

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apealea 60 mg polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 60 mg de paclitaxel.

Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 1 mg de paclitaxel (micelar).

Excipientes con efecto conocido

Un vial contiene 3,77 mg (0,164 mmol) de sodio. Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene de forma aproximada un máximo de 3,60 mg (0,157 mmol) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo de color amarillo verdoso a amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Apealea en combinación con carboplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con primera recaída de cáncer epitelial de ovario sensible a platinos, cáncer peritoneal primario y cáncer de trompas de Falopio (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Apealea solo se debe administrar bajo la supervisión de un oncólogo cualificado, en unidades especializadas en la administración de fármacos citotóxicos. No se debe intercambiar con otras formulaciones de paclitaxel.

Posología

La dosis recomendada de Apealea es de 250 mg/m² de superficie corporal administrada en perfusión intravenosa durante una hora seguida de carboplatino cada tres semanas durante seis ciclos. La dosis recomendada de carboplatino es AUC = 5-6 mg/ml×min.

Ajustes y retrasos de dosis durante el tratamiento

Si el paciente experimenta neutropenia (recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$), neutropenia febril o trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) durante el tratamiento, se debe retrasar el siguiente ciclo de tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos se recupere hasta un valor $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas se recupere hasta un valor $\geq 100 \times 10^9/l$. Para Apealea, se debe considerar una reducción inicial de dosis de 50 mg/m² y una reducción adicional de 25 mg/m² para los ciclos posteriores (ver tabla 1).

En caso de neutropenia febril o recuento bajo de plaquetas ($< 75 \times 10^9/l$), la dosis de carboplatino se debe reducir en 1 unidad de AUC en los ciclos de tratamiento tras la recuperación. Para un uso adecuado de carboplatino, se recomienda al prescriptor que consulte también la ficha técnica del carboplatino.

Se deben considerar reducciones y/o retrasos de la dosis en caso de cualquier reacción adversa clínicamente significativa según se indica en la tabla 1.

Tabla 1. Retraso del tratamiento y reducciones del nivel de dosis por reacciones adversas al medicamento

Observación ^a	Retraso del ciclo siguiente de Apealea/carboplatino	Dosis de Apealea en ciclos posteriores (mg/m ²) ^b
<i>Toxicidad hematológica^b</i>		
recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ o recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ o neutropenia febril	Posponer el tratamiento hasta la recuperación	Dosis habitual: 250 <u>Posibles reducciones de dosis:</u> Primera reducción del nivel de dosis: 200 Segunda reducción del nivel de dosis: 175
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
neuropatía sensitiva periférica de grado ≥ 2 o neuropatía motora de grado ≥ 2	Posponer el tratamiento hasta la recuperación a un grado < 2	<u>Reducción de dosis:</u> Primera reducción del nivel de dosis: 200 <u>Posible reducción de dosis:</u> Segunda reducción del nivel de dosis: 175
<i>Todas las demás reacciones adversas</i>		
Cualquier reacción adversa de grado 4	Interrumpir el tratamiento	
Cualquier reacción adversa de grado 3, excepto náuseas, vómitos y diarrea	Posponer el tratamiento hasta que los síntomas se resuelvan a un grado ≤ 1	<u>Posibles reducciones de dosis:</u> Primera reducción del nivel de dosis: 200 Segunda reducción del nivel de dosis: 175

^a El grado de la reacción adversa se define conforme a los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés).

^b La dosis de carboplatino se debe reducir en 1 unidad de AUC para los ciclos de tratamiento después de la aparición de neutropenia febril o de un recuento bajo de plaquetas ($< 75 \times 10^9/l$).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total entre > 1 y $\leq 1,5$ veces el límite superior normal [LSN] y aspartato-aminotransferasa [AST] ≤ 10 veces el LSN) pueden ser tratados con las mismas dosis que los pacientes que presentan una función hepática normal.

En pacientes con insuficiencia de moderada a grave (bilirrubina total entre $> 1,5$ y ≤ 5 veces el LSN y $AST \leq 10$ veces el LSN), se recomienda una reducción de dosis del 20 %. La dosis reducida se puede aumentar a la dosis indicada para los pacientes con una función hepática normal si el paciente tolera el tratamiento durante al menos dos ciclos (ver las secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con niveles de bilirrubina total > 5 veces el LSN o de $AST > 10$ veces el LSN, los datos son insuficientes para poder establecer recomendaciones posológicas (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (índice de filtración glomerular [IFG] 89-60 ml/min o IFG 59-30 ml/min, respectivamente) pueden ser tratados con Apealea sin modificación de dosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave (IFG < 30 ml/min) no deben recibir tratamiento con paclitaxel (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se recomiendan reducciones adicionales de dosis, aparte de las aplicables a todos los pacientes, en los pacientes de 65 años de edad o más.

De las 391 pacientes con cáncer de ovario del estudio aleatorizado que recibieron Apealea en combinación con carboplatino, el 13 % tenía entre 65 y 74 años de edad. En este número limitado de pacientes se observaron anorexia, cansancio, mialgia, artralgia, neuropatía sensitiva periférica y diarrea con mayor frecuencia que en las pacientes menores de 65 años. Se dispone de datos limitados sobre el uso en pacientes de 75 años de edad o más (2 % de las pacientes del estudio).

Pacientes no caucásicos

Hay pocos datos de Apealea en pacientes no caucásicos y los datos actuales son insuficientes para recomendar ajustes adicionales de dosis (ver sección 4.4). Si se observa neuropatía, se deben seguir las recomendaciones de reducción de las dosis indicadas en la tabla 1.

Población pediátrica

El uso de paclitaxel en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer epitelial de ovario, cáncer peritoneal primario y cáncer de trompas de Falopio no es apropiado. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Apealea en niños y adolescentes de 0 a 17 años de edad.

Forma de administración

Apealea es para uso intravenoso.

Tras la reconstitución del polvo, la solución para perfusión es una solución transparente de color amarillo verdoso. La solución se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante una hora (120-140 gotas/min), aproximadamente. Se deben utilizar equipos de administración que contengan un filtro de poliamida para líquidos de 15 μ m. Es importante lavar el equipo de perfusión y el catéter/la cánula antes y después de la administración utilizando la solución para reconstitución con objeto de evitar la administración accidental en el tejido circundante y de garantizar la administración de la dosis completa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

Período de lactancia (ver sección 4.6).

Recuento inicial de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hematología

El paclitaxel causa mielosupresión (principalmente neutropenia). La neutropenia es una reacción adversa dosis-dependiente y dosis-limitante. Por consiguiente, durante el tratamiento con Apealea se debe realizar de manera frecuente un hemograma completo. En el estudio fundamental, alrededor de un tercio de los pacientes recibió factor estimulador de las colonias de granulocitos (GCSF, por sus siglas en inglés) para tratar la neutropenia, y los médicos deben considerar caso por caso si el paciente se podría beneficiar del GCSF. Los pacientes no deben recibir ciclos subsiguientes hasta que el recuento de neutrófilos se recupere hasta un valor $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas se recupere hasta un valor $\geq 100 \times 10^9/l$. Se debe informar a los pacientes que presenten un bajo recuento de neutrófilos del aumento del riesgo de infecciones. El riesgo de mielosupresión aumenta debido al uso combinado con carboplatino. Se deben seguir las recomendaciones posológicas para Apealea y para el carboplatino en caso de mielosupresión (ver sección 4.2).

Neuropatía

La neuropatía sensitiva periférica y la neuropatía periférica son reacciones adversas muy frecuentes. En caso de neuropatía sensitiva o motora de grado ≥ 2 según los CTCAE, se debe posponer el tratamiento hasta su resolución a un grado < 2 , seguido de una reducción de la dosis en todos los ciclos posteriores (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Apealea en pacientes con insuficiencia hepática, pero estos podrían presentar un riesgo mayor de reacciones adversas, en particular mielosupresión. Por lo tanto, la administración en pacientes con insuficiencia hepática, definida como un nivel de bilirrubina total entre > 1 y ≤ 5 veces el LSN y un nivel de AST ≤ 10 veces el LSN (ver sección 4.2), se debe realizar con precaución y se debe vigilar estrechamente a estos pacientes en relación con el aumento de la insuficiencia hepática y la mielosupresión. Los pacientes que presenten un nivel de bilirrubina total > 5 veces el LSN o un nivel de AST > 10 veces el LSN no deben recibir tratamiento con paclitaxel.

Síntomas gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales son muy frecuentes. Si los pacientes experimentan náuseas, vómitos y diarrea tras la administración de Apealea, pueden ser tratados con antieméticos y/o antidiarreicos. Se puede considerar la posibilidad de la premedicación en pacientes que hayan experimentado previamente síntomas gastrointestinales durante el tratamiento con medicamentos citotóxicos.

