

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arealea 60 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο περιέχει 60 mg πακλιταξέλης.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 1 mg πακλιταξέλης (μικκυλιακή).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Ένα φιαλίδιο περιέχει 3,77 mg (0,164 mmol) νατρίου. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει έως περίπου 3,60 mg (0,157 mmol) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Πρασινωπή-κίτρινη έως κίτρινη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Arealea σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ευαίσθητο, κατά την πρώτη υποτροπή, στην πλατίνη επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου και καρκίνο των σαλπίγγων (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Arealea χορηγείται αποκλειστικά υπό την επίβλεψη ειδικευμένου ογκολόγου σε μονάδες εξειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων. Δεν πρέπει να αντικαθίσταται με άλλα σκευάσματα πακλιταξέλης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Arealea είναι 250 mg/m² επιφάνειας του σώματος (BSA) χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας ακολουθούμενη από καρβοπλατίνη ανά τρεις εβδομάδες για έξι κύκλους. Η συνιστώμενη δόση της καρβοπλατίνης είναι AUC = 5–6 mg/ml×min.

Προσαρμογές της δόσης και καθυστερήσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Σε ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων < 1,5 × 10⁹/l), εμπύρετη ουδετεροπενία ή θρομβοκυτταροπενία (αριθμός αιμοπεταλίων < 100 × 10⁹/l) κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο επόμενος κύκλος θεραπείας πρέπει να καθυστερήσει έως ότου ο αριθμός ουδετερόφιλων επανέλθει σε ≥ 1,5 × 10⁹/l και ο αριθμός αιμοπεταλίων σε ≥ 100 × 10⁹/l. Όσον αφορά το Arealea, για τα επόμενα δοσολογικά σχήματα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης, αρχικά της τάξεως των 50 mg/m² και στη συνέχεια επιπλέον 25 mg/m² (βλ. Πίνακα 1).

Στην περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας ή χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων ($< 75 \times 10^9/l$), μετά την αποκατάσταση η δόση της καρβοπλατίνης πρέπει να μειώνεται κατά 1 μονάδα AUC στους κύκλους θεραπείας. Για την κατάλληλη χρήση της καρβοπλατίνης, συνιστάται ο συνταγογράφος να συμβουλευτεί επίσης τις πληροφορίες συνταγογράφησης της καρβοπλατίνης.

Σε περίπτωση που εκδηλωθεί οποιαδήποτε κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια, όπως αναφέρονται στον Πίνακα 1, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή/και καθυστέρησης.

Πίνακας 1. Καθυστέρηση θεραπείας και μείωση των δοσολογικών επιπέδων λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Παρατήρηση ^a	Καθυστέρηση επόμενου κύκλου Arealea/καρβοπλατίνης	Δόση του Arealea για επόμενα σχήματα (mg/m ²) ^b
Αιματολογική τοξικότητα^b		
αριθμός ουδετερόφιλων $< 1,5 \times 10^9/l$ ή αριθμός αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^9/l$ ή εμπύρετη ουδετεροπενία	Καθυστερήστε τη θεραπεία μέχρι την αποκατάσταση	Συνήθης δόση: 250 <u>Πιθανές μειώσεις της δόσης:</u> Πρώτη μείωση επιπέδου της δόσης: 200 Δεύτερη μείωση επιπέδου της δόσης: 175
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια βαθμού ≥ 2 ή κινητική νευροπάθεια βαθμού ≥ 2	Διακόψτε τη θεραπεία μέχρι την υποχώρηση σε $<$ βαθμού 2	<u>Μείωση της δόσης:</u> Πρώτη μείωση επιπέδου της δόσης: 200 <u>Πιθανή μείωση της δόσης:</u> Δεύτερη μείωση επιπέδου της δόσης: 175
Όλες οι άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις		
Οποιαδήποτε τοξικότητα βαθμού 4	Διακόψτε τη θεραπεία	
Οποιαδήποτε τοξικότητα βαθμού 3 εκτός από ναυτία, έμετο και διάρροια	Διακόψτε τη θεραπεία μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων σε βαθμού ≤ 1	<u>Πιθανές μειώσεις της δόσης:</u> Πρώτη μείωση επιπέδου της δόσης: 200 Δεύτερη μείωση επιπέδου της δόσης: 175

^a Ο βαθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται με βάση τα κριτήρια κοινής ορολογίας για τις ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE).

^b Η δόση της καρβοπλατίνης πρέπει να μειώνεται κατά 1 μονάδα AUC στους κύκλους θεραπείας που έπονται της εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας ή χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων ($< 75 \times 10^9/l$).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 1 έως $\leq 1,5 \times$ ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) $\leq 10 \times$ ULN) μπορεί να χορηγείται θεραπεία ίδιας δόσης με εκείνη που χορηγείται σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ έως $\leq 5 \times \text{ULN}$ και $\text{AST} \leq 10 \times \text{ULN}$), συνιστάται μείωση της δόσης κατά 20%. Η μειωμένη δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά έως τη δόση που συνιστάται για ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, εφόσον η ασθενής παρουσιάσει ανεκτικότητα στη θεραπεία επί τουλάχιστον δύο κύκλους (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Για ασθενείς με ολική χολερυθρίνη $> 5 \times \text{ULN}$ ή $\text{AST} > 10 \times \text{ULN}$, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την υπόδειξη συνιστώμενης δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) 89–60 ml/min ή ΡΣΔ 59–30 ml/min, αντίστοιχα) μπορούν να λαμβάνουν θεραπεία με το Arealea χωρίς τροποποίηση της δόσης. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ΡΣΔ < 30 ml/min) δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με πακλιταξέλ (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω δεν συνιστώνται επιπρόσθετες μειώσεις της δόσης, πέραν των όσων ισχύουν για όλους τους ασθενείς.

Από τις 391 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών στο πλαίσιο της τυχαιοποιημένης μελέτης που έλαβαν το Arealea σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη, το 13% ήταν ηλικίας μεταξύ 65 και 74 ετών. Στον περιορισμένο αυτό αριθμό ασθενών παρατηρήθηκε ανορεξία, κόπωση, μυαλγία, αρθραλγία, περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια και διάρροια με μεγαλύτερη συχνότητα συγκριτικά με τις ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Τα διαθέσιμα δεδομένα χρήσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών είναι περιορισμένα (2% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη).

Μη Καυκάσιοι ασθενείς

Τα δεδομένα χρήσης του Arealea σε μη Καυκάσιους ασθενείς είναι περιορισμένα και τα τρέχοντα δεδομένα δεν επαρκούν για την υπόδειξη επιπρόσθετων προσαρμογών της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν παρατηρηθεί νευροπάθεια, ακολουθήστε τις συστάσεις μείωσης της δόσης που παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει συναφής χρήση της πακλιταξέλ στον παιδιατρικό πληθυσμό για τις ενδείξεις του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, του πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου και του καρκίνου των σαλπίγγων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Arealea σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0-17 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Το Arealea προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση.

Μετά την ανασύσταση της κόνεως, το διάλυμα προς έγχυση είναι διαυγές, με πρασινωπό-κίτρινο χρώμα. Το διάλυμα πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας περίπου μιας ώρας (120–140 σταγόνες/min). Πρέπει να χρησιμοποιούνται σετ χορήγησης που περιέχουν φίλτρο υγρού 15 μm από πολυαμίδιο. Είναι σημαντικό να ξεπλένετε το σετ έγχυσης και τον καθετήρα/σωληνίσκο, πριν και μετά τη χορήγηση, χρησιμοποιώντας το διάλυμα προς ανασύσταση προκειμένου να αποφευχθεί η ακούσια χορήγηση στους παρακείμενους ιστούς και να διασφαλίζεται η χορήγηση της πλήρους δόσης.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

Αριθμός ουδετερόφιλων πριν από την έναρξη της θεραπείας $< 1,5 \times 10^9/l$.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογικός έλεγχος

Η πακλιταξέλη προκαλεί μυελοκαταστολή (κυρίως ουδετεροπενία). Η ουδετεροπενία είναι μια δοσοεξαρτώμενη και δοσοπεριοριστική ανεπιθύμητη ενέργεια. Ως εκ τούτου, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Arealea πρέπει να διενεργούνται συχνά πλήρη αιμοδιαγράμματα. Στην πιλοτική μελέτη, περίπου το ένα τρίτο των ασθενών έλαβαν παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) για τη θεραπεία της ουδετεροπενίας, οι δε γιατροί πρέπει να εξετάζουν κατά πόσον μεμονωμένα περιστατικά θα μπορούσαν να επωφεληθούν από τη λήψη G-CSF. Οι ασθενείς δεν πρέπει να συνεχίζουν τους επόμενους κύκλους θεραπείας έως ότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων επανέλθει στα $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός των αιμοπεταλίων στα $\geq 100 \times 10^9/l$. Οι ασθενείς με χαμηλό αριθμό ουδετερόφιλων θα πρέπει να ενημερώνονται για τον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Ο κίνδυνος μυελοκαταστολής είναι αυξημένος λόγω της συνδυαστικής χρήσης της καρβοπλατίνης. Σε περίπτωση μυελοκαταστολής, πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις δοσολογίας τόσο για το Arealea όσο και για την καρβοπλατίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

Νευροπάθεια

Η περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια και η περιφερική νευροπάθεια είναι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση αισθητηριακής ή κινητικής νευροπάθειας βαθμού ≥ 2 κατά CTCAE η θεραπεία πρέπει να αναβάλλεται μέχρι την υποχώρηση σε $<$ βαθμού 2, μειώνοντας εν συνεχεία τη δόση σε όλα τα επόμενα σχήματα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει μελετηθεί η χρήση του Arealea σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ενδέχεται όμως να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας, ιδίως μυελοκαταστολής. Ως εκ τούτου, η χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που παρουσιάζουν τιμές ολικής χολερυθρίνης > 1 έως $\leq 5 \times ULN$ και AST $\leq 10 \times ULN$ (βλ. παράγραφο 4.2) πρέπει να γίνεται με προσοχή και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως σε ό,τι αφορά την αυξημένη ηπατική δυσλειτουργία και τη μυελοκαταστολή. Οι ασθενείς με ολική χολερυθρίνη $> 5 \times ULN$ ή AST $> 10 \times ULN$ δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με πακλιταξέλη.

Συμπτώματα του γαστρεντερικού

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος είναι πολύ συχνές. Εάν οι ασθενείς εκδηλώσουν ναυτία, έμετο και διάρροια μετά τη χορήγηση του Arealea, θα πρέπει να λάβουν θεραπεία με αντιεμετικά ή/και αντιδιαρροϊκούς παράγοντες. Για ασθενείς που είχαν παρουσιάσει στο παρελθόν γαστρεντερικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια θεραπείας με κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προληπτικής αγωγής.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης είναι πολύ συχνές κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Arealea. Μεταξύ των αντιδράσεων στο σημείο της έγχυσης που παρατηρήθηκαν περιλαμβάνονται πόνος, φλεβίτιδα, αποχρωματισμός, ερύθημα, οίδημα και εξάνθημα. Οι αντιδράσεις αυτές είναι πιο συχνές κατά την πρώτη έγχυση και ενδέχεται να βελτιωθούν με τη μείωση του ρυθμού έγχυσης. Για τους ασθενείς που αισθάνονται έντονο πόνο ή εμφανίζουν άλλες αντιδράσεις στην έγχυση του Arealea συνιστάται να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την αποφυγή ακούσιας χορήγησης στους παρακείμενους ιστούς. Σε περίπτωση οποιασδήποτε ένδειξης εξωαγγειακής έγχυσης, αντιδράσε

αμέσως: διακόψτε την έγχυση, αναρροφήστε το υγρό από τον καθετήρα/σωληνίσκο προτού αφαιρέσετε τη βελόνα, εγχύστε στην πάσχουσα περιοχή φυσιολογικό ορό ή γαλακτικό ή οξικό διάλυμα Ringer και παρακολουθείτε στενά την περιοχή. Για την αποφυγή ακούσιας χορήγησης στους παρακείμενους ιστούς και για τη διασφάλιση της ενδοφλέβιας χορήγησης της πλήρους δόσης, ξεπλύνετε το σετ έγχυσης και τον καθετήρα/σωληνίσκο πριν και μετά τη χορήγηση.

