

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apealea 60 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 60 mg paklitakseeli.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 1 mg paklitakseeli (mitsellaarne).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks viaal sisaldab 3,77 mg (0,164 mmol) naatriumi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga ml lahust kuni umbkaudu 3,60 mg (0,157 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Rohekaskollane kuni kollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Apealea kombinatsioonis karboplatiiniga on näidustatud platinatundliku epiteelaalse munasarjakasvaja, primaarse peritoneaalvähi ja munajuhavähi esmakordse taastekkega täiskasvanud patsientide raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Apealead tuleb manustada vaid kvalifitseeritud onkoloogi järelevalve all tsütotoksiliste ainete manustamisele spetsialiseerunud osakondades. Seda ei tohi asendada muude paklitakseeli sisaldavate ravimpreparaatidega ega kasutada nende asemel.

Annustamine

Apealea soovitatud annus on 250 mg/m² kehapindala (*body surface area*, BSA) kohta manustatuna intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul, millele järgneb karboplatiin iga kolme nädala järel kuue tsükliga. Karboplatiini soovitatav annus on AUC = 5...6 mg/ml×min.

Annuse kohandamised ja edasilükkamised ravi ajal

Patsientidel, kellel esineb ravi ajal neutropeenia (neutrofiilide hulk < 1,5 × 10⁹/l), febrilne neutropeenia või trombotsütopeenia (trombotsüütide hulk < 100 × 10⁹/l), tuleks järgmine ravikuur edasi lükata, kuni neutrofiilide hulk taastub tasemele ≥ 1,5 × 10⁹/l ja trombotsüüdid taastuvad tasemele ≥ 100 × 10⁹/l. Apealea annuste vähendamist esmalt 50 mg/m² ja lisanduvalt 25 mg/m² võrra tuleks kaaluda järgnevatel juhtudel (vt tabel 1).

Febrilse neutropeenia või madala trombotsüütide hulga (< 75 × 10⁹/l) korral tuleb taastumisele järgnevatel ravikuuridel vähendada karboplatiini annust 1 AUC ühiku võrra. Sobivaks karboplatiini kasutamiseks on ravi ordineerijal soovitatav tutvuda ka karboplatiini väljakirjutamisalase teabega.

Annuste vähendamisi ja/või edasilükkamisi tuleb kaaluda mis tahes kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete tagajärjel, mis on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Ravi edasilükkamine ja annuse taseme vähendamised erinevate ravimreaktsioonide puhul

Jälgimine ^a	Järgmise Apealea/karboplatiini tsükli edasilükkamine	Apealea annus järgnevatiks kuurideks (mg/m ²) ^b
Hematoloogiline toksilisus^b		
neutrofiilide hulk < 1,5 × 10 ⁹ /l või trombotsüütide hulk < 100 × 10 ⁹ /l või febriilne neutropeenia	Lükake ravi edasi kuni taastumiseni.	Standardannus: 250 <u>Võimalikud annuste vähendamised:</u> Esimese annuse vähendamine: 200 Teise annuse vähendamine: 175
Närvisüsteemi häired		
≥ 2. raskusastme perifeerne sensoorne neuropaatia või ≥ 2. raskusastme motoorne neuropaatia	Lükake ravi edasi kuni taastumiseni < 2. raskusastmele.	<u>Annuse vähendamine:</u> Esimese annuse vähendamine: 200 <u>Võimalik annuse vähendamine:</u> Teise annuse vähendamine: 175
Kõik muud kõrvaltoimed		
Mis tahes 4. raskusastme toksilisus	Katkestage ravi.	
Mis tahes 3. raskusastme toksilisus, välja arvatud iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus	Lükake ravi edasi, kuni sümptomid leevenevad ≤ 1. raskusastmele.	<u>Võimalikud annuste vähendamised:</u> Esimese annuse vähendamine: 200 Teise annuse vähendamine: 175

^a Kõrvaltoime raskusaste on määratletud vastavalt kõrvaltoimete terminoloogia üldistele kriteeriumidele (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE).

^b Karboplatiini annust tuleb febriilse neutropeenia või madala trombotsüütide hulga (< 75 × 10⁹/l) esinemise järgsetes ravitsüklites vähendada 1 AUC ühiku võrra.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsiente (üldbilirubiin > 1 kuni ≤ 1,5 × referentsväärtuse ülemine piirväärtus (*upper limit of normal*, ULN) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT) ≤ 10 × ULN) võib ravida samade annustega nagu normaalse maksafunktsiooniga patsiente.

Mõõduka kuni raske kahjustusega patsientide puhul (üldbilirubiin > 1,5 kuni ≤ 5 × ULN ja ASAT ≤ 10 × ULN) on soovitatav annuse 20% vähendamine. Vähendatud annust võib suurendada kuni normaalse maksafunktsiooniga patsientidele mõeldud annuseni, kui patsient talub ravi vähemalt kaks tsüklit (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Patsientidele, kelle üldbilirubiin on > 5 × ULN või ASAT > 10 × ULN, ei ole piisavaid andmeid annuste soovitusete andmiseks (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või keskmise neerufunktsiooni häire korral (glomerulaarfiltratsioonikiirus (GFR) vastavalt 89...60 ml/min või GFR 59...30 ml/min) võib Apealeaga ravida ilma annuste kohandamiseta. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiente (GFR < 30 ml/min) ei tohiks paklitakseeliga ravida (vt lõik 5.2).

Eakad

Lisaks nendele annuste vähendamistele, mis on mõeldud kõigile patsientidele, ei ole 65-aastastele ja vanematele patsientidele soovitatud muid vähendamisi.

Randomiseeritud uuringus munasarjavähiga 391 patsiendiga, kes said Apealead kombinatsioonis karboplatiiniga, oli 13% vanusevahemikus 65 ja 74 aastat. Nende limiteeritud hulga patsientide seas tuvastati anoreksiat, väsimust, müalgia, artralgiat, perifeerset sensoorset neuropaatiat ja kõhulahtisust sagedamini, võrreldes nooremate kui 65-aastaste patsientidega. Andmed kasutuse kohta ≥ 75 -aastastel patsientidel (2% uuringus olnud patsientidest) on piiratud.

Mitte-heledanahalised patsiendid

Mitte-heledanahaliste patsientide kohta on piiratud andmed ja praegused andmed ei ole piisavad, et soovitada lisanduvaid annuste kohandamisi (vt lõik 4.4). Kui tuvastatakse neuropaatia, jälgige annuse vähendamise soovitusi tabelis 1.

Lapsed

Puudub paklitakseeli asjakohane kasutus lastel epiteliaalse munasarjakasvaja, primaarse peritoneaalkõhu ja munajuhavähi näidustusel. Apealea ohutus ja efektiivsus lastel ja noortel vanuses 0...17 aastat ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Apealea on ette nähtud intravenosseks kasutamiseks.

Pärast pulbri manustamiskõlblikuks muutmist on infusioonilahus selge rohekaskollane lahus. Lahus tuleks manustada intravenosse infusioonina umbes ühe tunni jooksul (120...140 tilka minutis). Tuleks kasutada manustamiskomplekte, mis sisaldavad 15 μ m polüamiidist vedelikufiltrit. Oluline on infusioonikomplekt ja kateeter/kanüül enne ja pärast manustamist loputada, kasutades selleks lahustamiseks mõeldud vedelikku, et vältida juhuslikku manustamist ümbritsevasse kudedesse ja et kindlustada kogu annuse manustamine.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Raske ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes (vt lõik 4.4).

Imetamine (vt lõik 4.6).

Neutrofiilide arv < $1,5 \times 10^9/l$ enne ravi alustamist.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogia

Paklitakseel põhjustab luuüdi supressiooni (primaarne neutropeeniat). Neutropeeniat on annusest sõltuva ja annust piirav kõrvaltoime. Seetõttu tuleks ravi ajal Apealeaga teostada sageli täielikku vererakkude hulkade määramist. Kesktes uuringus sai umbes kolmandik patsientidest kolooniat stimuleerivat faktorit (*colony stimulating factor*, GCSF), et ravida neutropeeniat, ja klinitsistid peaksid kaaluma, kas üksikutele juhtudel võiks GCSF-i abi olla. Patsiente ei tohiks ravida järgmiste tsüklitega enne, kuni neutrofiilid taastuvad tasemele $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüdid tasemele $\geq 100 \times 10^9/l$.

Madala neutrofiilide hulgaga patsiente tuleks tõusnud infektsiooniriski osas teavitada. Luuüdi supressiooni risk on karboplatiiniga kombinatsioonis kasutuse tõttu suurem. Tuleb järgida Apealea ja ka karboplatiini annuste soovitusi luuüdi supressiooni korral (vt lõik 4.2).

Neuropaatia

Perifeerne sensoorne neuropaatia ja perifeerne neuropaatia on väga sagedased kõrvaltoimed. CTCAE ≥ 2 . raskusastme sensoorse või motoorse neuropaatia korral tuleks ravi edasi lükata kuni taastumiseni < 2 . raskusastmele, vähendades kõikide edasiste kuuride annuseid (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiente ei ole Apealeaga uuritud, kuid võib esineda suurem toksilisuse risk, eriti luuüdi supressiooni suhtes. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele, määratletuna kui üldbilirubiin > 1 kuni $\leq 5 \times \text{ULN}$ ja ASAT $\leq 10 \times \text{ULN}$ (vt lõik 4.2), tuleb seetõttu teostada manustamine ettevaatusega ja neid tuleb hoolikalt jälgida maksafunktsiooni kahjustuse süvenemise ja luuüdi supressiooni osas. Patsiente, kelle üldbilirubiin on $\geq 5 \times \text{ULN}$ või ASAT $> 10 \times \text{ULN}$, ei tohi paklitakseeliga ravida.