Reacciones asociadas con la perfusión

Las reacciones locales en el lugar de perfusión son muy frecuentes durante las perfusiones de Apealea. Las reacciones en el lugar de perfusión observadas son dolor, flebitis, cambio de color, enrojecimiento, edema y erupción. Estas reacciones son más frecuentes con la primera perfusión y pueden mejorar reduciendo la velocidad de perfusión. Se recomienda considerar el uso de un catéter venoso central en los pacientes que experimenten dolor intenso u otras reacciones a la perfusión de Apealea. Se debe tener cuidado de evitar la administración accidental en el tejido circundante durante la administración intravenosa. Si aparece algún signo de extravasación de la inyección, se deben tomar medidas inmediatas: interrumpir la perfusión, aspirar el líquido del catéter/cánula antes de retirar la aguja, irrigar la zona afectada con solución salina estéril o con solución de Ringer lactato o acetato estéril y vigilar de forma detenida la zona. Para evitar la administración accidental en el tejido circundante y garantizar la administración intravenosa de la dosis completa, se debe lavar el equipo de perfusión y el catéter/cánula antes y después de la administración.

Hipersensibilidad

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con Apealea son de leves a moderadas y se producen principalmente en forma de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo y de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, pero se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluido shock anafiláctico. Los síntomas leves, tales como rubor o reacciones cutáneas, no requieren la interrupción del tratamiento. Los casos moderados pueden requerir premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y/o antagonistas H_2 para los siguientes ciclos de tratamiento. Las reacciones graves, tales como hipotensión que requiere tratamiento, disnea que requiere broncodilatadores, angioedema o urticaria generalizada, requieren la suspensión inmediata del paclitaxel y el inicio de un tratamiento sintomático. Los pacientes que experimenten reacciones graves no deben volver a recibir paclitaxel. Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento, en especial a aquellos que hayan sufrido previamente reacciones de hipersensibilidad con cualquier formulación de taxanos.

No se ha podido establecer durante el desarrollo clínico la incidencia, la intensidad y el tiempo hasta la aparición reales de las reacciones de hipersensibilidad debidas a Apealea a causa del tratamiento combinado con carboplatino. No se pueden descartar reacciones tardías relacionadas con el paclitaxel ocurridas durante o después de la perfusión de carboplatino.

Alopecia

La alopecia es una reacción adversa muy frecuente y aparece al principio del tratamiento. Puede tener una repercusión notable en la imagen de sí mismos y en la calidad de vida de los pacientes, y se debe informar a estos sobre la probabilidad de que se produzca esta reacción adversa y sobre las medidas disponibles para mitigarla, como el uso de gorros para el frío. En estudios con Apealea, el 45 % de los pacientes notificó alopecia durante el tratamiento.

Cardiotoxicidad

Se ha observado insuficiencia cardíaca en algunos pacientes tratados con Apealea. En algunos casos, los pacientes habían estado expuestos previamente a medicamentos cardiotoxicos tales como doxorubicina o tenían antecedentes cardíacos subyacentes. Los médicos deben vigilar de manera atenta a estos pacientes para detectar la posible aparición de episodios cardíacos.

Pacientes de 65 años o más

No se observaron diferencias notables en la tolerabilidad global entre el grupo de 65-74 años y los pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados sobre el uso en pacientes ≥ 75 años. En vista de esto, y de la posibilidad de fragilidad y enfermedades concomitantes, se debe vigilar de manera atenta a los pacientes de edad avanzada.

Raza

Existen datos limitados sobre el uso de Apealea en pacientes no caucásicos. Sin embargo, los estudios realizados en pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamientos que contenían paclitaxel indican un posible aumento del riesgo de neuropatía en pacientes no caucásicos (ver sección 4.2).

Excipientes

Una vez reconstituido, este medicamento contiene de manera aproximada un máximo de 1,6 g de sodio por dosis (0,9 g/m² de superficie corporal; 3,6 mg/ml) equivalente al 80 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios para evaluar las interacciones farmacológicas entre Apealea y otros medicamentos.

El metabolismo de paclitaxel está catalizado, en parte, por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450 (ver sección 5.2). Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre paclitaxel junto con medicamentos que inhiben las isoenzimas CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., ketoconazol y otros antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir) porque la toxicidad del paclitaxel puede aumentar debido a una mayor exposición al paclitaxel. No se recomienda la administración concomitante de paclitaxel con medicamentos que inducen las isoenzimas CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz y nevirapina) porque la eficacia se puede ver comprometida debido a una menor exposición al paclitaxel.

Apealea contiene una mezcla de dos derivados del ácido retinoico como excipientes. Estudios *in vitro* con microsomas humanos han demostrado que estos derivados tienen actividad inhibitoria sobre las isoenzimas CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y, en menor medida, CYP2D6. En ausencia de estudios *in vivo* que evalúen la inhibición de las isoenzimas CYP2B6 y CYP2C9, el uso concomitante de Apealea y sustancias metabolizadas principalmente por estas enzimas CYP se debe realizar con precaución.

Apealea está indicado en combinación con carboplatino (ver sección 4.1). Se debe administrar primero Apealea y después el carboplatino. Según los datos bibliográficos, no se prevén interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre paclitaxel y carboplatino.

Se ha observado una interacción farmacocinética clínicamente significativa entre paclitaxel y cisplatino. Cuando paclitaxel se administra antes que cisplatino, el perfil de seguridad de paclitaxel con disolvente coincide con el descrito para su uso en monoterapia. Cuando se administró paclitaxel con disolvente después del cisplatino, los pacientes mostraron una mielosupresión más profunda y una reducción aproximada del 20 % del aclaramiento de paclitaxel. Cabe esperar un efecto similar de Apealea (paclitaxel micelar). Los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino pueden tener un riesgo mayor de insuficiencia renal comparado con el cisplatino en monoterapia en cánceres ginecológicos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y en los seis meses siguientes.

Embarazo

Hay datos muy limitados sobre el uso de paclitaxel en mujeres embarazadas. Se sospecha que el paclitaxel causa anomalías congénitas graves cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se debe utilizar paclitaxel durante el embarazo a no ser que la situación clínica requiera este tratamiento.

Lactancia

El paclitaxel se excreta en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves en los niños lactantes, Apealea está contraindicado durante la lactancia. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales tratados con paclitaxel han mostrado una disminución de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Apealea sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Apealea puede causar reacciones adversas tales como cansancio (muy frecuente) y mareo (frecuente) que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten cansancio o mareo.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas clínicamente significativas más frecuentes asociadas al uso de Apealea han sido neutropenia, trastornos gastrointestinales, neuropatía periférica, artralgia/mialgia y reacciones en el lugar de perfusión. Aproximadamente, el 86 % de los pacientes sufrió reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas indicadas en la tabla 2 se define mediante la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden descendente de gravedad.

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas asociadas a la administración de Apealea en combinación con carboplatino observadas en un estudio clínico (N = 391) y las reacciones adversas de la experiencia poscomercialización. Las últimas se pueden atribuir a paclitaxel independientemente de la pauta de tratamiento.

Tabla 2. Lista de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Término preferente
Infecciones e infestaciones	<i>Poco frecuentes:</i>	Sepsis, absceso, neumonía, gripe, infección vírica del tracto respiratorio, herpes simple, celulitis en la zona de perfusión, amigdalitis, infección del tracto urinario, infección cutánea, cistitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor metastásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy frecuentes:</i>	Neutropenia ^a
	<i>Frecuentes:</i>	Neutropenia febril ^a , leucopenia ^a , trombocitopenia ^a , granulocitopenia, anemia ^a
	<i>Poco frecuentes:</i>	Coagulación intravascular diseminada ^a , pancitopenia, hematotoxicidad, coagulopatía