Υπερευαισθησία

Οι περισσότερες αντιδράσεις υπερευαισθησίας που σχετίζονται με το Arealea είναι ήπιες έως μέτριες και εκδηλώνονται κυρίως ως διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, γενικές διαταραχές και παθήσεις στο σημείο της χορήγησης. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας. Ήσσοι σημασίας συμπτώματα όπως έξαψη ή δερματικές αντιδράσεις δεν επιβάλλουν διακοπή της θεραπείας. Σε μέτριας έντασης περιστατικά ενδέχεται να απαιτείται προληπτική αγωγή με κορτικοστεροειδή, αντιισταμινικά ή/και ανταγωνιστές H_2 κατά τους επόμενους κύκλους θεραπείας. Σοβαρές αντιδράσεις, όπως υπόταση που απαιτεί θεραπεία, δύσπνοια που απαιτεί τη λήψη βρογχοδιασταλτικών, αγγειοοίδημα ή γενικευμένη κνίδωση επιβάλλουν διακοπή της λήψης πακλιταξέλης και έναρξη συμπτωματικής θεραπείας. Οι ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές αντιδράσεις δεν πρέπει να εκτίθενται εκ νέου σε θεραπεία με πακλιταξέλη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδίως οι ασθενείς που είχαν εμφανίσει στο παρελθόν αντιδράσεις υπερευαισθησίας με οποιοδήποτε σκεύασμα που περιέχει ταξάνες.

Η πραγματική συχνότητα εμφάνισης, η σοβαρότητα και ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι την εμφάνιση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που οφείλονται στο Arealea δεν ήταν δυνατόν να τεκμηριωθούν κατά την κλινική ανάπτυξη, λόγω της συνδυαστικής θεραπείας με καρβοπλατίνη. Δεν μπορούν να αποκλειστούν όψιμες αντιδράσεις που να σχετίζονται με την πακλιταξέλη, οι οποίες εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια ή μετά την έγχυση της καρβοπλατίνης.

Αλωπεκία

Η αλωπεκία είναι πολύ συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση και εκδηλώνεται στα αρχικά στάδια της θεραπείας. Μπορεί να έχει έντονες επιπτώσεις στην αυτοπεποίθηση και την ποιότητα ζωής, οι δε ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας και τα μέτρα που θα μπορούσαν να τη μετριάσουν, για παράδειγμα τη χρήση ειδικών καλυμμάτων κεφαλής. Σε μελέτες με το Arealea, το 45% των ασθενών ανέφεραν αλωπεκία κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Καρδιοτοξικότητα

Σε ορισμένες γυναίκες ασθενείς που λαμβάνουν το Arealea έχει παρατηρηθεί καρδιακή ανεπάρκεια. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς είχαν στο παρελθόν εκτεθεί σε καρδιοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως δοξορουβικίνη, ή είχαν ιστορικό υποκείμενης καρδιακής νόσου. Αυτές οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως από ιατρούς για τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών συμβαμάτων.

Ασθενείς 65 ετών και άνω

Δεν παρατηρήθηκε έντονη διαφορά στη συνολική ανεκτικότητα μεταξύ της ηλικιακής κατηγορίας 65–74 και των νεαρότερων ασθενών. Τα διαθέσιμα δεδομένα χρήσης σε ασθενείς ≥ 75 ετών είναι περιορισμένα. Για τον λόγο αυτό, και λόγω της ενδεχόμενης τρωτότητας και των συννοσηροτήτων, οι ηλικιωμένες ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Φυλή

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Arealea σε μη Καυκάσιες ασθενείς. Ωστόσο, μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού οι οποίες έλαβαν θεραπεία με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν πακλιταξέλη υποδεικνύουν πιθανό αυξημένο κίνδυνο νευροπάθειας σε μη Καυκάσιους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκδοχα

Μετά την ανασύσταση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως περίπου 1,6 g νατρίου ανά δόση (0,9 g/m² BSA, 3,6 mg ανά ml), που ισοδυναμεί με 80% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν διενεργήθηκαν μελέτες για να αξιολογηθούν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Arealea και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο μεταβολισμός της πακλιταξέλης καταλύεται, εν μέρει, από τα ισοένζυμα CYP2C8 και CYP3A4 του κυτταροχρώματος P450 (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη χορήγηση πακλιταξέλης ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν είτε το CYP2C8 είτε το CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά ιμιδαζόλης, ερυθρομυκίνη, φθοροξετίνη, γεμιφιβροζίλη, κλοπιδογρέλη, κιμετιδίνη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, ινδιναβίρη, και νελφιναβίρη) διότι η τοξικότητα της πακλιταξέλης ενδέχεται να αυξηθεί λόγω της υψηλότερης έκθεσης σε αυτήν. Η χορήγηση πακλιταξέλης ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν το CYP2C8 ή το CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη) δεν συνιστάται επειδή η αποτελεσματικότητά της μπορεί να υποβαθμιστεί λόγω της χαμηλότερης έκθεσης σε αυτήν.

Το Arealea περιέχει μείγμα δύο παραγώγων ρατινοϊκού οξέος υπό μορφή εκδόχων. *In vitro* μελέτες με τη χρήση ανθρώπινων μικροσωμάτων έχουν καταδείξει ότι τα εν λόγω παράγωγα έχουν ανασταλτική δράση στα CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 και, σε μικρότερο βαθμό, στο CYP2D6. Ελλείψει *in vivo* μελετών που εξετάζουν την αναστολή του CYP2B6 και του CYP2C9, η ταυτόχρονη χρήση του Arealea και ουσιών που μεταβολίζονται κυρίως από τα εν λόγω ένζυμα CYP πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Το Arealea ενδείκνυται σε συνδυασμό με την καρβοπλατίνη (βλ. παράγραφο 4.1). Πρώτα πρέπει να χορηγείται το Arealea και μετά η καρβοπλατίνη. Βάσει των βιβλιογραφικών δεδομένων, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της πακλιταξέλης και της καρβοπλατίνης.

Κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση έχει παρατηρηθεί μεταξύ της πακλιταξέλης και της σισπλατίνης. Όταν η πακλιταξέλη χορηγείται πριν από την σισπλατίνη, η εικόνα ασφάλειας της πακλιταξέλης βάσει διαλύτη συνάδει με την εικόνα που αναφέρεται για τη χρήση ενός μόνο παράγοντα. Όταν η πακλιταξέλη βάσει διαλύτη χορηγήθηκε μετά τη σισπλατίνη, οι ασθενείς παρουσίασαν σοβαρότερη μυελοκαταστολή και περίπου 20% μειωμένη κάθαρση της πακλιταξέλης. Παρόμοια δράση μπορεί να αναμένεται για το Arealea (μικκυλιακή πακλιταξέλη). Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πακλιταξέλη και σισπλατίνη ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τη λήψη μονοθεραπείας σισπλατίνης στους γυναικολογικούς καρκίνους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και έξι μήνες μετά τη διακοπή της.

Κύηση

Διατίθενται πολύ περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της πακλιταξέλης σε έγκυες γυναίκες. Η πακλιταξέλη ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η πακλιταξέλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση απαιτεί τη συγκεκριμένη θεραπεία.

Γαλουχία

Η πακλιταξέλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Λόγω δυνητικών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά που θηλάζουν, το Arealea αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα που έλαβαν θεραπεία με πακλιταξέλη έχουν δείξει μειωμένη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Arealea έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το Arealea μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση (πολύ συχνή) και ζάλη (συχνή) οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Συνιστάται οι ασθενείς να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εάν νιώθουν κούραση ή ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι πιο συχνές κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του Arealea είναι ουδετεροπενία, γαστρεντερικές διαταραχές, περιφερική νευροπάθεια, αρθραλγία/μυαλγία και αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης. Περίπου το 80% των ασθενών εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στον Πίνακα 2 ορίζεται βάσει της ακόλουθης συνθήκης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Ο πίνακας 2 απαριθμεί τις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χορήγηση του Arealea σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη οι οποίες παρατηρήθηκαν στο πλαίσιο κλινικής μελέτης (N = 391) και ανεπιθύμητες αντιδράσεις από την εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία. Οι τελευταίες ενδέχεται να αποδοθούν στην πακλιταξέλη ασχέτως του θεραπευτικού σχήματος.

Πίνακας 2. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Προτιμώμενος όρος
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές:	Σήψη, απόστημα, πνευμονία, γρίπη, ιογενής λοίμωξη των αναπνευστικών οδών, απλός έρπης, κυτταρίτιδα στο σημείο της έγχυσης, αμυγδαλίτιδα, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, δερματική λοίμωξη, κυστίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές:	Μεταστατικός πόνος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές:	Ουδετεροπενία ^a Εμπύρετη ουδετεροπενία ^a , λευκοπενία ^a , θρομβοκυτταροπενία ^a , κοκκιοκυτταροπενία, αναιμία ^a Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη ^a , πανκυτταροπενία, αιματοτοξικότητα, διαταραχή του μηχανισμού πήξης του αίματος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές: Όχι συχνές:	Υπερευαισθησία Αναφυλακτική καταπληξία, υπερευαισθησία στο φάρμακο
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές: Όχι συχνές:	Ανορεξία Υπονατρίαμια, υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία, αφυδάτωση, μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές:	Περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια ^{a,b} , περιφερική νευροπάθεια ^{a,b} Υπαισθησία, ζάλη, παραισθησία, περιφερική κινητική νευροπάθεια, δυσγευσία, κεφαλαλγία Κατάσταση μεγάλης επιληψίας (status epilepticus), κώμα, εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αισθητηριοκινητική νευροπάθεια, λήθαργος, υποτονία, νευροτοξικότητα, πολυνευροπάθεια, πολυνευροπάθεια σε κακοήγη νόσο, αίσθημα καύσου, υπνηλία, νοητική διαταραχή, παράλυση του προσώπου, εγκεφαλοπάθεια, υδροκέφαλος
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές:	Θαμπή όραση, οφθαλμικός ερεθισμός, δυσφορία του οφθαλμού, αυξημένη δακρύρροια
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές:	Τίγγος, κώφωση, διαταραχή έσω ωτός, εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: Όχι συχνές:	Στηθάγχη, ταχυκαρδία Καρδιακή ανακοπή, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, κυάνωση, κολπική μαρμαρυγή, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, φλεβοκομβική βραδυκαρδία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Προτιμώμενος όρος
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές: Όχι συχνές:	Υπόταση, έξαψη, φλεβίτιδα, φλεβικός πόνος, υπεραιμία Κυκλοφορική καταπληξία, φλεβική θρόμβωση, αγγειίτιδα, θρόμβωση, υπέρταση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, λεμφοίδημα, επιπολής φλεβίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα, διακύμανση αρτηριακής πίεσης, αιμορραγία, αγγειοπάθεια, έξαψη, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές: Όχι συχνές:	Δύσπνοια, ρινική συμφόρηση Αναπνευστική ανεπάρκεια, επίσταξη, βήχας, ρινόρροια, στοματοφαρυγγικό άλγος, φαρυγγική διαταραχή, ασφυξία, βρογχόσπασμος, δυσφωνία, αλλεργική ρινίτιδα, αλλεργικός βήχας, στοματοφαρυγγική δυσφορία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές:	Διάρροια ^a , ναυτία ^a , έμετος ^a Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, μετεωρισμός, ξηροστομία, στοματίτιδα Κοιλιακή διόγκωση, γαστρίτιδα, κοιλιακή δυσφορία, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, δυσπενία, κοπράλιθος, διαταραχή εντερικής λειτουργίας, ολγορραγία, αιματοχεσία, στοματική παραισθησία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές:	Ηπατίτιδα, ηπατική διαταραχή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές: Μη γνωστή:	Αλωπεκία ^a Ερύθημα, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση Αγγειοίδημα, γενικευμένο εξάνθημα, αποχρωματισμός του δέρματος, υπεριδρώση, βλατιδώδες εξάνθημα, πομφολυγώδης δερματίτιδα, οίδημα στο πρόσωπο, διαταραχή χρώσης, ξηροδερμία, κρύος ιδρώτας, δικτυωτή πελλίωση, διαταραχή όνυχα, αλλεργική κνίδωση, δερματική διαταραχή Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας ^c
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές:	Αρθραλγία ^a , μυαλγία ^a Οσφυαλγία, πόνος στα οστά, μυοσκελετικός πόνος, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα άκρα Αίμαρθρο, μυοσκελετική δυσφορία, αίσθημα βάρους
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές:	Αζωθαιμία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές:	Κολπική αιμορραγία, πυελικός πόνος, μασταλγία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Προτιμώμενος όρος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές:	Εξασθένιση ^a , κόπωση ^a , αντίδραση στο σημείο της έγχυσης ^{a,d}
	Συχνές:	Περιφερικό οίδημα, πόνος, πυρεξία, δυσφορία στον θώρακα, υπερθερμία, οίδημα στο πρόσωπο
	Όχι συχνές:	Θάνατος, πολυοργανική ανεπάρκεια, οίδημα, πόνος στο σημείο της χορήγησης, αιμορραγία στο σημείο του καθετήρα, οίδημα στο σημείο του καθετήρα, τοπική εξοίδηση, γενικευμένο οίδημα, κήλη, πόνος στον θώρακα, γριπώδης συνδρομή, εντοπισμένο οίδημα, υποθερμία, ρίγη, αίσθημα θερμότητας
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές:	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης

