасност е спазен по отношение на OS в популацията по протокол (PP), с горната граница на едностранния 97,5 % CI за свързаното съотношение на риска, което е по-малко от 1,185 (таблица 4, фигури 1 и 2). В популацията от всички рандомизирани пациенти (ITT) (n = 789) съотношенията на риска по отношение на PFS и OS са съответно 0,85 (95 % CI: 0,72;1,00) и 1,02 (95 % CI: 0,85;1,22). Следователно в ITT популацията е доказана не по-малка ефикасност по отношение на PFS, но не и по отношение на OS. Към момента на анализа на OS смърт е настъпила при 56 % от пациентите в групата на лечение с мицеларен паклитаксел в сравнение с 60 % в групата на лечение с паклитаксел на основа разтворител (ITT популация).

Таблица 4. Анализ за не по-малка ефикасност по отношение на PFS и OS в рандомизирано проучване при пациенти с рецидивиращ епителен рак на яйчниците, първичен перитонеален рак и рак на фалопиевите тръби (PP популация)^a

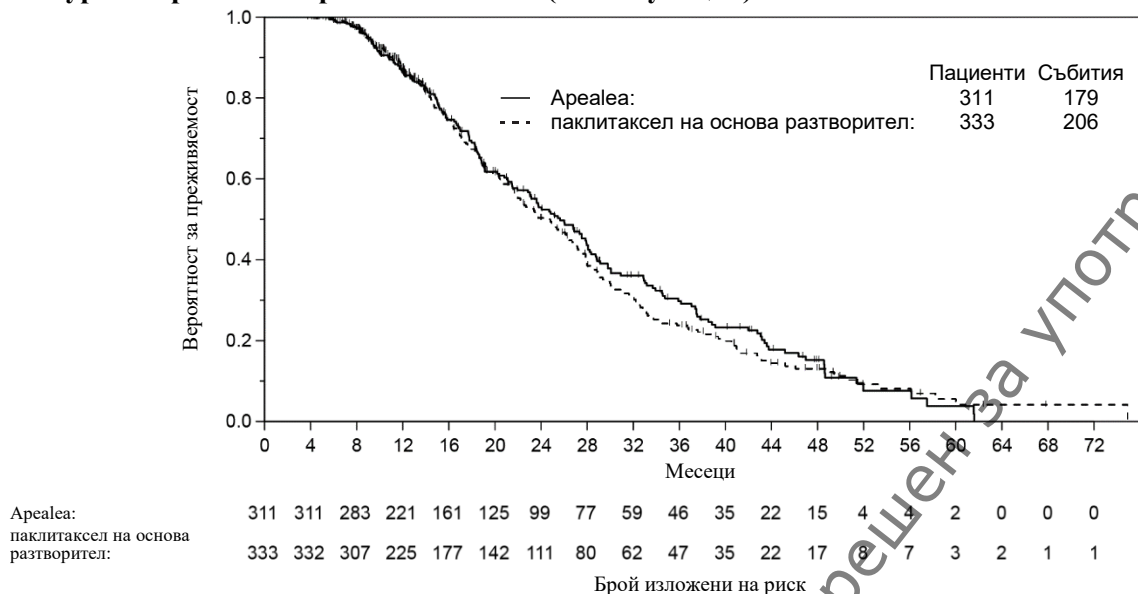
	Ареалеа 250 mg/m ² + карбоплатин на всеки три седмици (N = 311)	Паклитаксел на основа разтворител 175 mg/m ² + карбоплатин на всеки три седмици (N = 333)
Преживяемост без прогресия (независима оценка)		
Смърт или прогресия, n (%)	239 (77 %)	270 (81 %)
Медиана на времето до настъпване на смърт или прогресия на заболяването [месеци] (95 % CI)	10,3 (10,1;10,7)	10,1 (9,9;10,2)
Съотношение на риска (95 % CI)	0,86 (0,72;1,03)	
Обща преживяемост		
Брой смъртни случаи, n(%)	179 (58 %)	206 (62 %)
Медиана на времето до настъпване на смърт [месеци] (95 % CI)	25,7 (22,9;28,1)	24,8 (21,7;27,1)
Съотношение на риска (95 % CI)	0,95 (0,78;1,16)	

^a Основната популация при анализа за не по-малка ефикасност е дефинирана предварително като PP популацията

Фигура 1. Крива на Kaplan-Meier за PFS (PP популация)



