

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apealea 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 60 mg Paclitaxel.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 1 mg Paclitaxel (mizellar).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Eine Durchstechflasche enthält 3,77 mg (0,164 mmol) Natrium. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Lösung bis zu ca. 3,60 mg (0,157 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Grünlich-gelbes bis gelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Apealea in Kombination mit Carboplatin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem ersten Rezidiv eines Platin-sensitiven epithelialen Ovarialkarzinoms, primären Peritonealkarzinoms und Eileiterkarzinoms (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Apealea sollte nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Onkologen auf Stationen angewendet werden, die auf die Verabreichung von Zytotoxika spezialisiert sind. Es darf nicht mit anderen Paclitaxel-Formulierungen ausgetauscht werden.

Dosierung

Die empfohlene Apealea-Dosis beträgt 250 mg/m² Körperoberfläche, die als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde verabreicht wird, gefolgt von Carboplatin alle drei Wochen über sechs Zyklen. Die empfohlene Dosis Carboplatin beträgt AUC = 5–6 mg/ml × min.

Dosisanpassungen und -intervallverlängerungen während der Behandlung

Bei Patientinnen, bei denen während der Behandlung Neutropenie (Neutrophilenzahl < 1,5 × 10⁹/l), febrile Neutropenie oder Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100 × 10⁹/l) auftreten, sollte der nächste Behandlungszyklus verschoben werden, bis sich die Neutrophilenzahlen auf einen Wert von ≥ 1,5 × 10⁹/l und die Thrombozytenzahlen auf einen Wert von ≥ 100 × 10⁹/l erholt haben. Für Apealea sind für die nachfolgenden Zyklen Dosisreduktionen von anfangs 50 mg/m² und zusätzlich 25 mg/m² in Erwägung zu ziehen (siehe Tabelle 1).

Im Falle einer febrilen Neutropenie oder einer niedrigen Thrombozytenzahl ($< 75 \times 10^9/l$) sollte die Carboplatin-Dosis in den Behandlungszyklen nach der Erholung um 1 AUC-Einheit reduziert werden. Für eine angemessene Anwendung von Carboplatin wird den verschreibenden Ärzten geraten, außerdem die Fachinformation für Carboplatin zurate zu ziehen.

Dosisreduktionen und/oder -intervallverlängerungen sollten infolge aller klinisch signifikanten Nebenwirkungen gemäß Tabelle 1 in Erwägung gezogen werden.

Tabelle 1. Verlängerung des Behandlungsintervalls und Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen

Beobachtung ^a	Verlängerung des Intervalls bis zum nächsten Zyklus Apealea/Carboplatin	Apealea-Dosis für nachfolgende Zyklen (mg/m ²) ^b
Hämatologische Toxizität^b		
Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9/l$ oder Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$ oder febrile Neutropenie	Behandlung bis zur Erholung aussetzen	Standarddosis: 250 <u>Mögliche Dosisreduktionen:</u> Erste Dosisreduktion: 200 Zweite Dosisreduktion: 175
Erkrankungen des Nervensystems		
periphere sensorische Neuropathie $\geq$ Schweregrad 2 oder motorische Neuropathie $\geq$ Schweregrad 2	Behandlung bis zur Erholung auf $<$ Schweregrad 2 aussetzen	<u>Dosisreduktion:</u> Erste Dosisreduktion: 200 <u>Mögliche Dosisreduktion:</u> Zweite Dosisreduktion: 175
Alle anderen Nebenwirkungen		
Alle Toxizitäten vom Schweregrad 4	Behandlung abbrechen	
Alle Toxizitäten vom Schweregrad 3 außer Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö	Behandlung bis zur Besserung der Symptome auf $\leq$ Schweregrad 1 aussetzen	<u>Mögliche Dosisreduktionen:</u> Erste Dosisreduktion: 200 Zweite Dosisreduktion: 175

^a Der Schweregrad der Nebenwirkungen wird gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse, CTCAE) definiert.

^b Die Carboplatin-Dosis sollte für Behandlungszyklen nach dem Auftreten febriler Neutropenie oder einer niedrigen Thrombozytenzahl ($< 75 \times 10^9/l$) um 1 AUC-Einheit reduziert werden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Patientinnen mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1 bis $\leq 1,5 \times$ obere Normgrenze (upper limit of normal, ULN) und Aspartat-Aminotransferase (AST) $\leq 10 \times$ ULN) können mit denselben Dosen behandelt werden wie Patientinnen mit normaler Leberfunktion.

Bei Patientinnen mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $\leq 5 \times$ ULN und AST $\leq 10 \times$ ULN) wird eine Dosisreduktion von 20 % empfohlen. Die reduzierte Dosis kann auf die Dosis für Patientinnen mit normaler Leberfunktion erhöht werden, wenn die Patientin die Behandlung mindestens zwei Zyklen lang verträgt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Für Patientinnen mit Gesamtbilirubin $> 5 \times \text{ULN}$ oder AST $> 10 \times \text{ULN}$ reicht die Datenmenge nicht aus, um Dosisempfehlungen zu ermöglichen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Patientinnen mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) 89–60 ml/min bzw. GFR 59–30 ml/min) können ohne Dosisänderung mit Apealea behandelt werden. Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) sollten nicht mit Paclitaxel behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patientinnen

Neben den für alle Patientinnen geltenden Dosisreduktionen werden für Patientinnen ab einem Alter von 65 Jahren keine zusätzlichen Dosisreduktionen empfohlen.

Von den 391 Patientinnen mit Ovarialkarzinom in der randomisierten Studie, die Apealea in Kombination mit Carboplatin erhielten, waren 13 % zwischen 65 und 74 Jahre alt. Bei dieser begrenzten Anzahl von Patientinnen wurden Anorexie, Ermüdung, Myalgie, Arthralgie, periphere sensorische Neuropathie und Diarrhö häufiger beobachtet als bei Patientinnen, die jünger als 65 Jahre waren. Zur Anwendung bei Patientinnen im Alter von ≥ 75 Jahren (2 % der Patientinnen in der Studie) liegt nur eine begrenzte Datenmenge vor.

Nichtkaukasische Patientinnen

Zur Anwendung von Apealea bei nichtkaukasischen Patientinnen liegt nur eine begrenzte Datenmenge vor, und die aktuellen Daten reichen nicht aus, um zusätzliche Dosisanpassungen zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine Neuropathie beobachtet wird, sind die Empfehlungen zur Dosisreduktion in Tabelle 1 zu befolgen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Paclitaxel bei Kindern und Jugendlichen für die Indikationen epitheliales Ovarialkarzinom, primäres Peritonealkarzinom und Eileiterkarzinom. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Apealea bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–17 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Apealea ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

Nach der Rekonstitution des Pulvers ist die Infusionslösung klar und grünlich-gelb. Die Lösung ist mittels intravenöser Infusion über einen Zeitraum von ca. einer Stunde (120–140 Tropfen/Minute) zu verabreichen. Es sind Infusionsbestecke zu verwenden, die einen 15- μm -Flüssigkeitsfilter aus Polyamid enthalten. Es ist wichtig, das Infusionsbesteck und den Katheter/die Kanüle vor und nach der Anwendung mit der Rekonstitutionslösung durchzuspülen, um eine versehentliche Applikation in umliegendes Gewebe zu vermeiden und sicherzustellen, dass die vollständige Dosis verabreicht wird.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Baseline-Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologie

Paclitaxel verursacht eine Myelosuppression (vorwiegend Neutropenie). Die Neutropenie ist eine dosisabhängige und dosisbegrenzende Nebenwirkung. Daher sollten während der Behandlung mit Apealea häufig große Blutbilder erstellt werden. In der Pivotalstudie erhielten ungefähr ein Drittel der Patientinnen Granulozytenkolonie-stimulierenden Faktor (Granulocyte colony stimulating factor, GCSF) zur Behandlung der Neutropenie, und Ärzte sollten abwägen, ob in den einzelnen Fällen ein positiver Effekt durch GCSF erreicht werden könnte. Patientinnen sollten erst mit weiteren Zyklen behandelt werden, wenn die Neutrophilenzahl sich auf $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl sich auf $\geq 100 \times 10^9/l$ erholt hat. Patientinnen mit niedriger Neutrophilenzahl sollten auf das erhöhte Infektionsrisiko aufmerksam gemacht werden. Das Risiko einer Myelosuppression ist aufgrund der kombinierten Anwendung mit Carboplatin erhöht. Die Dosisempfehlungen für Apealea sowie für Carboplatin im Falle einer Myelosuppression sind zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Neuropathie

Periphere sensorische Neuropathie und periphere Neuropathie sind sehr häufige Nebenwirkungen. Bei sensorischer oder motorischer Neuropathie vom Schweregrad ≥ 2 gemäß CTCAE ist die Behandlung so lange auszusetzen, bis eine Besserung auf < Schweregrad 2 stattgefunden hat, gefolgt von einer Dosisreduktion für alle weiteren Zyklen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen wurden nicht im Zusammenhang mit Apealea untersucht, weisen aber möglicherweise ein erhöhtes Toxizitätsrisiko auf, insbesondere im Hinblick auf eine Myelosuppression. Bei der Anwendung bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörung, die als Gesamtbilirubin > 1 bis $\leq 5 \times \text{ULN}$ und $\text{AST} \leq 10 \times \text{ULN}$ definiert wird (siehe Abschnitt 4.2), ist daher Vorsicht geboten, und diese Patientinnen sind engmaschig im Hinblick auf eine verstärkte Leberfunktionsstörung und Myelosuppression zu überwachen. Patientinnen mit Gesamtbilirubin $> 5 \times \text{ULN}$ oder $\text{AST} > 10 \times \text{ULN}$ sollten nicht mit Paclitaxel behandelt werden.