^a Βλ. περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

^b Ενδέχεται να εμμένει για πέρα από 6 μήνες μετά τη διακοπή της πακλιταξέλης.^c

^c Όπως αναφέρεται στην παρακολούθηση μετά την εμπορική κυκλοφορία της πακλιταξέλης.

^d Περιλαμβάνει τους παρακάτω προτιμώμενους όρους: πόνος στο σημείο της έγχυσης, φλεβίτιδα στο σημείο της έγχυσης, αντίδραση στο σημείο της έγχυσης, αποχρωματισμός στο σημείο της έγχυσης, ερύθημα στο σημείο της έγχυσης, εξαγγείωση στο σημείο της έγχυσης, φλεγμονή στο σημείο της έγχυσης, οίδημα στο σημείο της έγχυσης, παραισθησία στο σημείο της έγχυσης, ερεθισμός στο σημείο της έγχυσης και εξάνθημα στο σημείο της έγχυσης.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Στο πλαίσιο της πιλοτικής κλινικής μελέτης, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία είτε με το Apealea (μικκυλιακή πακλιταξέλη) σε δόση των 250 mg/m² σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη ή θεραπεία με πακλιταξέλη βάσει διαλύτη σε δόση των 175 mg/m² σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη (N = 391 σε κάθε σκέλος της μελέτης). Συνολικά, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη μικκυλιακή πακλιταξέλη (41%) σε σύγκριση με την πακλιταξέλη βάσει διαλύτη (27%). Και στις δύο ομάδες, η πλειονότητα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών αφορούσε αιματολογικές τοξικότητες. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στη βαθμολογία των επιδόσεων κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης, σε καμία χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία (κυρίως βαθμολογία 0 ή 1).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σχεδόν όλες οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Apealea είχαν ουδετεροπενία σε κάποιον βαθμό, με το 79% των ασθενών βαθμού 3 ή 4. Η ουδετεροπενία ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια εκδηλώθηκε στο 29% των ασθενών, ενώ η εμπύρετη ουδετεροπενία στο 3% των ασθενών. Η ουδετεροπενία βελτιώθηκε σε $\geq 1,5 \times 10^9/l$ πριν από το επόμενο σχήμα της θεραπείας. Όλες σχεδόν οι ασθενείς εμφάνισαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιον βαθμό αναιμίας, μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων ή μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων (98%, 93% και 98%, αντίστοιχα). Η αναιμία ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια εκδηλώθηκε στο 5% των ασθενών, ενώ η θρομβοκυτταροπενία και η λευκοπενία σε ποσοστό 3% και 6% των ασθενών, αντίστοιχα.

Σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν πακλιταξέλη βάσει διαλύτη, οι ασθενείς στην ομάδα που έλαβε μικκυλιακή πακλιταξέλη οι οποίες εμφάνισαν αιματολογικές τοξικότητες βαθμού 3 και 4 ήταν περισσότερες. Ουδετεροπενία εκδηλώθηκε σε ποσοστό 79% και 66%, λευκοπενία σε ποσοστό 53% και 34%, θρομβοκυτταροπενία σε ποσοστό 18% και 10%, και αναιμία σε ποσοστό 24% και 14% των ασθενών στα σκέλη της αγωγής στα οποία χορηγήθηκε είτε μικκυλιακή πακλιταξέλη ή πακλιταξέλη βάσει διαλύτη, αντίστοιχα.

Αναφέρθηκαν περιστατικά διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, συχνά σε συνδυασμό με σήψη ή πολυοργανική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Μεταξύ των συχνότερα αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών στη μελέτη ήταν η ναυτία (38%), ο έμετος (22%) και η διάρροια (15%).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Περιφερικές νευροπάθειες (συμπεριλαμβανομένων των προτιμώμενων όρων περιφερική νευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητηριοκινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια και πολυνευροπάθεια σε κακοήγη νόσο) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 29% των ασθενών και ήταν κυρίως (98%) ήπιας έως μέτριας μορφής (βαθμού ≤ 2 κατά CTCAE). Ο μέσος χρόνος εμφάνισης ήταν 53 ημέρες μετά την πρώτη δόση. Η περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια αντιπροσώπευε την πιο συχνή αντίδραση και αναφέρθηκε σε ποσοστό 16% των ασθενών. Άλλες σχετιζόμενες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε ποσοστό 10% των ασθενών και ήταν κυρίως (98%) ήπιας έως μέτριας μορφής (βαθμού ≤ 2 κατά CTCAE). Η παραισθησία και η υπαισθησία ήταν οι συχνότερες. Κατά τη διάρκεια της πιλοτικής μελέτης, το 46% των περιφερικών νευροπαθειών καθώς και η πλειονότητα (78%) των σχετιζόμενων με τη θεραπεία ανεπιθύμητων αντιδράσεων υποχώρησαν. Η δοσοεξάρτηση της συχνότητας εμφάνισης και η σοβαρότητα της νευροτοξικότητας του Arealea δεν μελετήθηκαν, όμως έχουν παρατηρηθεί για άλλα σκευάσματα πακλιταξέλης σε άλλες ενδείξεις. Επιπλέον, έχει καταδειχθεί ότι οι περιφερικές νευροπάθειες μπορεί να εμμένουν για πάνω από 6 μήνες μετά τη διακοπή της πακλιταξέλης.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οι περισσότερες αντιδράσεις υπερευαισθησίας που συνδέονται με το Arealea ήταν ήπιας έως μέτριας μορφής (βλ. παράγραφο 4.4). Η συχνότητα εμφάνισης των σχετιζόμενων με την πακλιταξέλη αντιδράσεων υπερευαισθησίας ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες (5% ασθενών που έλαβαν μικκυλιακή πακλιταξέλη και 7% των ασθενών που έλαβαν πακλιταξέλη βάσει διαλύτη), ενώ παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σχετιζόμενων με την καρβοπλατίνη αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην ομάδα που έλαβε μικκυλιακή πακλιταξέλη (12% έναντι 7%). Ως αποτέλεσμα της συνδυαστικής θεραπείας, δεν είναι δυνατόν να διαπιστωθεί κατά πόσον αυτή η παρατήρηση οφείλεται στο Arealea ή σε άλλους παράγοντες, ενώ δεν μπορούν να αποκλειστούν καθυστερημένες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την πακλιταξέλη.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Σε ποσοστό 45% των ασθενών παρατηρήθηκε αλωπεκία η οποία παρουσίαζε απότομη έναρξη. Σημαντική τριχόπτωση της τάξεως του $\geq 50\%$ αναμένεται στην πλειονότητα των ασθενών.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Αρθραλγία εμφανίστηκε σε ποσοστό 19% των ασθενών και μυαλγία σε ποσοστό 10%.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Η εξασθένιση και η κόπωση ήταν πολύ συχνές και εκδηλώθηκαν σε ποσοστό 23% και 11% των ασθενών, αντίστοιχα. Αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης, όπως πόνος, φλεβίτιδα και ερύθημα, παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 12% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπήρχαν περισσότερες αναφορές για πόνο στο σημείο της έγχυσης στην ομάδα που έλαβε μικκυλιακή πακλιταξέλη σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με πακλιταξέλη βάσει διαλύτη (8% και 1% αντίστοιχα).

Πρόσθετη εμπειρία από κλινικές μελέτες

Το Aprealea χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία σε σύνολο 132 ασθενών σε δόσεις που κυμαίνονταν μεταξύ 90 mg/m² σε σχήμα διάρκειας 3 εβδομάδων με εβδομαδιαίες δόσεις των 250 mg/m² για διάφορες ενδείξεις. Βάσει των συνδυασμένων δεδομένων από μελέτες μονοθεραπείας, ανεπιθύμητες αντιδράσεις πολύ συχνές και ειδικού ενδιαφέροντος ήταν οι παρακάτω: ουδετεροπενία (45%), κόπωση (37%), λευκοπενία (33%), αλωπεκία (30%), ναυτία (27%), αντίδραση στο σημείο της έγχυσης^a (23%), περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια (20%), διάρροια (17%), εξασθένηση (15%), πυρεξία (12%), δυσκοιλιότητα (12%), αρθραλγία (12%), παραισθησία (11%), πόνος (11%), έμετος (9%), μυαλγία (9%), περιφερική κινητική νευροπάθεια (5%), νευροπάθεια (5%), περιφερική νευροπάθεια (5%), θρομβοκυτταροπενία (4%), εμπύρετη ουδετεροπενία (2%), σήψη (2%), ταχυκαρδία (2%), φλεβίτιδα (2%), θρόμβωση (2%).

^a Περιλαμβάνει τους παρακάτω προτιμώμενους όρους: φλεβίτιδα στο σημείο της έγχυσης, πόνος στο σημείο της έγχυσης, ερεθισμός στο σημείο της ένεσης, φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, ερύθημα στο σημείο της έγχυσης, εξαγγείωση στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της έγχυσης, οίδημα στο σημείο της ένεσης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για περιπτώσεις υπερδοσολογίας πακλιταξέλης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η ασθενής πρέπει να παρακολουθείται επισταμένως. Η θεραπεία πρέπει να είναι προσανατολισμένη στις μείζονες αναμενόμενες τοξικότητες, οι οποίες είναι ναυτία, έμετος, διάρροια, μυελοκαταστολή, περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια και περιφερική νευροπάθεια.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασιακοί παράγοντες, ταξάνες, κωδικός ATC: L01CD01

Μηχανισμός δράσης

Η πακλιταξέλη είναι ένας αντιμικροσωληναριακός παράγοντας που προάγει τη συνένωση των μικροσωληναρίων από τα διμερή της τουμπουλίνης και σταθεροποιεί τα μικροσωληνάρια προλαμβάνοντας τον αποπολυμερισμό τους. Η σταθεροποίηση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της φυσιολογικής δυναμικής αναδιοργάνωσης του δικτύου των μικροσωληναρίων που είναι απαραίτητη για τις μεταξύ των φάσεων και τις μιτωτικές ζωτικές λειτουργίες του κυττάρου. Επιπροσθέτως, η πακλιταξέλη επάγει τον σχηματισμό δεσμίδων μικροσωληναρίων καθ' όλο τον κυτταρικό κύκλο και επάγει τον σχηματισμό αστεροειδών διατάξεων μικροσωληναρίων κατά τη διάρκεια της μίτωσης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μια ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη διενεργήθηκε σε 789 γυναίκες με υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου και καρκίνο των σαλπίγγων, για τη σύγκριση του Aprealea (μικκυλιακή πακλιταξέλη) σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη με την πακλιταξέλη βάσει διαλύτη σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη. Οι ασθενείς

έλαβαν θεραπεία ανά τρεις εβδομάδες για έξι κύκλους, είτε με το Apealea σε δόση των 250 mg/m² χορηγούμενο μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 1 ώρας (N = 391) ή με πακλιταξέλη βάσει διαλύτη σε δόση των 175 mg/m² χορηγούμενη μέσω έγχυσης διάρκειας 3 ωρών (N = 391). Μετά την έγχυση πακλιταξέλης χορηγήθηκε καρβοπλατίνη ύστερα από διάστημα 30 λεπτών σε αμφοτέρω τα σκέλη της αγωγής.

Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν με βάση την υποτροπή (πρώτη ή δεύτερη) και τις τιμές CA125. Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν θεραπεία κατά την πρώτη ή δεύτερη υποτροπή ήταν τότε ίσα σε αμφοτέρω τις ομάδες (76% έλαβαν θεραπεία κατά την πρώτη υποτροπή και 24% κατά τη δεύτερη υποτροπή). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα νευροπάθεια βαθμού ≥ 2 ή παράγοντες σοβαρού ιατρικού κινδύνου που συνδέονται με οποιοδήποτε από τα μείζονα οργανικά συστήματα δεν επιλέχθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Η μέση ηλικία ήταν 56 ετών σε αμφοτέρω τις ομάδες θεραπείας (εύρος ηλικίας 26–81 ετών). Οι περισσότερες από τις ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν βαθμολογία κατά ECOG 0 ή 1 ($\geq 96\%$), σε παρόμοιες αναλογίες μεταξύ των σκελών θεραπείας. Μόνο μερικές ασθενείς είχαν βαθμολογία 2 κατά ECOG.

Στην κλινική μελέτη, το ποσοστό των ασθενών που έλαβε έξι κύκλους θεραπείας ήταν 81% για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με μικκυλιακή πακλιταξέλη και 87% για την ομάδα που έλαβε πακλιταξέλη βάσει διαλύτη. Ο αντίστοιχος μέσος αριθμός κύκλων (ελάχ./μέγ.) για τις δύο ομάδες ήταν 6 (1/12) και 6 (1/9), αντίστοιχα.

Οι ασθενείς έλαβαν προληπτική αγωγή πριν από την έγχυση πακλιταξέλης βάσει διαλύτη, μικκυλιακής πακλιταξέλης και καρβοπλατίνης, σύμφωνα με την συνοπτική παρουσίαση στον Πίνακα 3 κατωτέρω. Η χορήγηση προληπτικής αγωγής πριν από την έγχυση μικκυλιακής πακλιταξέλης δεν ήταν υποχρεωτική.

Πίνακας 3. Ποσοστά ασθενών που έλαβαν προληπτική αγωγή πριν από την έγχυση πακλιταξέλης ή καρβοπλατίνης ή συνολικά (πληθυσμός ασφάλειας)

Τύπος προληπτικής αγωγής	Apealea (N = 391)			Πακλιταξέλη (βάσει διαλύτη) (N = 391)		
	Συνολικά	Πακλιταξέλη	Καρβοπλατίνη	Συνολικά	Πακλιταξέλη	Καρβοπλατίνη
Κορτικοστεροειδή	43%	6%	39%	99%	97%	15%
Αντιισταμινικά	19%	4%	16%	85%	85%	9%
Ανταγωνιστές H ₂	5%	2%	2%	90%	90%	1%
Αντιεμετικά και φάρμακα κατά της ναυτίας	87%	8%	81%	92%	38%	63%

Στο πλαίσιο της μελέτης, το 35% των ασθενών στην ομάδα της μικκυλιακής πακλιταξέλης και το 30% των ασθενών στην ομάδα της πακλιταξέλης βάσει διαλύτη, αντίστοιχα, έλαβαν παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (GCSF) για τη θεραπεία της ουδετεροπενίας. Ο μέσος αριθμός κύκλων με αγωγή πακλιταξέλης/καρβοπλατίνης για ασθενείς που έλαβαν παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (GCSF) ήταν 6 και στις δύο ομάδες. Ο μέσος αριθμός κύκλων με χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (GCSF) ήταν 3 (1/6) και η μέση τιμή ήταν 3,1, για κάθε μία από τις δύο ομάδες.

Οι κύριοι δείκτες μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS). Η PFS ως το κύριο τελικό σημείο αξιολογήθηκε μέσω τυφλής εκτίμησης εικόνων αξονικής τομογραφίας σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (Κριτήρια Αξιολόγησης της Απόκρισης επί Συμπαγών Όγκων) 1.0.

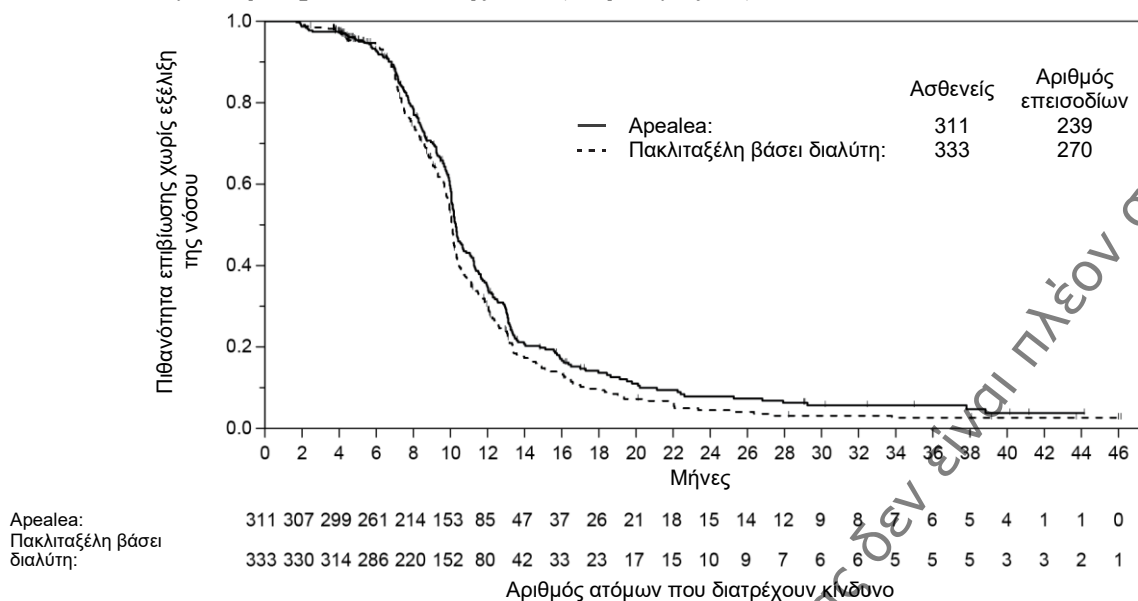
Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην PFS ή στην OS μεταξύ των δύο σκελών της θεραπείας. Μια ανάλυση μη κατωτερότητας διενεργήθηκε για την PFS στον πληθυσμό ανά πρωτόκολλο (PP) με προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας. Το κριτήριο μη κατωτερότητας επιτεύχθηκε για την PFS με το ανώτερο όριο του μονόπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης (ΔΕ) 97,5% για τη σχετιζόμενη αναλογία κινδύνου να είναι χαμηλότερο από 1,2. Το κριτήριο μη κατωτερότητας επιτεύχθηκε για την OS στον πληθυσμό PP με το ανώτερο όριο του μονόπλευρου ΔΕ 97,5% για τη σχετιζόμενη αναλογία κινδύνου να είναι χαμηλότερο από 1,185 (Πίνακας 4, Εικόνες 1 και 2). Στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) (n = 789), οι αναλογίες κινδύνου για την PFS και OS ήταν 0,85 (95% ΔΕ: 0,72, 1,00) και 1,02 (95% ΔΕ: 0,85, 1,22), αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, η μη κατωτερότητα καταδείχθηκε στον πληθυσμό ITT για την PFS, αλλά όχι για την OS. Κατά τη στιγμή της ανάλυσης των στοιχείων για την συνολική επιβίωση (OS), είχε καταλήξει το 56% των ασθενών της ομάδας που ακολουθούσε αγωγή με μικκυλιακή πακλιταξέλη έναντι του 60% των ασθενών της ομάδας που ακολουθούσε αγωγή με πακλιταξέλη βάσει διαλύτη (πληθυσμός ITT).

Πίνακας 4. Αναλύσεις μη κατωτερότητας στην PFS και OS σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου και καρκίνο των σαλπίγγων (πληθυσμός PP)^a

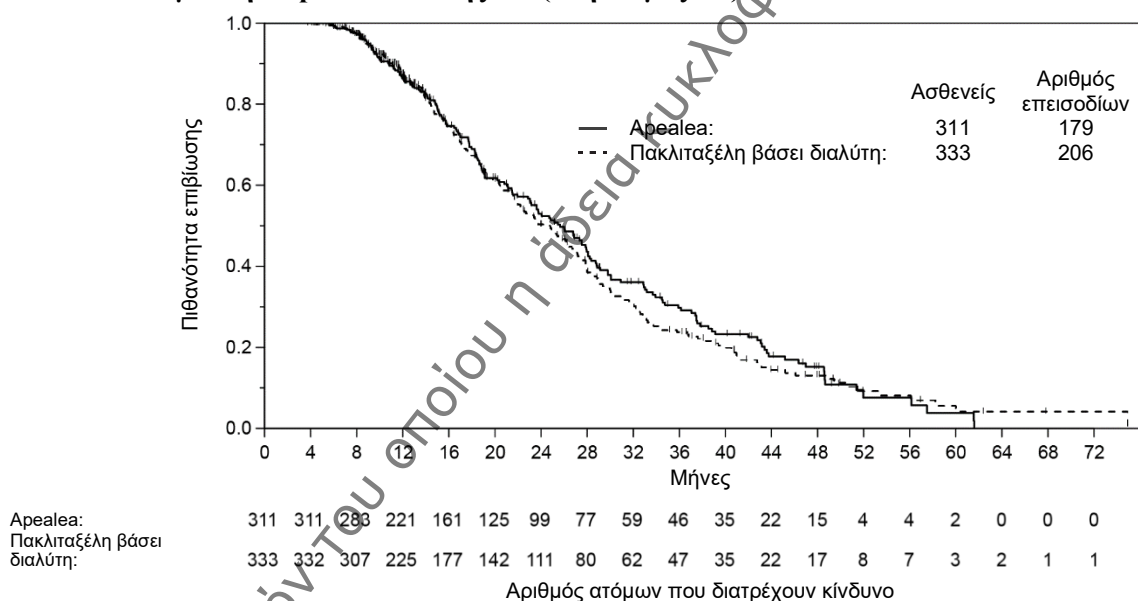
	Aprelea ανά τρεις εβδομάδες 250 mg/m ² + καρβοπλατίνη (N = 311)	Πακλιταξέλη (βάσει διαλύτη) ανά τρεις εβδομάδες 175 mg/m ² + καρβοπλατίνη (N = 333)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) (ανεξάρτητη ανασκόπηση)		
Θάνατος ή εξέλιξη, n (%)	239 (77%)	270 (81%)
Μέσος χρόνος έως τον θάνατο ή την εξέλιξη της νόσου [μήνες] (95% ΔΕ)	10,3 (10,1, 10,7)	10,1 (9,9, 10,2)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)	0,86 (0,72, 1,03)	
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αριθμός θανάτων, n (%)	179 (58%)	206 (62%)
Μέσος χρόνος έως τον θάνατο [μήνες] (95% ΔΕ)	25,7 (22,9, 28,1)	24,8 (21,7, 27,1)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)	0,95 (0,78, 1,16)	