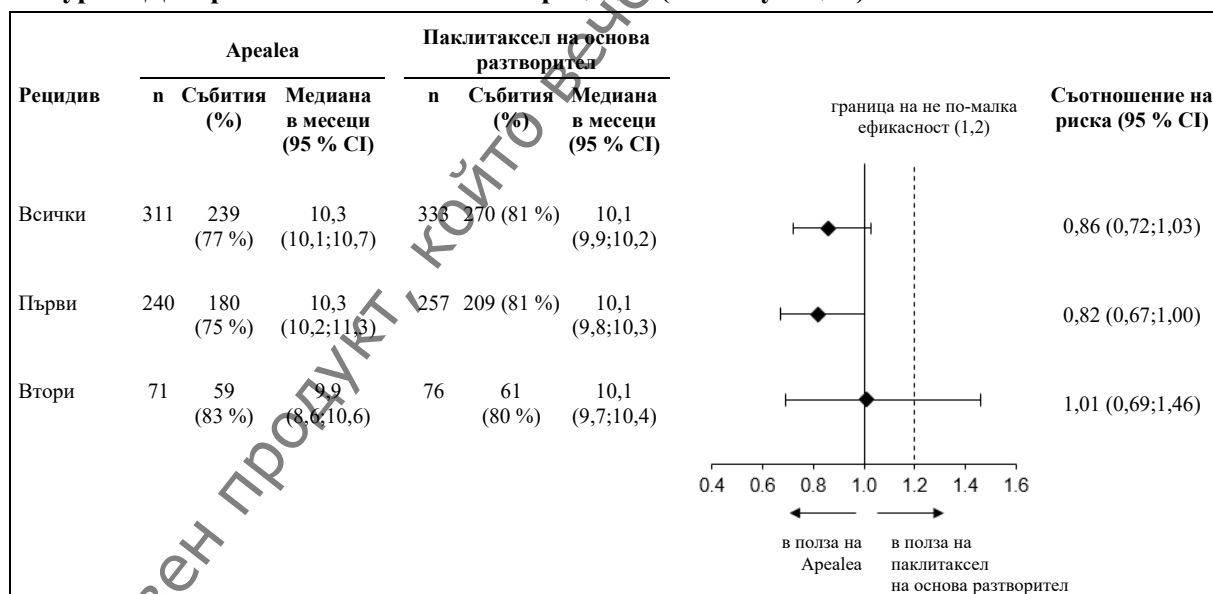
Фигура 2. Крива на Kaplan-Meier за OS (PP популация)



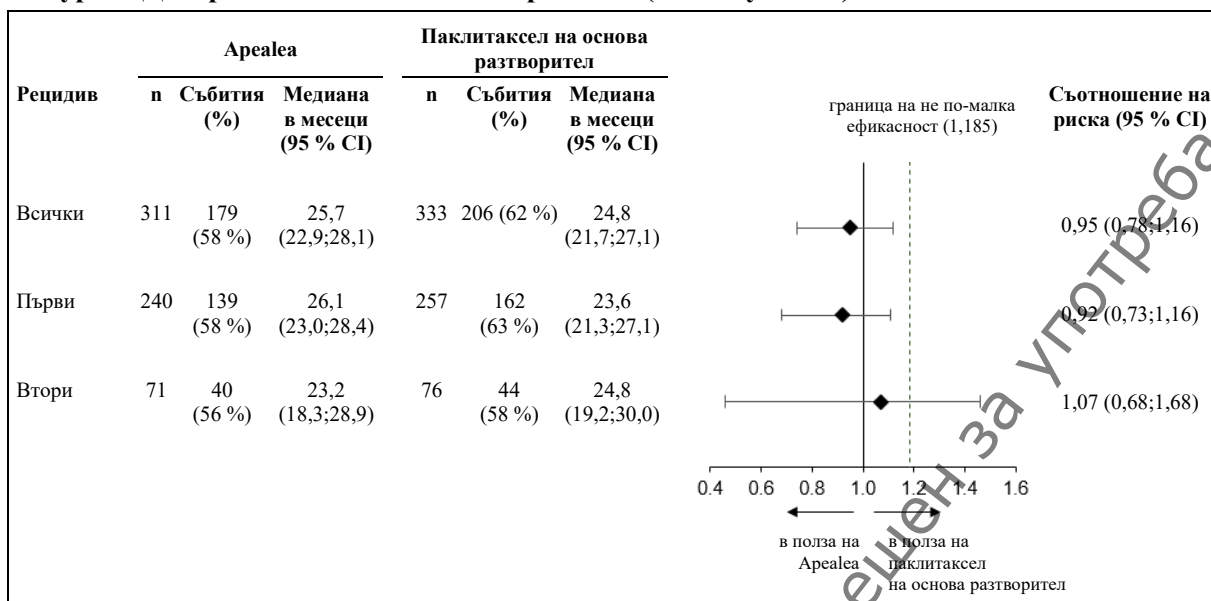
Post-hoc подгрупов анализ по рецидив

Проведен е допълнителен подгрупов анализ за изследване на ефикасността по рецидив (първи и втори) в PP и ITT популацията. Резултатите по отношение на PFS и OS в PP популацията са обобщени на фигури 3 и 4.

Фигура 3. Диаграма на Forest за PFS по рецидив (PP популация)



Фигура 4. Диаграма на Forest за OS по рецидив (PP популация)



В ИТТ популацията коефициентите на риска по отношение на PFS в подгрупите от пациенти с първи рецидив и втори рецидив са съответно 0,80 (95 % CI: 0,66;0,97) и 1,04 (95 % CI: 0,74;1,47). Коефициентите на риска по отношение на OS при пациентите с първи и втори рецидив са съответно 0,98 (95 % CI: 0,79;1,21) и 1,18 (95 % CI: 0,79;1,75). Следователно резултатите в подгрупата от пациенти с първи рецидив са в съответствие с резултатите в общата популация, а освен това има индикация за полза от Arealea по отношение на PFS.