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Término preferente
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Frecuentes:</i>	Hipersensibilidad
	<i>Poco frecuentes:</i>	Shock anafiláctico, hipersensibilidad a fármaco
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Muy frecuentes:</i>	Anorexia
	<i>Poco frecuentes:</i>	Hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, deshidratación, apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes:</i>	Depresión, insomnio, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes:</i>	Neuropatía sensitiva periférica ^{a,b} , neuropatía periférica ^{a,b}
	<i>Frecuentes:</i>	Hipoestesia, mareo, parestesia, neuropatía motora periférica, disgeusia, cefalea
	<i>Poco frecuentes:</i>	Estado epiléptico, coma, accidente cerebrovascular, neuropatía sensitivomotora periférica, letargo, hipotonía, neurotoxicidad, polineuropatía, polineuropatía en enfermedades malignas, sensación de ardor, somnolencia, trastorno cognitivo, parálisis facial, encefalopatía, hidrocefalia
Trastornos oculares	<i>Poco frecuentes:</i>	Visión borrosa, irritación ocular, molestia ocular, lagrimeo aumentado
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Poco frecuentes:</i>	Vértigo, sordera, trastorno del oído interno, acúfenos
Trastornos cardíacos	<i>Frecuentes:</i>	Angina de pecho, taquicardia
	<i>Poco frecuentes:</i>	Parada cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, cianosis, fibrilación auricular, taquicardia sinusal, palpitaciones, bradicardia sinusal
Trastornos vasculares	<i>Frecuentes:</i>	Hipotensión, rubor, flebitis, dolor vascular, hiperemia
	<i>Poco frecuentes:</i>	Colapso circulatorio, trombosis venosa, vasculitis, trombosis, hipertensión, trombosis venosa profunda, linfedema, flebitis superficial, tromboflebitis, fluctuación de la presión arterial, hemorragia, angiopatía, sofocos, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i>	Disnea, congestión nasal
	<i>Poco frecuentes:</i>	Insuficiencia respiratoria, epistaxis, tos, rinorrea, dolor orofaríngeo, trastorno faríngeo, asfixia, broncoespasmo, disfonía, rinitis alérgica, tos alérgica, molestias orofaríngeas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Término preferente
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes:</i>	Diarrea ^a , náuseas ^a , vómitos ^a
	<i>Frecuentes:</i>	Dolor abdominal, estreñimiento, dolor en la zona superior del abdomen, meteorismo, boca seca, estomatitis
	<i>Poco frecuentes:</i>	Distensión abdominal, gastritis, molestias abdominales, dolor en la zona inferior del abdomen, dispepsia, fecaloma, trastorno funcional intestinal, hemorragia gingival, hematoquecia, parestesia oral
Trastornos hepatobiliares	<i>Poco frecuentes:</i>	Hepatitis, trastorno hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Muy frecuentes:</i>	Alopecia ^a
	<i>Frecuentes:</i>	Eritema, erupción, prurito, urticaria
	<i>Poco frecuentes:</i>	Angioedema, erupción generalizada, decoloración de la piel, hiperhidrosis, erupción papular, dermatitis ampollosa, hinchazón de la cara, trastorno de la pigmentación, piel seca, sudor frío, livedo reticularis, trastorno ungueal, prurito alérgico, trastorno de la piel
	<i>Frecuencia no conocida:</i>	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar ^c
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Muy frecuentes:</i>	Artralgia ^a , mialgia ^a
	<i>Frecuentes:</i>	Dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético, debilidad muscular, dolor en una extremidad
	<i>Poco frecuentes:</i>	Hemartrosis, molestias musculoesqueléticas, sensación de pesadez
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes:</i>	azoemia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Poco frecuentes:</i>	Hemorragia vaginal, dolor pélvico, dolor de mama
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes:</i>	Astenia ^a , fatiga ^a , reacción en el lugar de perfusión ^{a,d}
	<i>Frecuentes:</i>	Edema periférico, dolor, fiebre, molestias torácicas, hipertermia, edema facial
	<i>Poco frecuentes:</i>	Muerte, insuficiencia multiorgánica, edema, dolor en el lugar de administración, hemorragia en el lugar del catéter, edema en el lugar del catéter, hinchazón local, edema generalizado, hernia, dolor torácico, enfermedad de tipo gripal, edema localizado, hipotermia, escalofríos, sensación de calor
Exploraciones complementarias	<i>Poco frecuentes:</i>	Alanina aminotransferasa elevada

^a Ver Descripción de determinadas reacciones adversas.

^b Puede persistir durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento con paclitaxel.^c

^c Tal como se indica en la vigilancia poscomercialización de paclitaxel.

^d Incluye los siguientes términos preferentes: dolor en el lugar de perfusión, flebitis en el lugar de perfusión, reacción en el lugar de perfusión, cambio de color en el lugar de perfusión, eritema en el lugar de perfusión, extravasación en el lugar de perfusión, inflamación en el lugar de perfusión, edema en el lugar de perfusión, parestesia en el lugar de perfusión, irritación en el lugar de perfusión y erupción en el lugar de perfusión.

Descripción de determinadas reacciones adversas

En el estudio clínico fundamental, las pacientes fueron tratadas con Apealea (paclitaxel micelar) a una dosis de 250 mg/m² en combinación con carboplatino o con paclitaxel con disolvente una dosis de 175 mg/m² en combinación con carboplatino (N = 391 en cada grupo). En general, las tasas de reacciones adversas graves fueron mayores con paclitaxel micelar (41 %) que con paclitaxel con disolvente (27 %). En ambos grupos, la mayoría de las reacciones adversas graves fueron por toxicidad hematológica. No hubo diferencias en la puntuación del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, por sus siglas en inglés) entre los dos grupos del estudio en ningún momento durante o después del tratamiento (principalmente, puntuación de 0 o 1).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Casi todas las pacientes tratadas con Apealea presentaron neutropenia de algún grado; el 79 % de las pacientes presentó neutropenia de grado 3 o 4. Se produjo neutropenia como reacción adversa grave en el 29 % de las pacientes y neutropenia febril en el 3 % de las pacientes. La neutropenia se resolvió a valores $\geq 1,5 \times 10^9/l$ antes del siguiente ciclo de tratamiento. Casi todas las pacientes experimentaron anemia, disminución del recuento de plaquetas y disminución del recuento de leucocitos de cualquier grado durante el periodo de tratamiento (98 %, 93 % y 98 %, respectivamente). Se produjo anemia como reacción adversa grave en el 5 % de las pacientes, trombocitopenia en el 3 % de las pacientes y leucopenia en el 6 % de las pacientes.

En comparación con las pacientes tratadas con paclitaxel con disolvente, un número mayor de pacientes del grupo tratado con paclitaxel micelar sufrió reacciones adversas hematológicas de grados 3 y 4. Se produjo neutropenia en el 79 % y el 66 %, leucopenia en el 53 % y el 34 %, trombocitopenia en el 18 % y el 10 % y anemia en el 24 % y el 14 % de las pacientes de los grupos de tratamiento a las que se administró o paclitaxel micelar o paclitaxel con disolvente, respectivamente.

Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o a insuficiencia multiorgánica.

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en el estudio fueron náuseas (38 %), vómitos (22 %) y diarrea (15 %).

Trastornos del sistema nervioso

Se notificaron neuropatías periféricas (incluidos los términos preferentes neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica, polineuropatía y polineuropatía en enfermedades malignas) en el 29 % de las pacientes, en su mayoría (98 %) leves o moderadas (grado ≤ 2 según los CTCAE). El tiempo medio hasta el inicio fue de 53 días tras la primera dosis. La neuropatía sensitiva periférica fue la reacción más frecuente y se notificó en el 16 % de las pacientes. Se notificaron otras reacciones asociadas en el 10 % de las pacientes, en su mayoría (98 %) leves o moderadas (grado ≤ 2 según los CTCAE). Las más frecuentes fueron parestesia e hipoestesia. Durante el estudio fundamental, el 46 % de las neuropatías periféricas y la mayoría (78 %) de las reacciones asociadas se resolvieron. No se ha estudiado la dependencia de la dosis de la frecuencia y la intensidad de la neurotoxicidad para Apealea, pero se ha observado con otras formulaciones de paclitaxel en otras indicaciones. Además, se ha demostrado que las neuropatías periféricas pueden persistir durante más de 6 meses tras la interrupción de paclitaxel.

Reacciones de hipersensibilidad

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con Apealea fueron de leves a moderadas (ver sección 4.4). La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con paclitaxel fue similar en ambos grupos (al 5% de los pacientes se le administró paclitaxel micelar y al 7% de los pacientes se le administró paclitaxel con disolvente), mientras que se observó una mayor frecuencia de reacciones de hipersensibilidad basada en carboplatino en el grupo de los que recibieron paclitaxel micelar (12% vs 7%). Debido al tratamiento combinado, es posible determinar si esta observación se debe a Apealea o a otros factores, y no se pueden descartar reacciones tardías relacionadas con el paclitaxel.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se observó alopecia en el 45 % de las pacientes, con un inicio repentino. Se prevé una alopecia pronunciada ≥ 50 % en la mayoría de los pacientes que presenten alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se produjeron artralgias en el 19 % de las pacientes y mialgias en el 10 %.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La astenia y el cansancio fueron muy frecuentes y afectaron al 23 % y al 11 % de las pacientes, respectivamente. Las reacciones en el lugar de perfusión, tales como dolor, flebitis y eritema, fueron observadas en el 12 % de las pacientes (ver sección 4.4).

Hubo más casos de dolor en el lugar de perfusión en el grupo tratado con paclitaxel micelar que en el tratado con paclitaxel con disolvente (8 % y 1 %, respectivamente).

Experiencia adicional de estudios clínicos

Apealea se ha administrado en monoterapia a un total de 132 pacientes en dosis de entre 90 mg/m² en una pauta de tres semanas y dosis semanales de 250 mg/m² para diversas indicaciones. Según los datos combinados de los estudios de monoterapia, las reacciones adversas muy frecuentes y las reacciones adversas de interés especial fueron las siguientes: neutropenia (45 %), cansancio (37 %), leucopenia (33 %), alopecia (30 %), náuseas (27 %), reacción en el lugar de perfusión^a (23 %), neuropatía sensitiva periférica (20 %), diarrea (17 %), astenia (15 %), fiebre (12 %), estreñimiento (12 %), artralgia (12 %), parestesia (11 %), dolor (11 %), vómitos (9 %), mialgia (9 %), neuropatía motora periférica (5 %), neuropatía (5 %), neuropatía periférica (5 %), trombocitopenia (4 %), neutropenia febril (2 %), sepsis (2 %), taquicardia (2 %), flebitis (2 %) y trombosis (2 %).