^a Ο πρωτεύων πληθυσμός στην ανάλυση μη κατωτερότητας προκαθορίστηκε ως ο πληθυσμός PP

Εικόνα 1. Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (πληθυσμός PP)



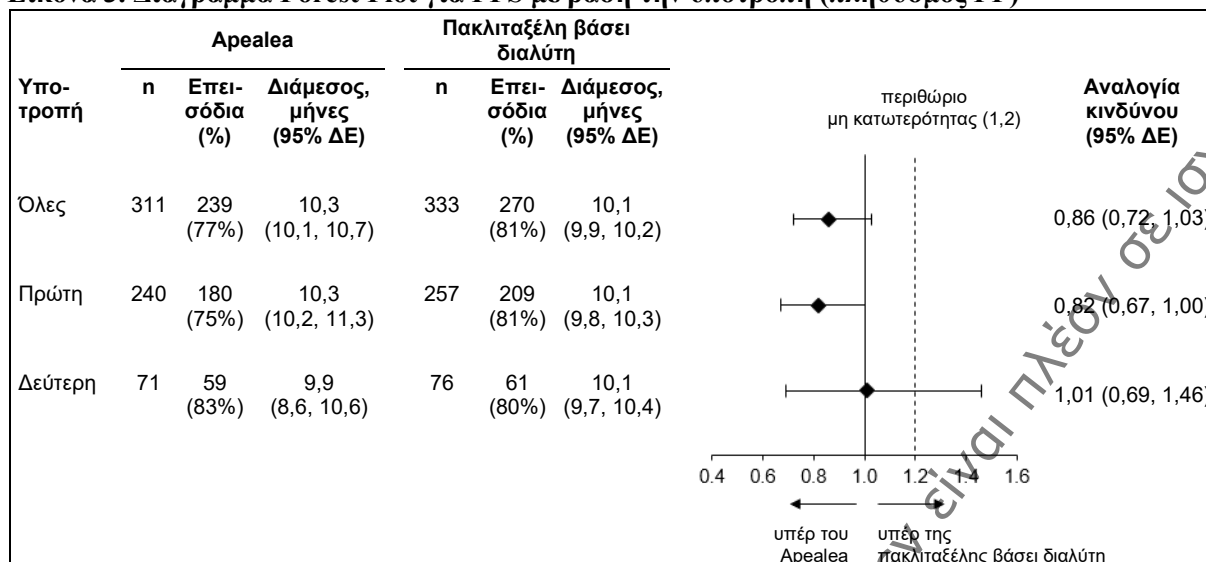
Εικόνα 2. Καμπύλη Kaplan Meier της OS (πληθυσμός PP)



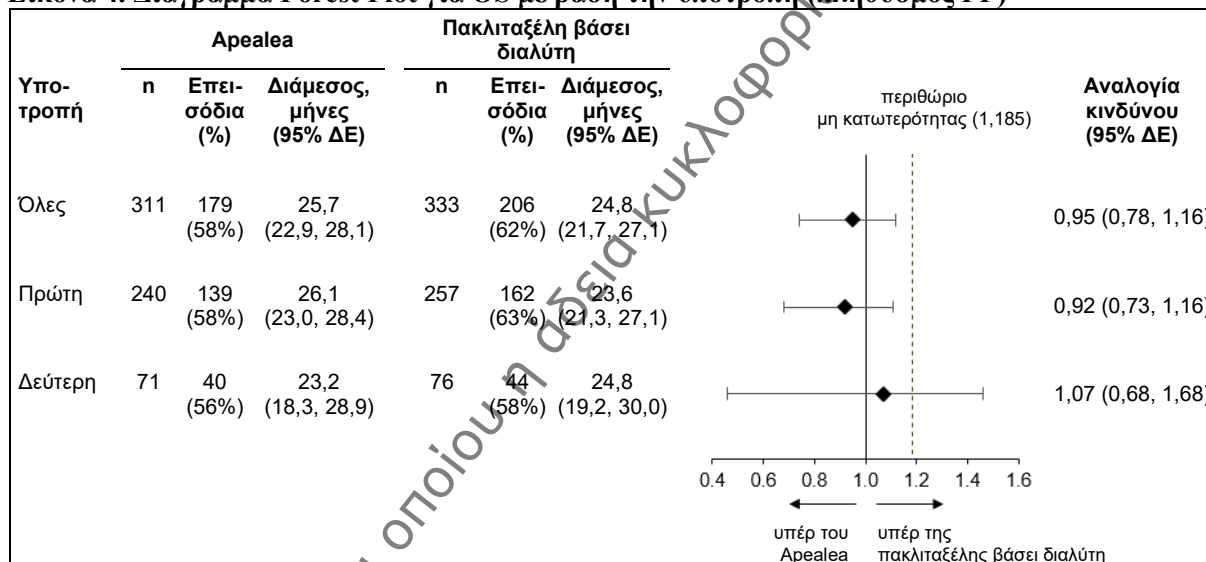
Post-hoc ανάλυση υποομάδων με βάση την υποτροπή

Πρόσθετες αναλύσεις υποομάδων πραγματοποιήθηκαν για να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα με βάση την υποτροπή (πρώτη και δεύτερη) στον πληθυσμό PP και ITT. Τα αποτελέσματα PFS και OS στον πληθυσμό PP συνοψίζονται στις Εικόνες 3 και 4.

Εικόνα 3. Διάγραμμα Forest Plot για PFS με βάση την υποτροπή (πληθυσμός PP)



Εικόνα 4. Διάγραμμα Forest Plot για OS με βάση την υποτροπή (πληθυσμός PP)



Στον πληθυσμό ITT, οι αναλογίες κινδύνου για PFS στις υποομάδες ασθενών με πρώτη υποτροπή και δεύτερη υποτροπή ήταν 0,80 (95% ΔΕ: 0,66, 0,97) και 1,04 (95% ΔΕ: 0,74, 1,47), αντίστοιχα. Οι αναλογίες κινδύνου για OS σε ασθενείς με πρώτη και δεύτερη υποτροπή ήταν 0,98 (95% ΔΕ: 0,79, 1,21) και 1,18 (95% ΔΕ: 0,79, 1,75), αντίστοιχα. Συνεπώς, τα αποτελέσματα στην υποομάδα ασθενών με πρώτη υποτροπή συνάδουν με τα αποτελέσματα στον συνολικό πληθυσμό και, επιπροσθέτως, υπήρξε μια ένδειξη οφέλους στην PFS για το Apealea.

Για τα δεδομένα ασφάλειας που συγκρίνουν τα αποτελέσματα της συνδυαστικής θεραπείας με το Apealea (μικκυλιακή πακλιταξέλη)/καρβοπλατίνη και με πακλιταξέλη βάσει διαλύτη/καρβοπλατίνη, βλ. παράγραφο 4.8.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Apealea σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του καρκινώματος των ωοθηκών (εξαιρουμένων του ραβδομυοσαρκώματος και όγκων των γεννητικών κυττάρων), του καρκινώματος του περιτοναίου (εξαιρουμένων των βλαστωμάτων και των σαρκωμάτων) και του καρκινώματος των σαλπίγγων (εξαιρουμένων του ραβδομυοσαρκώματος

και όγκων των γεννητικών κυττάρων) (για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση βλ. παράγραφο 4.8).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Όταν το Arealea (μικκυλιακή πακλιταξέλη) χορηγείται ενδοφλεβίως, η φαρμακοκινητική εικόνα του υποδεικνύει ότι το σκεύασμα εκλύει αμέσως την πακλιταξέλη στο αίμα. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πακλιταξέλης μελετήθηκαν σε 22 ασθενείς με συμπαγείς όγκους μετά από εγχύσεις Arealea διάρκειας 1 ώρας (δόσεις από 90 έως 275 mg/m²). Επιπροσθέτως, μια μελέτη με διασταυρούμενο σχεδιασμό σύγκρινε την ολική συγκέντρωση και τη συγκέντρωση της μη δεσμευμένης πακλιταξέλης στο πλάσμα μετά από έγχυση Arealea διάρκειας 1 ώρας σε δόση των 260 mg/m² με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις μετά από έγχυση ίδιας δόσης πακλιταξέλης δεσμευμένης σε αλβουμίνη διάρκειας 1 ώρας. Τα ολικά επίπεδα της πακλιταξέλης στο πλάσμα μετά την έγχυση ήταν παρόμοια για αμφότερα τα σκευάσματα. Τα επίπεδα της μη δεσμευμένης πακλιταξέλης στο πλάσμα, ήτοι η συγκέντρωση που αντιπροσωπεύει τη φαρμακολογικά δραστική πακλιταξέλη στο σώμα, αποδείχθηκαν βιοϊσοδύναμα (C_{max} και AUC) μετά τη χορήγηση πακλιταξέλης δεσμευμένης σε αλβουμίνη και πακλιταξέλης Arealea. Βάσει περιορισμένων δεδομένων, οι τιμές C_{max} και AUC φάνηκαν να αυξάνονται μετά από εγχύσεις Arealea διάρκειας 1 ώρας σε δόσεις που κυμαίνονταν από 150 έως 275 mg/m². Η γραμμικότητα της δόσης δεν ήταν δυνατόν να εξακριβωθεί διότι παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων.

Κατανομή

Η πακλιταξέλη κατανέμεται ισομερώς μεταξύ του πλάσματος και του αίματος όπως περιγράφεται σε δημοσιευμένα *in vitro* δεδομένα. Το μέσο μη δεσμευμένο κλάσμα πακλιταξέλης (fu) παρουσίασε διακυμάνσεις μεταξύ 5,2% και 4,3% με την πάροδο του χρόνου μετά την έγχυση του Arealea. Η διαπίστωση αυτή συνάδει με το μέσο fu μετά από έγχυση πακλιταξέλης δεσμευμένης σε αλβουμίνη, η οποία με την πάροδο του χρόνου παρουσίασε διακυμάνσεις μεταξύ 5,5% και 4,5%.

Έχει αναφερθεί η δέσμευση της πακλιταξέλης τόσο σε αλβουμίνη όσο και σε α1-οξική γλυκοπρωτεΐνη, όμως άλλες δεσμευτικές πρωτεΐνες όπως οι λιποπρωτεΐνες ενδέχεται να είναι σημαντικές. Δεν υπάρχουν αναφορές δραστικών ουσιών ικανών να εκτοπίσουν τη δεσμευμένη σε πρωτεΐνη πακλιταξέλη, ούτε η πακλιταξέλη είναι πιθανόν να εκτοπίσει άλλες δραστικές ουσίες δεδομένων των χαμηλών μοριακών συγκεντρώσεών της στο πλάσμα. Βάσει της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας, *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η παρουσία κιμετιδίνης, ρανιτιδίνης, δεξαμεθαζόνης ή διφαινυδραμίνης δεν επηρεάζει τη δέσμευση της πακλιταξέλης σε πρωτεΐνες. Η πακλιταξέλη έχει καταδειχθεί *in vitro* ότι αποτελεί υπόστρωμα για τις πρωτεΐνες μεταφοράς οργανικών ανιόντων OATP1B3 και OATP1A2.

Κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση του Arealea, η πακλιταξέλη εγκαταλείπει γρήγορα το διαμέρισμα του πλάσματος, με ημίσεια ζωή κατανομής περίπου 0,6 ώρες. Ως εκ τούτου, η φάση κατανομής ολοκληρώνεται ουσιαστικά 3 ώρες μετά το πέρας της έγχυσης. Η κατανομή στους ιστούς είναι εκτεταμένη, με όγκο κατανομής στη φάση τελικής αποβολής της τάξεως των 155 l/m² περίπου, που αντιστοιχεί σε περίπου 280 l για τη μέση ασθενή με επιφάνεια σώματος 1,8 m². Συνεπώς, μόλις περίπου το 1% της πακλιταξέλης στο σώμα εντοπίζεται στο πλάσμα κατά τη φάση της αποβολής.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η τελική ημιζωή της πακλιταξέλης μετά την έγχυση του Arealea παρουσίασε περίπου 5-πλάσια διαφορά μεταξύ των υποκειμένων, από 5 έως 23 ώρες. Ομοίως, η ολική κάθαρση πλάσματος παρουσίασε περίπου 5-πλάσιες διαφορές, από 8 έως 41 l/ώρα. Η υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων στην κάθαρση εικάζεται ότι οφείλεται στη μεταβλητότητα της δραστηριότητας των ηπατικών ενζύμων.