За данните за безопасност, сравняващи резултатите от комбинираната терапия с Arealea (мицеларен паклитаксел)/карбоплатин и паклитаксел/карбоплатин на основа разтворител, вижте точка 4.8.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за представяне на резултатите от проучванията с Arealea във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на рак на яйчниците (без рабдомиосарком и тумори на зародишни клетки), перитонеален рак (с изключение на бластоми и саркоми) и рак на фалопиевите тръби (с изключение на рабдомиосаркома и туморите на зародишните клетки) (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Когато Arealea (мицеларен паклитаксел) се прилага интравенозно, неговият фармакокинетичен профил предполага, че лекарствената форма незабавно освобождава паклитаксел в кръвта. Фармакокинетиката на паклитаксел е проучена при 22 пациенти със солидни тумори след 1-часова инфузия на Arealea (дозови нива от 90 до 275 mg/m²). Освен това в проучване с кръстосан дизайн са сравнени концентрациите на паклитаксел в плазмата след 1-часова инфузия на Arealea 260 mg/m² с тези след 1-часова инфузия на паклитаксел, свързан с албумин, при същата доза. Общите плазмени нива на паклитаксел са подобни след инфузията на двете лекарствени форми. Плазмените нива на несвързания паклитаксел, т.е. концентрацията, която представлява фармакологично активния паклитаксел в организма (C_{max} и AUC), показват биоеквивалентност след прилагане на свързан с албумин паклитаксел и Arealea. Въз основа на ограничени данни C_{max} и AUC се увеличават с дозата след 1-часови инфузии Arealea при дози в рамките на 150 до 275 mg/m². Линеиност на дозата не може да бъде установена, тъй като се наблюдава голяма интериндивидуална вариабилност.

Разпределение

Паклитаксел се разпределя равномерно между плазмата и кръвта, както е описано в публикуваните *in vitro* данни. Средната несвързана фракция на паклитаксел (f_u) варира между 5,2 и 4,3 % във времето, след инфузия на Arealea. Това е в съответствие със средната f_u след инфузия на паклитаксел, свързан с албумин, която варира между 5,5 и 4,5 % във времето.

Съобщено е свързване на паклитаксел както с албумин, така и с α_1 -кисел гликопротеин, но е възможно други свързващи протеини, като липопротеини, да имат важно участие. Няма данни за активни вещества, способни да изместят свързания с протеини паклитаксел, нито паклитаксел е вероятен кандидат като средство за изместване на други активни вещества, като се имат предвид ниските му моларни концентрации в плазмата. Въз основа на публикуваната литература проучванията *in vitro* показват, че наличието на циметидин, ранитидин, дексаметазон или дифенхидрамин не влияе върху свързването на паклитаксел с протеините. Доказано е *in vitro*, че паклитаксел е субстрат за ефлуксните транспортери OATP1B3 и OATP1A2.

По време на и след инфузия Arealea паклитаксел бързо напуска плазмата с полуживот на разпределение от около 0,6 часа. Така фазата на разпределение по същество е завършена 2 часа след края на инфузията. Разпределението в тъканите е екстензивно, като обемът на разпределение в крайната фаза на елиминиране е около 155 l/m^2 , съответстващо на около 280 l при пациент със средна телесна повърхност от $1,8 \text{ m}^2$. По този начин по време на фазата на елиминиране само около 1 % от паклитаксел в организма се намира в плазмата.

Биотрансформация и елиминиране

Терминалният полуживот на паклитаксел след инфузия Arealea варира между пациентите около 5-пъти, 5–23 часа. По същия начин общият плазмен клирънс варира около 5 пъти — от 8 до 41 l/час . Високата интериндивидуална вариабилност на клирънса се счита за следствие от вариабилността на чернодробната ензимна активност.

Биотрансформацията и елиминирането на паклитаксел са съобщени в публикувани проучвания; паклитаксел се елиминира главно чрез чернодробен метаболизъм и жлъчна екскреция. Основният метаболит на паклитаксел е $6\alpha,3'\text{-дихидроксипаклитаксел}$. Други метаболити са $3'\text{-}p\text{-хидроксипаклитаксел}$ и $6\alpha,3'\text{-}p\text{-дихидроксипаклитаксел}$. Образоването на тези метаболити се катализира от CYP2C8 и CYP3A4. Фармакологично активен метаболит не е открит. *In vitro* и *in vivo* проучванията показват, че паклитаксел е субстрат за ефлуксния транспортер Р-гликопротеин. Основният път на екскреция на съединения, получени от паклитаксел при хората, е фекалът, където $6\alpha\text{-хидроксипаклитаксел}$ представлява основното съединение. Бъбречната екскреция представлява малка част, по-малко от 15 % от дозата.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане с Arealea (вж. точки 4.2 и 4.4). Популационно фармакокинетично проучване на свързан с албумин паклитаксел показва, че при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > 1 до $\leq 1,5 \times \text{ГН}$) скоростта на елиминиране е в нормалния диапазон. Обратно, при пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $> 1,5$ до $\leq 3 \times \text{ГН}$) и тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > 3 до $\leq 5 \times \text{ГН}$) има намаление съответно с 22 % или 26 % на скоростта на елиминиране на паклитаксел. В сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция, при пациенти с чернодробно увреждане, с общ билирубин $> 1,5 \times \text{ГН}$, има увеличение на средната AUC на паклитаксел с приблизително 20 %. Чернодробното увреждане няма ефект върху средната C_{max} на паклитаксел. Няма налични фармакокинетични данни за пациенти с общ билирубин $> 5 \times \text{ГН}$.