Seedetrakti sümptomid

Seedetrakti kõrvaltoimed on väga sagedased. Kui patsientidel esineb iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus pärast Apealea manustamist, võib neid ravida antiemeetikumide ja/või kõhulahtisusevastaste preparaatidega. Premedikatsiooni võib kaaluda patsientidele, kellel on varasemalt tsütotoksiliste ravimpreparaatidega ravimisel seedetrakti sümptomeid esinenud.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Paiksed reaktsioonid infusioonikohal on Apealea infusioonide korral väga sagedased. Tuvastatud infusioonikoha reaktsioonid hõlmavad valu, flebiti, värvuse muutust, punetust, paistetust ja löövet. Need reaktsioonid on esimese infusiooni korral levinumad ja neid võib leevendada, alandades infusioonikiirust. Patsientidele, kellel esineb tõsine valulikkus või muud reaktsioonid Apealea infusioonile, soovitatakse kaaluda tsentraalse venoosse kateetri panemist. Hoolikas tuleb olla, et vältida intravenoosse manustamise ajal juhuslikku manustamist ümbritsevasse kudedesse. Kui esineb mis tahes märk ekstravasaalsest sisestamisest, reageerida kohe: lõpetada infusioon, aspireerida vedelik kateetrist/kanüülist enne nõela eemaldamist, ja infundeerida hõlmatud piirkond steriilse füsioloogilise, Ringeri laktaat- või -atsetaatlahusega ja jälgige piirkonda hoolikalt. Juhusliku manustamise vältimiseks ümbritsevasse kudedesse ja et kindlustada kogu annuse intravenoosne manustamine, loputage infusioonikomplekt ja kateeter/kanüül nii enne kui ka pärast manustamist läbi.

Ülitundlikkus

Enamik Apealeaga seotud ülitundlikkusreaktsioone on kerged kuni mõõdukad ja esinevad peamiselt naha ja nahaaluse koe häiretena, üldiste häiretena ja manustamiskoha reaktsioonidena, kuid on kirjeldatud ka raskeid ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaktilist šokki. Vähemtähtsad sümptomid, nagu õhetus või nahareaktsioonid, ei vaja ravi katkestamist. Mõõdukad juhtumid võivad vajada premedikatsiooni kortikosteroidide, antihistamiinide ja/või H_2 antagonistidega järgnevatel ravitsükklitel. Tõsised reaktsioonid, nagu ravi vajav hüpotensioon, bronhodilataatoreid vajav düspnoe, angioödem või generaliseerunud nõgeslööve, vajavad kohest paklitakseeli lõpetamist ja sümptomaatilise ravi alustamist. Patsientidel, kellel esinevad tõsised reaktsioonid, ei tohi paklitakseeli uuesti proovida. Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida, eriti neid patsiente, kellel on varasemalt esinenud ülitundlikkust mis tahes taksaani suhtes.

Apealea tõttu tekkinud ülitundlikkusreaktsioonide tõelist levimust, raskust ja algusaega ei olnud ravi kombinatsiooni tõttu karboplatiiniga võimalik kliinilise arendustegevuse ajal kindlaks teha. Ei ole võimalik välistada karboplatiini infusiooni ajal või pärast seda tekkivaid paklitakseeliga seotud hilisreaktsioone.

Alopeetsia

Alopeetsia on väga sage kõrvaltoime ja esineb ravi algusjärgus. Sellel võib olla märkimisväärne mõju patsientide minapildile ja elukvaliteedile ning patsiente tuleks nõustada selle kõrvaltoime esinemise tõenäosuse ja selle nähu kergendamiseks olemasolevate võimaluste, näiteks külmamütside kasutamise osas. Uuringutes Apealeaga teatati 45% patsientidest ravi ajal alopeetsia esinemist.

Kardiotoksilisus

Mõnedel Apealead saavatel patsientidel on tuvastatud südamepuudulikkus. Mõnel juhul olid patsiendid saanud eelnevalt kardiotoksilisi ravimpreparaate, nagu näiteks doksurubiin, või oli neil eelnev kardiaalne anamnees. Neid patsiente tuleb arstidel hoolikalt jälgida kardiaalsete juhtude esinemise osas.

Üle 65-aastased ja vanemad patsiendid

65...74-aastaste grupi ja nooremate patsientide vahel ei olnud üldises taluvuses märkimisväärset erinevust. Kasutuse osas ≥ 75 -aastastel patsientidel on andmed piiratud. Selle ja nõrkuse ning kaasuvate haiguste tõttu, tuleb eakaid patsiente hoolikalt jälgida.

Rass

Apealea kasutamise kohta mitte-heledanahaliste rassist patsientidel andmed puuduvad. Siiski näitavad paklitakseeli sisaldavate ravirežiimidega ravitud rinnavähi patsientidel läbiviidud uuringud võimalikku suurenenud riski neuropaatiaks mitte-heledanahalisest rassist patsientidel (vt lõik 4.2).

Abiained

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab ravimpreparaat ligikaudu kuni 1,6 g naatriumi ühes annuses (0,9 g/m² BSA; 3,6 mg/ml), mis on võrdne 80%-ga WHO poolt inimesele soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimitevaheliste koostoimete hindamiseks Apealea ja muude ravimpreparaatide vahel ei ole uuringuid läbi viidud.

Paklitakseeli metabolismi katalüüsivad osaliselt tsütokroomi P450 isoensüümid CYP2C8 ja CYP3A4 (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui manustada paklitakseeli koos ravimpreparaatidega, mis on teadaolevad CYP2C8 või CYP3A4 inhibiitorid (nt ketokonasool ja teised imidasooli tüüpi seenevastased preparaadid, erütromütsiin, fluoksetiin, gemfibrosiil, klopidoogreel, tsimetidiin, ritonaviir, sakvinaviir, indinaviir ja nelfinaviir), kuna paklitakseeli toksilisus võib suurema paklitakseeli eksponeerituse tõttu olla tõusnud. Manustada paklitakseeli koos ravimpreparaatidega, mis on teadaolevad CYP2C8 või CYP3A4 indutseerijad (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, efavirens, nevirapiin), ei ole soovitatud, kuna madalama paklitakseeli kontsentratsiooni tõttu võib efektiivsus olla vähenenud.

Apealea sisaldab abiainetena segu kahest retinoidhappe derivaadist. *In vitro* uuringud inimese mikrosoomidega on näidanud nende derivaatide inhibeerivat mõju CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja vähemal määral CYP2D6 suhtes. *In vivo* uuringute puudumise tõttu CYP2B6 ja CYP2C9 inhibeerimise suhtes tuleb Apealead koos nende CYP-ensüümide poolt primaarselt metaboliseeritavate ühenditega kasutada ettevaatusega.

Apealea on mõeldud kasutamiseks kombinatsioonis karboplatiiniga (vt lõik 4.1). Apealea tuleb manustada esimesena, enne karboplatiini. Kirjanduse andmete põhjal ei ole paklitakseeli ja karboplatiini vahel oodatavaid kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Kliiniliselt oluline farmakokineetiline koostoime on tuvastatud paklitakseeli ja tsisplatiini vahel. Kui paklitakseeli antakse enne tsisplatiini, on lahustil põhineva paklitakseeli ohutusprofiil vastavuses üksiku toimeaine omaga. Kui lahustil põhinev paklitakseel anti pärast tsisplatiini, oli patsientidel väljendunud luuüdi supressioon ja umbes 20%-line paklitakseeli eritumiskiiruse vähenemine. Sarnast efekti võib eeldada ka Apealea (mitsellaarne paklitakseel) korral. Paklitakseeli ja tsisplatiiniga ravitud patsientidel võib günekoloogiliste vähkide puhul olla suurem risk neerupuudulikkuse tekkeks, võrreldes ainult tsisplatiiniga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasedumisvastased vahendid

Fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusat kontratseptsiooni ravi ajal ja kuus kuud pärast ravi lõppu.

Rasedus

Andmed paklitakseeli kasutamise kohta rasedatel naistel on äärmiselt piiratud. Kui paklitakseeli manustatakse raseduse ajal, põhjustab see arvatavasti raskeid sünnidefekte. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Paklitakseeli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui kliiniline seisund vajab seda ravi.

Imetamine

Paklitakseel eritub rinnapiima. Apealea on imetamise ajal vastunäidustatud tõsiste kõrvaltoimete ohu tõttu rinnapiima saavatele lastele. Imetamine tuleb ravi ajaks katkestada.

Fertiilsus

Uuringud paklitakseeliga ravitud loomadel on näidanud fertiilsuse langust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Apealea mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Apealea võib põhjustada kõrvaltoimeid, nagu näiteks väsimus (väga sage) ja pearinglus (sage), mis võib mõjutada autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet. Patsientidele tuleks väsimuse või pearingluse esinemise korral soovitada mitte juhtida või kasutada masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kliiniliselt olulised kõrvaltoimed, mis seostuvad Apealea kasutamisega, on neutropeenia, seedetraktihäired, perifeerne neuropaatia, aralgia/müalgia ja infusioonikoha reaktsioonid. Umbes 86%-l patsientidest esines kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 2 loendatud kõrvaltoimete sagedus on määratletud, kasutades järgnevat konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabelis 2 on loendatud kliinilises uuringus (N = 391) tuvastatud kõrvaltoimed, mis on seotud Apealea manustamisega kombinatsioonis karboplatiiniga ja turustamisjärgselt teatatud kõrvaltoimed. Viimaseid võib omistada paklitakselile sõltumata raviskeemist.