Ο βιομετασχηματισμός και η αποβολή της πακλιταξέλης έχουν αναφερθεί σε δημοσιευμένες μελέτες, όπου έχει καταδειχθεί ότι η πακλιταξέλη αποβάλλεται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού και χολικής απέκκρισης. Ο κύριος μεταβολίτης της πακλιταξέλης είναι η 6α-υδροξυπακλιταξέλη. Άλλοι

μεταβολίτες είναι η 3'-*p*-υδροξυπακλιταξέλη και η 6α,3'-*p*-διυδροξυπακλιταξέλη. Ο σχηματισμός αυτών των μεταβολιτών καταλύεται από τα CYP2C8 και CYP3A4. Δεν ανιχνεύθηκε κανένας φαρμακολογικός δραστικός μεταβολίτης. *In vitro* και *in vivo* μελέτες έχουν καταδείξει ότι η πακλιταξέλη αποτελεί υπόστρωμα του μεταφορέα Ρ-γλυκοπρωτεΐνη. Η κύρια οδός απέκκρισης των παράγωγων ουσιών της πακλιταξέλης στον άνθρωπο είναι τα κόπρανα, όπου η 6α-υδροξυπακλιταξέλη συνιστά τη βασική ουσία. Η νεφρική απέκκριση αντιστοιχεί σε μικρό ποσοστό της δόσης, κάτω του 15%.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές μελέτες για το Aprealea σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη με πακλιταξέλη δεσμευμένη σε αλβουμίνη κατέδειξε ότι οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 1 έως $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) παρουσιάζουν ταχύτητα αποβολής εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών. Αντιθέτως, ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ έως $\leq 3 \times \text{ULN}$) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 3 έως $\leq 5 \times \text{ULN}$) παρουσίασαν μείωση στην ταχύτητα αποβολής της πακλιταξέλης της τάξεως του 22% ή 26%, αντίστοιχα. Σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και ολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times \text{ULN}$ παρουσιάζουν αύξηση στη μέση τιμή AUC της πακλιταξέλης της τάξεως περίπου του 20%. Η ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει τη μέση $C_{\max}$ της πακλιταξέλης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τους ασθενείς με ολική χολερυθρίνη $> 5 \times \text{ULN}$.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές μελέτες για το Aprealea σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2 για συνιστώμενη δοσολογία). Δεδομένου ότι η νεφρική αποβολή αποτελεί δευτερεύουσα οδό αποβολής της πακλιταξέλης, δεν αναμένονται αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη με πακλιταξέλη δεσμευμένη σε αλβουμίνη κατέδειξε ότι ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως $< 90 \text{ ml/min}$) παρουσιάζουν ταχύτητα αποβολής παρόμοια με εκείνη των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{PSC} < 30 \text{ ml/min}$).

Επιδράσεις ηλικίας, φύλου, φυλής και επιφάνειας σώματος

Δεν έχει διενεργηθεί ανάλυση της επίδρασης της ηλικίας, του φύλου ή της επιφάνειας του σώματος στην αποβολή του Aprealea. Ωστόσο, έχει αναφερθεί μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 168 ασθενείς (86 άνδρες και 82 γυναίκες) που έλαβαν πακλιταξέλη βάσει διαλυτή. Κατά μέσο όρο, η ταχύτητα αποβολής της πακλιταξέλης ήταν κατά 20% υψηλότερη στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Σε ό,τι αφορά την ηλικία, το πληθυσμιακό μοντέλο έδειξε μείωση της ταχύτητας αποβολής της πακλιταξέλης κατά περίπου 5% ανά 10ετία αύξουσας ηλικίας σε σύγκριση με τη μέση ηλικία της μελέτης που ήταν τα 56 έτη. Η διαπίστωση αυτή αντιστοιχούσε σε μείωση της τάξεως του 14% σε ασθενή 86 ετών έναντι ασθενή ηλικίας 56 ετών. Επιπροσθέτως, έχει καταδειχθεί ότι η ταχύτητα αποβολής της πακλιταξέλης αυξάνεται με την αυξανόμενη επιφάνεια του σώματος. Το μοντέλο υπέδειξε ότι η αύξηση της επιφάνειας του σώματος κατά $0,2 \text{ m}^2$ θα σήμαινε αύξηση της ταχύτητας αποβολής κατά 9%. Υπάρχουν πολύ λίγες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με το κατά πόσον η αποβολή της πακλιταξέλης διαφέρει μεταξύ των φυλών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μεταλλαξιγένεση, καρκινογένεση, υπογονιμότητα

In vitro μελέτες με χρήση διαφορετικών κυτταρικών συστημάτων έδειξαν ότι η πακλιταξέλη είναι κλαστογόνο και επάγει χρωμοσωμικές ανωμαλίες, μικροπυρήνες και βλάβες στο DNA. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες διαπιστώθηκαν επίσης σε *in vivo* μελέτες σε ποντίκια και πιθήκους. Η πακλιταξέλη δεν παρουσίασε μεταλλαξιγόνο δράση στη δοκιμή Ames ή στη δοκιμασία μετάλλαξης των γονιδίων κυττάρων ωοθήκης κρικητού/φωσφοριβοσουλ-τρανσφεράση της υποξανθίνης-γουανίνης (CHO/HGPRT). Η καρκινογόνος δράση της πακλιταξέλης δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, βάσει του

μηχανισμού δράσης και της αποδεδειγμένης γονοτοξικότητας που παρουσιάζει η πακλιταξέλη είναι δυνητικά καρκινογόνος. Η πακλιταξέλη σε δόσεις μικρότερες από τη θεραπευτική δόση συσχετίστηκε με υπογονιμότητα και εμβρυϊκή τοξικότητα σε επίμυες. Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης έδειξαν μη αναστρέψιμη τοξική δράση στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

N-(*all-trans*-ρετινοϋλ)-νατρίουχο άλας μεθυλεστέρα L-κυστεϊκού οξέος
N-(13-*cis*-ρετινοϋλ)-νατρίουχο άλας μεθυλεστέρα L-κυστεϊκού οξέος
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο που δεν έχει ανοιχτεί

3 έτη.

Μετά την ανασύσταση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C σε γαλακτικό και οξικό διάλυμα Ringer και για 4 ώρες στους 2 °C έως 8 °C σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), όταν το προϊόν προστατεύεται από το φως. Από μικροβιολογικής απόψεως, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος και ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με πώμα ελαστικού βουτυλίου με επίχριση σιλικόνης, με ασφάλεια από αλουμίνιο και πλαστικό αυτοαποσπώμενο κάλυμμα, που περιέχει σκόνη ισοδύναμη με 60 mg πακλιταξέλης.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προφυλάξεις κατά τη χορήγηση

Η πακλιταξέλη είναι ένα αντινεοπλασιακό φαρμακευτικό προϊόν και, όπως ισχύει με άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις, ο χειρισμός του Arealea χρήζει προσοχής. Συνιστάται η χρήση γαντιών, προστατευτικών γυαλιών και προστατευτικού ρουχισμού. Εάν το διάλυμα έρθει σε επαφή με το

δέρμα, πλύνετε αμέσως το δέρμα προσεκτικά με σαπούνι και νερό. Εάν έρθει σε επαφή με τους βλεννογόνους, ξεπλύνετε με άφθονο νερό. Το Arealea πρέπει να παρασκευάζεται και να χορηγείται από προσωπικό κατάλληλα εκπαιδευμένο στον χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων. Το Arealea δεν πρέπει να χορηγείται από έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες. Το ανασυσταμένο προϊόν δεν πρέπει να αραιώνεται.

Ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Arealea διατίθεται ως αποστειρωμένη κόνις για ανασύσταση πριν από τη χρήση. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 1 mg/ml πακλιταξέλης παρασκευασμένης σε μορφή μικκυλιακών νανοσωματιδίων. Το ανασυσταμένο διάλυμα προς έγχυση είναι διαυγές, με πρασινωπό-κίτρινο χρώμα.

Προστατεύστε το προϊόν από το άμεσο ή/και έντονο φως καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας παρασκευής. Ο χειρισμός του (ανασυσταμένου) προϊόντος πρέπει να είναι σύντομος εάν το προϊόν δεν προστατεύεται από το φως.

Η ανασύσταση του Arealea πρέπει να γίνεται μόνο με ένα από τα ακόλουθα διαθέσιμα στο εμπόριο διαλύματα για ανασύσταση:

- διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) κατάλληλο προς έγχυση,
- γαλακτικό διάλυμα Ringer κατάλληλο προς έγχυση,
- οξικό διάλυμα Ringer κατάλληλο προς έγχυση.

Το pH του γαλακτικού ή οξικού διαλύματος Ringer πρέπει να εμπίπτει στο εύρος τιμών από 5,0 έως 7,5, οι δε αποδεκτές συγκεντρώσεις ιόντων ασβεστίου και μαγνησίου παρατίθενται ακολούθως (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Αποδεκτές συγκεντρώσεις ιόντων ασβεστίου και μαγνησίου σε γαλακτικά και οξικά διαλύματα Ringer κατάλληλα για ανασύστασή

Ιόν	Εύρος τιμών (mmol/l)
Ca ²⁺	1,0–3,5*
Mg ²⁺	0,0–2,5*

* Τα διαλύματα που περιέχουν Ca²⁺ και Mg²⁺ πρέπει να διαθέτουν συνολική (συνδυασμένη) συγκέντρωση Ca²⁺ και Mg²⁺ εντός του εύρους τιμών 1,0 και 3,5 mmol/l.

Το Arealea πρέπει να ανασυσταθεί χρησιμοποιώντας ένα από τα τρία κατάλληλα διαλύματα προς ανασύσταση και σύμφωνα με τα ακόλουθα βήματα:

- Βγάλτε τον επιθυμητό αριθμό φιαλιδίων από το ψυγείο. Η σκόνη πρέπει να έχει πρασινωπό-κίτρινο προς κίτρινο χρώμα. Σε περίπτωση αποχρωματισμού (πορτοκαλί χρώμα), απορρίψτε το φιαλίδιο. Για την επίτευξη θερμοκρασίας δωματίου, αφήστε τα φιαλίδια για περίπου 15 έως 20 λεπτά σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25 °C προστατευμένα από το φως.
- Λόγω αρνητικής πίεσης στο φιαλίδιο, η πίεση πρέπει να εξισορροπείται με βελόνα πριν και κατά τη διάρκεια της έγχυσης του διαλύματος προς ανασύσταση. Χρησιμοποιώντας μια στείρα συριγγα, κάντε ένεση 60 ml διαλύματος προς ανασύσταση ανά φιαλίδιο. Το διάλυμα πρέπει να ενίεται κατά τη διάρκεια περίπου ενός λεπτού προς το εσωτερικό τοίχωμα του διαλύματος και όχι απευθείας πάνω στη σκόνη, διότι θα προκληθεί αφρισμός.
- Στριφογυρίστε το φιαλίδιο σε όρθια θέση για περίπου 20 δευτερόλεπτα. Για να διατηρήσετε τον σχηματισμό αφρού στο ελάχιστο, μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Προστατεύστε από το φως και αφήστε το φιαλίδιο σε όρθια θέση για τρία έως πέντε λεπτά.
- Στριφογυρίστε το φιαλίδιο ξανά σε όρθια θέση για περίπου 20 δευτερόλεπτα, στη συνέχεια αναστρέψτε το απαλά πέντε φορές. Μην ανακινείτε.
- Συνεχίστε να στριφογυρίζετε το φιαλίδιο έως ότου διαλυθεί τελείως η σκόνη. Εναλλακτικά, το φιαλίδιο μπορεί να τοποθετηθεί σε αναδευτήρα και να περιστραφεί για έως 20 λεπτά,

- προστατευμένο από το φως (ρυθμός ανάδευσης στις 200–250 στροφές ανά λεπτό). Η εκτέλεση των βημάτων γ έως στ δεν πρέπει να διαρκεί περισσότερο από 30 λεπτά.
- ζ. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές, με πρασινωπό-κίτρινο χρώμα, χωρίς ορατά σωματίδια ή ιζήματα. Αν παρατηρηθούν σωματίδια, ιζήματα, αποχρωματισμός (πορτοκαλί χρώμα) ή ιριδισμός, το διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.
- η. Κάντε ένεση την απαιτούμενη ποσότητα του ανασυσταμένου Apealea σε κενό αποστειρωμένο ασκό αιθυλενίου-οξικού βινυλίου (EVA). Διασφαλίστε ότι το διάλυμα είναι διαυγές και τοποθετήστε έναν σάκκο προστασίας από το φως πάνω από τον ασκό έγχυσης EVA.