Бъбречно увреждане

Няма клинични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане с Arealea (вж. точка 4.2 за препоръки за дозиране). Тъй като бъбречното елиминиране е второстепенен път за паклитаксел, не се очакват повишени плазмени нива при тази група пациенти. Популационно фармакокинетично проучване на свързан с албумин паклитаксел показва, че пациентите с лека и умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 до < 90 ml/min) имат скорост на елиминиране, подобна на тази при пациенти с нормална бъбречна функция. Липсва информация за пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане ($GFR < 30$ ml/min).

Влияние на възрастта, пола, расата и размерите на тялото

Не е правен анализ на влиянието на възрастта, пола или размерите на тялото върху елиминирането на Arealea. Съобщава се обаче за популационно фармакокинетично проучване при 168 пациенти (86 мъже и 82 жени), лекувани с паклитаксел на основа разтворител. Средно, скоростта на елиминиране на паклитаксел е била 20 % по-висока при мъжете в сравнение с жените. По отношение на възрастта популационният модел показва приблизително 5 % понижение на скоростта на елиминиране на паклитаксел за всяко 10-годишно увеличение на възрастта в сравнение с медианата на възрастта от 56 години в проучването. Това е спад с 14 % при 86-годишен пациент в сравнение с 56-годишен. По-нататък е показано, че скоростта на елиминиране на паклитаксел се увеличава с увеличаване на размерите на тялото. Моделът показва, че увеличение с $0,2 \text{ m}^2$ в ТП ще доведе до 9 % увеличение на скоростта на елиминиране. Има много малко информация за това дали елиминирането на паклитаксел се различава между расите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Мутагенеза, канцерогенеза, нарушение на фертилитета

In vitro проучванията, проведени с различни клетъчни системи, показват, че паклитаксел е кластогенен, индуцира хромозомни аберации, микроядра и увреждане на ДНК. Хромозомни аберации също са открити в *in vivo* проучвания при мишки и маймуни. Паклитаксел ни показва мутагенност при тест на Ames и при изследването за генни мутации в клетки от яйчник на китайски хамстер/хипоксантин-гуанин-фосфорибозил трансфераза (CHO/HGPRT). Канцерогенността на паклитаксел не е проучвана. Въпреки това, паклитаксел е потенциално канцерогенен въз основа на неговия механизъм на действие и демонстрира генотоксичност. Паклитаксел при дози под терапевтичната доза при хора е свързан с нисък фертилитет и фетална токсичност при плъхове. Проучванията за токсичност при многократно прилагане показват необратими токсични ефекти върху репродуктивните органи при мъжките животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриева сол на метилов естер на N-(all-транс-ретиноил)-L-цистеинова киселина
Натриева сол на метилов естер на N-(13-цис-ретиноил)-L-цистеинова киселина
Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След реконституиране

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при 2 °C – 8 °C в Рингер лактат и ацетат разтвор и за 4 часа при 2 °C – 8 °C в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) разтвор, когато се предпазва от светлина. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се приложи веднага, освен ако методът на отваряне и реконституиране изключва риск от микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за периода на използване и условията на съхранение по време на употреба.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума със силиконово покритие и пластмасова отчупваща се капачка с алуминиева обкатка, съдържащ прах, съответстващ на 60 mg паклитаксел.

Опаковка: 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки при приложение

Паклитаксел е антинеопластичен лекарствен продукт и, както при други потенциално токсични съединения, при работа с Arealea е необходимо повишено внимание. Препоръчва се използването на ръкавици, очила и защитно облекло. Ако разтворът попадне върху кожата, кожата трябва да се измие незабавно и обилно със сапун и вода. Ако попадне върху лигавиците, лигавиците трябва да се промият обилно с вода. Arealea трябва да се приготвя и прилага само от персонал, подходящо обучен за работа с цитотоксични вещества. Бременни и жени, които кърмят, не трябва да боравят с Arealea. Реконституираният продукт не трябва да се разрежда.

Реконституиране на лекарствения продукт

Arealea се доставя под формата на стерилен прах за реконституиране преди употреба. След реконституиране разтворът съдържа 1 mg/ml паклитаксел, включен в наночастици (мицели). Реконституираният инфузионен разтвор е бистър, зеленикаво-жълт разтвор.