Gastrointestinale Symptome

Gastrointestinale Nebenwirkungen sind sehr häufig. Wenn bei Patientinnen nach der Anwendung von Apealea Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö auftreten, können sie mit Antiemetika und/oder Antidiarrhoika behandelt werden. Bei Patientinnen, bei denen zuvor bei Behandlung mit zytotoxischen Arzneimitteln gastrointestinale Symptome aufgetreten sind, kann eine medikamentöse Vorbehandlung in Erwägung gezogen werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Lokale Reaktionen an der Infusionsstelle sind während Apealea-Infusionen sehr häufig. Zu den Reaktionen an der Infusionsstelle gehören Schmerzen, Phlebitis, Verfärbung, Rötung, Ödem und Ausschlag. Diese Reaktionen sind bei der ersten Infusion häufiger und können unter Umständen gelindert werden, indem die Infusionsgeschwindigkeit verringert wird. Es wird empfohlen, bei Patientinnen, bei denen aufgrund der Apealea-Infusion starke Schmerzen oder andere Reaktionen auftreten, die Anwendung eines Zentralvenenkatheters in Erwägung zu ziehen. Es ist sorgfältig darauf zu achten, während der intravenösen Anwendung eine versehentliche Verabreichung in das umliegende Gewebe zu vermeiden. Wenn ein Anzeichen für eine Injektion außerhalb des Gefäßes vorliegt, sind unverzüglich Maßnahmen einzuleiten: die Infusion abbrechen, Flüssigkeit aus dem Katheter/der Kanüle aspirieren, bevor die Nadel herausgezogen wird, sterile Kochsalzlösung oder Ringer-Laktat-Lösung bzw. Ringer-Acetat-Lösung in den betroffenen Bereich infundieren und den Bereich engmaschig überwachen. Um eine versehentliche Verabreichung in das umliegende Gewebe zu vermeiden und die intravenöse Gabe der vollständigen Dosis zu gewährleisten, sind das Infusionsbesteck und der Katheter/die Kanüle vor und nach der Anwendung durchzuspülen.

Überempfindlichkeit

Die meisten Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Apealea sind leicht bis mittelschwer und treten hauptsächlich als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie als allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf, es wurde jedoch auch über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischen Schocks berichtet. Leichte Symptome wie Hitzewallungen oder Hautreaktionen erfordern keine Unterbrechung der Therapie. In mittelschweren Fällen ist für die darauffolgenden Behandlungszyklen möglicherweise eine medikamentöse Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und/oder H₂-Antagonisten erforderlich. Schwere Reaktionen, wie z. B. behandlungspflichtige Hypotonie, Bronchodilatoren erfordernde Dyspnoe, Angioödem oder generalisierte Urtikaria erfordern einen unverzüglichen Abbruch der Behandlung mit Paclitaxel und die Einleitung einer symptomatischen Behandlung. Bei Patientinnen, bei denen schwere Reaktionen auftreten, sollte Paclitaxel nicht erneut angewendet werden. Patientinnen sollten während der Behandlung engmaschig überwacht werden, insbesondere jene Patientinnen, bei denen zuvor Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit einer beliebigen Taxan-Formulierung aufgetreten sind.

Die tatsächliche Inzidenz, Schwere und Dauer bis zum Einsetzen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgrund von Apealea konnten während der klinischen Entwicklung aufgrund der Kombinationsbehandlung mit Carboplatin nicht ermittelt werden. Verzögerte Reaktionen im Zusammenhang mit Paclitaxel, die während oder nach der Carboplatin-Infusion auftreten, können nicht ausgeschlossen werden.

Alopezie

Alopezie ist eine sehr häufige Nebenwirkung und tritt zu einem frühen Behandlungszeitpunkt auf. Sie kann einen erheblichen Einfluss auf die Selbstwahrnehmung und Lebensqualität der Patientinnen haben, und Patientinnen sind bezüglich der Wahrscheinlichkeit dieser Nebenwirkung und zu den möglicherweise verfügbaren Maßnahmen zu deren Linderung, z. B. Verwendung von Kältehauben, zu beraten. In Studien zu Apealea meldeten 45 % der Patientinnen eine während der Therapie auftretende Alopezie.

Kardiotoxizität

Herzinsuffizienz wurde bei manchen mit Apealea behandelten Patientinnen beobachtet. In einigen dieser Fälle waren die Patientinnen zuvor kardiotoxischen Arzneimitteln wie Doxorubicin ausgesetzt oder hatten eine zugrundeliegende kardiale Vorgeschichte. Diese Patientinnen sind von Ärzten aufmerksam bezüglich des Auftretens kardialer Ereignisse zu überwachen.

Patientinnen ab 65 Jahren

Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der allgemeinen Verträglichkeit zwischen der Altersgruppe mit 65–74 Jahren und jüngeren Patientinnen. Es liegt nur eine begrenzte Datenmenge zur Anwendung bei Patientinnen im Alter von ≥ 75 Jahren vor. Angesichts dieser Tatsache und der möglichen Gebrechlichkeit und Begleiterkrankungen sind ältere Patientinnen sorgfältig zu überwachen.

Ethnische Herkunft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Apealea bei nichtkaukasischen Patientinnen vor. Studien an Brustkrebspatientinnen, die mit Paclitaxel umfassenden Therapieschemata behandelt wurden, weisen auf ein möglicherweise erhöhtes Neuropathie-Risiko bei nichtkaukasischen Patientinnen hin (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Im rekonstituierten Zustand enthält dieses Arzneimittel bis zu ca. 1,6 g Natrium pro Dosis (0,9 g/m² Körperoberfläche; 3,6 mg pro ml); entsprechend 80 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Apealea und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Der Metabolismus von Paclitaxel wird zum Teil durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C8 und CYP3A4 beschleunigt (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Paclitaxel mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen entweder CYP2C8 oder CYP3A4 hemmen (z. B. Ketoconazol und andere Imidazol-Antimykotika, Erythromycin, Fluoxetin, Gemfibrozil, Clopidogrel, Cimetidin, Ritonavir, Saquinavir, Indinavir und Nelfinavir), Vorsicht geboten, da die Toxizität von Paclitaxel aufgrund einer höheren Paclitaxel-Exposition erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Paclitaxel und Arzneimitteln, die bekanntermaßen entweder CYP2C8 oder CYP3A4 induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Efavirenz, Nevirapin), wird nicht empfohlen, weil die Wirksamkeit aufgrund der geringeren Paclitaxel-Exposition beeinträchtigt sein kann.

Apealea enthält als Hilfsstoffe ein Gemisch aus zwei Retinsäure-Derivaten. *In-vitro*-Studien unter Verwendung menschlicher Mikrosomen haben gezeigt, dass diese Derivate eine hemmende Wirkung auf CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und, in geringerem Ausmaß, auf CYP2D6 haben. Mangels *In-vivo*-Studien zur Hemmung von CYP2B6 und CYP2C9 ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Apealea und Stoffen, die hauptsächlich über diese CYP-Enzyme metabolisiert werden, Vorsicht geboten.

Apealea ist zur Anwendung in Kombination mit Carboplatin angezeigt (siehe Abschnitt 4.1). Es sollte zuerst Apealea und anschließend Carboplatin verabreicht werden. Basierend auf Daten aus der Literatur ist keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Paclitaxel und Carboplatin zu erwarten.

Es wurde eine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Paclitaxel und Cisplatin beobachtet. Wenn Paclitaxel vor Cisplatin gegeben wird, stimmt das Sicherheitsprofil von lösungsmittelbasiertem Paclitaxel mit dem für die Anwendung des einzelnen Wirkstoffs berichteten überein. Wenn lösungsmittelbasiertes Paclitaxel nach Cisplatin gegeben wurde, wiesen die Patientinnen eine stärker ausgeprägte Myelosuppression und eine Verminderung der Paclitaxel-Clearance von ungefähr 20 % auf. Bei Apealea (mizellares Paclitaxel) ist ein ähnlicher Effekt zu erwarten. Mit Paclitaxel und Cisplatin behandelte Patientinnen weisen unter Umständen ein höheres Risiko für Nierenversagen auf als bei alleiniger Anwendung von Cisplatin bei gynäkologischen Krebserkrankungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und danach sechs Monate lang wirksame Verhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Paclitaxel bei Schwangeren vor. Es wird angenommen, dass Paclitaxel schwere Geburtsfehler verursacht, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Paclitaxel darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung aufgrund des klinischen Zustandes erforderlich ist.

Stillzeit

Paclitaxel geht in die Muttermilch über. Aufgrund potenzieller schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Kindern darf Apealea während der Stillzeit nicht angewendet werden. Während der Dauer der Therapie muss das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Studien an mit Paclitaxel behandelten Tieren haben eine verminderte Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Apealea hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Apealea kann Nebenwirkungen wie Ermüdung (sehr häufig) und Schwindelgefühl (häufig) verursachen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Patientinnen sind anzuweisen, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie sich müde oder schwindelig fühlen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten klinisch signifikanten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Apealea sind Neutropenie, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, periphere Neuropathie, Arthralgie/Myalgie und Reaktionen an der Infusionsstelle. Bei ca. 86 % der Patientinnen traten Nebenwirkungen auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Der Häufigkeit der in Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen liegt die folgende Konvention zugrunde:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Apealea in Kombination mit Carboplatin, die in einer klinischen Studie (N = 391) und nach der Zulassung beobachtet wurden, aufgeführt. Letztere können unabhängig vom Behandlungsregime auf Paclitaxel zurückgeführt werden.

Tabelle 2. Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugte Bezeichnung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i>	Sepsis, Abszess, Pneumonie, Influenza, virale Atemwegsinfektion, Herpes simplex, Zellulitis an der Infusionsstelle, Tonsillitis, Harnwegsinfektion, Hautinfektion, Zystitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	<i>Gelegentlich:</i>	Metastasenschmerz
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Sehr häufig:</i> <i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i>	Neutropenie ^a Febrile Neutropenie ^a , Leukopenie ^a , Thrombozytopenie ^a , Granulozytopenie, Anämie ^a Disseminierte intravaskuläre Gerinnung ^a , Panzytopenie, Hämatotoxizität, Koagulopathie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i>	Überempfindlichkeit Anaphylaktischer Schock, Arzneimittelüberempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Sehr häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i>	Anorexie Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Dehydration, Appetit vermindert
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i>	Depression, Insomnie, Angst
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Sehr häufig:</i> <i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i>	Periphere sensorische Neuropathie ^{a,b} , periphere Neuropathie ^{a,b} Hypoästhesie, Schwindel, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, Dysgeusie, Kopfschmerz Status epilepticus, Koma, apoplektischer Insult, periphere sensomotorische Neuropathie, Lethargie, Hypotonie, Neurotoxizität, Polyneuropathie, Polyneuropathie bei maligner Erkrankung, brennendes Gefühl, Somnolenz, kognitive Störung, Fazialislähmung, Enzephalopathie, Hydrozephalus
Augenerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i>	Sehen verschwommen, Augenreizung, Augenbeschwerden, Tränensekretion verstärkt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Gelegentlich:</i>	Vertigo, Taubheit, Erkrankung des Innenohrs, Tinnitus
Herzerkrankungen	<i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i>	Angina pectoris, Tachykardie Herzstillstand, Herzinsuffizienz chronisch, Zyanose, Vorhofflimmern, Sinustachykardie, Palpitationen, Sinusbradykardie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugte Bezeichnung
Gefäßerkrankungen	<i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i>	Hypotonie, Hitzewallung, Phlebitis, Venenschmerz, Hyperämie Kreislaufkollaps, Venenthrombose, Vaskulitis, Thrombose, Hypertonie, tiefe Venenthrombose, Lymphödem, Phlebitis oberflächlich, Thrombophlebitis, Blutdruckfluktuation, Hämorrhagie, Angiopathie, Hitzewallung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i>	Dyspnoe, Nasenverstopfung Respiratorisches Versagen, Epistaxis, Husten, Rhinorrhö, oropharyngeale Schmerzen, Erkrankung des Rachenraumes, Asphyxie, Bronchospasmus, Dysphonie, allergische Rhinitis, allergischer Husten, oropharyngeale Beschwerden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig:</i> <i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i>	Diarrhö ^a , Übelkeit ^a , Erbrechen ^a Abdominalschmerz, Obstipation, Schmerzen Oberbauch, Flatulenz, Mundtrockenheit, Stomatitis Bauch aufgetrieben, Gastritis, abdominale Beschwerden, Schmerzen Unterbauch, Dyspepsie, Fäkulom, intestinale Funktionsstörung, Zahnfleischbluten, Blutstuhl, Parästhesie oral
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i>	Hepatitis, Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>Sehr häufig:</i> <i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i> <i>Nicht bekannt:</i>	Alopezie ^a Erythem, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria Angioödem, Ausschlag generalisiert, Hautverfärbung, Hyperhidrose, Ausschlag papulös, Dermatitis bullös, schwellendes Gesicht, Pigmentierungsstörung, Hauttrockenheit, kalter Schweiß, Livedo reticularis, Nagelerkrankung, allergischer Pruritus, Hauterkrankung Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom ^c
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> <i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i>	Arthralgie ^a , Myalgie ^a Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Muskelschwäche, Schmerz in einer Extremität Hämarthrose, muskuloskelettale Beschwerden, Gefühl der Schwere
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Gelegentlich:</i>	Azotämie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Gelegentlich:</i>	Vaginale Blutung, Beckenschmerz, Brustschmerz