^a Incluye los siguientes términos preferentes: flebitis en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de perfusión, reacción en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección, eritema en el lugar de perfusión, extravasación en el lugar de inyección, reacción en el lugar de perfusión, edema en la zona de inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de paclitaxel. En caso de sobredosis, debe vigilarse estrechamente al paciente. El tratamiento se dirigirá a las principales toxicidades previstas, es decir, náuseas, vómitos, diarrea, mielosupresión, neuropatía sensitiva periférica y neuropatía periférica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, taxanos, código ATC: L01CD01

Mecanismo de acción

El paclitaxel es un fármaco inhibidor de los microtúbulos que favorece el ensamblaje de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización. La estabilización inhibe la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos, que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Además, paclitaxel induce la formación de haces de microtúbulos durante el ciclo celular e induce la formación de ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizó un estudio sin enmascaramiento, aleatorizado y multicéntrico de 789 mujeres con cáncer epitelial de ovario recidivante, cáncer peritoneal primario y cáncer de trompas de Falopio para comparar Apealea (paclitaxel micelar) en combinación con carboplatino con paclitaxel con disolvente en combinación con carboplatino. Las pacientes recibieron tratamiento cada tres semanas durante seis ciclos con Apealea en dosis de 250 mg/m² administrado en perfusión intravenosa durante 1 hora (N = 391) o con paclitaxel con disolvente en dosis de 175 mg/m² administrado en perfusión durante 3 horas (N = 391). La perfusión de paclitaxel fue seguida de carboplatino al cabo de un intervalo de 30 minutos en ambos grupos de tratamiento.

Las pacientes se estratificaron en función de la recidiva (primera o segunda) y de los valores de CA125. Las proporciones de pacientes tratadas en la primera o la segunda recidiva fueron, por tanto, iguales en ambos grupos de tratamiento (el 76 % fue tratado en la primera recidiva y el 24 %, en la segunda recidiva). No se permitió participar en el estudio a pacientes con neuropatía preexistente de grado ≥ 2 o con factores de riesgo médicos graves relacionados con cualquiera de los principales órganos, aparatos o sistemas. La media de edad era de 56 años en ambos grupos de tratamiento (intervalo, 26-81). La mayoría de las pacientes incluidas en el estudio tenía un estado funcional del ECOG de 0 o 1 (≥ 96 %), en proporciones similares entre los grupos de tratamiento. Solo unas pocas pacientes tenían un estado funcional del ECOG de 2.

En el estudio clínico, la proporción de pacientes que recibieron seis ciclos de tratamiento fue del 81 % en el grupo tratado con paclitaxel micelar y del 87 % en el grupo tratado con paclitaxel con disolvente. La mediana correspondiente del número de ciclos (mínimo;máximo) en los dos grupos fue de 6 (1;12) y 6 (1;9), respectivamente.

Los pacientes a los que se aplicó medicación previa a la perfusión de paclitaxel con disolvente, paclitaxel micelar y carboplatino se resumen en la Tabla 3 que aparece a continuación. No se prescribió medicación previa antes de la perfusión de paclitaxel micelar.

Tabla 3. Proporciones de pacientes que recibieron premedicación antes de la perfusión de paclitaxel o de carboplatino o en total (población de seguridad)

Tipo de premedicación	Apealea (N = 391)			Paclitaxel (con disolvente) (N = 391)		
	Total	Paclitaxel	Carboplatino	Total	Paclitaxel	Carboplatino
Corticosteroides	43 %	6 %	39 %	99 %	97 %	15 %
Antihistamínicos	19 %	4 %	16 %	85 %	85 %	9 %
Antagonistas H ₂	5 %	2 %	2 %	90 %	90 %	1 %
Antieméticos y fármacos para las náuseas	87 %	8 %	81 %	92 %	88 %	63 %

En el estudio, el 35 % de las pacientes del grupo del paclitaxel micelar y el 30 % de las pacientes del grupo del paclitaxel con disolvente, respectivamente, recibieron GCSF para tratar la neutropenia. El promedio de ciclos con tratamiento de paclitaxel/carboplatino para pacientes a los que se administró GCSF fue de 6 en ambos grupos. El promedio de ciclos con administración de GCSF fue de 3 (1;6) y el valor medio fue de 3.1, cada uno en ambos grupos.

Las variables principales de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). La valoración de la SLP como variable primaria se llevó a cabo mediante una evaluación con enmascaramiento de las imágenes de tomografía computerizada utilizando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés), versión 1.0.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP ni en la SG entre los dos grupos de tratamiento. Se realizó un análisis de no inferioridad para SLP en la población por protocolo (PP) con el margen de no inferioridad pre-especificado. El criterio de no inferioridad para la SLP se cumplió, siendo el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 97,5 % unilateral para el cociente de riesgos instantáneos asociado inferior a 1,2. El criterio de no inferioridad para la SG en la población PP se cumplió, siendo el límite superior del IC del 97,5 % unilateral para el cociente de riesgos instantáneos asociado inferior a 1,185 (tabla 4; figuras 1 y 2). En la población por intención de tratar (ITT) (n = 789), el cociente de riesgos para la SLP y la SG fueron de 0,85 (IC del 95 %: 0,72-1,00) y 1,02 (IC del 95 %: 0,85-1,22), respectivamente. En consecuencia, se estableció la no inferioridad en la población ITT para la SLP, pero no para la SG. En el momento del análisis de los datos de SG, se había producido la muerte en el 56 % de las pacientes en el grupo tratado con paclitaxel micelar comparado con el 60 % en el grupo tratado con paclitaxel con disolvente (población ITT).

Tabla 4. Análisis de no inferioridad de la SLP y la SG en un ensayo aleatorizado en pacientes con recidiva de cáncer epitelial de ovario, cáncer peritoneal primario y cáncer de trompas de Falopio (población PP)^a

	Apealea cada 3 semanas 250 mg/m² + carboplatino (N = 311)	Paclitaxel con disolvente cada 3 semanas 175 mg/m² + carboplatino (N = 333)
<i>Supervivencia libre de progresión (revisión independiente)</i>		
Muerte o progresión, n (%)	239 (77 %)	270 (81 %)
Mediana del tiempo hasta la muerte o hasta la progresión de la enfermedad [meses] (IC del 95 %)	10,3 (10,1-10,7)	10,1 (9,9-10,2)
Cociente de riesgos (IC del 95 %)	0.86 (0.72-1.03)	
<i>Supervivencia global:</i>		
Número de muertes, n (%)	179 (58 %)	206 (62 %)
Mediana del tiempo hasta la muerte [meses] (IC del 95 %)	25,7 (22,9-28,1)	24,8 (21,7-27,1)
Cociente de riesgos (IC del 95 %)	0,95 (0,78-1,16)	

^a La población primaria del análisis de no inferioridad se predefinió como la población PP

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la SLP (población PP)

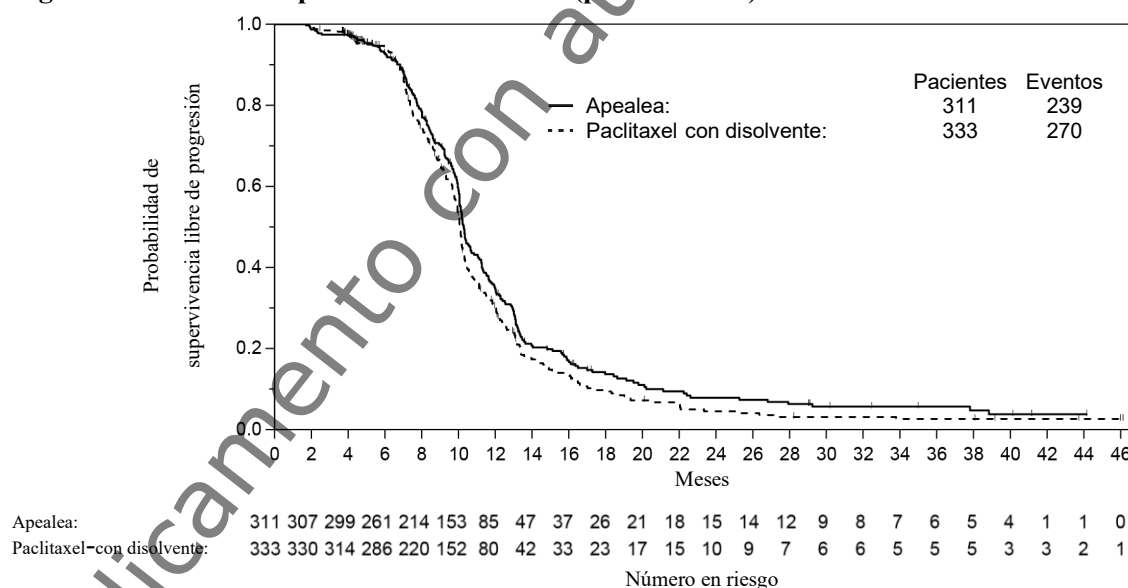
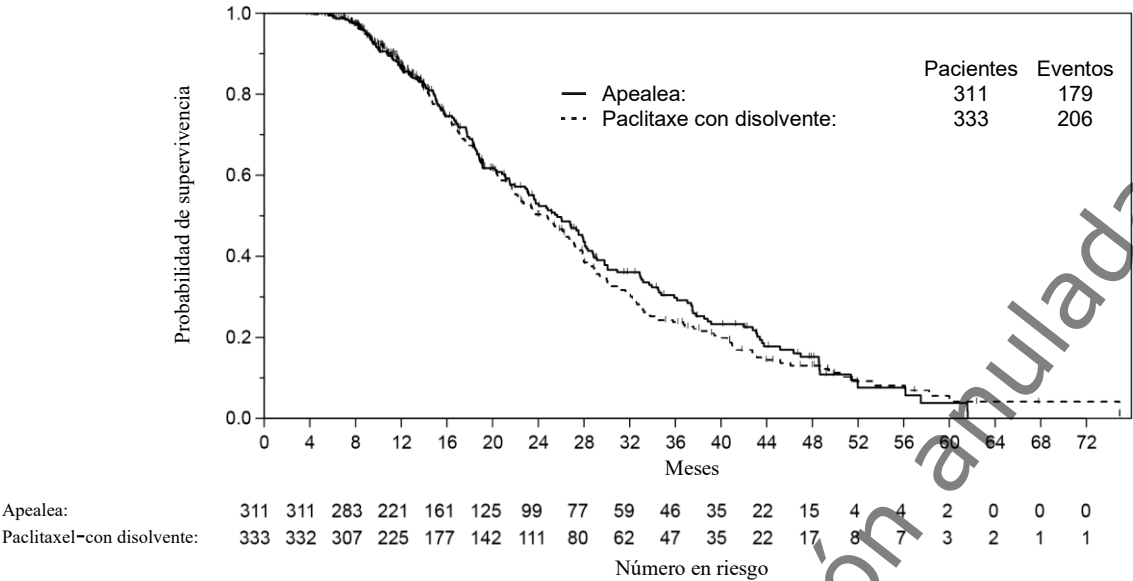