Защитете от директна и/или ярка светлина по време на процеса на приготвяне. Когато не е защитен от светлина, (реконституираният) продукт може да издържи само на краткотрайна обработка.

Реконституирайте Arealea само като използвате един от следващите налични на пазара разтвори за реконституиране:

- натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) разтвор, подходящ за инфузия;
- Рингер лактат разтвор, подходящ за инфузия;
- Рингер ацетат разтвор, подходящ за инфузия.

pH на Рингер лактат или ацетат разтвор трябва да бъде в интервала от 5,0 до 7,5 и приемливите йонни концентрации на калций и магнезий са изброени по-долу (таблица 5).

Таблица 5. Приемливи йонни концентрации на калций и магнезий в Рингер лактат и ацетат разтвори, подходящи за реконституиране

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

* Разтворите, съдържащи Ca²⁺ и Mg²⁺, трябва да имат обща (комбинирана) концентрация на Ca²⁺ и Mg²⁺ в диапазона от 1,0 до 3,5 mmol/l.

Arealea трябва да се реконституира, като се използва един от трите разтвора, подходящи за реконституиране, и съгласно следните стъпки:

- а. Извадете желанния брой флакони от хладилника. Прахът трябва да е зеленикаво-жълт до жълт. В случай на промяна в цвета (оранжев), изхвърлете флакона. Оставете флаконите за около 15 до 20 минути при температури не по-високи от 25 °C, защитени от светлина, за да се темперират.
- б. Поради отрицателното налягане във флакона, преди и по време на инжектиране на разтвора за реконституиране, налягането трябва да се изравни чрез игла. С помощта на стерилна спринцовка инжектирайте 60 ml разтвор за реконституиране на флакон. Разтворът трябва да се инжектира в продължение на приблизително една минута по вътрешната стена на флакона, а не директно върху праха, тъй като това ще доведе до образуване на пяна.
- в. Завъртете флакона изправен в продължение на приблизително 20 секунди. За поддържане на минимално образуване на пяна не разклащайте флакона.
- г. Защитете флакона от светлина и го оставете в покой от три до пет минути.
- д. Отново завъртете флакона изправен в продължение на приблизително 20 секунди и след това внимателно го обърнете пет пъти. Не разклащайте.
- е. Продължете да въртите флакона, докато прахът се разтвори напълно. Като алтернатива, флаконът може да се постави върху клатчка и да се върти в продължение на до 20 минути, като се предпазва от светлина (орбитална клатчка, 200–250 оборота в минута). Продължителността на стъпки в до е не трябва да надвишава 30 минути.
- ж. Разтворът трябва да е бистър, зеленикаво-жълт, без видими частици или преципитати. Разтворът трябва да се изхвърли, ако се наблюдават частици, преципитати, промяна в цвета (оранжев) или опалесценция.
- з. Инжектирайте необходимото количество реконституиран Arealea в празен, стерилен сак от етилен-винилацетат (EVA). Уверете се, че разтворът е бистър и поставете светлозащитен сак върху EVA инфузионния сак.

Съвместимостта с наборите за приложение, изработени от PVC, несъдържащи DEHP (т.е. поливинилхлорид без пластификатора ди-(2-етилхексил) фталат) е доказана. Същевременно съвместимост с набори за приложение, съдържащи DEHP, не е доказана. Трябва да се използват набори за приложение, съдържащи полиамиден филтър за течности с големина на порите 15 µm.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1292/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 ноември 2018 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arealea 60 mg прах за инфузионен разтвор
паклитаксел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон прах съдържа 60 mg паклитаксел.

След реконституиране всеки ml разтвор съдържа 1 mg паклитаксел (мицеларен).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриева сол на метилов естер на N-(all-транс-ретиноил)-L-цистеинова киселина, натриева сол на метилов естер на N-(13-цис-ретиноил)-L-цистеинова киселина, натриев хидроксид. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: да се работи с повишено внимание.

Arealea не е взаимозаменяем с други лекарствени форми на паклитаксел.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След реконституиране: да се използва незабавно.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Флакон за еднократна употреба

Изхвърлете в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1292/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arealea 60 mg прах за инфузионен разтвор
паклитаксел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон прах съдържа 60 mg паклитаксел.

След реконституиране всеки милилитър от разтвора съдържа 1 mg паклитаксел (мицеларен).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриева сол на метилов естер на N-(all-транс-ретиноил)-L-цистеинова киселина, натриева сол на метилов естер на N-(13-цис-ретиноил)-L-цистеинова киселина, натриев хидроксид. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

Arealea не е взаимозаменяем с други лекарствени форми на паклитаксел.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Inceptua AB
Bromma, Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1292/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Arealea 60 mg прах за инфузионен разтвор паклитаксел (paclitaxel)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Arealea и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Arealea
3. Как се прилага Arealea
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Arealea
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Arealea и за какво се използва

Arealea е противораково лекарство, съдържащо активното вещество паклитаксел, което принадлежи към група лекарства, наречени таксани. Паклитаксел повлиява или спира растежа на бързо делящи се клетки, като туморните клетки.