Tabel 2. Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Eelistermin
Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Aeg-ajalt:</i>	Sepsis, abstsess, pneumoonia, gripp, hingamisteede viiruslik infektsioon, <i>herpes simplex</i> , infusioonikoha tselluliit, tonsilliit, kuseteede infektsioon, nahainfektsioon, tsüstiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	<i>Aeg-ajalt:</i>	Metastaatiline valu
Vere ja lümfisüsteemi häired	<i>Väga sage:</i> <i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Neutropeenia ^a Febriilne neutropeenia ^a , leukopeenia ^a , trombotsütopeenia ^a , granulotsütopeenia, aneemia ^a Dissemineerinud intravaskulaarne koagulatsioon ^a , pantsütopeenia, hematotoksilisus, koagulopaatia
Immuunsüsteemi häired	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Ülitundlikkus Anafülaktiline šokk, ravimi ülitundlikkus
Ainevahetus ja toitumishäired	<i>Väga sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Anoreksia Hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpomagneseemia, dehüdratatsioon, isu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Depressioon, unetus, ärevus
Närvisüsteemi häired	<i>Väga sage:</i> <i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Perifeerne sensoorne neuropaatia ^{a,b} , perifeerne neuropaatia ^{a,b} Hüpesteesia, peeringlus, paresteesia, perifeerne motoorne neuropaatia, düsgeusia, peavalu Epileptiline seisund, kooma, tserebrovaskulaarne tüsistus, perifeerne sensomotoorne neuropaatia, letargia, hüpotoonia, neurotoksisus, polüneuropaatia, polüneuropaatia pahaloomulise haiguse puhul, põletav tunne, unisus, kognitiivne häire, näonärvi halvatus, entsefalopaatia, hüdrotseefalus
Silma kahjustused	<i>Aeg-ajalt:</i>	Nägemise hägusus, silma ärritus, silma ebamugavustunne, pisaratetekke suurenemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	<i>Aeg-ajalt:</i>	Pearinglus, kurtus, sisekõrva häire, tinnitus
Südame häired	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Stenokardia, tahhükardia Südameisekus, krooniline südamepuudulikkus, tsüanoos, kodade virvendus, siinustahhükardia, südamepekslemine, siinusbradükardia

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Eelistermin
Vaskulaarsed häired	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpotensioon, õhetus, flebiit, veenivalu, hüperemia Tsirkulatoorne kollaps, venoosne tromboos, vaskuliit, tromboos, hüpertensioon, süvaveenitromboos, lümfitorse, pindmine flebiit, tromboflebiit, vererõhu kõikumine, verejooks, angiopaatia, kuumahoog, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Düspnoe, ninakinnisus Hingamispuudulikkus, ninaverejooks, köha, rinorröa, orofarüngeaalne valu, neelu häired, asfüksia, bronhospasm, düsfoonia, allergiline riniit, allergiline köha, orofarüngeaalne ebamugavustunne
Seedetrakti häired	<i>Väga sage:</i> <i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Kõhulahtisus ^a , iiveldus ^a , oksendamine ^a Kõhuvalu, kõhukinnisus, ülakõhuvalu, kõhugaasid, suukuivus, stomatiit Kõhupuhitus, gastriit, ebamugavustunne kõhus, alakõhuvalu, düspepsia, fekaloom, soolte funktsionaalne häire, igemete veritsus, hematokeesia, oraalne paresteesia
Maksa ja sapiteede häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Hepatiit, maksa häire
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Väga sage:</i> <i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i> <i>Teadmata:</i>	Alopeetsia ^a Erüteem, lööve, sügelus, urtikaaria Angioödem, generaliseerunud lööve, naha värvuse muutus, hüperhidroos, papulaarne lööve, bulloosne dermatiit, näo paistetus, pigmentatsioonihäire, kuiv nahk, külm higi, <i>livedo reticularis</i> , küüne häire, allergiline sügelus, nahahäire Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom ^c
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<i>Väga sage:</i> <i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Artralgia ^a , müalgia ^a Seljavalu, luuvalu, lihaste-luustiku valu, lihasnõrkus, jäsemevalu Hemartroos, muskuloskeletaalne ebamugavustunne, raskustunne
Neerude ja kuseteede häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Asoteemia
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<i>Aeg-ajalt:</i>	Tupeverejooks, vaagnavalu, rinnavalv

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Eelistermin
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Väga sage:</i> <i>Sage:</i> <i>Aeg-ajalt:</i>	Asteenia ^a , väsimus ^a , infusioonikoha reaktsioon ^{a,d} Perifeerne turse, valu, palavik, rindkere düskomfort, hüpertermia, näoturse Surm, hulgiorganpuudulikkus, turse, manustamiskoha valu, kateetrikoha verejooks, kateetrikoha turse, lokaalne paistetus, generaliseerunud turse, song, rindkerevalu, gripilaadne haigestumine, lokaalne turse, hüpothermia, külmavärinad, kuumatunne
Uuringud	<i>Aeg-ajalt:</i>	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus

^a Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldust.

^b Võib kesta kauem kui 6 kuud pärast paklitakseeliga ravi katkestamist.^c

^c Teatatud turuletulekujärgse järelvalve käigus.

^d Sisaldab järgnevaid eelist termineid: infusioonikoha valu, infusioonikoha flebiit, infusioonikoha reaktsioon, infusioonikoha värvuse muutus, infusioonikoha erüteem, infusioonikoha ekstravasatsioon, infusioonikoha põletik, infusioonikoha turse, infusioonikoha paresteesia, infusioonikoha ärritus, infusioonikoha lööve.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Keskstes kliinilises uuringus raviti patsiente Apealeaga (mitsellaarne paklitakseel) annuses 250 mg/m² kombinatsioonis karboplatiiniga või lahustil põhineva paklitakseeliga annuses 175 mg/m² kombinatsioonis karboplatiiniga (N = 391 mõlemas grupis). Kokku oli rohkem raskeid kõrvaltoimeid mitsellaarse paklitakseeliga (41%) võrreldes lahustil põhineva paklitakseeliga (27%). Mõlemas grupis oli peamine raske kõrvaltoime hematoloogiline toksilisus. Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) soorituskooris ei olnud kahes uuringugrupis erinevusi mitte mingil hetkel ravi ajal või pärast ravi (peamiselt skoor 0 või 1).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Peaaegu kõigil Apealeaga ravitud patsientidel oli mingis raskusastmes neutropeenia, 79%-l patsientidest oli raskusaste 3 või 4. Raske kõrvaltoimena esines neutropeenia 29%-l patsientidest ja febrilne neutropeenia esines 3%-l patsientidest. Neutropeenia lahenes enne järgmist ravikuuri kuni $\geq 1,5 \times 10^9/l$. Peaaegu kõikidel patsientidel esines raviperioodi ajal mingis raskusastmes aneemia, vähenenud trombotsüütide hulk ja vähenenud valgete vererakkude hulk (vastavalt 98%, 93% ja 98%). Raskekujulise kõrvaltoimena esines aneemia 5%-l patsientidest, trombotsütopeenia ja leukopeenia vastavalt 3%-l ja 6%-l patsientidest.

Võrreldes lahustil põhinevat paklitakseeli saavate patsientidega, oli mitsellaarset paklitakseeli saavas grupis rohkem patsiente, kellel esines hematoloogiline toksilisus raskusastmes 3 ja 4. Ravigruppides, kus patsiendid said mitsellaarset paklitakseeli või lahustil põhinevat paklitakseeli, esines neutropeeniat vastavalt 79%-l ja 66%-l, leukopeeniat 53%-l ja 34%-l, trombotsütopeeniat 18%-l ja 10%-l ning aneemiat 24%-l ja 14%-l patsientidest.

Raporteeritud on dissemineerunud intravaskulaarset koagulatsiooni (DIK), mis seostub sageli sepsise ja hulgiorganpuudulikkusega.

Seedetrakti häired

Iiveldus (38%), oksendamine (22%) ja kõhulahtisus (15%) olid uuringus sagedamini esinevate kõrvaltoimete hulgas.

Närvisüsteemi häired

Perifeerseid neuropaatiad (sealhulgas eelisterminid perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensomotoorne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, polüneuropaatia ja polüneuropaatia pahaloomulise haiguse puhul) raporteeriti 29%-i patsientide puhul ja olid enamasti (98%) kerged kuni mõõdukad (CTCAE raskusaste ≤ 2). Keskmine algusaeg oli 53 päeva alates esimesest annusest. Perifeerne sensoorne neuropaatia oli kõige sagedamini esinev reaktsioon ja seda esines 16%-l patsientidest. Seotud reaktsioone teatati 10%-l patsientidest ja need olid peamiselt (98%) kerged kuni keskmised (CTCAE raskusaste ≤ 2). Paresteesia ja hüpesteesia olid kõige sagedasemad. Keskse uuringu kestel lahenesid nii 46% perifeersetest neuropaatiatest kui ka suurem osa (78%) seotud reaktsioonidest. Neurotoksilisuse sageduse ja raskusastme annusest sõltuvust Apealea puhul ei uuritud, kuid on jälgitud teistel näidustustel muude paklitakseeli sisaldavate ainete puhul. Lisaks on tõestatud, et perifeersed neuropaatiad võivad kesta kauem kui 6 kuud pärast paklitakseelravi katkestamist.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Enamik Apealeaga seotud ülitundlikkusreaktsioone olid kerged kuni mõõdukad (vt lõik 4.4). Paklitakseeliga seotud ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus oli mõlemas grupis sarnane (5% patsientidest, kes said mitsellaarset paklitakseeli, ja 7% patsientidest, kes said lahustil põhinevat paklitakseeli), samas kui karboplatiiniga seotud ülitundlikkusreaktsioonide puhul tuvastati suurem esinemissagedus mitsellaarset paklitakseeli saavas grupis (12% vs. 7%). Kombineeritud ravi tulemusena ei ole võimalik kindlaks teha, kas see tähelepanek on Apealeast või muudest faktoritest põhjustatud, ning ei ole võimalik välistada paklitakseeliga seotud hilisreaktsioone.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Alopeetsia esines 45%-l patsientidest ja algas järsult. Suuremale osale patsientidest, kellel esineb alopeetsia, on oodatav ilmne juuste väljalangemine $\geq 50\%$.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Artralgia esines 19%-l patsientidest ja müalgia 10%-l.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Asteenias ja väsimus olid väga sagedased ning esinesid vastavalt 23%-l ja 11%-l. Infusioonikoha reaktsioone, nagu näiteks valu, flebiit ja erüteem, täheldati 12% patsientidest (vt lõik 4.4).

Infusioonikoha valu esines rohkem mitsellaarset paklitakseeli saavas grupis, võrreldes grupiga, keda raviti lahustil põhineva paklitakseeliga (vastavalt 8% ja 1%).

Lisakogemused kliinilistest uuringutest

Apealead monoteraapiana manustati erinevatel näidustustel kokku 132 patsiendile annusevahemikus 90 mg/m² 3-nädalase režiimina kuni annuseni 250 mg/m² nädalas. Monoteraapia uuringute kombineeritud andmetele tuginedes olid väga sagedased ja huvi pakkuvad kõrvaltoimed järgmised: neutropeenia (45%), väsimus (37%), leukopeenia (33%), alopeetsia (30%), iiveldus (27%), infusioonikoha reaktsioon^a (23%), perifeerne sensoorne neuropaatia (20%), kõhulahtisus (17%), astenia (15%), palavik (12%), kõhukinnisus (12%), artralgia (12%), paresteesia (11%), valu (11%), oksendamine (9%), müalgia (9%), perifeerne motoorne neuropaatia (5%), neuropaatia (5%), perifeerne neuropaatia (5%), trombotsütopeenia (4%), febrilne neutropeenia (2%), sepsis (2%), tahhükardia (2%), flebiit (2%), tromboos (2%).