Έχει αποδειχθεί η συμβατότητα του σετ χορήγησης από PVC χωρίς DEHP (ήτοι πολυβινυλοχλωρίδιο χωρίς τον πλαστικοποιητή φθαλικό δις (2-αιθυλεξυλ) εστέρα). Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί η συμβατότητα των σετ χορήγησης που περιέχουν DEHP. Πρέπει να χρησιμοποιούνται σετ χορήγησης που περιέχουν φίλτρο υγρού 15 μm από πολυαμίδιο.

Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1292/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Νοεμβρίου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΝΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Σουηδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και τυχόν μεταγενέστερων επικαιροποιήσεων που έχουν δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και σε όλες τις μεταγενέστερες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποιοδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arealea 60 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
πακλιταξέλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 60 mg πακλιταξέλης.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 1 mg πακλιταξέλης (μικκυλιακή).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: *N*-(*all-trans*-ρετινοΐλ)-νατριούχο άλας μεθυλεστέρα L-κυστεϊκού οξέος,
N-(13-*cis*-ρετινοΐλ)-νατριούχο άλας μεθυλεστέρα L-κυστεϊκού οξέος, υδροξείδιο του νατρίου. Βλ. το
φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: χειρισμός με προσοχή.

Το Arealea δεν πρέπει να αντικαθίσταται με άλλα σκευάσματα πακλιταξέλης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Μετά την ανασύσταση: άμεση χρήση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Φιαλίδιο μίας χρήσης

Απορρίπτετε σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1292/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arealea 60 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
πακλιταξέλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 60 mg πακλιταξέλης.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 1 mg πακλιταξέλης (μικκυλιακή).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: *N*-(*all-trans*-ρετινοΐλ)-νατριούχο άλας μεθυλεστέρα L-κυστεϊκού οξέος, *N*-(13-*cis*-ρετινοΐλ)-νατριούχο άλας μεθυλεστέρα L-κυστεϊκού οξέος, υδροξείδιο του νατρίου. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΔΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Το Arealea δεν πρέπει να αντικαθίσταται με άλλα σκευάσματα πακλιταξέλης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Inceptua AB
Bromma, Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1292/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Aprealea 60 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση πακλιταξέλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Aprealea και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Aprealea
3. Πώς χορηγείται το Aprealea
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Aprealea
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Aprealea και ποια είναι η χρήση του

Το Aprealea είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν για τον καρκίνο που περιέχει τη δραστική ουσία πακλιταξέλη, η οποία ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται ταξάνες. Η πακλιταξέλη επηρεάζει ή αναστέλλει την ανάπτυξη ταχέως διαιρούμενων κυττάρων, όπως είναι τα καρκινικά κύτταρα.

Το Aprealea χρησιμοποιείται για τη **θεραπεία** των παρακάτω **καρκίνων** σε ενήλικες, σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται καρβοπλατίνη:

- επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών – ένας καρκίνος της ωοθήκης, του οργάνου που παράγει τα ωοκύτταρα της γυναίκας
- πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου – ένας καρκίνος των κυττάρων που σχηματίζουν την εσωτερική επένδυση του χώρου μεταξύ του τοιχώματος της κοιλιάς και των εσωτερικών οργάνων
- καρκίνος των σαλπίγγων (ο σύνδεσμος μεταξύ των ωοθηκών και της μήτρας)

Χρησιμοποιείται όταν άλλες θεραπείες δεν έχουν αποδειχτεί αποτελεσματικές.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Aprealea

Μην χρησιμοποιήσετε το Aprealea

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πακλιταξέλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- κατά τη γαλουχία
- αν πριν από την έναρξη της θεραπείας ο αριθμός των λευκοκυττάρων που ονομάζονται ουδετερόφιλα είναι χαμηλότερος από $1,5 \times 10^9/l$

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, αν δεν είστε σίγουροι κατά πόσο κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας **προτού σας χορηγηθεί το Aprealea** εάν:

- έχετε μειωμένη ηπατική, νεφρική ή καρδιακή λειτουργία
Το Aprealea δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία.
- είχατε παρουσιάσει στο παρελθόν ναυτία, έμετο και διάρροια κατά τη διάρκεια θεραπείας για τον καρκίνο

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, αν **κατά τη διάρκεια της θεραπείας** εμφανίσετε:

- πυρετό, πόνο, ρίγη, αδυναμία ή άλλες ενδείξεις λοίμωξης
- σοβαρή ναυτία, έμετο, διάρροια
- σοβαρές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης
- αλλεργική αντίδραση
- μούδιασμα, κνησμό, μυρμηκίαση, ευαισθησία στην αφή ή μυϊκή αδυναμία

Ενδέχεται να χρειαστεί να πάρετε άλλα φάρμακα αν αναπτύξετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να καθυστερήσει τη συνέχιση της θεραπείας με το Aprealea ή να μειώσει τη δόση.

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με την τριχόπτωση και τι μπορείτε να κάνετε για να την αποφύγετε.

Θα παρακολουθείστε στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- συστηματικές αιματολογικές εξετάσεις για να διασφαλιστεί ότι είναι ασφαλές για εσάς να συνεχίσετε τη θεραπεία
- συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης κατά τη διάρκεια της έγχυσης, όπως:
 - κοκκίνισμα και οίδημα στο σημείο της έγχυσης
 - χαμηλή αρτηριακή πίεση
 - αναπνευστικές δυσκολίες
 - πρήξιμο του προσώπου

Παιδιά και έφηβοι

Το Aprealea δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Aprealea

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας **προτού σας χορηγηθεί το Aprealea** εάν χρησιμοποιείτε:

- κετοконаζόλη ή άλλα φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων
- ερυθρομυκίνη, ριφαμικίνη: φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- φθοροετίνη: φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- γεμφιβροζίλη: φάρμακο για τη μείωση των λιπιδίων στο αίμα
- κλοπιδογρέλη: φάρμακο για τη μείωση των πιθανοτήτων σχηματισμού θρόμβων αίματος
- σιμετιδίνη: φάρμακο για τη μείωση των οξέων του στομάχου
- εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβιρη: φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV
- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη: φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας και ορισμένων παθήσεων που προκαλούν πόνο
- σισπλατίνη: φάρμακο για τη θεραπεία του καρκίνου

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν από τη θεραπεία εάν είστε έγκυος, πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Το Arealea **δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης**, διότι η πακλιταξέλη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες. Οι ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Arealea, και για έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Διακόψτε τον θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας, διότι η πακλιταξέλη περνά στο μητρικό γάλα και μπορεί να βλάψει το παιδί.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Arealea ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση ή ζάλη που μπορεί να μειώσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Εάν αισθάνεστε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Arealea περιέχει νάτριο

Μετά την ανασύσταση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως περίπου 1,6 g νατρίου (συστατικό μαγειρικού αλατιού) ανά δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 80% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

3. Πώς χορηγείται το Arealea

Το Arealea χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο με ενδοφλέβια αργή στάλαξη (έγχυση). Αυτή η διαδικασία θα διαρκέσει περίπου μία ώρα. Η δόση βασίζεται στην επιφάνεια του σώματός σας (όπως υπολογίζεται βάσει του ύψους και του βάρους σας) και στα αποτελέσματα των αιματολογικών σας εξετάσεων. Η συνήθης δόση είναι 250 mg/m² επιφάνεια του σώματος χορηγούμενη ανά τρεις εβδομάδες για έως έξι θεραπείες.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Πολύ συχνές** (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
 - νευρολογική διαταραχή στα χέρια και στα πόδια που προκαλεί μυρμήγκιασμα, μούδιασμα ή καυστικό πόνο, τα οποία ενδέχεται να εμμένουν για πέρα από 6 μήνες μετά τη διακοπή της πακλιταξέλης.
- **Συχνές** (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα):
 - πυρετός
 - μυϊκή αδυναμία, κράμπες ή σπασμοί
 - αλλεργικές αντιδράσεις, όπως δυσκολίες στην αναπνοή, λιποθυμία, πρήξιμο στο πρόσωπο, κνησμός, αίσθημα θερμότητας, ρίγη, ιδίως κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται, όχι συχνά, να προκαλέσουν σοβαρή αλλεργική καταπληξία.

Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους:

Πολύ συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα):

- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα
- απώλεια όρεξης
- διάρροια, ναυτία, έμετος
- τριχόπτωση
- πόνος ή δυσφορία στις αρθρώσεις ή στους μύες
- αδυναμία, κόπωση
- αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης όπως πόνος, φλεγμονή, αποχρωματισμός, ερυθρότητα, οίδημα, μυρμηκίαση, εξάνθημα, αιμορραγία

Συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε **έως 1 στα 10** άτομα):

- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται λευκοκύτταρα και κοκκιοκύτταρα
- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων ή ερυθρών αιμοσφαιρίων
- μειωμένη αφή και αισθητικότητα
- μη φυσιολογική αίσθηση όπως μυρμηκίαση, καύσος, μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα στο δέρμα ή στο εσωτερικό του στόματος
- ζάλη ή αίσθημα περιδίνησης
- διαταραχές γεύσης
- κεφαλαλγία
- ταχυπαλμία
- πόνος ή δυσφορία στο στήθος
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, εξάψεις, φλεβική φλεγμονή, φλεβικός πόνος, αυξημένη αιματική ροή σε ορισμένα σημεία του σώματος
- δυσκολίες στην αναπνοή, ρινική συμφόρηση
- κοιλιακός πόνος, δυσκοιλιότητα, αέρια
- ξηροστομία, φλεγμονή του εσωτερικού τοιχώματος του στόματος
- ερυθρότητα του δέρματος, εξάνθημα, κνησμός, κνιδωτικό εξάνθημα
- πόνος, για παράδειγμα στα χέρια, στα πόδια, στον μαστό ή στο σημείο του όγκου
- πόνος στη ράχη, πόνος στα οστά
- οίδημα στους αστραγάλους, στα πόδια, στο πρόσωπο ή στα δάχτυλα των χεριών

Όχι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε **έως και 1 στα 100** άτομα):

- δηλητηρίαση του αίματος
- πύον σε ιστούς του σώματος
- φλεγμονή στους πνεύμονες, γρίπη, φλεγμονή στις αμυγδαλές
- απλός έρπης (ιογενής λοίμωξη), ιογενείς λοιμώξεις των αναπνευστικών οδών
- ουρολοίμωξη, φλεγμονή της ουροδόχου κύστης
- δερματικές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων λοιμώξεων στο σημείο της έγχυσης
- διαταραχή στους μηχανισμούς πήξης του αίματος στο σώμα
- έλλειψη λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων
- χαμηλά επίπεδα καλίου, μαγνησίου ή νατρίου στο αίμα
- εκτεταμένη απώλεια υγρών (αφυδάτωση)
- αλλεργικές αντιδράσεις σε άλλα φάρμακα, όπως στην πενικιλίνη
- κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος
- επιληπτική κρίση που διαρκεί περισσότερο από πέντε λεπτά ή περισσότερες από μία κρίσεις μέσα σε πέντε λεπτά
- κόμα, αίσθημα έντονης υπνηλίας ή/και έντονη απουσία ανταπόκρισης
- χαμηλός μυϊκός τόνος, παράλυση του προσώπου
- τοξικότητα στο νευρικό σύστημα
- νοητική διαταραχή (δυσκολία στη σκέψη ή στην επεξεργασία των σκέψεων, δυσκολία στη μνήμη)
- εγκεφαλική βλάβη, μη φυσιολογική συσσώρευση υγρού στο εσωτερικό του εγκεφάλου
- εγκεφαλικό επεισόδιο