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugte Bezeichnung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Sehr häufig:</i> <i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i>	Asthenie ^a , Ermüdung ^a , Reaktion an der Infusionsstelle ^{a,d} Ödem peripher, Schmerzen, Pyrexie, Brustkorbbeschwerden, Hyperthermie, Gesichtsoedem Tod, Versagen mehrerer Organe, Ödem, Schmerzen an der Verabreichungsstelle, Blutung an der Katheterstelle, Ödem an der Katheterstelle, lokale Schwellung, generalisierte Ödeme, Hernie, Brustkorbschmerz, grippeähnliche Erkrankung, lokalisiertes Ödem, Hypothermie, Schüttelfrost, Wärmegefühl
Untersuchungen	<i>Gelegentlich:</i>	Alaninaminotransferase erhöht

^a Siehe die Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

^b Kann mehr als 6 Monate nach dem Absetzen von Paclitaxel fortbestehen.

^c Wie im Rahmen der Überwachung nach der Zulassung berichtet.

^d Beinhaltet die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Schmerzen an der Infusionsstelle, Phlebitis an der Infusionsstelle, Reaktion an der Infusionsstelle, Verfärbung an der Infusionsstelle, Erythem an der Infusionsstelle, Extravasat an der Infusionsstelle, Entzündung an der Infusionsstelle, Ödem an der Infusionsstelle, Parästhesie an der Infusionsstelle, Reizung an der Infusionsstelle und Ausschlag an der Infusionsstelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In der klinischen Pivotalstudie wurden Patientinnen entweder mit Apealea (mizellares Paclitaxel) in einer Dosis von 250 mg/m² in Kombination mit Carboplatin oder mit lösungsmittelbasiertem Paclitaxel in einer Dosis von 175 mg/m² in Kombination mit Carboplatin behandelt (N = 391 in jedem Behandlungsarm). Insgesamt waren bei mizellarem Paclitaxel (41 %) höhere Inzidenzen schwerwiegender Nebenwirkungen zu verzeichnen als bei lösungsmittelbasiertem Paclitaxel (27 %). In beiden Gruppen waren die Mehrheit der schwerwiegenden Nebenwirkungen hämatologische Toxizitäten. Es gab zwischen den beiden Studiengruppen zu keinem Zeitpunkt während oder nach der Behandlung Unterschiede beim Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsscore (hauptsächlich wurde ein Score von 0 oder 1 erreicht).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Fast alle mit Apealea behandelte Patientinnen wiesen zu einem gewissen Grad eine Neutropenie auf, 79 % litten an Schweregrad 3 oder 4. Neutropenie als schwerwiegende Nebenwirkung trat bei 29 % der Patientinnen und febrile Neutropenie trat bei 3 % der Patientinnen auf. Die Neutropenie besserte sich vor dem nächsten Behandlungszyklus auf $\geq 1,5 \times 10^9/l$. Bei fast allen Patientinnen traten während der Behandlungsphase Anämie, verminderte Anzahl an Thrombozyten und verminderte Anzahl an Leukozyten auf (alle Schweregrade: 98 %, 93 % bzw. 98 %). Anämie als schwerwiegende Nebenwirkung trat bei 5 % der Patientinnen auf, und Thrombozytopenie und Leukopenie traten bei 3 % bzw. 6 % der Patientinnen auf.

Im Vergleich zu den Patientinnen, die lösungsmittelbasiertes Paclitaxel erhielten, gab es in der Gruppe, die mizellares Paclitaxel erhielt, mehr Patientinnen, bei denen hämatologische Toxizitäten vom Schweregrad 3 oder 4 auftraten. In den Behandlungsarmen, die entweder mit mizellarem Paclitaxel oder mit lösungsmittelbasiertem Paclitaxel behandelt wurden, traten Neutropenie bei 79 % bzw. 66 %, Leukopenie bei 53 % bzw. 34 %, Thrombozytopenie bei 18 % bzw. 10 % und Anämie bei 24 % bzw. 14 % der Patientinnen auf.

Es wurde über disseminierte intravaskuläre Gerinnung, häufig im Zusammenhang mit Sepsis oder Versagen mehrerer Organe, berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit (38 %), Erbrechen (22 %) und Diarrhö (15 %) zählten zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der Studie.

Erkrankungen des Nervensystems

Periphere Neuropathien (einschließlich der bevorzugten Begriffe periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Polyneuropathie und Polyneuropathie bei maligner Erkrankung) wurden bei 29 % der Patientinnen berichtet und waren in den meisten Fällen (98 %) leicht bis mittelschwer (CTCAE-Schweregrad ≤ 2). Die durchschnittliche Dauer bis zum Einsetzen betrug 53 Tage ab der ersten Dosisgabe. Periphere sensorische Neuropathie war die häufigste Reaktion und wurde bei 16 % der Patientinnen berichtet. Andere damit in Verbindung stehende Reaktionen wurden bei 10 % der Patientinnen berichtet und waren in den meisten Fällen (98 %) leicht bis mittelschwer (CTCAE-Schweregrad ≤ 2). Parästhesie und Hypoästhesie waren die häufigsten Nebenwirkungen. Im Verlauf der Pivotalstudie klangen 46 % der peripheren Neuropathien sowie die Mehrheit (78 %) der damit in Verbindung stehenden Reaktionen wieder ab. Die Dosisabhängigkeit der Häufigkeit und Schwere von Neurotoxizitäten wurde für Apealea nicht untersucht, aber bei anderen Paclitaxel-Formulierungen in anderen Anwendungsgebieten beobachtet. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass periphere Neuropathien über 6 Monate nach dem Absetzen von Paclitaxel hinaus fortbestehen können.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Die meisten Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Apealea waren leicht bis mittelschwer (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeiten der durch Paclitaxel bedingten Überempfindlichkeitsreaktionen waren in beiden Gruppen ähnlich (5 % der Patientinnen, die mizellares Paclitaxel erhielten, und 7 % der Patientinnen, die lösungsmittelbasiertes Paclitaxel erhielten), wobei in der Gruppe, die mizellares Paclitaxel erhielt, häufiger durch Carboplatin bedingte Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet wurden (12 % vs. 7 %). Aufgrund der kombinierten Behandlung ist es nicht möglich festzustellen, ob diese Beobachtung auf Apealea oder auf andere Faktoren zurückzuführen ist, und verzögerte Reaktionen im Zusammenhang mit Paclitaxel können nicht ausgeschlossen werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Alopezie wurde bei 45 % der Patientinnen beobachtet und setzte abrupt ein. Prägnanter Haarausfall von ≥ 50 % wird bei der Mehrheit der Patientinnen, bei denen Alopezie auftritt, erwartet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Arthralgie trat bei 19 % der Patientinnen und Myalgie bei 10 % auf.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie und Ermüdung waren sehr häufig und traten bei 23 % bzw. 11 % der Patientinnen auf. Reaktionen an der Infusionsstelle, wie z. B. Schmerzen, Phlebitis und Erythem, wurden bei 12 % der Patientinnen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

In der Gruppe, die mizellares Paclitaxel erhielt, wurde häufiger über Schmerzen an der Infusionsstelle berichtet als in der mit lösungsmittelbasiertem Paclitaxel behandelten Gruppe (8 % bzw. 1 %).

Weitere Erfahrungen aus klinischen Studien

Apealea wurde als Monotherapie bei insgesamt 132 Patienten in Dosen von 90 mg/m² in einem 3-wöchigen Therapieschema bis wöchentlich 250 mg/m² für verschiedene Indikationen angewendet. Auf der Grundlage der kombinierten Daten aus Monotherapie-Studie waren sehr häufige Nebenwirkungen und Nebenwirkungen von besonderem Interesse die folgenden: Neutropenie (45 %), Ermüdung (37 %), Leukopenie (33 %), Alopezie (30 %), Übelkeit (27 %), Reaktion an der Infusionsstelle^a (23 %), periphere sensorische Neuropathie (20 %), Diarrhö (17 %), Asthenie (15 %), Pyrexie (12 %), Obstipation (12 %), Arthralgie (12 %), Parästhesie (11 %), Schmerzen (11 %), Erbrechen (9 %), Myalgie (9 %), periphere motorische Neuropathie (5 %), Neuropathie (5 %), periphere Neuropathie (5 %), Thrombozytopenie (4 %), febrile Neutropenie (2 %), Sepsis (2 %), Tachykardie (2 %), Phlebitis (2 %), Thrombose (2 %).