^a Sisaldab järgnevaid eelistermineid: infusioonikoha flebiit, infusioonikoha valu, süstekoha reaktsioon, infusioonikoha põletik, infusioonikoha punetus, infusioonikoha ekstravasatsioon, infusioonikoha reaktsioon, süstekoha turse.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Paklitakseeli üledoosile ei ole teadaolevat antidooti. Üleannustamise korral tuleks patsienti hoolikalt jälgida. Ravi tuleks suunata peamiste oodatavate mürgistusnähtude vastu, mis on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, luuüdi supressioon, perifeerne sensoorne neuropaatia ja perifeerne neuropaatia.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, taksaanid, ATC-kood: L01CD01.

Toimemehhanism

Paklitakseel on mikrotuubulite vastane aine, mis soodustab mikrotuubulite moodustumist tubuliini dimeeridest ja depolümerisatsiooni ära hoides stabiliseerib mikrotuubuleid. Stabiliseerimise tulemusena pärsitakse mikrotuubulitest võrgustiku normaalset dünaamilist reorganiseerumist, mis on vajalik interfaasi toimumiseks ja raku mitootilisteks rakufunktsioonideks. Lisaks sellele indutseerib paklitakseel kogu rakutsükli vältel mikrotuubulite kimpude teket ja indutseerib mikrotuubulite tähekujulisuse moodustumist mitoosi ajal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Apealea (mitsellaarne paklitakseel) ja karboplatiini kombinatsiooni võrdlemiseks lahustil põhineva paklitakseeli ja karboplatiini kombinatsiooniga tehti avatud, randomiseeritud mitmekeskuseline uuring 789 korduva epiteliaalse munasarjavähi, primaarse peritoneaalvähi ja munajuhavähiga naisel. Patsiente raviti iga kolme nädala tagant kuue tsükliga, kas Apealeaga 250 mg/m², manustatuna 1-tunnise intravenoosse infusioonina (N = 391), või lahustil põhineva paklitakseeliga 175 mg/m², manustatuna 3-tunnise infusioonina (N = 391). Paklitakseeli infusiooni järel manustati mõlemas ravigrupis 30 minuti pärast karboplatiini.

Patsiendid stratifitseeriti relapsi (esimene või teine) ja kasvajaantigeeni CA125 (*cancer antigen*) väärtuste alusel. Esimese või teise relapsi korral ravitud patsientide proportsioonid olid seejärel võrdsed mõlemas ravigrupis (76% raviti esimese relapsi ja 24% teise relapsi korral). Eelnevalt esinenud ≥ 2 . raskuastmes neuropaatiaga või raskete, suuri organsüsteeme haaravate meditsiiniliste riskifaktoritega patsientidel ei lastud uuringus osaleda. Keskmise vanus oli mõlemas ravigrupis üle 56 aasta (vahemik 26...81). Enamikul patsientidel, kes uuringusse kaasati, oli ECOG sooritusstaatus 0 või 1 ($\geq 96\%$), ravigruppide vahel sarnases proportsioonis. Vaid üksikutel patsientidel oli sooritusstaatus 2.

Kliinilises uuringus oli kuut ravitsüklit saavate patsientide proportsioon 81% mitsellaarse paklitakseeliga ravitute grupis ja 87% grupis, kes said lahustil põhinevat paklitakseeli. Vastav tsükli mediaanarv (min;max) kahe grupi puhul oli vastavalt 6 (1;12) ja 6 (1;9).

Patsiendid said enne lahustil põhineva paklitakseeli, mitsellaarse paklitakseeli ja karboplatiini infusiooni premedikatsiooni vastavalt allolevale tabelile 3. Premedikatsioon ei olnud nõutav enne mitsellaarse paklitakseeli infusiooni.

Tabel 3. Enne paklitakseeli, karboplatiini või üldiselt premedikatsiooni saanud patsientide osakaal (ohutuspopulatsioon)

Premedikatsiooni liik	Apealea (N = 391)			Paklitakseel (lahustil põhinev) (N = 391)		
	Üldine	Paklitakseel	Karboplatiin	Üldine	Paklitakseel	Karboplatiin
Kortikosteroidid	43%	6%	39%	99%	97%	15%
Antihistamiinid	19%	4%	16%	85%	85%	9%
H ₂ antagonistid	5%	2%	2%	90%	90%	1%
Antiemetikumid ja iiveldusevastased preparaadid	87%	8%	81%	92%	38%	63%

Selles uuringus said neutroopenia raviks GCSFi vastavalt 35% patsientidest mitsellaarse paklitakseeli rühmas ja 30% patsientidest lahustil põhineva paklitakseeli rühmas. Mõlemas rühmas oli GCSFi saavate patsientide paklitakseeli/karboplatiini ravitsüklite mediaanarv 6. Mõlemas rühmas oli GCSFi sisaldavate tsüklite mediaanarv 3 (1;6) ja keskmine väärtus 3,1.

Peamised efektiivsuse mõõdud olid progressioonivaba elumus ja üldine elumus. Progressioonivaba elumust hinnati esmase tulemusnäitajana pimendatud kompuutertomograafia kujutiste hindamisel, kasutades soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriume (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.0.

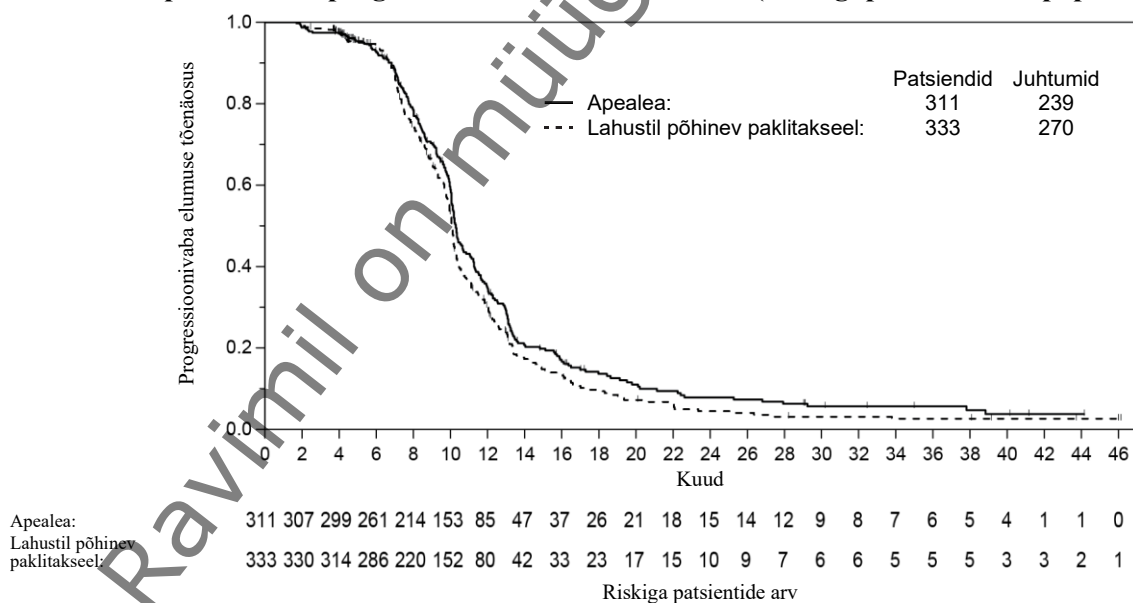
Progressioonivabas elumuses või üldises elumuses ei olnud kahe ravigrupi vahel statistiliselt olulist erinevust. Progressioonivaba elumuse jaoks tehti uuringuplaanikohases populatsioonis samaväärsuse analüüs koos eelmääratatud samaväärsuse määraga. Samaväärsuse kriteerium täideti progressioonivaba elumuse osas, millega seotud riskitiheduste suhte ühepoolse 97,5% usaldusvahemiku (*confidence interval*, CI) ülempiir oli vähem kui 1,2. Samaväärsuse kriteerium täideti uuringuplaanikohases populatsioonis üldise elumuse osas, millega seotud riskitiheduste suhte ühepoolse 97,5% CI ülempiir oli vähem kui 1,185 (tabel 4; joonised 1 ja 2). Ravikavatsusega populatsioonis (n = 789) olid riskitiheduste suhted progressioonivaba elumuse ja üldise elumuse jaoks vastavalt 0,85 (95% CI: 0,72; 1,00) ja 1,02 (95% CI: 0,85; 1,22). Seega tuvastati ravikavatsusega populatsioonis samaväärsus mittehalvemus seoses progressioonivaba elumuse, aga mitte üldise elumusega. Üldise elumuse andmete analüüsi ajaks oli surnud 56% patsientidest, keda raviti mitsellaarse paklitakseeliga, võrreldes 60%-ga patsientidest, keda raviti lahustil põhineva paklitakseeliga (ravikavatsusega populatsioon).