- θαμπή όραση, δυσφορία ή ερεθισμός του οφθαλμού, υγρά μάτια
- κώφωση, διαταραχή του έσω ωτός, βούισμα στα αυτιά
- διαταραχές των αιμοφόρων αγγείων, όπως:
 - σχηματισμός θρόμβων αίματος
 - φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
 - συγκέντρωση υγρού στους ιστούς λόγω αποφραγμένου λεμφικού αγγείου
 - εξάψεις
 - αιμορραγία
- καρδιακή ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια
- μελανό χρώμα στα χείλη ή στο δέρμα
- διαταραχή του καρδιακού ρυθμού που προκαλεί ακανόνιστη ταχεία δραστηριότητα στους άνω θαλάμους της καρδιάς
- αίσθημα παλμών, αργός καρδιακός ρυθμός
- ανεπάρκεια της κυκλοφορίας του αίματος
- υψηλή αρτηριακή πίεση, μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, ωχρότητα
- πνευμονική ανεπάρκεια, στένωση των αναπνευστικών οδών
- σοβαρή έλλειψη οξυγόνου που οφείλεται σε μη φυσιολογική αναπνοή
- δυσκολία παραγωγής φωνητικών ήχων
- ρινική αιμορραγία, αλλεργική φλεγμονή στο εσωτερικό της μύτης, καταρροή
- βήχας
- πόνος ή δυσφορία στο στόμα και στον φάρυγγα, διαταραχή του φάρυγγα, αιμορραγία των ούλων
- φλεγμονή του εσωτερικού τοιχώματος του στομάχου, κοιλιακή δυσφορία ή τυμπανισμός, πόνος στην κάτω κοιλία
- δυσπεψία, διαταραχή της λειτουργίας του εντέρου, πολύ σκληρά κόπρανα, αίμα στα κόπρανα
- φλεγμονή ή διαταραχή στη λειτουργία του ήπατος, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- επώδυνο σοβαρό οίδημα σε βαθύτερες στιβάδες του δέρματος, κυρίως στο πρόσωπο
- αποχρωματισμός του δέρματος, διαταραχή χρώσης
- δερματική φλεγμονή με φλύκταινες
- αυξημένη εφίδρωση, κρύος ιδρώτας
- ξηροδερμία, διαταραχή των νυχιών
- αιμορραγία σε άρθρωση
- αίσθημα βάρους στα πόδια
- πολυοργανική ανεπάρκεια που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο
- οίδημα των ιστών προκαλούμενο από υπερβολική ποσότητα υγρών
- κήλη
- αίσθημα θερμότητας
- χαμηλή θερμοκρασία σώματος
- κοιλιακή αιμορραγία
- μη φυσιολογικά υψηλά επίπεδα ενώσεων αζώτου στο αίμα

Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- ερυθρότητα και οίδημα στις παλάμες των χεριών ή τα πέλματα των ποδιών που μπορεί να προκαλέσει ξεφλούδισμα του δέρματος

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Arealea

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την ένδειξη «EXP» (ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φιαλίδιο που δεν έχει ανοιχτεί, Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μόλις ανοιχτεί, το Arealea συνιστάται να χρησιμοποιείται αμέσως.

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Arealea

- Η δραστική ουσία είναι η πακλιταξέλη. Ένα φιαλίδιο περιέχει 60 mg πακλιταξέλης. Μετά την παρασκευή, κάθε χιλιοστόλιτρο διαλύματος περιέχει 1 mg πακλιταξέλης (μικκυλιακή).
 - Τα άλλα συστατικά είναι:
 - N-(all-trans-ρετινοΐλ)-νατριούχο άλας μεθυλεστέρα L-κυστεϊκού οξέος
 - N-(13-cis-ρετινοΐλ)-νατριούχο άλας μεθυλεστέρα L-κυστεϊκού οξέος
 - υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
- Βλ. παράγραφο 2 « Το Arealea περιέχει νάτριο ».

Εμφάνιση του Arealea και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Arealea διατίθεται σε μορφή κόνεως με πρασινωπό-κίτρινο έως κίτρινο χρώμα σε γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα και ασφάλεια από αλουμίνιο.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο με κόνι που ισοδυναμεί σε 60 mg πακλιταξέλης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Σουηδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Δεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγείας:

Προφυλάξεις κατά τη χορήγηση

Η πακλιταξέλη είναι ένα αντινεοπλασιακό φαρμακευτικό προϊόν και, όπως ισχύει με άλλες δυνητικά τοξικές ενώσεις, ο χειρισμός του Arealea χρήζει προσοχής. Συνιστάται η χρήση γαντιών, προστατευτικών γυαλιών και προστατευτικού ρουχισμού. Εάν το διάλυμα έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως το δέρμα προσεκτικά με σαπούνι και νερό. Εάν έρθει σε επαφή με τους βλεννογόνους, ξεπλύνετε με άφθονο νερό. Το Arealea πρέπει να παρασκευάζεται και να χορηγείται από προσωπικό κατάλληλα εκπαιδευμένο στον χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων. Το Arealea δεν πρέπει να χορηγείται από έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες. Το ανασυσταμένο προϊόν δεν πρέπει να αραιώνεται.

Ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Arealea διατίθεται ως αποστειρωμένη κόνις για ανασύσταση πριν από τη χρήση. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 1 mg/ml πακλιταξέλης παρασκευασμένης σε μορφή μικκυλιακών νανοσωματιδίων. Το ανασυσταμένο διάλυμα προς έγχυση είναι διαυγές, με πρασινωπό-κίτρινο χρώμα.

Προστατεύστε το προϊόν από το άμεσο ή/και έντονο φως καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας παρασκευής. Ο χειρισμός του (ανασυσταμένου) προϊόντος πρέπει να είναι σύντομος εάν το προϊόν δεν προστατεύεται από το φως.

Η ανασύσταση του Arealea πρέπει να γίνεται μόνο με ένα από τα ακόλουθα διαθέσιμα στο εμπόριο διαλύματα για ανασύσταση:

- διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) κατάλληλο προς έγχυση,
- γαλακτικό διάλυμα Ringer κατάλληλο προς έγχυση,
- οξικό διάλυμα Ringer κατάλληλο προς έγχυση.

Το pH του γαλακτικού ή οξικού διαλύματος Ringer πρέπει να εμπίπτει στο εύρος τιμών από 5,0 έως 7,5, οι δε αποδεκτές συγκεντρώσεις ιόντων ασβεστίου και μαγνησίου παρατίθενται ακολούθως (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Αποδεκτές συγκεντρώσεις ιόντων ασβεστίου και μαγνησίου σε γαλακτικά και οξικά διαλύματα Ringer κατάλληλα για ανασύσταση

Ιόν	Εύρος τιμών (mmol/l)
Ca ²⁺	1,0–3,5*
Mg ²⁺	0,0–2,5*

* Τα διαλύματα που περιέχουν Ca²⁺ και Mg²⁺ πρέπει να διαθέτουν συνολική (συνδυασμένη) συγκέντρωση Ca²⁺ και Mg²⁺ εντός του εύρους τιμών 1,0 και 3,5 mmol/l.

Το Arealea πρέπει να ανασυσταθεί χρησιμοποιώντας ένα από τα τρία κατάλληλα διαλύματα προς ανασύσταση και σύμφωνα με τα ακόλουθα βήματα:

1. Βγάλτε τον επιθυμητό αριθμό φιαλιδίων από το ψυγείο. Η σκόνη πρέπει να έχει πρασινωπό-κίτρινο προς κίτρινο χρώμα. Σε περίπτωση αποχρωματισμού (πορτοκαλί χρώμα), απορρίψτε το φιαλίδιο. Για την επίτευξη θερμοκρασίας δωματίου, αφήστε τα φιαλίδια για περίπου 15 έως 20 λεπτά σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25 °C προστατευμένα από το φως.
2. Λόγω αρνητικής πίεσης στο φιαλίδιο, η πίεση πρέπει να εξισορροπείται με βελόνα πριν και κατά τη διάρκεια της έγχυσης του διαλύματος προς ανασύσταση. Χρησιμοποιώντας μια στείρα σύριγγα, κάντε ένεση 60 ml διαλύματος προς ανασύσταση ανά φιαλίδιο. Το διάλυμα πρέπει να ενίεται κατά τη διάρκεια περίπου ενός λεπτού προς το εσωτερικό τοίχωμα του διαλύματος και όχι απευθείας πάνω στη σκόνη, διότι θα προκληθεί αφρισμός.
3. Στριφογυρίστε το φιαλίδιο σε όρθια θέση για περίπου 20 δευτερόλεπτα. Για να διατηρήσετε τον σχηματισμό αφρού στο ελάχιστο, μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
4. Προστατεύστε από το φως και αφήστε το φιαλίδιο σε όρθια θέση για τρία έως πέντε λεπτά.

5. Στριφογυρίστε το φιαλίδιο ξανά σε όρθια θέση για περίπου 20 δευτερόλεπτα, στη συνέχεια αναστρέψτε το απαλά πέντε φορές. Μην ανακινείτε.
6. Συνεχίστε να στριφογυρίζετε το φιαλίδιο έως ότου διαλυθεί τελείως η σκόνη. Εναλλακτικά, το φιαλίδιο μπορεί να τοποθετηθεί σε αναδευτήρα και να περιστραφεί για έως 20 λεπτά, προστατευμένο από το φως (ρυθμός ανάδευσης στις 200–250 στροφές ανά λεπτό). Η εκτέλεση των βημάτων 3 έως 6 δεν πρέπει να διαρκεί περισσότερο από 30 λεπτά.
7. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές, με πρασινωπό-κίτρινο χρώμα, χωρίς ορατά σωματίδια ή ιζήματα. Αν παρατηρηθούν σωματίδια, ιζήματα, αποχρωματισμός (πορτοκαλί χρώμα) ή ιριδισμός, το διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.
8. Κάντε ένεση την απαιτούμενη ποσότητα του ανασυσταμένου Apealea σε κενό αποστειρωμένο ασκό αιθυλενίου-οξικού βινυλίου (EVA). Διασφαλίστε ότι το διάλυμα είναι διαυγές και τοποθετήστε έναν σάκκο προστασίας από το φως πάνω από τον ασκό έγχυσης EVA.

Διάρκεια ζωής μετά την ανασύσταση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχτεί ότι είναι 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C σε γαλακτικό και οξικό διάλυμα Ringer και για 4 ώρες στους 2 °C έως 8 °C σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), εφόσον το προϊόν προστατεύεται από το φως. Από μικροβιολογικής απόψεως, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος και ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Ενδοφλέβια χορήγηση

Έχει αποδειχθεί η συμβατότητα του σετ χορήγησης από PVC χωρίς DEHP (ήτοι πολυβινυλοχλωρίδιο χωρίς τον πλαστικοποιητή φθαλικό δις (2-αιθυλεξυλ) εστέρα). Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί η συμβατότητα των σετ χορήγησης που περιέχουν DEHP. Πρέπει να χρησιμοποιούνται σετ χορήγησης που περιέχουν φίλτρο υγρού 15 μm από πολυαμίδιο. Είναι σημαντικό να ξεπλένετε το σετ έγχυσης και τον καθετήρα/σωληνίσκο, πριν και μετά τη χορήγηση, χρησιμοποιώντας το διάλυμα προς ανασύσταση προκειμένου να αποφεύγεται η ακούσια χορήγηση στους παρακείμενους ιστούς και να διασφαλίζεται η χορήγηση της πλήρους δόσης.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.