^a Beinhaltet die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Phlebitis an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Injektionsstelle entzündet, Erythem an der Infusionsstelle, Extravasation an der Injektionsstelle, Reaktion an der Infusionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Gegenmittel gegen eine Paclitaxel-Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung ist die Patientin engmaschig zu überwachen. Die Behandlung sollte sich gegen die wichtigsten zu erwartenden Toxizitäten richten, also Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Myelosuppression, periphere sensorische Neuropathie und periphere Neuropathie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Taxane, ATC-Code: L01CD01

Wirkmechanismus

Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff, der den Aufbau der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli durch Hemmung der Depolymerisation stabilisiert. Die Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des Mikrotubuli-Netzwerks, das für die vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel die Bildung von Mikrotubulibündeln während des gesamten Zellzyklus und erzeugt Mikrotubuli-Aster in der Mitose.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine offene, randomisierte, multizentrische Studie wurde an 789 Frauen mit rezidivierendem epitheliale Ovarialkarzinom, primärem Peritonealkarzinom und Eileiterkarzinom durchgeführt, um Apealea (mizellares Paclitaxel) in Kombination mit Carboplatin mit lösungsmittelbasiertem Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin zu vergleichen. Die Patientinnen wurden über sechs Zyklen hinweg alle drei Wochen entweder mit Apealea 250 mg/m², angewendet als 1-stündige intravenöse Infusion (N = 391), oder mit lösungsmittelbasiertem Paclitaxel 175 mg/m², angewendet als 3-stündige Infusion

(N = 391), behandelt. In beiden Behandlungsarmen folgte 30 Minuten nach der Paclitaxel-Infusion die Verabreichung von Carboplatin.

Patientinnen wurden anhand des Rezidivs (erstes oder zweites) und der CA-125-Werte stratifiziert. Die Anteile der zum ersten oder zweiten Rezidiv behandelten Patientinnen waren anschließend in beiden Behandlungsgruppen gleich (76 % wurden zum ersten Rezidiv, 24 % zum zweiten Rezidiv behandelt). Patientinnen mit vorbestehender Neuropathie vom Schweregrad ≥ 2 oder schwerwiegenden medizinischen Risikofaktoren, die eines oder mehrere der wichtigsten Organsysteme betrafen, durften nicht in die Studie aufgenommen werden. Das mittlere Alter in beiden Behandlungsgruppen betrug 56 Jahre (Bereich 26–81 Jahre). Die meisten in die Studie aufgenommenen Patientinnen wiesen zu ähnlichen Anteilen zwischen den Behandlungsarmen einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 (≥ 96 %) auf. Nur einige wenige Patientinnen hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 2.

In der klinischen Studie betrug der Anteil der Patientinnen, die sechs Behandlungszyklen erhielten, 81 % in der mit mizellarem Paclitaxel behandelten Gruppe und 87 % in der Gruppe, die lösungsmittelbasiertes Paclitaxel erhielt. Die entsprechende mediane Anzahl der Zyklen (Min.;Max.) für die beiden Gruppen betrug 6 (1;12) bzw. 6 (1;9).

Die Patientinnen erhielten vor der Infusion von lösungsmittelbasiertem Paclitaxel, mizellarem Paclitaxel und Carboplatin eine Vorbehandlung gemäß der Zusammenfassung in nachstehender Tabelle 3. Eine medikamentöse Vorbehandlung vor der Infusion mizellaren Paclitaxels war nicht vorgeschrieben.

Tabelle 3. Anteile der Patientinnen, die vor der Infusion von Paclitaxel oder Carboplatin bzw. insgesamt eine medikamentöse Vorbehandlung erhielten (Sicherheitspopulation)

Art der medikamentösen Vorbehandlung	Apealea (N = 391)			Paclitaxel (lösungsmittelbasiert) (N = 391)		
	Insgesamt	Paclitaxel	Carboplatin	Insgesamt	Paclitaxel	Carboplatin
Kortikosteroide	43 %	6 %	39 %	99 %	97 %	15 %
Antihistaminika	19 %	4 %	16 %	85 %	85 %	9 %
H ₂ -Antagonisten	5 %	2 %	2 %	90 %	90 %	1 %
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	87 %	8 %	81 %	92 %	38 %	63 %

In der Studie erhielten 35 % der Patientinnen der Gruppe, die mit mizellarem Paclitaxel behandelt wurde, und 30 % der Patientinnen der Gruppe, die mit lösungsmittelbasiertem Paclitaxel behandelt wurde, GCSF zur Behandlung einer Neutropenie. Die mediane Anzahl der Zyklen mit Paclitaxel-/Carboplatinbehandlung bei Patientinnen, die GCSF erhielten, betrug in beiden Gruppen 6. Die mediane Anzahl der Zyklen mit GCSF-Verabreichung betrug 3 (1;6) und der Mittelwert 3,1, jeweils in beiden Gruppen.

Die Hauptindikatoren für die Wirksamkeit waren das progressionsfreie Überleben (Progression-free survival, PFS) und das Gesamtüberleben (Overall survival, OS). Das PFS als primärer Endpunkt wurde mittels verblindeter Beurteilung von Computertomografie-Bildern anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.0-Kriterien bewertet.

Es gab zwischen den beiden Behandlungsarmen keinen statistisch signifikanten Unterschied beim PFS oder beim OS. Für das PFS wurde in der Per-Protokoll(PP)-Population eine Nichtunterlegenheitsanalyse mit vorab festgelegter Nichtunterlegenheits-Marge durchgeführt. Das Nichtunterlegenheits-Kriterium für das PFS wurde erfüllt, wobei der obere Grenzwert des einseitigen

97,5 %-Konfidenzintervalls (KI) für die assoziierte Hazard-Ratio bei unter 1,2 lag. Das Nichtunterlegenheits-Kriterium für das OS wurde in der PP-Population erfüllt, wobei der obere Grenzwert des einseitigen 97,5 %-KI für die assoziierte Hazard-Ratio bei unter 1,185 lag (Tabelle 4; Abbildungen 1 und 2). In der Intention-to-treat (ITT)-Population (n = 789) lagen die Hazard-Ratios für PFS und OS bei 0,85 (95 %-KI: 0,72; 1,00) bzw. 1,02 (95 %-KI: 0,85; 1,22). Dadurch wurde in der ITT-Population eine Nichtunterlegenheit für das PFS gezeigt, nicht jedoch für das OS. Zum Zeitpunkt der Analyse der OS-Daten war es bei 56 % der Patientinnen der Gruppe, die mit mizellarem Paclitaxel behandelt wurde, zum Tod gekommen, gegenüber 60 % in der mit lösungsmittelbasiertem Paclitaxel behandelten Gruppe (ITT-Population).

Tabelle 4. Nichtunterlegenheitsanalysen für das PFS und OS in einer randomisierten Studie bei Patientinnen mit rezidivierendem epitheliale Ovarialkarzinom, primärem Peritonealkarzinom und Eileiterkarzinom (PP-Population)^a

	Apealea Q3W 250 mg/m² + Carboplatin (N = 311)	Lösungsmittelbasiertes Paclitaxel Q3W 175 mg/m² + Carboplatin (N = 333)
Progressionsfreies Überleben (unabhängige Prüfung):		
Tod oder Progression, n (%)	239 (77 %)	270 (81 %)
Mediane Dauer bis zum Tod oder zur Krankheitsprogression [Monate] (95 %-KI)	10,3 (10,1; 10,7)	10,1 (9,9; 10,2)
Hazard-Ratio (95 %-KI)	0,86 (0,72; 1,03)	
Gesamtüberleben:		
Anzahl Todesfälle, n (%)	179 (58 %)	206 (62 %)
Mediane Dauer bis zum Tod [Monate] (95 %-KI)	25,7 (22,9; 28,1)	24,8 (21,7; 27,1)
Hazard-Ratio (95 %-KI)	0,95 (0,78; 1,16)	

^aDie PP-Population war vorab als Hauptpopulation der Nichtunterlegenheitsanalyse definiert

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve des PFS (PP-Population)

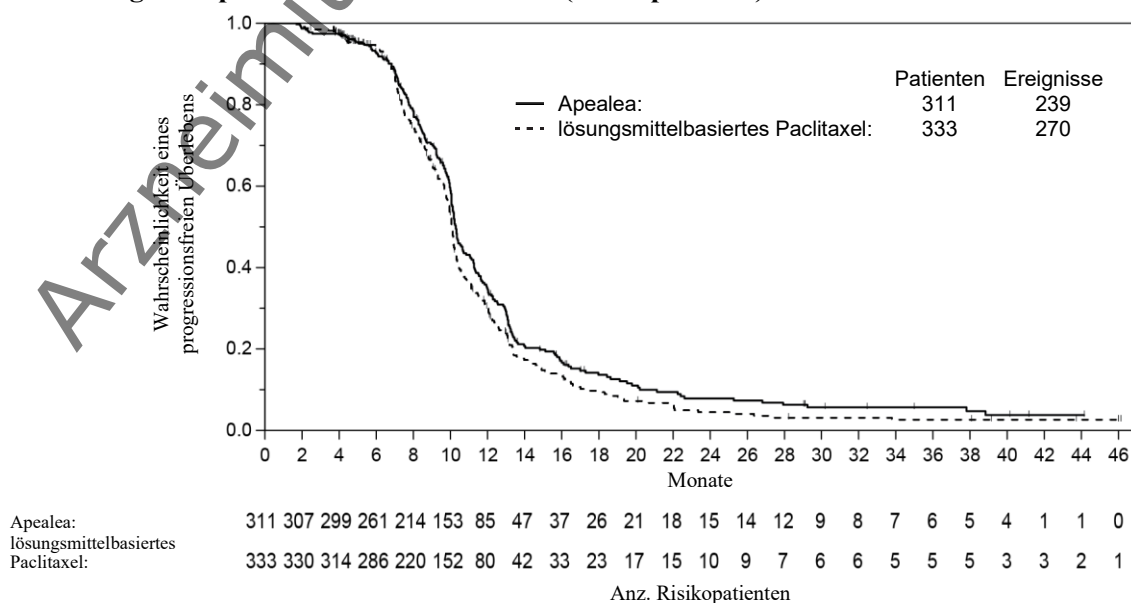
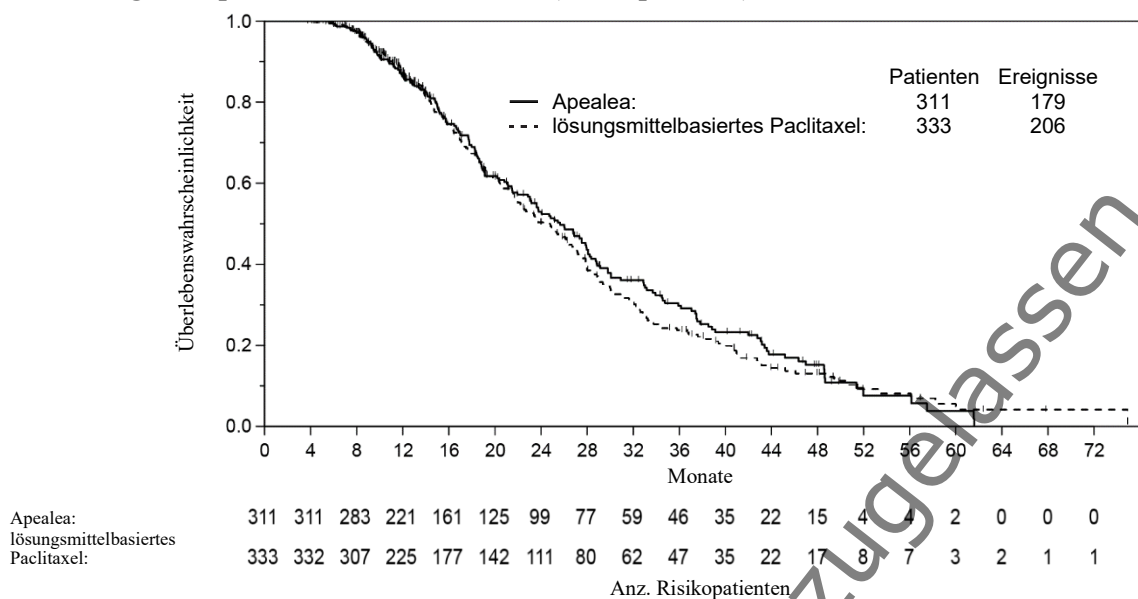


Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurve des OS (PP-Population)



Post-hoc-Subgruppenanalyse anhand des Rezidivs

Zusätzliche Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um in der PP- und ITT-Population die Wirksamkeit anhand des Rezidivs (erstes und zweites) zu untersuchen. Die PFS- und OS-Ergebnisse der PP-Population sind in den Abbildungen 3 und 4 zusammengefasst.

Abbildung 3. Forest-Plot zum PFS anhand des Rezidivs (PP-Population)

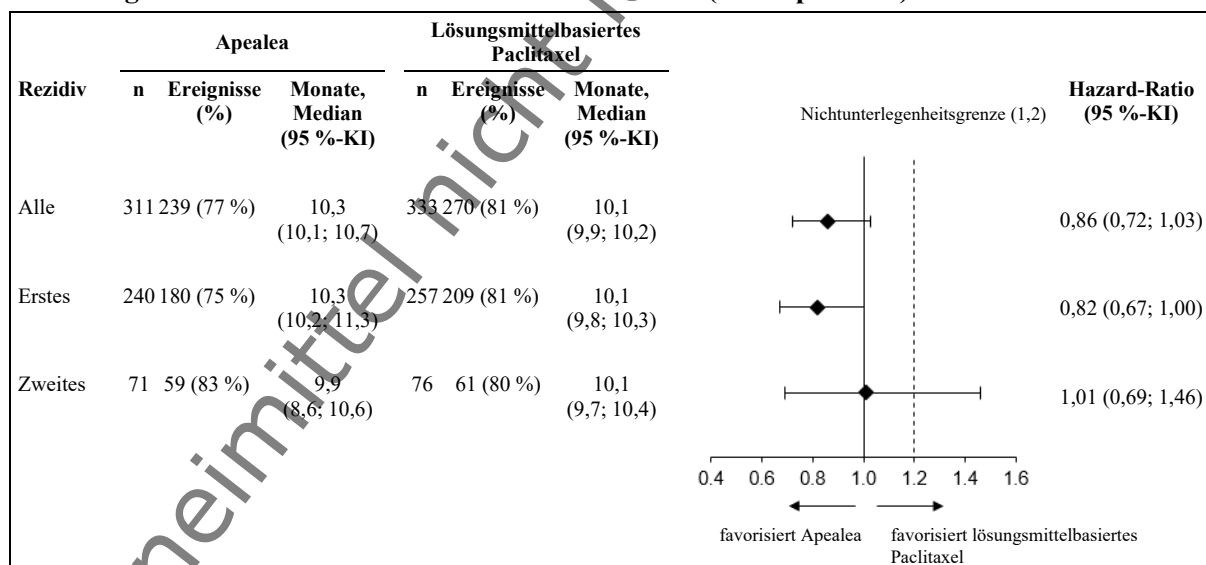
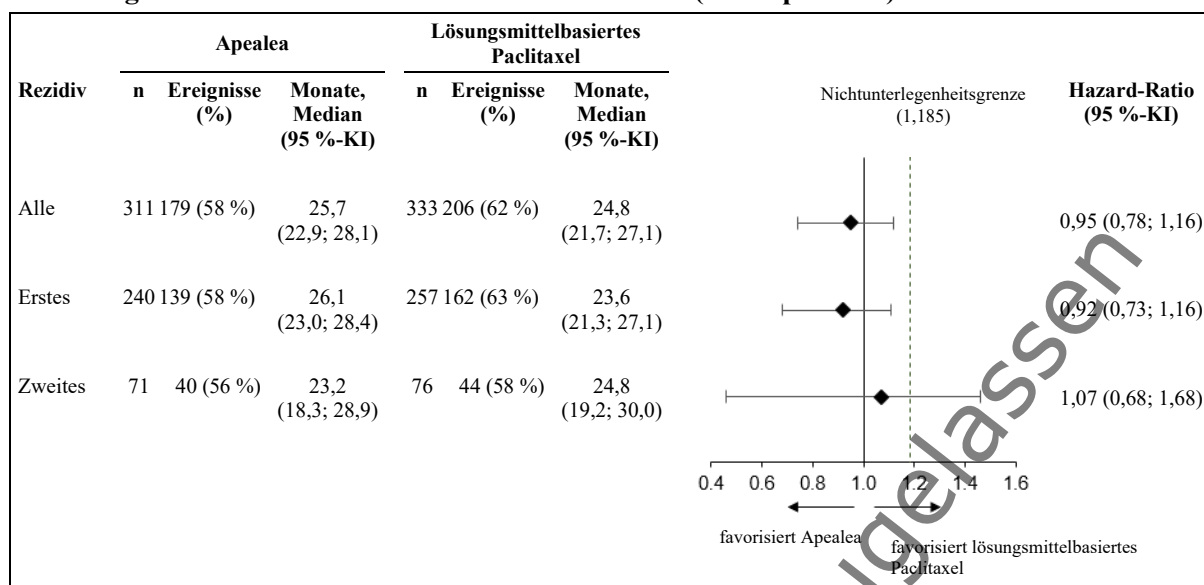


Abbildung 4. Forest-Plot zum OS anhand des Rezidivs (PP-Population)



In der ITT-Population lagen die Hazard-Ratios für das PFS in den Subgruppen der Patientinnen mit erstem Rezidiv bei 0,80 (95 %-KI: 0,66; 0,97) und mit zweitem Rezidiv bei 1,04 (95 %-KI: 0,74; 1,47). Die Hazard-Ratios für das OS der Patientinnen mit erstem Rezidiv lagen bei 0,98 (95 %-KI: 0,79; 1,21) und mit zweitem Rezidiv bei 1,18 (95 %-KI: 0,79; 1,75). Die Ergebnisse der Subgruppe der Patientinnen mit erstem Rezidiv stimmen daher mit den Ergebnissen aus der Gesamtpopulation überein. Zusätzlich gab es unter Apealea Anzeichen eines PFS-Benefit.

Sicherheitsdaten zum Vergleich der Ergebnisse einer Kombinationsbehandlung mit Apealea (mizellares Paclitaxel)/Carboplatin und denen einer Kombinationsbehandlung lösungsmittelbasiertes Paclitaxel/Carboplatin, siehe Abschnitt 4.8.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Apealea eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Ovarialkarzinomen (mit Ausnahme von Rhabdomyosarkomen und Keimzelltumoren), Peritonealkarzinomen (mit Ausnahme von Blastomen und Sarkomen) und Eileiterkarzinomen (mit Ausnahme von Rhabdomyosarkomen und Keimzelltumoren) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei intravenöser Anwendung legt das pharmakokinetische Profil von Apealea (mazillares Paclitaxel) nahe, dass die Formulierung unverzüglich Paclitaxel ins Blut freisetzt. Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde an 22 Patienten mit soliden Tumoren nach 1-stündiger Apealea-Infusion untersucht (Dosierungen von 90 mg/m² bis 275 mg/m²). Darüber hinaus wurden in einer Studie mit Crossover-Design die Gesamt-Paclitaxel-Konzentrationen und die ungebundenen Paclitaxel-Konzentrationen im Plasma nach einer 1-stündigen Infusion mit Apealea 260 mg/m² mit denen nach einer 1-stündigen Infusion von an Albumin gebundenem Paclitaxel in derselben Dosis verglichen. Die Gesamt-Plasmakonzentrationen von Paclitaxel waren nach der Infusion der beiden Formulierungen ähnlich. Die Plasmakonzentrationen von ungebundenem Paclitaxel, d. h. die Konzentration, die dem pharmakologisch wirksamen Paclitaxel im Körper entspricht, waren nach Anwendung von an Albumin gebundenem Paclitaxel sowie nach Anwendung von Apealea nachweislich bioäquivalent (C_{max} und AUC). Auf der Grundlage einer begrenzten Datenmenge stiegen die C_{max} und AUC nach 1-stündigen Infusionen von Apealea in Dosen von 150 mg/m² bis 275 mg/m² mit der Dosis an. Eine Dosislinearität konnte nicht festgestellt werden, da eine starke Variabilität zwischen verschiedenen Personen beobachtet wurde.

Verteilung

Wie in veröffentlichten *In-vitro*-Daten beschrieben, wird Paclitaxel zu gleichen Teilen zwischen Plasma und Blut verteilt. Die mittlere ungebundene Fraktion von Paclitaxel (f_u) schwankte nach der Apealea-Infusion im Zeitverlauf zwischen 5,2 % und 4,3 %. Dies stimmte mit der mittleren f_u nach der Infusion von an Albumin gebundenem Paclitaxel überein, die im Zeitverlauf zwischen 5,5 % und 4,5 % schwankte.