Arealea се използва за **лечение** на следните видове **рак** при възрастни, в комбинация с друго лекарство, наречено карбоплатин:

- епителен рак на яйчниците — органът, който произвежда яйцеклетки в женския организъм
- първичен перитонеален рак — рак на серозната ципа, покриваща стените на коремната кухина
- рак на фалопиевите тръби (маточните тръби)

Използва се, когато други терапии не са били ефективни.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Arealea

Не използвайте Arealea

- ако сте алергични към паклитаксел или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако кърмите
- ако броят на белите кръвни клетки, наречени неутрофили, е под $1,5 \times 10^9/l$ преди започване на лечението

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра **преди да Ви бъде приложен Arealea**, ако:

- имате намалена функция на черния дроб, бъбреците или сърцето
Arealea не се препоръчва при пациенти със силно понижена чернодробна или бъбречна функция.
- по време на предходно лечение на рак сте получили гадене, повръщане и диария

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако **по време на лечението** развиете:

- треска, болка, студени тръпки, слабост или други признаци на инфекция
- тежка форма на гадене, повръщане или диария
- тежки реакции на мястото на инфузията
- алергична реакция
- скованост, изтръпване, боцкане, чувствителност към допир или мускулна слабост

Може да се нуждаете от допълнителни лекарства, ако развиете някой от тези симптоми.

Вашият лекар може да поиска да отложи по-нататъшното лечение с Arealea или да намали дозата.

Посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра относно козопата и какво може да се направи, за да го избегнете.

По време на лечението ще бъдете наблюдавани внимателно:

- чрез редовни изследвания на кръвта ще се гарантира, че е безопасно за Вас да продължите лечението
- за симптоми на алергична реакция по време на инфузията, като:
 - зачервяване и подуване на мястото на инфузия
 - ниско кръвно налягане
 - затруднено дишане
 - подпухване на лицето

Деца и юноши

Arealea не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е проучен в тази възрастова група.

Други лекарства и Arealea

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви бъде приложен Arealea, ако използвате:

- кетоконазол или други лекарства за лечение на гъбични инфекции
- еритромицин, рифампицин: лекарства за лечение на бактериални инфекции
- флуоксетин: лекарство за лечение на депресия
- гемфиброзил: лекарство за понижаване на мастите в кръвта
- клопидогрел: лекарство, което намалява риска от кръвни съсиреци
- циметидин: лекарство за намаляване на стомашната киселинност
- ефавиренц, невирапин, ритонавир, саквинавир, индинавир, нелфинавир: лекарства за лечение на ХИВ инфекция
- карбамазепин, фенитоин: лекарства за лечение на епилепсия и определени болезнени състояния
- цисплатин: противораково лекарство

Бременност и кърмене

Информирайте Вашия лекар преди лечението, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или кърмите.

Ареалеа **не се препоръчва по време на бременност**, тъй като паклитаксел може да причини сериозни вродени дефекти. Пациентките, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Ареалеа и шест месеца след това.

Спрете кърменето по време на лечението, тъй като паклитаксел преминава в кърмата и може да увреди бебето.

Шофиране и работа с машини

Ареалеа може да предизвика нежелани реакции като умора или замаяност, които могат да намалят способността Ви за шофиране или работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако имате тези симптоми.

Ареалеа съдържа натрий

След реконституиране това лекарство съдържа до приблизително 1,6 g натрий (съставка на готварската сол) на доза. Това количество е еквивалентно на 80% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как се прилага Ареалеа

Ареалеа се прилага от лекар или медицинска сестра чрез бавно вливане (инфузия) във вена. Продължителността на инфузията е около един час. Дозата се определя спрямо телесната Ви повърхност (пресметната въз основа на Вашата височина и тегло) и резултатите от кръвните изследвания. Обичайната доза е 250 mg/m² телесна повърхност, прилагана на всеки три седмици за до шест лечения.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте веднага Вашия лекар или медицинска сестра, при появата на някоя от следните реакции:

- **Много чести** (може да засегнат **повече от 1 на 10 души**):
 - нервно нарушение в ръцете и краката, което причинява изтръпване, скованост или пареща болка, което може да продължи повече от 6 месеца след прекратяване на лечението с паклитаксел.
- **Чести** (може да засегнат **до 1 на 10 души**):
 - повишена температура
 - мускулна слабост, крампи или спазми
 - алергични реакции, като затруднения в дишането, припадъци, подуване на лицето, сърбеж, усещане за горещина, студени тръпки, особено по време на инфузията. В редки случаи това може да доведе до тежък алергичен шок.