Tabel 4. Progressioonivaba elumuse ja üldise elumuse mittehalvemuse analüüs korduva epiteliaalse munasarjakasvaja, primaarse peritoneaalse vähi ja munajuhavähiga patsientidel (uuringuplaanikohane populatsioon)^a

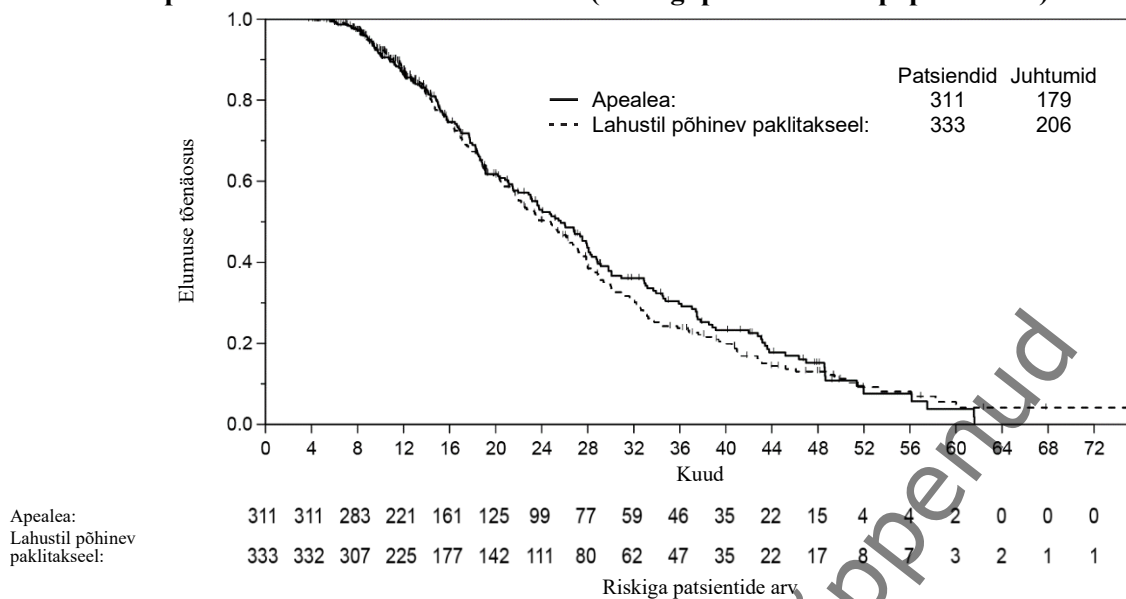
	Apealea Üks kord kolme nädala jooksul 250 mg/m ² + karboplatiin (N = 311)	Lahustil põhinev paklitakseel Üks kord kolme nädala jooksul 175 mg/m ² + karboplatiin (N = 333)
Progressioonivaba elumus (sõltumatu hindamine):		
Surm või progresseerumine, n (%)	239 (77%)	270 (81%)
Surmaaaja või haiguse progresseerumise mediaan [kuud] (95% CI)	10,3 (10,1; 10,7)	10,1 (9,9; 10,2)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,86 (0,72; 1,03)	
Üldine elumus:		
Surmade arv, n (%)	179 (58%)	206 (62%)
Surmaaaja mediaan [kuud] (95% CI)	25,7 (22,9; 28,1)	24,8 (21,7; 27,1)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,95 (0,78; 1,16)	

^a Samaväärsuse analüüsis määratleti eelnevalt primaarseks populatsiooniks uuringuplaanikohane populatsioon.

Joonis 1. Kaplani-Meieri progressioonivaba elumuse kõver (uuringuplaanikohane populatsioon)



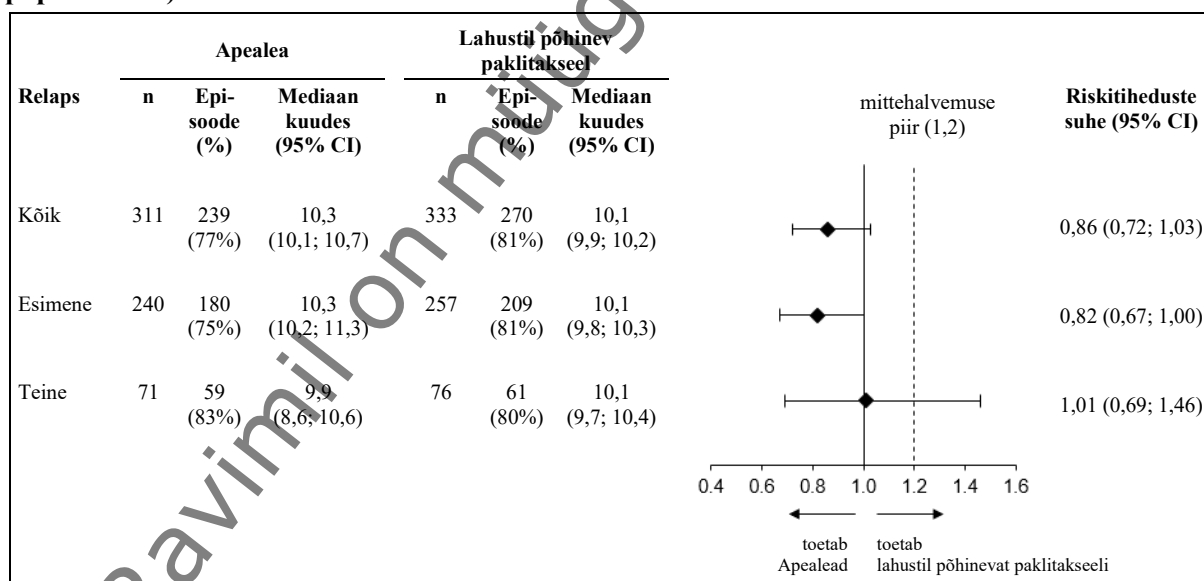
Joonis 2. Kaplan-Meieri üldise elumuse kõver (uuringuplaanikohane populatsioon)



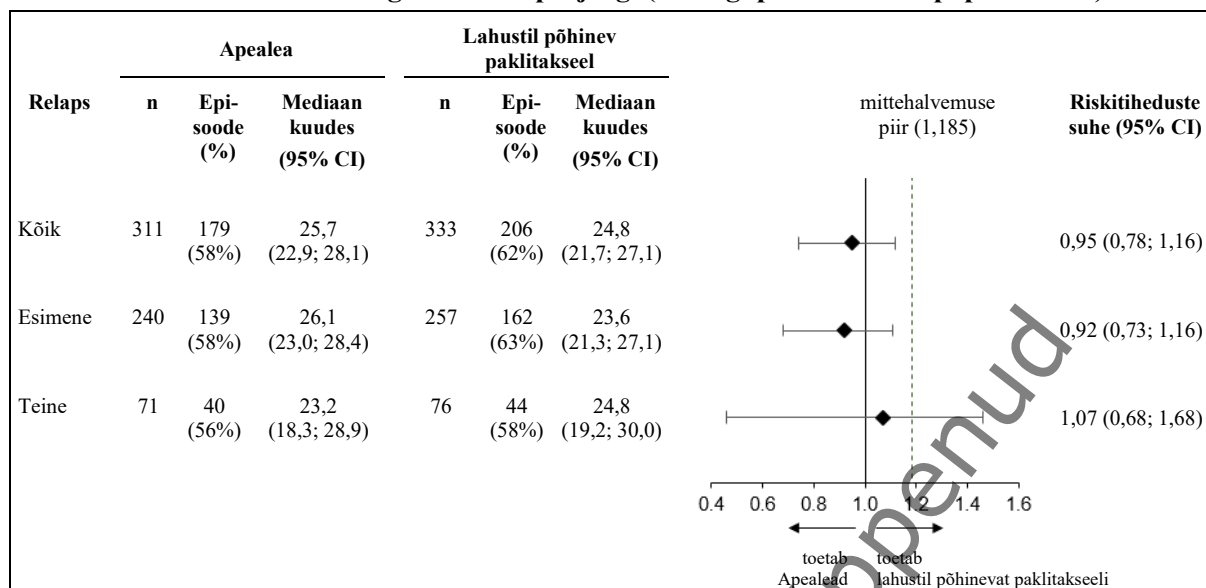
Alamrühma post hoc analüüs relapsi järgi

Efektiivsuse uurimiseks relapsi (esimene ja teine) järgi tehti uuringuplaanikohases ja ravikavatsuslikus populatsioonis täiendav alamrühma analüüs. Progressioonivaba elumuse ja üldise elumuse tulemused uuringuplaanikohases populatsioonis on kokku võtud joonistel 3 ja 4.

Joonis 3. Progressioonivaba elumuse blobogramm relapsi järgi (uuringuplaanikohane populatsioon)



Joonis 4. Üldise elumuse blobogramm relapsi järgi (uuringuplaanikohane populatsioon)



Ravikavatsuslikus populatsioonis olid progressioonivaba elumuse riskitiheduste suhted esimese relapsi ja teise relapsiga patsientide alamrühmades vastavalt 0,80 (95% CI: 0,66; 0,97) ja 1,04 (95% CI: 0,74; 1,47). Üldise elumuse riskitiheduste suhted olid esimese relapsi ja teise relapsiga patsientide alamrühmades vastavalt 0,98 (95% CI: 0,79; 1,21) ja 1,18 (95% CI: 0,79; 1,75). Seega langevad esimese relapsiga patsientide alamrühma tulemused kokku üldpopulatsiooni tulemustega ja lisaks ilmnes üldise progressioonivaba elumuse paranemine Apealea kasuks.

Kombinatsioonravide Apealea (mitsellaarne paklitakseel) / karboplatiin ja lahustil põhinev paklitakseel / karboplatiin alaseid võrdlevaid ohutusandmeid vaadake lõigust 4.8.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Apealeaga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta munasarjavähi (arvates välja rabdomüosarkoom ja idurakulised kasvajak), peritoneaalvähi (arvates välja blastoomid ja sarkoomid) ja munajuhavähi (arvates välja rabdomüosarkoomi ja idurakulised kasvajak) ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kui Apealead (mitsellaarne paklitakseel) manustatakse intravenoosselt, näitab selle farmakokineetiline profiil, et ravimpreparaat vabastab paklitakseeli kohele verre. Paklitakseeli farmakokineetikat uuriti 22-l soliidtuumoriga patsiendil pärast 1-tunnist Apealea infusiooni (annused 90 kuni 275 mg/m²). Lisaks sellele võrreldi ristuva ülesehitusega uuringus 1-tunnilise 260 mg/m² Apealea infusiooni järgseid kogu ja seondumata paklitakseeli kontsentratsioone plasmas 1-tunnilise sama annuse albumiin-seotud paklitakseeli infusiooni järgsetega. Kogu paklitakseeli plasmasisaldused olid pärast kahe ravimpreparaadi infusiooni sarnased. Seondumata paklitakseeli plasmasisaldused, s.o kontsentratsioon, mis näitab kehas olevat farmakoloogiliselt aktiivset paklitakseeli, näidati pärast albumiin-seotud paklitakseeli ja Apealead olevat bioekvivalentne (C_{max} ja AUC). Piiratud andmetele põhinedes suurenesid C_{max} ja AUC pärast 1-tunnist Apealea infusiooni annustes 150...275 mg/m² lineaarselt. Lineaarset sõltuvust annusest ei olnud aga võimalik kindlaks teha, sest tuvastati suur isikutevaheline varieeruvus.

Jaotumine

Paklitakseel jaotub võrdselt plasma ja vere vahel, nagu on kirjeldatud avaldatud *in vitro* andmetes. Aja jooksul varieerus keskmine seondumata paklitakseeli fraktsioon (fu) pärast Apealea infusiooni 5,2% ja 4,3% vahel. See oli vastavuses keskmise fu-ga pärast albumiin-seotud paklitakseeli infusiooni, mis varieerus ajas 5,5% ja 4,5% vahel.