Es wurde über eine Bindung von Paclitaxel sowohl an Albumin als auch an saures α_1 -Glykoprotein berichtet; jedoch könnten auch andere Bindungsproteine, wie z. B. Lipoproteine, wichtig sein. Es gibt keine Berichte über Wirkstoffe, die in der Lage sind, proteingebundenes Paclitaxel zu verdrängen, und angesichts seiner geringen Stoffmengenkonzentration im Plasma ist es auch nicht wahrscheinlich, dass Paclitaxel andere Wirkstoffe verdrängt. Auf der Grundlage der veröffentlichten Literatur legen *In-vitro*-Studien nahe, dass bei Vorhandensein von Cimetidin, Ranitidin, Dexamethason oder Diphenhydramin die Proteinbindung von Paclitaxel nicht beeinflusst wird. Es wurde gezeigt, dass Paclitaxel *in vitro* ein Substrat für die Transportproteine für Influx OATP1B3 und OATP1A2 ist.

Während und nach der Apealea-Infusion verlässt Paclitaxel schnell das Plasma-Kompartiment, und zwar mit einer Verteilungshalbwertszeit von ca. 0,6 Stunden. Daher ist die Verteilungsphase 2 Stunden nach Infusionsende im Wesentlichen abgeschlossen. Es findet eine weitläufige Gewebeverteilung statt, wobei das Verteilungsvolumen in der terminalen Eliminationsphase ca. 155 l/m² beträgt, was ca. 280 l bei einem durchschnittlichen Patienten mit einer Körperoberfläche von 1,8 m² entspricht. Daher befindet sich nur ca. 1 % des Paclitaxels im Körper während der Eliminationsphase im Plasma.

Biotransformation und Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Paclitaxel nach der Apealea-Infusion schwankte zwischen den Studienteilnehmern um ca. das 5-fache, und zwar zwischen 5 und 23 Stunden. Analog dazu schwankte die Gesamt-Plasmaclearance um das etwa 5-fache, und zwar von 8 l/Stunde bis 41 l/Stunde. Es wird davon ausgegangen, dass die hohe Variabilität der Clearance zwischen Personen eine Folge der Variabilität der Aktivität der Leberenzyme ist.

Die Biotransformation und Elimination von Paclitaxel wurden in veröffentlichten Studien berichtet; Paclitaxel wird hauptsächlich über den Metabolismus in der Leber und die Ausscheidung über die Galle eliminiert. Der Hauptmetabolit von Paclitaxel ist 6 α -Hydroxypaclitaxel. Andere Metaboliten sind 3'-*p*-Hydroxypaclitaxel und 6 α ,3'-*p*-Dihydroxypaclitaxel. Die Bildung dieser Metaboliten wird durch CYP2C8 und CYP3A4 katalysiert. Es wurde kein pharmakologisch wirksamer Metabolit nachgewiesen. Im Rahmen von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien wurde gezeigt, dass Paclitaxel ein Substrat für das Effluxprotein P-Glykoprotein ist. Von Paclitaxel stammende Materialien werden beim Menschen überwiegend über die Fäzes ausgeschieden, in denen 6 α -Hydroxypaclitaxel das Hauptmaterial darstellt. Die Ausscheidung über die Nieren macht nur einen kleinen Teil aus, und zwar weniger als 15 % der Dosis.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine klinischen Studien zur Anwendung von Apealea bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.). Eine populationspezifische Pharmakokinetikstudie mit an Albumin gebundenem Paclitaxel zeigte, dass Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1 bis $\leq 1,5 \times$ ULN) eine Eliminationsrate im Normalbereich aufweisen. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,5 bis $\leq 3 \times$ ULN) und schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3 bis $\leq 5 \times$ ULN) eine um 22 % bzw. 26 % reduzierte Paclitaxel-Eliminationsrate. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion weisen Patienten mit Leberfunktionsstörung mit einem Gesamtbilirubin-Wert von > 1,5 $\times$ ULN eine Erhöhung der mittleren Paclitaxel-AUC von ca. 20 %

auf. Eine Leberfunktionsstörung hat keine Auswirkungen auf die mittlere $C_{\max}$ von Paclitaxel. Pharmakokinetische Daten zu Patienten mit Gesamtbilirubin $> 5 \times \text{ULN}$ liegen nicht vor.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine klinischen Studien zur Anwendung von Apealea bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2 für Dosisempfehlungen). Da Paclitaxel nur in geringfügigem Umfang über die Nieren ausgeschieden wird, sind bei dieser Patientengruppe keine erhöhten Plasmaspiegel zu erwarten. Eine populationsspezifische Pharmakokinetikstudie mit an Albumin gebundenem Paclitaxel zeigte, dass Patienten mit leichter und mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 90 ml/min) eine Eliminationsrate aufweisen, die der von Patienten mit normaler Nierenfunktion ähnlich ist. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) vor.

Auswirkungen von Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft und Körpergröße

Es wurde keine Analyse der Auswirkungen von Alter, Geschlecht oder Körpergröße auf die Elimination von Apealea durchgeführt. Es wurde jedoch von einer populationsspezifischen Pharmakokinetikstudie an 168 Patienten (86 Männer und 82 Frauen), die mit lösungsmittelbasiertem Paclitaxel behandelt wurden, berichtet. Im Durchschnitt war die Eliminationsrate von Paclitaxel bei Männern um 20 % höher als bei Frauen. Im Hinblick auf das Alter legte das Populationsmodell einen Rückgang der Eliminationsrate von Paclitaxel um ca. 5 % je 10 zusätzliche Lebensjahre im Vergleich zum medianen Alter von 56 Jahren der Studie nahe. Dies entsprach einem Rückgang von 14 % bei einem 86-jährigen Patienten im Vergleich zu einem 56-jährigen Patienten. Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Eliminationsrate von Paclitaxel mit der Körpergröße zunahm. Das Modell legte nahe, dass eine um $0,2 \text{ m}^2$ größere Körperoberfläche zu einem 9%igen Anstieg der Eliminationsrate führen würde. Es liegen nur sehr wenige Informationen vor bezüglich der Frage, ob sich die Elimination von Paclitaxel zwischen ethnischen Gruppen unterscheidet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenese, Karzinogenese, Beeinträchtigung der Fertilität

Im Rahmen von *In-vitro*-Studien an verschiedenen Zellsystemen wurde gezeigt, dass Paclitaxel klastogen ist und Chromosomenaberrationen, Mikronuklei und DNA-Schäden induziert. Chromosomenaberrationen wurden außerdem im Rahmen von *In-vivo*-Studien an Mäusen und Affen nachgewiesen. Paclitaxel wies im Ames-Test oder im Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT)-Genmutations-Assay keine mutagene Aktivität auf. Die karzinogene Wirkung von Paclitaxel wurde nicht untersucht. Paclitaxel ist jedoch aufgrund seines Wirkmechanismus genotoxisch und potenziell karzinogen. Unterhalb der humantherapeutischen Dosis war Paclitaxel mit geringer Fertilität und fetaler Toxizität bei Ratten verbunden. Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe haben nichtreversible, toxische Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natrium-1-methyl(N-retinoyl-L-cysteat)
Natrium-1-methyl(N-13-cis-retinoyl-L-cysteat)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach der Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch wurde 24 Stunden lang bei 2 °C bis 8 °C in Ringer-Laktat- und -Acetat-Lösung sowie 4 Stunden lang bei 2 °C bis 8 °C in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung nachgewiesen, wenn ein Schutz vor Licht gewährleistet war. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden, es sei denn, durch die Methode zum Öffnen und Rekonstituieren werden die Risiken einer mikrobiellen Kontamination ausgeschlossen. Wenn es nicht sofort angewendet wird, liegen Zeit und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus durchsichtigem Typ-1-Glas mit silikonbeschichtetem Butyl-Gummistopfen, einem Aluminiumsiegel und einer Flip-off-Schutzkappe aus Kunststoff. Die Flasche enthält Pulver, das 60 mg Paclitaxel entspricht.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paclitaxel ist ein antineoplastisches Arzneimittel, und wie bei anderen potenziell toxischen Verbindungen ist bei der Handhabung von Apealea Vorsicht geboten. Es wird empfohlen, Handschuhe, Schutzbrille und Schutzkleidung zu verwenden. Wenn die Lösung mit der Haut in Berührung kommt, sollte die Haut unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser gewaschen werden. Wenn sie mit Schleimhäuten in Kontakt kommt, sollten diese gründlich mit Wasser gespült werden. Apealea sollte nur von in der Handhabung von zytotoxischen Mitteln angemessen geschultem Personal hergestellt und verabreicht werden. Schwangeres und stillendes Personal sollte Apealea nicht handhaben. Das rekonstituierte Arzneimittel sollte nicht verdünnt werden.

Rekonstitution des Arzneimittels

Apealea ist als steriles Pulver zur Rekonstitution vor der Anwendung erhältlich. Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 1 mg/ml Paclitaxel, formuliert als mizellare Nanopartikel. Die rekonstituierte Infusionslösung ist klar und grünlich-gelb.

Während des gesamten Herstellungsprozesses vor direktem und/oder grellem Licht schützen. Das (rekonstituierte) Arzneimittel kann ohne Schutz vor Licht nur einer kurzzeitigen Handhabung standhalten.

Apealea darf nur mit einer der folgenden kommerziell erhältlichen Rekonstitutionslösungen rekonstituiert werden:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung für Infusionen;
- Ringer-Laktat-Lösung für Infusionen;
- Ringer-Acetat-Lösung für Infusionen.

Der pH-Wert der Ringer-Laktat- oder -Acetat-Lösung muss im Bereich von 5,0 bis 7,5 liegen; akzeptable Ionenkonzentrationen von Calcium und Magnesium sind nachstehend aufgeführt (Tabelle 5).

Tabelle 5. Akzeptable Ionenkonzentrationen von Calcium und Magnesium in für die Rekonstitution geeigneter Ringer-Laktat-Lösung und Ringer-Acetat-Lösung

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

* Lösungen, die sowohl Ca²⁺ als auch Mg²⁺ enthalten, sollten eine (kombinierte) Gesamtkonzentration von Ca²⁺ und Mg²⁺ im Bereich von 1,0 mmol/l bis 3,5 mmol/l aufweisen.