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la SG (población PP)



Análisis post-hoc por subgrupos en función de la recidiva

Se realizaron análisis adicionales por subgrupos para investigar la eficacia en función de la recidiva (primera y segunda) en las poblaciones PP e ITT. Los resultados de la SLP y la SG en la población PP se resumen en las figuras 3 y 4.

Figura 3. Gráfico de Forest para la SLP en función de la recidiva (población PP)

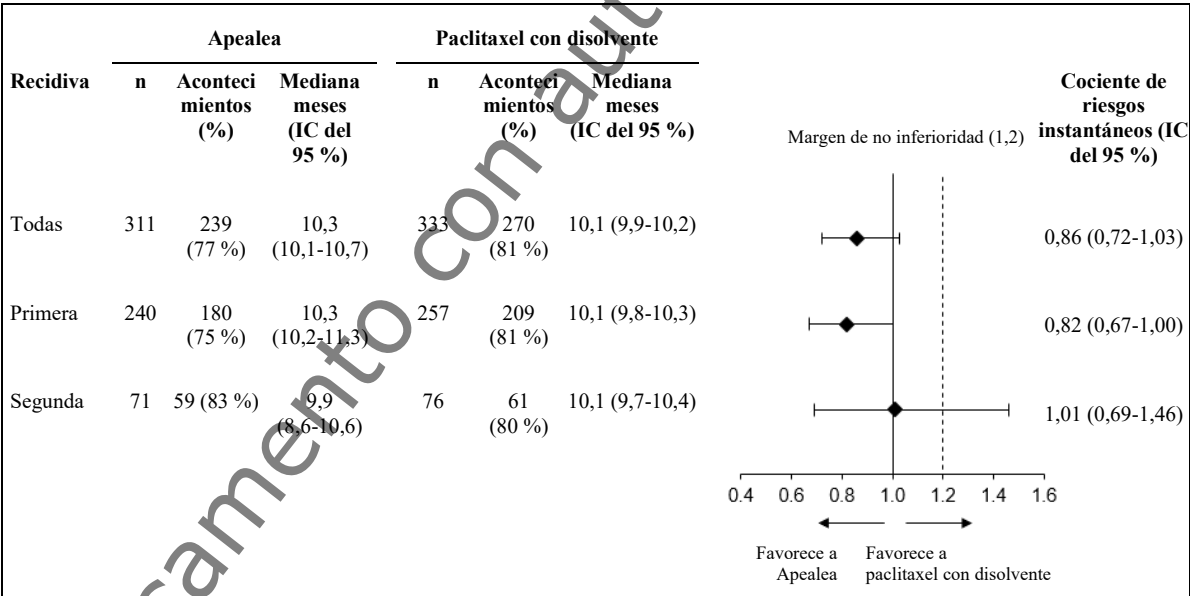
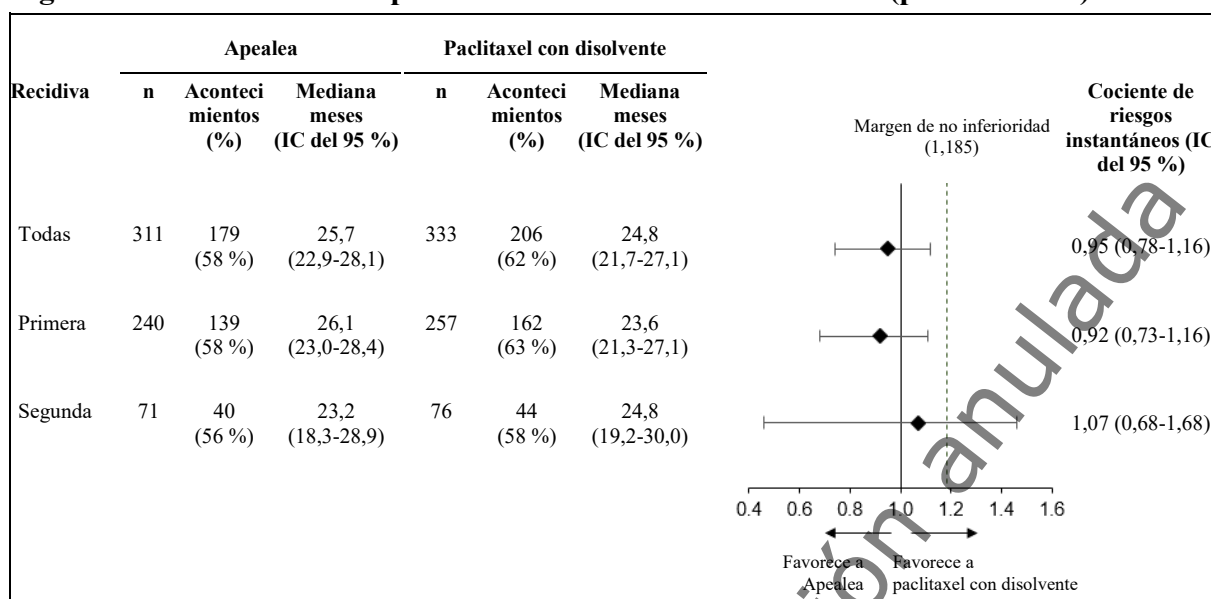


Figura 4. Gráfico de Forest para la SG en función de la recidiva (población PP)



En la población ITT, los cocientes de riesgos instantáneos para la SLP en los subgrupos de pacientes con primera recidiva y segunda recidiva fueron 0,80 (IC del 95 %: 0,66-0,97) y 1,04 (IC del 95 %: 0,74-1,47), respectivamente. Los cocientes de riesgos instantáneos para la SG en los pacientes con primera y segunda recidiva fueron 0,98 (IC del 95 %: 0,79-1,21) y 1,18 (IC del 95 %: 0,79-1,75), respectivamente. Por lo tanto, los resultados del subgrupo de pacientes con primera recidiva concuerdan con los de la población global y, además, hubo un indicio de beneficio en cuanto a la SLP para Apealea.

Para los datos de seguridad que comparan los resultados del tratamiento combinado con Apealea (paclitaxel micelar)/carboplatino y paclitaxel con disolvente/carboplatino, ver sección 4.8.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Apealea en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento del carcinoma de ovario (excepto el rhabdoides y los tumores de células germinales), el carcinoma peritoneal (excepto los blastomas y los sarcomas) y el carcinoma de trompas de Falopio (excepto el rhabdoides y los tumores de células germinales) (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Cuando Apealea (paclitaxel micelar) se administra por vía intravenosa, su perfil farmacocinético indica que la formulación libera el paclitaxel de inmediato en la sangre. La farmacocinética del paclitaxel se estudió en 22 pacientes con tumores sólidos después de perfusiones de Apealea (niveles de dosis de 90 a 275 mg/m²) durante 1 hora. Además, en un estudio de diseño cruzado se compararon las concentraciones plasmáticas de paclitaxel total y libre tras una perfusión de Apealea a una dosis de 260 mg/m² durante 1 hora con las observadas después de una perfusión de paclitaxel unido a albúmina durante 1 hora en la misma dosis. Las concentraciones plasmáticas totales de paclitaxel fueron similares tras la perfusión de las dos formulaciones. Se demostró que las concentraciones plasmáticas de paclitaxel libre, es decir, la concentración que representa el paclitaxel farmacológicamente activo en el organismo, eran bioequivalentes (C_{max} y AUC) tras la administración de paclitaxel unido a albúmina y Apealea. Sobre la base de datos limitados, C_{max} y AUC aumentaron con la dosis al cabo de 1-hora de infusiones de Apealea en dosis que oscilan entre 150 y 275 mg/m². No fue posible determinar la linealidad de dosis, ya que se observó una gran variabilidad interindividual.