On teatatud paklitakseeli seondumisest nii albumiini kui ka α_1 -happe glükoproteiiniga, kuid muud siduvad valgud, nagu näiteks lipoproteiinid, võivad olla samuti olulised. Puuduvad kirjeldused valguga seotud paklitakseeli asendada suutvatest toimeainetest, samuti pole paklitakseel tõenäoline teiste toimeainete asendaja, arvestades selle madalat molaarset kontsentratsiooni plasmas. Põhinedes avaldatud kirjandusel, viitavad *in vitro* uuringud, et tsimetidiini, ranitidiini, deksametasooni või difenüülhüdramiini olemasolu ei mõjuta paklitakseeli valguga seondumist. *In vitro* on näidatud, et paklitakseel on sissevoolu transportvalkude OATP1B3 ja OATP1A2 substraat.

Apealea infusiooni ajal ja pärast seda lahkeb paklitakseel kiiresti plasmaruumist, jaotuse poolestusajaga umbes 0,6 tundi. Seega on jaotusfaas enamasti lõppenud 2 tundi pärast infusiooni lõppu. Jaotus kudedes on ulatuslik, jaotusruumalaga eliminatsiooni lõppfaasis umbes 155 l/m², mis vastab umbes 280 l keskmise patsiendi kohta kehapiindalaga 1,8 m². Seega asub eliminatsioonifaasis vaid umbes 1% kehas olevat paklitakseeli plasmas.

Biotransformatsioon ja eritumine

Lõplik paklitakseeli poolväärtusaeg pärast Apealea infusiooni varieerus uuritavate vahel umbes 5-kordselt, 5...23 tundi. Samuti varieerus kogu plasma eritumiskiirus umbes 5-kordselt, alates 8 kuni 41 liitrini tunnis. Suur isikutevaheline varieeruvus eritumiskiiruses arvatakse olevat maksaensüümide aktiivsuse varieeruvuse tulemus.

Paklitakseeli biotransformatsioon ja eritumine on kirjeldatud avaldatud uuringutes; paklitakseel eritub peamiselt maksa metabolismi ja sapiga eritumise teel. Peamine paklitakseeli metaboliit on 6 α -hüdoksüpaklitakseel. Teised metaboliidid on 3'-*p*-hüdoksüpaklitakseel ja 6 α ,3'-*p*-dihüdoksüpaklitakseel. Nende metaboliitide moodustumine katalüüsitakse CYP2C8 ja CYP3A4 poolt. Ei ole leitud ühtegi farmakoloogiliselt aktiivset metaboliiti. *In vitro* ja *in vivo* uuringud on näidanud, et paklitakseel on substraadiks väljavooluvalgule P-glükoproteiin. Peamine paklitakseelist tuleneva ainese eritustee inimestes on väljaheide, kus 6 α -hüdoksüpaklitakseel moodustab enamiku ainesest. Renaalne eritus moodustab väikese osa, alla 15% annusest.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Apealeaga ei ole tehtud kliinilisi uuringuid maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Populatsiooni farmakokineetika uuring albumiin-seotud paklitakseeliga näitas, et kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (üldbilirubiin > 1 kuni $\leq 1,5 \times$ ULN) on eliminatsioonikiirus normaalvahemikus. Sellele vastanduvalt oli mõõduka maksafunktsiooni kahjustuse (üldbilirubiin $> 1,5$ kuni $\leq 3 \times$ ULN) ja raske maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin > 3 kuni $\leq 5 \times$ ULN) vastavalt 22%-line või 26%-line paklitakseeli eliminatsioonikiiruse langus. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega tõuseb maksakahjustusega patsientidel, kelle üldbilirubiin on $> 1,5 \times$ ULN, keskmise paklitakseeli AUC umbes 20% võrra. Maksafunktsiooni kahjustusel ei ole mõju keskmisele paklitakseeli C_{max} -ile. Farmakokineetilised andmed patsientidele üldbilirubiiniga $> 5 \times$ ULN puuduvad.

Neerukahjustus

Apealeaga ei ole läbi viidud uuringuid neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt annustamise soovitusi lõigust 4.2). Kuna neerude kaudu eritumine on paklitakseeli puhul vähene, ei tohiks selles grupis tõusnud plasmasisaldust esineda. Populatsiooni farmakokineetika uuring albumiin-seotud paklitakseeliga näitas, et kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiiniini kliirens ≥ 30 kuni < 90 ml/min) on eliminatsioonikiirus sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide kohta (GFR < 30 ml/min) on informatsioon puudulik.

Vanuse, soo, rassi ja kehasuuruse mõju

Vanuse, soo või kehasuuruse mõju Apealea eliminatsioonile ei ole analüüsitud. Siiski on kirjeldatud populatsiooni farmakokineetika uuring 168 patsiendiga (86 meessoost ja 82 naissoost), keda raviti lahustil põhineva paklitakseeliga. Paklitakseeli eliminatsioonikiirus oli meestel võrreldes naistega keskmiselt 20% kõrgem. Vanuse osas viitas populatsioonimudel umbkaudsele 5%-le langusele paklitakseeli eliminatsioonikiiruses iga 10 vanuseaasta kohta, võrreldes uuringu mediaanvanusega 56 aastat. See tähendas 14% langust 86-aastaselt patsiendil võrreldes 56-aastasega. Lisaks on näidatud, et paklitakseeli eliminatsioonikiirus suurenes kehasuuruse suurenemisega. See mudel viitas, et BSA suurenemine 0,2 m² võrra viib 9%-le eliminatsioonikiiruse suurenemisele. On väga vähe teavet selle kohta, kas paklitakseeli eliminatsioon erineb rasside vahel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutagenees, kartsinogenees, fertiilsuse kahjustumine

In vitro uuringud on erinevaid rakusüsteeme kasutades näidanud, et paklitakseel on klastogeenne, kutsudes esile kromosomaalseid aberratsioone, mikrotuuma ja DNA kahjustust. Kromosomaalseid aberratsioone on tuvastatud ka *in vivo* uuringutes hiirtel ja ahvidel. Paklitakseelil puudus mutageenne aktiivsus Ames'i testis või Hiina hamstri munasarja / hüpoksantiin-guaaniin-fosforibosüültransferaasi (CHO/HGPRT) geenimutatsiooni analüüsis. Paklitakseeli kartsinogeenset aktiivsust ei ole uuritud. Siiski on paklitakseel potentsiaalselt kartsinogeenne, põhinedes tema toimemehhanismil ja näidatud genotoksilisel aktiivsusel. Paklitakseeli seostati rottidel inimese terapeutilistest annustest madalamatel annustel madala fertiilsuse ja fetaalse toksilisusega. Kordusannuse toksilisuse uuringud on näidanud mittepöörduvat toksilist efekti mehe reproduktiivorganitele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

N-(*all-trans*-retinoül)-L-tsüsteinhappe metüülestri naatriumsool
N-(13-*cis*-retinoül)-L-tsüsteinhappe metüülestri naatriumsool
Naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C Ringeri laktaadi- või atsetaadilahuses ja 4 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuses, valguse eest kaitstult. Kui pakendi avamise ja preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada, et vältida mikrobioloogilise kontamineerumise riski. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist – vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitust I tüübi klaasist viaal silikooniga kaetud butüülkummist punnkorgiga, alumiiniumist ümbrise ja plastikust eemaldatava kattega, mis sisaldab 60 mg paklitakseelile vastavas koguses pulbrit.

Pakendi suurus: 1 viaal

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamise ettevaatusabinõud

Paklitakseel on antineoplastiline ravimpreparaat ja nagu ka teiste potentsiaalselt toksiliste ühenditega, tuleb Apealea käsitlemisel olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid, kaitseprille ja kaitseriietust. Lahuse sattumisel nahale tuleb nahk kohe ja põhjalikult seebi ja veega puhtaks pesta. Aine sattumisel limaskestadele tuleb limaskesti veega põhjalikult loputada. Apealead peab valmistama ja manustama ainult tsütotoksiliste ainete käsitlemiseks küllaldaselt koolitatud personal. Rasedad ja rinnaga toitvad meditsiinitöötajad ei tohi Apealead käsitseda. Manustamiskõlblikuks muudetud toodet ei tohi lahjendada.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmine

Apealea tarnitakse steriilse pulbrina, mida tuleb manustamiskõlblikuks muuta. Pärast lahustamist sisaldab lahus 1 mg/ml paklitakseeli (mitsellaarne) nanoosakestena. Manustamiskõlblikuks muudetud infusioonilahus on selge, rohekaskollane vedelik.

Kaitske otsese ja/või ereda valguse eest kogu valmistamisprotsessi ajal. Manustamiskõlblikuks muudetud ravim talub vaid lühiaegset valguse eest kaitsmata käsitlemist.

Apealea manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutage vaid ühte järgmistest tööstuslikult saadaolevatest manustamiskõlblikuks muutmise lahustest:

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusiooniks sobiv lahus;
- infusiooniks sobiv Ringeri laktaadilahus;
- infusiooniks sobiv Ringeri atsetaadilahus.

Ringeri laktaadi- või atsetaadilahuse pH peab olema vahemikus 5,0 kuni 7,5 ja sobilikud kaltsiumi ning magneesiumiioonkontsentratsioonid on loetletud allpool (tabel 5).

Tabel 5. Sobilikud kaltsiumi ja magneesiumiioonkontsentratsioonid lahustamiseks sobivates Ringerilaktaadi ja -atsetaadi lahustes

Ioon	Vahemik (mmol/l)
Ca ²⁺	1,0...3,5*
Mg ²⁺	0,0...2,5*

* Lahustel, mis sisaldavad nii Ca²⁺ kui ka Mg²⁺, peaks olema kogu (kombineeritud) Ca²⁺ ja Mg²⁺ kontsentratsioon vahemikus 1,0 kuni 3,5 mmol/l.

Apealea manustamiskõlblikuks muutmisel tuleb kasutada ühte kolmest sobivast manustamiskõlblikuks muutmise lahusest, järgides allolevaid etappe.