Apealea sollte mit einer der drei geeigneten Rekonstitutionslösungen und gemäß den folgenden Schritten rekonstituiert werden:

- Nehmen Sie die gewünschte Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank. Das Pulver sollte grünlich-gelb bis gelb sein. Wenn es verfärbt (orange) ist, entsorgen Sie die Durchstechflasche. Lassen Sie die Durchstechflaschen lichtgeschützt ca. 15 bis 20 Minuten lang bei maximal 25 °C stehen, damit sie Raumtemperatur erreichen.
- Aufgrund des Unterdrucks in der Durchstechflasche muss der Druck vor und während des Injizierens der Rekonstitutionslösung mithilfe einer Nadel ausgeglichen werden. Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze 60 ml Rekonstitutionslösung pro Durchstechflasche. Die Lösung ist über einen Zeitraum von ungefähr einer Minute gegen die Innenwand der Durchstechflasche zu injizieren; sie ist nicht direkt auf das Pulver zu injizieren, da dies zu Schaumbildung führt.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche in aufrechter Position ca. 20 Sekunden lang. Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden, um Schaumbildung so weit wie möglich zu vermeiden.
- Schützen Sie die Durchstechflasche vor Licht und lassen Sie sie drei bis fünf Minuten lang stehen.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche erneut in aufrechter Position ca. 20 Sekunden lang und wenden Sie sie danach fünfmal behutsam kopfüber um. Nicht schütteln.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche weiter, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat. Alternativ kann die Durchstechflasche auf einen Schüttler gestellt und bis zu 20 Minuten lang rotiert werden; dabei ist sie vor Licht zu schützen (orbitales Schüttelmuster; 200–250 U/min). Die Schritte e bis f sollten nicht mehr als 30 Minuten in Anspruch nehmen.
- Die Lösung sollte klar und grünlich-gelb sein und keine sichtbaren Partikel bzw. kein sichtbares Präzipitat enthalten. Wenn Partikel, Präzipitat, Verfärbungen (orange) oder Opaleszenz beobachtet werden, ist die Lösung zu entsorgen.
- Injizieren Sie die erforderliche Menge an rekonstituiertem Apealea in einen leeren, sterilen Beutel aus Ethylenvinylacetat (EVA). Achten Sie darauf, dass die Lösung klar ist, und stülpen Sie einen Lichtschutzbeutel über den EVA-Infusionsbeutel.

Die Kompatibilität mit Infusionsbestecken aus DEHP-freiem PVC (d. h. Polyvinylchlorid ohne den Weichmacher Bis(2-ethylhexyl)phthalat) wurde nachgewiesen. Die Kompatibilität mit DEHP-haltigen Infusionsbestecken wurde jedoch nicht nachgewiesen. Es sind Infusionsbestecke zu verwenden, die einen 15-µm-Flüssigkeitsfilter aus Polyamid enthalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1292/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. November 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Schweden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apealea 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Paclitaxel

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 60 mg Paclitaxel.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 1 mg Paclitaxel (mizellar).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natrium-1-methyl(N-retinoyl-L-cysteat), Natrium-1-methyl(N-13-cis-retinoyl-L-cysteat), Natriumhydroxid. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch: vorsichtig handhaben.

Apealea darf nicht mit anderen Paclitaxel-Formulierungen ausgetauscht werden.

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis

Nach der Rekonstitution: sofort verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Durchstechflasche für den Einmalgebrauch

Entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1292/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18.	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT
-----	---

PC
SN
NN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Apealea 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Paclitaxel

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 60 mg Paclitaxel.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 1 mg Paclitaxel (mizellar).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natrium-1-methyl(N-retinoyl-L-cysteat), Natrium-1-methyl(N-13-cis-retinoyl-L-cysteat), Natriumhydroxid. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

Apealea darf nicht mit anderen Paclitaxel-Formulierungen ausgetauscht werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Im Kühlschrank lagern.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Inceptua AB
Bromma, Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1292/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Apealea 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Paclitaxel

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Apealea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Apealea beachten?
3. Wie ist Apealea anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Apealea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Apealea und wofür wird es angewendet?

Apealea ist ein Krebsarzneimittel, das den Wirkstoff Paclitaxel enthält, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die Taxane genannt werden. Paclitaxel beeinträchtigt oder stoppt das Wachstum von sich rasch teilenden Zellen, wie z. B. Tumorzellen.

Apealea wird zur **Behandlung** der folgenden **Krebserkrankungen** bei Erwachsenen in Kombination mit einem anderen Arzneimittel namens Carboplatin angewendet:

- epitheliales Ovarialkarzinom – eine Krebserkrankung des Eierstocks, des Organs, das die Eizellen der Frau produziert
 - primäres Peritonealkarzinom – eine Krebserkrankung der Zellen, die den Raum zwischen der Bauchwand und den inneren Organen auskleiden
 - Krebserkrankung der Eileiter (der Verbindung zwischen den Eierstöcken und der Gebärmutter)
- Es wird angewendet, wenn andere Therapien nicht gewirkt haben.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Apealea beachten?

Apealea darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Paclitaxel oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen.
- wenn die Anzahl der weißen Blutkörperchen namens Neutrophilen bei Ihnen vor Beginn der Therapie bei unter $1,5 \times 10^9/l$ liegt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, **bevor Ihnen Apealea gegeben wird**, wenn Sie:

- eine eingeschränkte Leber-, Nieren oder Herzfunktion aufweisen. Apealea wird für Patientinnen mit stark eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht empfohlen.
- zuvor während einer Krebsbehandlung an Übelkeit, Erbrechen und Durchfall gelitten haben.

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen **während der Behandlung** Folgendes auftritt:

- Fieber, Schmerzen, Schüttelfrost, Schwäche oder andere Anzeichen für eine Infektion
- starke Übelkeit, starkes Erbrechen oder starker Durchfall
- schwere Reaktionen an der Infusionsstelle
- eine allergische Reaktion
- Taubheit, Kribbeln, stechendes Gefühl, Berührungsempfindlichkeit oder Muskelschwäche

Möglicherweise benötigen Sie weitere Arzneimittel, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten. In diesem Fall wird Ihr Arzt möglicherweise die Behandlung mit Apealea verschieben oder die Dosis reduzieren.

Fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal bezüglich Haarausfall und was unternommen werden kann, um ihn zu vermeiden.

Während der Behandlung werden Sie engmaschig überwacht:

- regelmäßige Blutuntersuchungen, um sich zu vergewissern, dass Ihre Behandlung sicher fortgesetzt werden kann
- Symptome einer allergischen Reaktion während der Infusion, wie z. B.:
 - Rötung und Schwellung an der Infusionsstelle
 - niedriger Blutdruck
 - Atembeschwerden
 - Anschwellen des Gesichts

Kinder und Jugendliche

Apealea wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen, da es in dieser Altersklasse nicht untersucht wurde.

Anwendung von Apealea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Apealea gegeben wird, wenn Sie Folgendes anwenden:

- Ketoconazol oder andere Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Erythromycin, Rifampicin: Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Fluoxetin: ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen
- Gemfibrozil: ein Arzneimittel zur Senkung der Blutfettwerte
- Clopidogrel: ein Arzneimittel, das die Wahrscheinlichkeit verringert, dass sich Blutgerinnsel bilden
- Cimetidin: ein Arzneimittel zur Reduzierung der Magensäure
- Efavirenz, Nevirapin, Ritonavir, Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir: Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen
- Carbamazepin, Phenytoin: Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und bestimmten Schmerzleiden
- Cisplatin: ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebs

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Behandlung, wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein oder wenn Sie stillen.

Apealea wird **während der Schwangerschaft nicht empfohlen**, da Paclitaxel schwere Geburtsfehler verursachen kann. Patientinnen, die schwanger werden können, sollten während der Behandlung mit Apealea und anschließend sechs Monate lang eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Unterbrechen Sie das Stillen während der Behandlung, da Paclitaxel in die Muttermilch übergeht und dem Kind schaden kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Apealea kann Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder Schwindelgefühl verursachen, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen reduzieren können. Führen Sie kein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Maschinen, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten.

Apealea enthält Natrium

Nach der Rekonstitution enthält dieses Arzneimittel bis zu ca. 1,6 g Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Dosis. Dies entspricht 80 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Apealea anzuwenden?

Apealea wird Ihnen von einem Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal über eine langsame Tropfinfusion in eine Vene gegeben. Dies dauert ca. eine Stunde. Die Dosis ist abhängig von Ihrer Körperoberfläche (diese errechnet sich aus Ihrer Körpergröße und Ihrem Gewicht) und den Ergebnissen von Bluttests. Die übliche Dosis beträgt 250 mg/m² Körperoberfläche und wird für bis zu sechs Behandlungen alle drei Wochen angewendet.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, **informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal**:

- **Sehr häufig** (kann **mehr als 1 von 10** Personen betreffen):
 - Nervenstörungen in den Armen und Beinen, die zu Kribbeln, Taubheit oder brennendem Schmerz führen und mehr als 6 Monate nach dem Absetzen von Paclitaxel fortbestehen können
- **Häufig** (kann **bis zu 1 von 10** Personen betreffen):
 - Fieber
 - Muskelschwäche, -krämpfe oder -spasmen
 - allergische Reaktionen wie Atembeschwerden, Ohnmacht, Anschwellen des Gesichts, Juckreiz, Wärmegefühl, Schüttelfrost, insbesondere während Ihrer Infusion. Gelegentlich können diese Nebenwirkungen zu einem schweren allergischen Schock führen.

Weitere Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten sind:

Sehr häufig (kann **mehr als 1 von 10** Personen betreffen):

- niedrige Zahl weißer Blutkörperchen, die Neutrophile genannt werden
- Appetitmangel
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Haarausfall
- Gelenk- oder Muskelschmerzen bzw. -beschwerden
- Schwäche, Müdigkeit
- Reaktionen an der Infusionsstelle wie z. B. Schmerzen, Entzündung, Verfärbung, Rötung, Schwellung, Kribbeln, Ausschlag, Blutung

Häufig (kann **bis zu 1 von 10** Personen betreffen):

- niedrige Zahl weißer Blutkörperchen, die Leukozyten und Granulozyten genannt werden
- niedrige Zahl von Blutplättchen oder roten Blutkörperchen
- vermindertes Tastgefühl oder verminderte Sinnesempfindung
- Empfindungsstörungen wie Kribbeln, Brennen, Stechen oder Taubheit der Haut oder im Mund
- Schwindel oder Gefühl des Drehens
- Geschmacksveränderungen
- Kopfschmerzen
- rascher Herzschlag
- Brustkorbschmerzen oder -beschwerden
- niedriger Blutdruck, Hitzewallungen, Venenentzündung, Venenschmerzen, erhöhte Durchblutung einiger Körperteile
- Atembeschwerden, verstopfte Nase
- Bauchschmerzen, Verstopfung, Blähungen
- trockener Mund, Entzündung der inneren Mundschleimhaut
- Hautrötung, Ausschlag, Juckreiz, Nesselfieber
- Schmerzen, z. B. in den Armen, in den Beinen, in der Brust oder an der Tumorstelle
- Rückenschmerzen, Knochenschmerzen
- Anschwellen der Fußgelenke, der Füße, des Gesichts oder der Finger

Gelegentlich (kann **bis zu 1 von 100** Personen betreffen):