Други нежелани реакции и тяхната честота включват:

Много чести (може да засегнат **повече от 1 на 10** души):

- ниско ниво на белите кръвни клетки, наречени неутрофили
- загуба на апетит
- диария, гадене, повръщане
- косопад
- болка в ставите или мускулите, или дискомфорт
- слабост, умора
- реакции на мястото на инфузията, като болка, възпаление, промяна в цвета, зачервяване, подуване, изтръпване, обрив, кървене

Чести (може да засегнат **до 1 на 10** души):

- ниско ниво на белите кръвни клетки, наречени левкоцити и гранулоцити
- ниско ниво на тромбоцитите или червените кръвни клетки
- намалено усещане за допир или намалена чувствителност
- неестествено усещане, като мравучкане, парене, боцкане или изтръпване на кожата или в устата
- замаяност или световъртеж
- нарушение на вкуса
- главоболие
- ускорена сърдечна дейност
- болка или дискомфорт в областта на гърдите
- ниско кръвно налягане, зачервяване, възпаление на вена, болка във вена, повишено кръвоснабдяване на някои части на тялото
- затруднено дишане, запушване на носа
- коремна болка, запек, газове
- сухота в устата, възпаление на лигавицата на устата
- зачервяване на кожата, обрив, сърбеж, копривна треска
- болка например в ръцете, краката, гърдите или на мястото на тумора
- болка в гърба, болка в костите
- подуване на глезените, краката, лицето или пръстите

Нечести (може да засегнат **до 1 на 100** души):

- отравяне на кръвта
- гной в телесната тъкан
- възпаление на белите дробове, грип, възпаление на сливиците
- херпес симплекс (вирусна инфекция), вирусни инфекции на дихателните пътища
- инфекция на пикочните пътища, възпаление на пикочния мехур
- кожни инфекции, включително инфекции на мястото на инфузия
- нарушено кръвосъсирване
- липса на бели и червени кръвни клетки, и на тромбоцити
- ниски нива на калий, магнезий или натрий в кръвта
- прекомерна загуба на вода (дехидратация)
- алергични реакции към други лекарства, като пеницилин
- депресия, безсъние, безпокойство
- епилептичен припадък, продължил по-дълго от пет минути, или повече от един припадък в рамките на пет минути
- кома, прекомерна сънливост, сънливост и/или неконтактност в значителна степен
- нисък мускулен тонус, парализа на лицето
- токсичност за нервната система
- когнитивно разстройство (затруднено мислене или осмисляне, затруднено запомняне)
- увреждане на мозъка, неестествено натрупване на течност в мозъка
- инсулт
- замъглено зрение, дискомфорт или дразнене на очите, сълзене на очите

- глухота, нарушение на вътрешното ухо, шум в ушите
- нарушения на кръвоносните съдове, като:
 - образуване на кръвни съсиреци
 - възпаление на кръвоносни съдове
 - натрупване на вода в тъканите поради запушване на лимфен съд
 - горещи вълни
 - кръвене
- спиране на сърцето, сърдечна недостатъчност
- посиняване на устните или кожата
- нарушение на сърдечния ритъм, наречено предсърдно мъждене
- усещане за сърцебиене (палпитации), бавен сърдечен ритъм
- нарушение на кръвообращението
- високо кръвно налягане, промени в кръвното налягане, бледност
- белодробна недостатъчност, стесняване на дихателните пътища
- тежка липса на кислород, вследствие на неестествено дишане
- затруднение при издаването на гласови звуци
- кръвене от носа, алергично възпаление в носа, хрема
- кашлица
- болка в устата и гърлото или дискомфорт, нарушение на гърлото, кръвене на венците
- възпаление на стомашната лигавица, дискомфорт или подуване на корема, болка в долната част на корема
- нарушено храносмилане, нарушение на функцията на червата, много твърди изпражнения, кръвави изпражнения
- възпаление или нарушение на черния дроб, повишени чернодробни ензими в кръвта
- болезнено тежко подуване на дълбоките слоеве на кожата, най-вече на лицето
- промяна в цвета на кожата, нарушение на пигментацията
- възпаление на кожата с мехури
- засилено потене, студена пот
- суха кожа, нарушение на ноктите
- кръвене в ставите
- чувство за тежест в краката
- недостатъчност на много органи, която може да доведе до смърт
- подуване на тъканите, причинено от излишна течност
- херния
- чувство за топлина
- ниска телесна температура
- вагинално кръвене
- неестествено високи нива на азот-съдържащи съединения в кръвта

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- зачервяване и подуване на дланите на ръцете или ходилата на краката, което може да доведе до белене на кожата

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Aprealea

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворен флакон: Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След като се отвори се препоръчва Arealea да се използва незабавно.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Arealea

- Активно вещество: паклитаксел. Един флакон съдържа 60 mg паклитаксел. След приготвяне всеки милилитър от разтвора съдържа 1 mg паклитаксел (мицеларен).
- Други съставки:
 - натриева сол на метилов естер на N-(all-транс-ретиноил)-L-цистеинова киселина
 - натриева сол на метилов естер на N-(13-цис-ретиноил)-L-цистеинова киселина
 - натриев хидроксид (за корекция на pH)Вижте точка 2 „Arealea съдържа натрий“.

Как изглежда Arealea и какво съдържа опаковката

Arealea се доставя под формата на зеленикаво-жълт до жълт прах в стъклен флакон с гумена запушалка и алуминиева обкатка.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 стъклен флакон с прах, съответстващ на 60 mg паклитаксел.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба.