- a. Võtke vajalik arv viaale külmpapist. Pulber peaks olema rohekaskollane kuni kollane. Värvimuutuse korral (oranžikas) hävitage viaal. Et saavutada toatemperatuur, laske viaalidel valguse eest kaitstult seista umbes 15 kuni 20 minutit mitte üle 25 °C juures.
- b. Viaalis oleva negatiivse rõhu tõttu tuleb rõhk nõelaga enne lahustamiseks mõeldud lahuse süstimist ja süstimise ajal võrdsustada. Kasutades steriilset süstalt, süstige 60 ml lahustamiseks mõeldud lahust viaali kohta. Lahust tuleb süstida umbes ühe minuti jooksul viaali siseseina suunas ja mitte otse pulbrile, kuna see tekitab vahtu.
- c. Keerutage viaali püstiasendis umbes 20 sekundit. Vahu tekkimise minimeerimiseks ärge viaali loksutage.
- d. Laske viaalil seista kolm kuni viis minutit valguse eest kaitstult.
- e. Keerutage viaali püstiasendis uuesti umbes 20 sekundit, seejärel pöörake seda viis korda ettevaatlikult ümber. Ärge loksutage.
- f. Jätkake keerutamist, kuni pulber on täielikult lahustunud. Teise võimalusena võib viaali asetada segistisse ja lasta pöörelda kuni 20 minutit, valguse eest kaitstult (pöörlemiskiirus; 200...250 p/min). Manustamiskõlblikuks muutmise etapid c kuni f ei tohiks kesta rohkem kui 30 minutit.
- g. Lahus peaks olema selge ja rohekaskollane, ilma nähtavate osakeste või sademeta. Kui märkate osakesi, sadet, värvimuutusi (oranžikas) või küütlumist, tuleb lahus hävitada.
- h. Süstige vajalik hulk lahustatud Apealead tühja, steriilsesse etüleen-vinüül-atsetaadist (EVA) kotti. Kontrollige, et lahus oleks selge ja asetage EVA infusioonikott valguse eest kaitsvasse kotti.

Manustamiseks on sobivad DEHP-vabast PVC-st (nt polüvinüülkloriid ilma plastifikaatorita di-(2-etiülheksüül)-ftalaadita) manustamiskomplektid. DEHPi sisaldavate manustamiskomplektidega sobivust ei ole tõestatud. Kasutada tuleks manustamiskomplekte, mis sisaldavad 15 µm polüamiidist vedelikufiltrit.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1292/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. november 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apealea 60 mg infusioonilahuse pulber
paklitakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 60 mg paklitakseeli.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 1 mg paklitakseeli (mitsellidena).

3. ABIAINED

Abiained: N-(*all-trans*-retinoül)-L-tsüsteinhappe metüülestri naatriumsool, N-(13-*cis*-retinoül)-L-tsüsteinhappe metüülestri naatriumsool, naatriumhüdroksiid. Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline. Käsitseda ettevaatusega.

Apealead ei tohi asendada teiste paklitakseeli sisaldavate ravimpreparaatidega.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: kasutada kohe.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ühekordne viaal

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1292/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHE****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apealea 60 mg infusioonilahuse pulber
paklitakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 60 mg paklitakseeli.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 1 mg paklitakseeli (mitsellidena).

3. ABIAINED

Abiained: N-(*all-trans*-retinoül)-L-tsüsteinhappe metüülestri naatriumsool, N-(13-*cis*-retinoül)-L-tsüsteinhappe metüülestri naatriumsool, naatriumhüdrokksiid. Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

Apealead ei tohi asendada teiste paklitakseeli sisaldavate ravimpreparaatidega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Inceptua AB

Bromma, Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1292/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Apealea 60 mg infusioonilahuse pulber paklitakseel

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Apealea ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Apealea kasutamist
3. Kuidas Apealead manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Apealead säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Apealea ja milleks seda kasutatakse

Apealea on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainena paklitakseeli, mis kuulub ravimgruppi nimetusega taksaanid. Paklitakseel mõjutab või takistab kiiresti jagunevate rakkude kasvu, nagu näiteks kasvajakud.

Apealead kasutatakse järgnevate **vähkide** raviks täiskasvanutel, kombinatsioonis teise ravimiga, nimega karboplatiin:

- epitealiaalne munasarjavähk – vähk munasarjas, organis, mis produtseerib naise munarakke;
- primaarne peritoneaalvähk – kõhu ja siseorganite vahelist ruumi vooderdavate rakkude vähk;
- munajuhade vähk (ühendus munasarjade ja emaka vahel).

Seda kasutatakse siis, kui muu ravi ei ole töötanud.

2. Mida on vaja teada enne Apealea kasutamist

Apealead ei tohi kasutada, kui

- te olete paklitakseeli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- te toidate rinnaga;
- teil on enne ravi alustamist valgete vererakkude, nimega neutrofiilide hulk alla $1,5 \times 10^9/l$.

Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui te ei ole kindel, kas miski eespool käib teie kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Apealea manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil on:

- maksa-, neeru- või südamefunktsiooni langus.
Apealead ei soovitata patsientidele, kellel on maksa- või neerufunktsioon tugevasti vähenenud;
- eelnevalt olnud vähiravi ajal iiveldust, oksendamist ja kõhulahtisust.

Võtke kohe oma arstiga ühendust, kui **ravi ajal** tekib teil:

- palavik, valu, külmavärinad, nõrkus või muud infektsioonitunnused;
- tugev iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus;
- tõsine reaktsioon infusioonikohas;
- allergiline reaktsioon;
- tuimus, surisemine, torkiv tunne, puutehellus või lihassenõrkus.

Teil võivad olla vajalikud lisaravimid, kui teil tekib midagi neist sümptomitest. Teie arst võib tahta edasise ravi Apealeaga edasi lükata või vähendada annust.

Küsige oma arstilt või õelt juuste väljalangemise kohta ja mida on võimalik selle vältimiseks teha.

Teid jälgitakse ravi ajal hoolikalt:

- regulaarsed vereanalüüsid kindlustamaks, et teil on ohutu raviga jätkata;
- allergilise reaktsiooni sümptomite osas infusiooni ajal, nagu näiteks:
 - infusioonikoha punetus, paistetus;
 - madal vererõhk;
 - hingamisraskused;
 - näo paistetus.

Lapsed ja noorukid

Apealea ei soovitata lastele ega alla 18-aastastele noorukitele, kuna antud ravimi kasutamist ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Apealea

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teavitage oma arsti või meditsiiniõde enne, kui teile antakse Apealead, eriti siis, kui te kasutate:

- ketokonasooli või muid seeninfektsioonide ravimiseks kasutatavaid ravimeid;
- erütromütsiini, rifampitsiini: bakteriaalsete infektsioonide ravimiseks kasutatavad ravimid;
- fluoksetiini: depressiooni ravimiseks kasutatav ravim;
- gemfibrosiili: vereliipiide alandav ravim;
- klopidoogreeli: ravim, mis vähendab trombide tekke riski;
- tsimetidiini: maohappe hulka vähendav ravim;
- efavirensi, nevirapiini, ritonaviiri, sakvinaaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri: HIV-infektsiooni ravimiseks kasutatavad ravimid;
- karbamasepiini, fenütoiini: epilepsia ja teatud valuseisundite ravimiseks kasutatavad ravimid;
- tsisplatiini: vähi ravimiseks kasutatav ravim.

Rasedus ja imetamine

Teavitage enne ravi oma arsti, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase.

Apealea **ei soovitata kasutada raseduse ajal**, kuna paklitakseel võib põhjustada raskekujulisi sünnidefekte. Patsiendid, kes võivad rasestuda, peaksid kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal Apealeaga ja kuus kuud hiljem.

Lõpetage rinnaga toitmine ravi ajaks, kuna paklitakseel eritub rinnapiima ja võib last kahjustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Apealea võib põhjustada kõrvaltoimeid, näiteks väsimus või pearinglus, mis võivad vähendada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Ärge juhtige autot või kasutage masinaid, kui teil esinevad need sümptomid.

Apealea sisaldab naatriumi

Pärast lahustamist sisaldab ravim kuni ligikaudu 1,6 g naatriumi (söögisoola koostisosa) ühes annuses. See on võrdne 80%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Apealead manustatakse

Apealead manustatakse teile arsti või meditsiiniõe poolt aeglaselt tilgana (tilkinfusioon) veeni. See võtab aega umbes ühe tunni. Annus põhineb teie kehapindalal (arvutatud teie pikkuse ja kaalu alusel) ja vereanalüüsi tulemustel. Tavaline annus on 250 mg/m² kehapindala kohta antuna iga kolme nädala tagant kuni kuue ravikuurina.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke kohe ühendust oma arsti või meditsiiniõega, kui märkate mõnda järgmistest nähtudest:

- **Väga sage** (võib esineda **enam kui 1-l inimesel 10-st**):
 - närvihäired kätes ja jalgades, mis põhjustab surisemist, tuimustunnet või põletavat valu, mis võivad kesta kauem kui 6 kuud pärast paklitakseeliga ravi katkestamist.
- **Sage** (võivad esineda **kuni 1-l inimesel 10st**):
 - palavik;
 - lihaskrambid, krambid või spasmid;
 - allergilised reaktsioonid, nagu näiteks hingamisraskus, minestamine, näo paistetus, sügelus, kuumatunne, külmavärinad, eriti infusiooni ajal. Harva võivad need viia raskekujulise allergilise šokini.

Muud kõrvaltoimed ja nende esinemissagedus

Väga sage (võib esineda **enam kui 1-l inimesel 10-st**):

- madal neutrofiilide, teatud valgete vererakkude hulk;
- isutus;
- kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine;
- juuste väljalangemine;
- liigese- või lihasevalu või ebamugavustunne;
- nõrkus, väsimus;
- infusioonikoha reaktsioonid, nagu nt valu, põletik, värvuse muutus, punetus, paistetus, surisemine, lööve, veritsus.