- Blutvergiftung
- Eiter im Körpergewebe
- Lungenentzündung, Grippe, Mandelentzündung
- Herpes simplex (eine Virusinfektion), virale Atemwegsinfektionen
- Harnwegsinfektion, Blasenentzündung
- Hautinfektionen, einschließlich Infektionen an der Infusionsstelle
- gestörte Blutgerinnungsmechanismen im Körper
- Mangel an weißen und roten Blutkörperchen sowie Blutplättchen
- niedrige Kalium-, Magnesium- oder Natriumspiegel
- übermäßiger Wasserverlust (Dehydration)
- allergische Reaktionen auf andere Arzneimittel, wie z. B. Penicillin
- Depression, Schlaflosigkeit, Angst
- epileptischer Anfall, der länger als fünf Minuten andauert, oder mehr als ein Anfall innerhalb von fünf Minuten
- Koma, starke Schläfrigkeit, Benommenheit und/oder starke Unansprechbarkeit
- geringer Muskeltonus, Lähmung des Gesichtsnervs
- Toxizität des Nervensystems
- kognitive Störung (Probleme beim Denken oder Verarbeiten von Gedanken, Erinnerungsprobleme)
- Gehirnschäden, anormale Flüssigkeitsansammlung im Gehirn
- Schlaganfall
- verschwommenes Sehen, Augenbeschwerden oder -reizung, wässrige Augen

- Taubheit, Erkrankung des Innenohrs, Ohrenklingeln
- Erkrankungen der Blutgefäße, wie z. B.:
 - Bildung von Blutgerinnseln
 - Entzündung der Blutgefäße
 - Ansammlung von Wasser im Gewebe aufgrund blockierter Lymphgefäße
 - Hitzewallungen
 - Blutung
- Herzstillstand, Herzversagen
- bläulich gefärbte Lippen oder Haut
- eine Herzrhythmusstörung, die zu unregelmäßiger, schneller Aktivität in den oberen Herzkammern führt
- Spüren des eigenen Herzschlags (Palpitationen), langsamer Herzschlag
- Störung der Blutzirkulation
- Bluthochdruck, Veränderungen des Blutdrucks, Blässe
- Lungenversagen, Verengung der Atemwege
- schwerer Sauerstoffmangel aufgrund einer anomalen Atmung
- Probleme beim Erzeugen von Stimmklängen
- Nasenbluten, allergische Entzündung in der Nase, laufende Nase
- Husten
- Mund- und Halsschmerzen oder -beschwerden, Erkrankung des Rachens, Zahnfleischbluten
- Entzündung der Magenschleimhaut, Bauchbeschwerden oder Blähungen, Schmerzen im Unterbauch
- Verdauungsstörungen, gestörte Darmfunktion, sehr harter Stuhl, blutiger Stuhl
- Leberentzündung oder -erkrankung, erhöhte Leberenzym Spiegel im Blut
- schmerzhafte, starke Schwellung der tiefen Hautschichten, vor allem im Gesicht
- Hautverfärbung, Pigmentierungsstörung
- Hautentzündung mit Blasen
- verstärktes Schwitzen, kalter Schweiß
- trockene Haut, Nagelerkrankung
- Gelenkeinblutung
- Schweregefühl in den Beinen
- Versagen mehrerer Organe, das zum Tod führen kann
- Anschwellen des Gewebes aufgrund übermäßiger Flüssigkeitsmenge
- Hernie (Weichteilbruch)
- Wärmegefühl
- niedrige Körpertemperatur
- vaginale Blutung
- anormal hohe Konzentrationen stickstoffhaltiger Verbindungen im Blut

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Rötung und Schwellung der Handflächen oder Fußsohlen, die zum Abschälen der Haut führen können

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Apealea aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Karton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflasche: Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C). Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Es wird empfohlen, Apealea **nach dem Öffnen** unverzüglich anzuwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Apealea enthält

- Der Wirkstoff ist Paclitaxel. Eine Durchstechflasche enthält 60 mg Paclitaxel. Nach der Vorbereitung enthält jeder Milliliter Lösung 1 mg Paclitaxel (mizellar).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Natrium-1-methyl(N-retinoyl-L-cysteat)
 - Natrium-1-methyl(N-13-cis-retinoyl-L-cysteat)
 - Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)Siehe Abschnitt 2 „Apealea enthält Natrium“.

Wie Apealea aussieht und Inhalt der Packung

Apealea ist als grünlich-gelbes bis gelbes Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen und einem Aluminiumsiegel erhältlich.

Jeder Karton enthält 1 Durchstechflasche aus Glas mit Pulver, das 60 mg Paclitaxel entspricht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Schweden

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paclitaxel ist ein antineoplastisches Arzneimittel, und wie bei anderen potenziell toxischen Verbindungen ist bei der Handhabung von Apealea Vorsicht geboten. Es wird empfohlen, Handschuhe, Schutzbrille und Schutzkleidung zu verwenden. Wenn die Lösung mit der Haut in Berührung kommt, sollte die Haut unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser gewaschen werden. Wenn sie mit Schleimhäuten in Kontakt kommt, sollten diese gründlich mit Wasser gespült werden. Apealea sollte nur von ordnungsgemäß in der Handhabung von zytotoxischen Mitteln geschultem Personal hergestellt und appliziert werden. Schwangeres und stillendes Personal sollte Apealea nicht handhaben. Das rekonstituierte Arzneimittel sollte nicht verdünnt werden.

Rekonstitution des Arzneimittels

Apealea ist als steriles Pulver zur Rekonstitution vor der Anwendung erhältlich. Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 1 mg/ml Paclitaxel, formuliert als mizellare Nanopartikel. Die rekonstituierte Infusionslösung ist klar und grünlich-gelb.

Während des gesamten Herstellungsprozesses vor direktem und/oder grellem Licht schützen. Das (rekonstituierte) Arzneimittel kann ohne Schutz vor Licht nur einer kurzzeitigen Handhabung standhalten.

Apealea darf nur mit einer der folgenden kommerziell erhältlichen Rekonstitutionslösungen rekonstituiert werden:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung für Infusionen;
- Ringer-Laktat-Lösung für Infusionen;
- Ringer-Acetat-Lösung für Infusionen.

Der pH-Wert der Ringer-Laktat- oder -Acetat-Lösung muss im Bereich von 5,0 bis 7,5 liegen; akzeptable Ionenkonzentrationen von Calcium und Magnesium sind nachstehend aufgeführt (Tabelle 1).

Tabelle 1. Akzeptable Ionenkonzentrationen von Calcium und Magnesium in für die Rekonstitution geeigneter Ringer-Laktat-Lösung und Ringer-Acetat-Lösung

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

* Lösungen, die sowohl Ca²⁺ als auch Mg²⁺ enthalten, sollten eine (kombinierte) Gesamtkonzentration von Ca²⁺ und Mg²⁺ im Bereich von 1,0 mmol/l bis 3,5 mmol/l aufweisen.

Apealea sollte mit einer der drei geeigneten Rekonstitutionslösungen und gemäß den folgenden Schritten rekonstituiert werden:

1. Nehmen Sie die gewünschte Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank. Das Pulver sollte grünlich-gelb bis gelb sein. Wenn es verfärbt (orange) ist, entsorgen Sie die Durchstechflasche. Lassen Sie die Durchstechflaschen lichtgeschützt ca. 15 bis 20 Minuten lang bei maximal 25 °C stehen, damit sie Raumtemperatur erreichen.
2. Aufgrund des Unterdrucks in der Durchstechflasche muss der Druck vor und während des Injizierens der Rekonstitutionslösung mithilfe einer Nadel ausgeglichen werden. Injizieren Sie mit einer sterilen Spritze 60 ml Rekonstitutionslösung pro Durchstechflasche. Die Lösung ist über einen Zeitraum von ungefähr einer Minute gegen die Innenwand der Durchstechflasche zu injizieren; sie ist nicht direkt auf das Pulver zu injizieren, da dies zu Schaumbildung führt.
3. Schwenken Sie die Durchstechflasche in aufrechter Position ca. 20 Sekunden lang. Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden, um Schaumbildung so weit wie möglich zu vermeiden.
4. Schützen Sie die Durchstechflasche vor Licht und lassen Sie sie drei bis fünf Minuten lang stehen.

5. Schwenken Sie die Durchstechflasche erneut in aufrechter Position ca. 20 Sekunden lang und wenden Sie sie danach fünfmal behutsam kopfüber um. Nicht schütteln.
6. Schwenken Sie die Durchstechflasche weiter, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat. Alternativ kann die Durchstechflasche auf einen Schüttler gestellt und bis zu 20 Minuten lang rotiert werden; dabei ist sie vor Licht zu schützen (orbitales Schüttelmuster; 200–250 U/min). Die Schritte 3 bis 6 sollten nicht mehr als 30 Minuten in Anspruch nehmen.
7. Die Lösung sollte klar und grünlich-gelb sein und keine sichtbaren Partikel bzw. kein sichtbares Präzipitat enthalten. Wenn Partikel, Präzipitat, Verfärbungen (orange) oder Opaleszenz beobachtet werden, ist die Lösung zu entsorgen.
8. Injizieren Sie die erforderliche Menge an rekonstituiertem Apealea in einen leeren, sterilen Beutel aus Ethylenvinylacetat (EVA). Achten Sie darauf, dass die Lösung klar ist, und stülpen Sie einen Lichtschutzbeutel über den EVA-Infusionsbeutel.

Haltbarkeit nach der Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch wurde 24 Stunden lang bei 2 °C bis 8 °C in Ringer-Laktat- und -Acetat-Lösung sowie 4 Stunden lang bei 2 °C bis 8 °C in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung nachgewiesen, wenn ein Schutz vor Licht gewährleistet war. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden, es sei denn, durch die Methode zum Öffnen und Rekonstituieren werden die Risiken einer mikrobiellen Kontamination ausgeschlossen. Wenn es nicht sofort angewendet wird, liegen Zeit und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

Intravenöse Gabe

Die Kompatibilität mit Infusionsbesteck aus DEHP-freiem PVC (d. h. Polyvinylchlorid ohne den Weichmacher Bis(2-ethylhexyl)phthalat) wurde nachgewiesen. Die Kompatibilität mit DEHP-haltigen Infusionsbestecken wurde jedoch nicht nachgewiesen. Es sind Infusionsbestecke zu verwenden, die einen 15-µm-Flüssigkeitsfilter aus Polyamid enthalten. Es ist wichtig, das Infusionsbesteck und den Katheter/die Kanüle vor und nach der Anwendung mit der Rekonstitutionslösung durchzuspülen, um eine versehentliche Applikation in umliegendes Gewebe zu vermeiden und sicherzustellen, dass die vollständige Dosis verabreicht wird.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.