Distribución

Paclitaxel se distribuye por igual entre el plasma y la sangre, tal como indican datos *in vitro* publicados. La fracción libre (fl) media de paclitaxel varió entre el 5,2 % y el 4,3 % a lo largo del tiempo después de la perfusión de Apealea. Este valor coincidió con la fl media tras la perfusión de paclitaxel unido a albúmina, que varió entre el 5,5 % y el 4,5 % a lo largo del tiempo.

Se ha descrito la unión del paclitaxel a la albúmina y a la glucoproteína ácida α_1 , pero podrían ser importantes otras proteínas de unión como las lipoproteínas. No existen notificaciones de principios activos capaces de desplazar el paclitaxel unido a proteínas, ni es probable que el paclitaxel sea un candidato probable como desplazador de otros principios activos dadas sus bajas concentraciones molares en el plasma. Según la bibliografía publicada, los estudios *in vitro* indican que la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afecta a la unión del paclitaxel a proteínas. Se ha demostrado *in vitro* que el paclitaxel es un sustrato de las proteínas transportadoras de entrada OATP1B3 y OATP1A2.

Durante y después de la perfusión de Apealea, el paclitaxel abandona rápidamente el compartimento plasmático con una semivida de distribución de 0,6 horas, aproximadamente. Por tanto, la fase de distribución prácticamente ha finalizado 2 horas después del final de la perfusión. La distribución tisular es extensa, con un volumen de distribución en la fase de eliminación terminal de unos 155 l/m² correspondiente a unos 280 l para un paciente medio con una superficie corporal de 1,8 m². Por tanto, solo alrededor del 1 % del paclitaxel presente en el organismo se encuentra en el plasma durante la fase de eliminación.

Biotransformación y eliminación

La semivida terminal del paclitaxel después de la perfusión de Apealea varió en cinco veces, aproximadamente (entre 5 y 23 horas) entre los sujetos. Asimismo, el aclaramiento plasmático total varió en unas cinco veces (entre 8 y 41 l/h). Se cree que la elevada variabilidad interindividual del aclaramiento es consecuencia de la variabilidad de la actividad de las enzimas hepáticas.

La biotransformación y la eliminación del paclitaxel se han descrito en estudios publicados; el paclitaxel se elimina de manera principal por metabolismo hepático y excreción biliar. El metabolito principal del paclitaxel es el 6 α -hidroxipaclitaxel. Otros metabolitos son el 3'-*p*-hidroxipaclitaxel y el 6 α ,3'-*p*-dihidroxipaclitaxel. La formación de estos metabolitos está catalizada por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4. No se ha identificado ningún metabolito farmacológicamente activo. Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el paclitaxel es un sustrato de la glucoproteína P, una proteína de salida. La principal vía de excreción de los compuestos derivados del paclitaxel en el ser humano son las heces, donde el 6 α -hidroxipaclitaxel es el compuesto principal. La excreción renal representa una parte menor, menos del 15 % de la dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos con Apealea en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2 y 4.4). En un estudio de farmacocinética poblacional con paclitaxel unido a albúmina se demostró que los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total entre > 1 y $\leq 1,5$ veces el LSN) tienen una velocidad de eliminación dentro del intervalo normal. Por el contrario, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total entre $> 1,5$ y ≤ 3 veces el LSN) y insuficiencia hepática grave (bilirrubina total entre > 3 y ≤ 5 veces el LSN) presentaron una reducción del 22 % o del 26 % de la velocidad de eliminación del paclitaxel, respectivamente. En comparación con los pacientes que tienen una función hepática normal, los pacientes con insuficiencia hepática y un nivel de bilirrubina total $> 1,5$ veces el LSN presentan un aumento del AUC media de paclitaxel de aproximadamente el 20 %. La insuficiencia hepática no afecta a la C_{max} media del paclitaxel. No se dispone de datos farmacocinéticos de pacientes con niveles de bilirrubina total > 5 veces el LSN.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos con Apealea en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2 para las recomendaciones posológicas). Dado que la eliminación renal es una vía menor para el paclitaxel, no se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas en este grupo de pacientes. Un estudio de farmacocinética poblacional con paclitaxel unido a albúmina demostró que los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina entre ≥ 30 y < 90 ml/min) tienen una velocidad de eliminación similar a la de los pacientes que presentan una función renal normal. No se dispone de información sobre pacientes con insuficiencia renal grave (IFG < 30 ml/min).

Efectos de la edad, el sexo, la raza y el tamaño corporal

No se ha realizado ningún análisis del efecto de la edad, el sexo o el tamaño corporal en la eliminación de Apealea. Sin embargo, se ha publicado un estudio de farmacocinética poblacional de 168 pacientes (86 hombre y 82 mujeres) tratados con paclitaxel con disolvente. Por término medio, la velocidad de eliminación del paclitaxel fue un 20 % mayor en los hombres que en las mujeres. Con respecto a la edad, el modelo poblacional indicó una disminución aproximada del 5 % de la velocidad de eliminación del paclitaxel por cada aumento de 10 años de la edad comparado con la mediana de edad de 56 años del estudio. Esto supuso una reducción del 14 % en un paciente de 86 años en comparación con un paciente de 56 años. Además, se ha demostrado que la velocidad de eliminación del paclitaxel aumenta al aumentar el tamaño corporal. El modelo indicó que un aumento de $0,2 \text{ m}^2$ de la superficie corporal daría lugar a un aumento del 9 % de la velocidad de eliminación. Se dispone de muy poca información sobre si la eliminación del paclitaxel presenta diferencias entre las razas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagénesis, carcinogénesis, deterioro de la fertilidad

Los estudios *in vitro* realizados con diferentes sistemas celulares han demostrado que el paclitaxel es clastogénico, ya que induce aberraciones cromosómicas, micronúcleos y daños del ADN. También se han detectado aberraciones cromosómicas en estudios *in vivo* en ratones y monos. El paclitaxel careció de actividad mutagénica en la prueba de Ames y en el ensayo de mutaciones génicas en células de ovario de hámster chino/hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa (CHO/HGPRT, por sus siglas en inglés). No se ha estudiado la actividad carcinogénica del paclitaxel. No obstante, el paclitaxel es potencialmente carcinógeno por su mecanismo de acción y ha demostrado actividad genotóxica. El paclitaxel en dosis inferiores a la dosis terapéutica en el ser humano se asoció a una fertilidad baja y a toxicidad fetal en ratas. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas han mostrado efectos tóxicos irreversibles en los órganos reproductores masculinos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sal sódica del éster metílico del ácido *N*-(*todo-trans*-retinoico)-L-cisteico
Sal sódica del éster metílico del ácido *N*-(13-*cis*-retinoico)-L-cisteico
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Vial sin abrir

3 años.

Tras la reconstitución

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso del medicamento durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C en solución de Ringer lactato y acetato y durante 4 horas entre 2 °C y 8 °C en solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) protegido de la luz. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura y reconstitución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa de inmediato, el periodo y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de tipo I con un tapón de goma butílica recubierto de silicona, un precinto de aluminio y una cápsula de cierre flip-off de plástico que contiene una cantidad de polvo equivalente a 60 mg de paclitaxel.

Tamaño del envase: 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones de administración

Paclitaxel es un medicamento antineoplásico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución al manipular Apealea. Se recomienda el uso de guantes, gafas y ropa protectora. Si la solución entra en contacto con la piel, esta se debe lavar inmediata y abundantemente con agua y jabón. Si entra en contacto con las mucosas, estas se deben lavar de forma abundante con agua. Apealea solo debe ser preparado y administrado por personal debidamente formado en la manipulación de fármacos citotóxicos. Las mujeres del personal que estén embarazadas o en periodo de lactancia no deben manipular Apealea. El producto reconstituido no se debe diluir.

Reconstitución del medicamento

Apealea se presenta en forma de polvo estéril para reconstitución antes de su uso. Tras la reconstitución, la solución contiene 1 mg/ml de paclitaxel formulado en nanopartículas micelares. La solución reconstituida para perfusión es una solución transparente de color amarillo verdoso.

Se debe proteger de la luz directa y/o brillante durante todo el proceso de preparación. En ausencia de protección frente a la luz, el producto (reconstituido) solo puede soportar la manipulación a corto plazo.

Apealea se debe reconstituir solo con una de las siguientes soluciones de reconstitución comercializadas:

- solución adecuada para perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %);
- solución de Ringer lactato adecuada para perfusión;
- solución de Ringer acetato adecuada para perfusión.

El pH de la solución de Ringer lactato o acetato debe estar comprendido entre 5,0 y 7,5, y las concentraciones iónicas aceptables de calcio y magnesio se indican a continuación (tabla 5).

Tabla 5. Concentraciones iónicas aceptables de calcio y magnesio en soluciones de Ringer lactato y acetato adecuadas para reconstitución

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

* Las soluciones que contienen tanto Ca²⁺ como Mg²⁺ deben tener una concentración total (combinada) de Ca²⁺ y Mg²⁺ dentro del intervalo de 1,0 a 3,5 mmol/l.