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Предпазни мерки при приложение

Паклитаксел е антинеопластичен лекарствен продукт и, както при други потенциално токсични съединения, при работа с Arealea е необходимо повишено внимание. Препоръчва се използването на ръкавици, очила и защитно облекло. Ако разтворът попадне върху кожата, кожата трябва да се измие незабавно и обилно със сапун и вода. Ако попадне върху лигавиците, лигавиците трябва да се промият обилно с вода. Arealea трябва да се приготвя и прилага само от персонал, подходящо обучен за работа с цитотоксични вещества. Бременни и жени, които кърмят, не трябва да боравят с Arealea. Реконституираният продукт не трябва да се разрежда.

Реконституиране на лекарствения продукт

Arealea се доставя под формата на стерилен прах за реконституиране преди употреба. След реконституиране разтворът съдържа 1 mg/ml паклитаксел, включен в наночастици (мицели). Реконституираният инфузионен разтвор е бистър, зеленикаво-жълт разтвор.

Защитете от директна и/или ярка светлина по време на процеса на приготвяне. Когато не е защитен от светлина (реконституираният) продукт може да издържи само на краткотрайна обработка.

Реконституирайте Arealea само като използвате един от следните налични на пазара разтвори за реконституиране:

- натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) разтвор, подходящ за инфузия;
- Рингер лактат разтвор, подходящ за инфузия;
- Рингер ацетат разтвор, подходящ за инфузия.

pH на Рингер лактат или ацетат разтвор трябва да бъде в интервала от 5,0 до 7,5 и приемливите йонни концентрации на калций и магнезий са изброени по-долу (таблица 1).

Таблица 1. Приемливи йонни концентрации на калций и магнезий в Рингер лактат и ацетат разтвори, подходящи за реконституиране

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

* Разтворите, съдържащи Ca²⁺ и Mg²⁺, трябва да имат обща (комбинирана) концентрация на Ca²⁺ и Mg²⁺ в диапазона от 1,0 до 3,5 mmol/l.

Arealea трябва да се реконституира, като се използва един от трите разтвора, подходящи за реконституиране, и съгласно следните стъпки:

1. Извадете желания брой флакони от хладилника. Прахът трябва да е зеленикаво-жълт до жълт. В случай на промяна в цвета (оранжев), изхвърлете флакона. Оставете флаконите за около 15 до 20 минути при температури не по-високи от 25 °C, защитени от светлина, за да се темперират.
2. Поради отрицателното налягане във флакона, преди и по време на инжектиране на разтвора за реконституиране, налягането трябва да се изравни чрез игла. С помощта на стерилна спринцовка инжектирайте 60 ml разтвор за реконституиране на флакон. Разтворът трябва да се инжектира в продължение на приблизително една минута по вътрешната стена на флакона, а не директно върху праха, тъй като това ще доведе до образуване на пяна.
3. Завъртете флакона изправен в продължение на приблизително 20 секунди. За поддържане на минимално образуване на пяна не разклащайте флакона.
4. Защитете флакона от светлина и го оставете в покой от три до пет минути.
5. Отново завъртете флакона изправен в продължение на приблизително 20 секунди и след това внимателно го обърнете пет пъти. Не разклащайте.

6. Продължете да въртите флакона, докато прахът се разтвори напълно. Като алтернатива, флаконът може да се постави върху клатачка и да се върти в продължение на до 20 минути, като се предпазва от светлина (орбитална клатачка, 200–250 оборота в минута). Продължителността на стъпки 3 до 6 не трябва да надвишава 30 минути.
7. Разтворът трябва да е бистър, зеленикаво-жълт, без видими частици или преципитати. Разтворът трябва да се изхвърли, ако се наблюдават частици, преципитати, промяна в цвета (оранжев) или опалесценция.
8. Инжектирайте необходимото количество реконституиран Arealea в празен, стерилен сак от етилен-винилацетат (EVA). Уверете се, че разтворът е бистър и поставете светлосащитен сак върху EVA инфузионния сак.

Срок на годност след реконституирането

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при 2 °C – 8 °C в Рингер лактат и ацетат разтвор и за 4 часа при 2 °C – 8 °C в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) разтвор, когато се предпазва от светлина. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се приложи веднага, освен ако методът на отваряне и реконституиране изключва риск от микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за периода и условията на съхранение по време на употреба.

Интравенозно приложение

Съвместимостта с наборите за приложение, изработени от PVC, несъдържащи DEHP (т.е. поливинилхлорид без пластификатора ди-(2-етилхексил) фталат) е доказана. Същевременно съвместимост с набори за приложение, съдържащи DEHP, не е доказана. Трябва да се използват набори за приложение, съдържащи полиамиден филтър за течности с големина на порите 15 µm. Важно е преди и след приложението наборът за инфузия и катетърът/канюлата да се промият, като се използва разтворът за реконституиране, за да се избегне случайно приложение в заобикалящата тъкан и да се гарантира получаването на пълната доза.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.