Sage (võivad esineda **kuni 1-l inimesel 10st**):

- madal leukotsüütide ja granuloüütide, teatud valgete vererakkude hulk;
- madal vereliistakute või punaste vererakkude hulk;
- vähenenud puutetundlikkus;
- tavapäratu tunne, nagu näiteks surisemine, põletustunne või tuimus nahal või suus;
- peeringlus või pöörlemisetunne;
- maitsehäired;

- peavalu,
- kiire südamerütm;
- rindkerevalu või ebamugavustunne;
- madal vererõhk, õhetus, veenipõletik, veenivalu, suurenenud verevool mõnedesse kehapaikmetesse;
- hingamisraskused, ninakinnisus;
- kõhuvalu, kõhukinnisus, puhitus;
- suukuivus, suud vooderdava kihi põletik;
- naha punetus, lööve, sügelus, nõgeslööve;
- valu näiteks kätes, jalgades, rindades või kasvaja asukohas;
- seljavalu, luuvalu;
- pahklude, labajalgade, näo või sõrmede paistetus;

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st):

- veremürgistus;
- mäda kehakoes;
- kopsupõletik, gripp, kurgumandli põletik;
- lihtherpes (viiruslik infektsioon), viiruslik hingamisteede infektsioon;
- kuseteede infektsioon, põiepõletik;
- nahainfektsioonid, sealhulgas infektsioonid infusioonikohas;
- verehüübimismehhanismide häirumine kehas;
- valgete ja punaste vererakkude ja vereliistakute vähesus;
- madal vere kaaliumi-, magneesiumi- või naatriumitase;
- liigne veekaotus (dehüdratsioon);
- allergilised reaktsioonid teistele ravimitele, nagu näiteks penitsilliin;
- depressioon, unisus, ärevus;
- epileptiline hoog kestusega enam kui viis minutit või rohkem kui üks hoog viie minuti jooksul;
- kooma, suur unisusetunne, unisus ja/või sügav teadvusetus;
- madal lihastoonus, näo halvatus;
- närvisüsteemi toksilisus;
- kognitiivne häire (raskus mõtlemise ja mõtete töötlemisega, meeldetuletamise raskus);
- ajukahjustus, ebatavaline vedeliku akumulatsioon ajus;
- insult;
- nägemise hägusus, silma ebamugavustunne või ärritus, silmade vesisus;
- kurtus, sisekõrvahäire; helisemine kõrvades;
- veresoonte häired, nagu näiteks:
 - verehüüvete moodustumine;
 - veresoonte põletik;
 - vee kogunemine koes blokeerunud lümfisoonide tõttu;
 - kuumahood;
 - veritsus;
- südameseiskus, südamepuudulikkus;
- sinakastäpilised huuled või nahk;
- südamerütmi häire, mis põhjustab ebaregulaarset kiiret aktiivsust ülemistes südamekambrites;
- tuntavad südamelöögid (palpitatsioonid), aeglane südamerütm;
- vereringe häire;
- kõrge vererõhk, vererõhu muutused, kahvatus;
- kopsupuudulikkus, hingamisteede ahenemine;
- raske hapnikupuudus põhjustatuna ebanormaalsest hingamisest;
- hääle tegemise raskus;
- ninaveritsus, allergiline põletik ninas, ninavesisus;
- köha;
- suu ja kurguvalu või ebamugavustunne, kurguhäire, igemete veritsus;
- magu vooderdava kihi põletik, ebamugavus kõhus või puhitus, alakõhuvalu;

- seedimatus, soolefunktsiooni häire, väga kõva väljaheide, verine väljaheide;
- maksapõletik või -häire, tõusnud maksaensüümide sisaldus veres;
- valulik raskekujuline naha sügavamate kihtide turse;
- naha värvimuutus, pigmentatsioonihäire;
- naha villiline põletik;
- suurenenud higistamine, külm higi;
- kuiv nahk, küünte häire;
- liigesesisene veritsus;
- raskuse tunne jalgades;
- hulgiorganpuudulikkus, mis võib viia surmani;
- liigsest vedelikust põhjustatud koeturse;
- song;
- kuumatunne;
- madal kehatemperatuur;
- tupeveritsus;
- tavapäratult kõrge lämmastikku sisaldavate ühendite tase veres.

Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- peopesade või jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha koorumist

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatamine riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Apealead säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaal: Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast avamist on Apealea soovitatav kasutada kohe.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Apealea sisaldab

- Toimeaine on paklitakseel. Üks viaal sisaldab 60 mg paklitakseeli. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks milliliiter lahust 1 mg paklitakseeli (mitsellaarne).
 - Teised koostisosad on:
 - N-(*all-trans*-retinoüül)-L-tsüsteiinahappe metüülestri naatriumsool
 - N-(13-*cis*-retinoüül)-L-tsüsteiinahappe metüülestri naatriumsool
 - Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
- Vt lõik „Apealea sisaldab naatriumi“.

Kuidas Apealea välja näeb ja pakendi sisu

Apealea tarnitakse rohekaskollase kuni kollase pulbrina kummist korgi ja alumiiniumümbrisega klaasviaalis.

Iga karp sisaldab 1 klaasviaali, mis sisaldab 60 mg paklitakseelile vastavas koguses pulbrit.

Müügiloa hoidja ja tootja

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Manustamise ettevaatusabinõud

Paklitakseel on antineoplastiline ravimpreparaat ja nagu ka teiste potentsiaalselt toksiliste ühenditega, tuleb Apealea käsitsemisel olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid, kaitseprille ja kaitseriietust. Lahuse sattumisel nahale tuleb nahk kohe ja põhjalikult seebi ja veega puhtaks pesta. Aine sattumisel limaskestadele tuleb limaskesti veega põhjalikult loputada. Apealead peab valmistama ja manustama ainult tsütotoksiliste ainete käsitsemiseks küllaldaselt koolitatud personal. Rasedad ja rinnaga toitvad meditsiinitöötajad ei tohi Apealead käsitseda. Manustamiskõlblikuks muudetud toodet ei tohi lahjendada.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise

Apealea tarnitakse steriilse pulbrina, mida tuleb manustamiskõlblikuks muuta. Pärast lahustamist sisaldab lahus 1 mg/ml paklitakseeli mitsellaarsete nanoosakestena. Manustamiskõlblikuks muudetud infusioonilahus on selge, rohekaskollane vedelik.

Kaitske otsese ja/või ereda valguse eest kogu valmistamisprotsessi ajal. Manustamiskõlblikuks muudetud ravim talub vaid lühiaegset valguse eest kaitsmata käsitsemist.

Apealea manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutage vaid ühte järgmistest tööstuslikult saadaolevatest manustamiskõlblikuks muutmise lahustest:

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusiooniks sobiv lahus;
- infusiooniks sobiv Ringeri laktaadilahus;
- infusiooniks sobiv Ringeri atsetaadilahus.

Ringeri laktaadi- või atsetaadilahuse pH peab olema vahemikus 5,0 kuni 7,5 ja sobilikud kaltsiumi ning magneesiumi ionkontsentratsioonid on loetletud allpool (tabel 1).

Tabel 1. Sobilikud kaltsiumi ja magneesiumi ionkontsentratsioonid lahustamiseks sobivates Ringerilaktaadi ja -atsetaadi lahustes

Ioon	Vahemik (mmol/l)
Ca ²⁺	1,0...3,5*
Mg ²⁺	0,0...2,5*

* Lahustel, mis sisaldavad nii Ca²⁺ kui ka Mg²⁺, peaks olema kogu (kombineeritud) Ca²⁺ ja Mg²⁺ kontsentratsioon vahemikus 1,0 kuni 3,5 mmol/l.

Apealea manustamiskõlblikuks muutmisel tuleb kasutada ühte kolmest sobivast manustamiskõlblikuks muutmise lahusest, järgides allolevaid etappe.

1. Võtke vajalik arv viaale külmpapist. Pulber peaks olema rohekaskollane kuni kollane. Värvimuutuse korral (oranžikas) hävitage viaal. Et saavutada toatemperatuur, laske viaalidel valguse eest kaitstult seista umbes 15 kuni 20 minutit mitte üle 25 °C juures.
2. Viaalis oleva negatiivse rõhu tõttu tuleb rõhk nõelaga enne lahustamiseks mõeldud lahuse süstimist ja süstimise ajal võrdsustada. Kasutades steriilset süstalt, süstige 60 ml lahustamiseks mõeldud lahust viaali kohta. Lahust tuleb süstida umbes ühe minuti jooksul viaali sisesel suunas ja mitte otse pulbrile, kuna see tekitab vahtu.
3. Keerutage viaali püstiasendis umbes 20 sekundit. Vahu tekkimise minimeerimiseks ärge viaali loksutage.
4. Laske viaalil seista kolm kuni viis minutit valguse eest kaitstult.
5. Keerutage viaali püstiasendis uuesti umbes 20 sekundit, seejärel pöörake seda viis korda ettevaatlikult ümber. Ärge loksutage.
6. Jätkake keerutamist, kuni pulber on täielikult lahustunud. Teise võimalusena võib viaali asetada segistisse ja lasta pöörelda kuni 20 minutit, valguse eest kaitstult (pöörlemiskiirus: 200...250 p/min). Manustamiskõlblikuks muutmise etapid 3 kuni 6 ei tohiks kesta rohkem kui 30 minutit.
7. Lahus peaks olema selge ja rohekaskollane, ilma nähtavate osakeste või sademeta. Kui märkate osakesi, sadet, värvimuutusi (oranžikas) või küütlumist, tuleb lahus hävitada.
8. Süstige vajalik hulk lahustatud Apealead tühja, steriilsesse etüleen-vinüül-atsetaadist (EVA) kotti. Kontrollige, et lahus oleks selge ja asetage EVA infusioonikott valguse eest kaitsvasse kotti.

Kehtivusaeg pärast lahustamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C Ringeri laktaadi- või atsetaadilahuses ja 4 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuses, valguse eest kaitstult. Kui pakendi avamise ja preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada, et vältida mikrobiaalse kontamineerumise riski. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Intravenoosne manustamine

Manustamiseks on sobivad DEHP-yabast PVC-st (nt polüvinüülkloriid ilma plastifikaatorita di-(2-etüülheksüül)-ftalaadita) manustamiskomplektid. DEHPi sisaldavate manustamiskomplektidega sobivust ei ole tõestatud. Kasutada tuleks manustamiskomplekte, mis sisaldavad 15 µm polüamiidist vedelikufiltrit. Oluline on infusioonikomplekt ja kateeter/kanüül enne ja pärast manustamist loputada, kasutades selleks lahustamiseks mõeldud vedelikku, et vältida juhuslikku manustamist ümbritsevatesse kudedesse ja et kindlustada kogu annuse manustamine.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.