Apealea se debe reconstituir con una de las tres siguientes soluciones adecuadas para reconstitución y conforme a los siguientes pasos:

- Sacar de la nevera el número deseado de viales. El polvo debe ser de color entre amarillo verdoso y amarillo. En caso de cambio de color (naranja), desechar el vial. Para alcanzar la temperatura ambiente, dejar reposar los viales protegidos de la luz durante aproximadamente entre 15 y 20 minutos a una temperatura no superior a 25 °C.
- Debido a la presión negativa existente en el vial, la presión se debe equilibrar con una aguja antes de inyectar la solución para reconstitución y durante la inyección. Con una jeringa estéril, inyectar 60 ml de solución para reconstitución por vial. La solución debe inyectarse durante aproximadamente un minuto hacia la pared interna del vial y no directamente sobre el polvo, ya que se produciría espuma.
- Girar el vial en posición vertical durante aproximadamente 20 segundos. Para reducir al mínimo la formación de espuma, no agitar el vial.
- Proteger de la luz y dejar reposar el vial durante entre tres y cinco minutos.
- Girar el vial de nuevo en posición vertical durante aproximadamente 20 segundos; a continuación, invertirlo con suavidad cinco veces. No agitar.
- Continuar girando el vial hasta que el polvo esté completamente disuelto. Alternativamente, se puede colocar el vial en un agitador y hacerlo girar durante 20 minutos como máximo, protegido de la luz (patrón de agitación orbital; 200-250 rpm). Los pasos c a f no deben durar más de 30 minutos.
- La solución debe ser transparente y de color amarillo verdoso sin partículas visibles ni precipitados. Si se observan partículas, precipitados, cambios de color (naranja) u opalescencia, se debe desechar la solución.
- Inyectar la cantidad necesaria de Apealea reconstituido en una bolsa de acetato de etilenvinilo (EVA) estéril vacía. Asegurarse de que la solución es transparente y colocar una bolsa de protección frente a la luz sobre la bolsa de perfusión de EVA.

Se ha demostrado compatibilidad con equipos de administración de PVC sin DEHP (es decir, cloruro de polivinilo sin el plastificante di-[2-etilhexil]ftalato). Sin embargo, no se ha demostrado la compatibilidad con equipos de administración que contengan DEHP. Se deben utilizar equipos de administración que contengan un filtro de poliamida para líquidos de 15 µm.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1292/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/noviembre/2018

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suecia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apealea 60 mg polvo para solución para perfusión
paclitaxel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 60 mg de paclitaxel.

Tras la reconstitución, cada mililitro de solución contiene 1 mg de paclitaxel (micelar).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sal sódica del éster metílico del ácido *N*-(*todo-trans*-retinoico)-L-cisteico, sal sódica del éster metílico del ácido *N*-(13-*cis*-retinoico)-L-cisteico, hidróxido de sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución para perfusión

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución.

Apealea no se debe intercambiar con otras formulaciones de paclitaxel.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Tras la reconstitución: uso inmediato.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Vial de un solo uso

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1292/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18.	IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES
-----	--

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apealea 60 mg polvo para solución para perfusión
paclitaxel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 60 mg de paclitaxel.

Tras la reconstitución, cada mililitro de solución contiene 1 mg de paclitaxel (micelar).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sal sódica del éster metílico del ácido *N*-(*todo-trans*-retinoico)-L-cisteico, sal sódica del éster metílico del ácido *N*-(13-*cis*-retinoico)-L-cisteico, hidróxido de sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución para perfusión

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico

Apealea no se debe intercambiar con otras formulaciones de paclitaxel.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Inceptua AB
Bromma, Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1292/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Apealea 60 mg polvo para solución para perfusión paclitaxel

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Apealea y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Apealea
3. Cómo usar Apealea
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Apealea
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Apealea y para qué se utiliza

Apealea es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo paclitaxel, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados taxanos. El paclitaxel afecta a o detiene el crecimiento de las células en división rápida, como las células tumorales.

Apealea se utiliza para **tratar** los siguientes **cánceres** en adultos, en combinación con otro medicamento llamado carboplatino:

- cáncer epitelial de ovario: cáncer del ovario, el órgano que produce los óvulos de una mujer
- cáncer peritoneal primario: cáncer de las células que revisten el espacio entre la pared del abdomen y los órganos internos
- cáncer de las trompas de Falopio (los conductos que unen los ovarios y el útero)

Se utiliza cuando no han funcionado otros tratamientos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Apealea

No use Apealea si

- es alérgico al paclitaxel o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- están en período de lactancia
- tiene un número de un tipo de glóbulos blancos denominados neutrófilos por debajo de $1,5 \times 10^9/l$ antes del inicio del tratamiento

Hable con su médico o enfermero si no está seguro de si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero **antes de empezar a recibir** Apealea si:

- tiene una función hepática, renal o cardíaca reducida
Apealea no está recomendado en pacientes con una función hepática o renal severamente reducida.
- ha tenido previamente náuseas, vómitos y diarrea durante el tratamiento contra el cáncer

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si **durante el tratamiento** presenta:

- fiebre, dolor, escalofríos, debilidad u otros signos de infección
- náuseas, vómitos o diarrea intensos
- reacciones graves en el lugar de perfusión
- una reacción alérgica
- entumecimiento, hormigueo, sensación de pinchazos, sensibilidad al tacto o debilidad muscular

Es posible que necesite otros medicamentos si presenta alguno de estos síntomas. Es posible que su médico desee retrasar el siguiente tratamiento con Apealea o reducir su dosis.

Pregunte a su médico o enfermero por la caída del pelo y qué puede hacer para evitarla.

Durante el tratamiento se le realizará un estrecho seguimiento:

- se le realizarán análisis de sangre de manera regular para confirmar que es seguro para usted continuar el tratamiento
- se vigilará la aparición de síntomas de reacción alérgica durante la perfusión, tales como:
 - enrojecimiento e hinchazón en el lugar de perfusión
 - tensión arterial baja
 - dificultad para respirar
 - hinchazón de la cara

Niños y adolescentes

Apealea no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Apealea

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico o enfermero antes de que le administren Apealea si está utilizando:

- ketoconazol u otros medicamentos para tratar infecciones por hongos
- eritromicina o rifampicina: medicamentos para tratar infecciones bacterianas
- fluoxetina: un medicamento para tratar la depresión
- gemfibrozilo: un medicamento para reducir las grasas de la sangre
- clopidogrel: un medicamento que reduce la probabilidad de que se formen coágulos de sangre
- cimetidina: un medicamento para reducir el ácido del estómago
- efavirenz, nevirapina, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir: medicamentos para tratar la infección por el VIH
- carbamazepina, fenitoína: medicamentos para tratar la epilepsia y determinados trastornos dolorosos
- cisplatino: un medicamento para tratar el cáncer

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico.

No se recomienda durante el embarazo el uso de Apealea, ya que el paclitaxel puede causar anomalías congénitas graves. Las pacientes que se puedan quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Apealea y durante seis meses después.

Interrumpa la lactancia durante el tratamiento, ya que el paclitaxel pasa a la leche materna y puede dañar al niño.

Conducción y uso de máquinas

Apealea puede causar efectos adversos tales como cansancio o mareo que pueden reducir su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si presenta estos síntomas.

Apealea contiene sodio

Tras la reconstitución, este medicamento contiene aproximadamente un máximo de 1,6 g de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada dosis. Esto equivale al 80 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar Apealea

Un médico o enfermero le administrará Apealea mediante un goteo lento (perfusión) en una vena. Esto durará alrededor de una hora. La dosis se calcula en función de su superficie corporal (calculada a partir de su estatura y su peso) y de los resultados de los análisis de sangre. La dosis habitual es de 250 mg/m² de superficie corporal administrada cada tres semanas con un máximo de seis tratamientos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico o enfermero inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas):
 - trastorno nervioso en los brazos y las piernas, que causa hormigueo, entumecimiento o dolor quemante, que puede persistir durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento con paclitaxel
- **Frecuentes** (pueden afectar a **hasta 1 de cada 10** personas):
 - fiebre
 - debilidad, calambres o espasmos musculares
 - reacciones alérgicas, tales como dificultad para respirar, desmayo, hinchazón de la cara, picor, sensación de calor y escalofríos, en especial durante la perfusión. Con poca frecuencia, estas reacciones pueden provocar un shock alérgico grave.

Otros efectos secundarios y sus frecuencias son:

Muy frecuentes (pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas):

- nivel bajo de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- falta de apetito
- diarrea, náuseas, vómitos
- pérdida del pelo
- dolor o molestias articulares o musculares
- debilidad, cansancio

- reacciones en el lugar de perfusión, tales como dolor, inflamación, cambio de color, enrojecimiento, hinchazón, hormigueo, erupción y hemorragia

Frecuentes (pueden afectar a **hasta 1 de cada 10** personas):

- nivel bajo de unos tipos de glóbulos blancos llamados leucocitos y granulocitos
- nivel bajo de plaquetas o glóbulos rojos en la sangre
- disminución del sentido del tacto o la sensibilidad
- sensación anormal tal como hormigueo, ardor, pinchazos o entumecimiento en la piel o la boca
- mareo o sensación de que todo da vueltas
- alteraciones del gusto
- dolor de cabeza
- latido cardíaco rápido
- dolor o malestar en el pecho
- tensión arterial baja, rubor, inflamación venosa, dolor venoso, aumento del flujo sanguíneo en algunas partes del cuerpo
- dificultad para respirar, congestión nasal
- dolor abdominal, estreñimiento, meteorismo (gases)
- boca seca, inflamación del revestimiento interno de la boca
- enrojecimiento de la piel, erupción, picor, urticaria
- dolor, por ejemplo, en los brazos, las piernas, las mamas o el foco tumoral
- dolor de espalda, dolor óseo
- hinchazón de tobillos, pies, cara o dedos de las manos

Poco frecuentes (pueden afectar a **hasta 1 de cada 100** personas):

- Toxicidad sanguínea
- pus en tejidos corporales
- inflamación pulmonar, gripe, inflamación de las amígdalas
- herpes simple (una infección vírica), infecciones víricas de las vías respiratorias
- infección urinaria, inflamación de la vejiga
- infecciones de piel, incluidas infecciones en el lugar de perfusión
- alteración de los mecanismos de coagulación de la sangre en el organismo
- falta de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas en la sangre
- niveles bajos de potasio, magnesio o sodio en la sangre
- pérdida excesiva de agua (deshidratación)
- reacciones alérgicas a otros medicamentos, tales como la penicilina
- depresión, insomnio, ansiedad
- crisis epiléptica de más de cinco minutos de duración o más de una crisis en cinco minutos
- coma, somnolencia intensa, somnolencia o falta profunda de respuesta
- tono muscular bajo, parálisis facial
- toxicidad en el sistema nervioso
- trastorno cognitivo (dificultad para pensar o procesar pensamientos, dificultad para recordar)
- lesión cerebral, acumulación anormal de líquido en el cerebro
- accidente cerebrovascular (ictus)
- visión borrosa, molestias o irritación oculares, lagrimeo
- sordera, trastorno del oído interno, zumbido de oídos
- trastornos de los vasos sanguíneos, tales como:
 - formación de coágulos de sangre
 - inflamación de los vasos sanguíneos
 - acumulación de agua en los tejidos por bloqueo de los vasos linfáticos
 - sofocos
 - hemorragia
- parada cardíaca, insuficiencia cardíaca
- labios o piel azulados

- trastorno del ritmo cardíaco que causa una actividad rápida irregular en las cavidades superiores del corazón
- percepción del latido cardíaco (palpitaciones), latido cardíaco lento
- insuficiencia de la circulación sanguínea
- tensión arterial alta, cambios de la tensión arterial, palidez
- insuficiencia pulmonar, estrechamiento de las vías respiratorias
- falta grave de oxígeno causada por una respiración anormal
- dificultad para emitir sonidos de voz
- hemorragia nasal, inflamación alérgica en el interior de la nariz, rinorrea (goteo nasal)
- tos
- dolor o molestias en la boca y la garganta, trastornos de la garganta, hemorragia en las encías
- inflamación del revestimiento del estómago, molestias o distensión abdominales, dolor abdominal bajo
- indigestión, trastorno de la función intestinal, heces muy duras, heces sanguinolentas
- inflamación o trastorno del hígado, elevación de las enzimas hepáticas en la sangre
- hinchazón intensa y dolorosa de las capas profundas de la piel, principalmente en la cara
- cambio de color de la piel, trastorno de la pigmentación
- inflamación de la piel con ampollas
- aumento de la sudoración, sudor frío
- piel seca, trastorno de las uñas
- hemorragia en una articulación
- sensación de pesadez en las piernas
- fallo multiorgánico que puede causar la muerte
- inflamación de los tejidos causada por un exceso de líquido
- hernia
- sensación de calor
- temperatura corporal baja
- sangrado vaginal
- concentración anormalmente elevada de compuestos que contienen nitrógeno en la sangre

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos y las plantas de los pies que pueden provocar la descamación de la piel

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Apealea

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Vial sin abrir: Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Una vez abierto, se recomienda utilizar Apealea inmediatamente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Apealea

- El principio activo es el paclitaxel. Un vial contiene 60 mg de paclitaxel. Tras la preparación, cada mililitro de solución contiene 1 mg de paclitaxel (micelar).
- Los demás componentes son:
 - Sal sódica del éster metílico del ácido *N*-(*todo-trans*-retinoico)-L-cisteico
 - Sal sódica del éster metílico del ácido *N*-(13-*cis*-retinoico)-L-cisteico
 - Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)Ver sección 2 “Apealea contiene sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Apealea se presenta en forma de polvo de color entre amarillo verdoso a amarillo en un vial de vidrio con tapón de goma y precinto de aluminio.

Cada caja contiene 1 vial de vidrio con polvo equivalente a 60 mg de paclitaxel.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Precauciones de administración

Paclitaxel es un medicamento antineoplásico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución al manipular Apealea. Se recomienda el uso de guantes, gafas y ropa protectora. Si la solución entra en contacto con la piel, esta se debe lavar inmediata y abundantemente con agua y jabón. Si entra en contacto con las mucosas, estas se deben lavar de forma abundante con agua. Apealea solo debe ser preparado y administrado por personal debidamente formado en la manipulación de fármacos citotóxicos. Las mujeres del personal que estén embarazadas o en periodo de lactancia no deben manipular Apealea. El producto reconstituido no se debe diluir.

Reconstitución del medicamento

Apealea se presenta en forma de polvo estéril para reconstitución antes de su uso. Tras la reconstitución, la solución contiene 1 mg/ml de paclitaxel formulado en nanopartículas micelares. La solución reconstituida para perfusión es una solución transparente de color amarillo verdoso.

Se debe proteger de la luz directa y/o brillante durante todo el proceso de preparación. En ausencia de protección frente a la luz, el producto (reconstituido) solo puede soportar la manipulación a corto plazo.

Apealea se debe reconstituir solo con una de las siguientes soluciones de reconstitución comercializadas:

- solución adecuada para perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %);
- solución de Ringer lactato adecuada para perfusión;
- solución de Ringer acetato adecuada para perfusión.

El pH de la solución de Ringer lactato o acetato debe estar comprendido entre 5,0 y 7,5, y las concentraciones iónicas aceptables de calcio y magnesio se indican a continuación (tabla 1).

Tabla 1: Concentraciones iónicas aceptables de calcio y magnesio en soluciones de Ringer lactato y acetato adecuadas para reconstitución

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

* Las soluciones que contienen tanto Ca²⁺ como Mg²⁺ deben tener una concentración total (combinada) de Ca²⁺ y Mg²⁺ dentro del intervalo de 1,0 a 3,5 mmol/l.

Apealea se debe reconstituir con una de las tres siguientes soluciones adecuadas para reconstitución y conforme a los siguientes pasos:

1. Sacar de la nevera el número deseado de viales. El polvo debe ser de color entre amarillo verdoso y amarillo. En caso de cambio de color (naranja), desechar el vial. Para alcanzar la temperatura ambiente, dejar reposar los viales protegidos de la luz durante aproximadamente entre 15 y 20 minutos a una temperatura no superior a 25 °C.
2. Debido a la presión negativa existente en el vial, la presión debe equilibrarse con una aguja antes de inyectar la solución para reconstitución y durante la inyección. Con una jeringa estéril, inyectar 60 ml de solución para reconstitución por vial. La solución debe inyectarse durante aproximadamente un minuto hacia la pared interna del vial y no directamente sobre el polvo, ya que se produciría espuma.
3. Girar el vial en posición vertical durante aproximadamente 20 segundos. Para reducir al mínimo la formación de espuma, no agitar el vial.
4. Proteger de la luz y dejar reposar el vial durante entre tres y cinco minutos.
5. Girar el vial de nuevo en posición vertical durante aproximadamente 20 segundos; a continuación, invertirlo con suavidad cinco veces. No agitar.
6. Continuar girando el vial hasta que el polvo esté completamente disuelto. Alternativamente, se puede colocar el vial en un agitador y hacerlo girar durante 20 minutos como máximo, protegido de la luz (patrón de agitación orbital; 200-250 rpm). Los pasos 3 a 6 no deben durar más de 30 minutos.
7. La solución debe ser transparente y de color amarillo verdoso sin partículas visibles ni precipitados. Si se observan partículas, precipitados, cambios de color (naranja) u opalescencia, debe desecharse la solución.
8. Inyectar la cantidad necesaria de Apealea reconstituido en una bolsa de acetato de etilenvinilo (EVA) estéril vacía. Asegurarse de que la solución es transparente y colocar una bolsa de protección frente a la luz sobre la bolsa de perfusión de EVA.

Plazo de caducidad tras la reconstitución

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso del medicamento durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C en solución de Ringer lactato y acetato y durante 4 horas entre 2 °C y 8 °C en solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) protegido de la luz. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura y reconstitución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto se

debe usar inmediatamente. Si no se usa de inmediato, el periodo y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Administración intravenosa

Se ha demostrado la compatibilidad con equipos de administración de PVC sin DEHP (es decir, cloruro de polivinilo sin el plastificante di-[2-etilhexil]ftalato). Sin embargo, no se ha demostrado la compatibilidad con equipos de administración que contengan DEHP. Deben utilizarse equipos de administración que contengan un filtro de poliamida para líquidos de 15 µm. Es importante lavar el equipo de perfusión y el catéter/la cánula antes y después de la administración utilizando la solución para reconstitución con objeto de evitar la administración accidental en el tejido circundante y de garantizar la administración de la dosis completa.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Medicamento con autorización anulada