

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSELOÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apealea 60 mg por oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

60 mg paklitaxelt tartalmaz egy injekciós üveg.

1 mg (micellás) paklitaxelt tartalmaz feloldás után egy milliliter oldat.

Ismert hatású segédanyagok:

3,77 mg (0,164 mmol) nátriumot tartalmaz egy injekciós üveg. Legfeljebb körülbelül 3,60 mg (0,157 mmol) nátriumot tartalmaz feloldás után egy milliliter oldat.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz.

Zöldessárga vagy sárga por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Apealea karboplatinval kombinációban alkalmazva először relabáló platina-szenzitív epithelialis petefészekrákban, primer peritonealis carcinómában és petevezeték rákban szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Apealea kizárólag onkológus szakorvos felügyelete mellett, citotoxikus szerek adására specializálódott osztályokon alkalmazható. Nem helyettesíthető a paklitaxel más gyógyszerformáival, és nem alkalmazható a paklitaxel más gyógyszerformái helyett.

Adagolás

Az Apealea javasolt dózisa 250 mg/m² testfelszínterület (body surface area, BSA), 1 órás intravénás infúzióban adva, majd ezt követően karboplatinval kiegészítve, háromhetente ismételve hat ciklusban. A karboplatin ajánlott dózisa AUC = 5–6 mg/ml×min.

A dózis módosítása és az alkalmazás elhalasztása a kezelés alatt

Azoknál a betegeknél, akiknél neutropenia (neutrophilszám < 1,5×10⁹/l), lázzal járó neutropenia vagy thrombocytopenia (thrombocytaszám < 100×10⁹/l) alakul ki a kezelés alatt, a soron következő kezelési ciklust el kell halasztani, amíg a neutrophilszám visszatér a ≥ 1,5×10⁹/l értékre és a thrombocytaszám visszatér a ≥ 100×10⁹/l értékre. Meg kell fontolni az Apealea dózisének csökkentését a következő ciklusokban, először 50 mg/m², illetve további 25 mg/m² mértékben (lásd 1. táblázat).

Lázzal járó neutropenia vagy alacsony thrombocytaszám (< 75×10⁹/l) esetén a karboplatin dózist 1 AUC egységgel le kell csökkenteni a normalizálódást követő kezelési ciklusokban. A karboplatin megfelelő alkalmazásához a készítményt felíró orvosnak el kell olvasnia a karboplatin Alkalmazási előírását is.

Minden, klinikailag jelentős mellékhatás esetén mérlegelni kell a dózis csökkentését és/vagy elhagyását az 1. táblázatban foglaltaknak megfelelően.

1. táblázat: A kezelés elhagyása és a dózisszint csökkentése gyógyszer mellékhatások esetén

Megfigyelés ^a	Az Apealea/karboplatin következő ciklusának halasztása	Apealea dózis a következő ciklusokban (mg/m ²) ^b
Haematológiai toxicitás^b		
neutrophilszám < 1,5×10 ⁹ /l vagy thrombocytaszám < 100×10 ⁹ /l vagy lázás neutropenia	A kezelés felfüggesztése az értékek normalizálódásáig	Szokásos dózis: 250 <u>Lehetséges dóziscsökkentés:</u> Első dóziscsökkentési szint: 200 Második dóziscsökkentési szint: 175
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
2. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb perifériás szenzoros neuropathia vagy 2. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb motoros neuropathia	A kezelés felfüggesztése, amíg 2. súlyossági fok alá nem csökken	<u>Dóziscsökkentés:</u> Első dóziscsökkentési szint: 200 <u>Lehetséges dóziscsökkentés</u> Második dóziscsökkentési szint: 175
Minden más gyógyszer mellékhatás		
Bármilyen 4. súlyossági fokú toxicitás	A kezelés végleges leállítása	
Bármilyen 3. súlyossági fokú toxicitás, a hányinger, hányás és hasmenés kivételével	A kezelés felfüggesztése, amíg a tünetek 1. súlyossági fokúra vagy az alá nem csökkennek	<u>Lehetséges dóziscsökkentés:</u> Első dóziscsökkentési szint: 200 Második dóziscsökkentési szint: 175

^a A mellékhatás súlyossági foka a Common Terminology Criteria for Adverse Event (nemkívánatos eseményekre vonatkozó egységes terminológiai kritériumok, CTCAE) alapján kerül megadásra.

^b A karboplatin dózist 1 AUC egységgel le kell csökkenteni a lázzal járó neutropenia vagy alacsony thrombocytaszám (< 75×10⁹/l) előfordulását követő kezelési ciklusokban.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegek (összbilirubinszint a normálérték felső határának a > 1-szerese és ≤ 1,5-szerese között, valamint a glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT) (aszpartát-aminotranszferáz; ASAT) a normálérték felső határának a ≤ 10-szerese) esetében a normál májműködésű betegekével megegyező dózisok adhatók.

Közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodásban (összbilirubinszint a normálérték felső határának a > 1,5-szerese és ≤ 5-szöröse között, valamint a GOT (ASAT) a normálérték felső határának a ≤ 10-szerese) szenvedő betegeknél 20%-os dóziscsökkentés javasolt. A csökkentett dózis a normál májműködésű betegeknél alkalmazott dózissal növelhető, amennyiben a beteg legalább két cikluson át tolerálja a kezelést (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó bilirubinszintű vagy a normálérték felső határának 10-szeresét meghaladó GOT (ASAT)-szintű betegek vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat az adagolásra vonatkozó javaslat adásához (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az Apealea dózisének módosítása enyhe (glomerulusfiltrációs ráta (GFR) 89–60 ml/perc) és közepes fokban (GFR 59–30 ml/perc között) károsodott veseműködésű betegeknél nem szükséges. Súlyos fokban károsodott veseműködésű betegek (GFR < 30 ml/perc) nem kezelhetők paklitaxellel (lásd 5.2 pont).

Idősek

A 65 éves és idősebb betegeknél a minden betegre vonatkozó dózismódosításokon kívül nincs további dóziscsökkentési javaslat.

A randomizált vizsgálatban azon 391, petefészekrákban szenvedő beteg közül, akik Apealea-t kaptak karboplatinval kombinációban, 13% volt a 65 és 74 év közötti betegek aránya. Ennél a korlátozott számú betegnél nagyobb gyakorisággal figyeltek meg anorexiát, fáradtságot, myalgia, arthralgiát, perifériás szenzoros neuropathiát és hasmenést, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a ≥ 75 éves betegeknél történő alkalmazás esetén (a vizsgálatban részt vevő betegek 2%-a).

Nem a fehér bőrű rasszba tartozó betegek

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az Apealea alkalmazásával kapcsolatban a nem a fehér bőrű rasszba tartozó betegeknél, és a jelenlegi adatok nem elegendőek további dózismódosítással kapcsolatos javaslatok megtételéhez (lásd 4.4 pont). Neuropathia előfordulása esetén kövesse az 1. táblázatban szereplő, dóziscsökkentésre vonatkozó ajánlásokat.

Gyermekek és serdülők

A paklitaxelnek gyermekek és serdülők esetén epithelialis petefészekrák, primer peritonealis carcinoma és petevezeték rák javallata esetén nincs releváns alkalmazása. Az Apealea biztonságosságát és hatásosságát 0–17 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

Az Apealea intravénásan alkalmazandó.

A por feloldása után az oldatos infúzió tiszta, zöldessárga oldat. Az oldatot intravénás infúzióban kell beadni körülbelül egy óra alatt (120–140 csepp/perc). 15 mikrométeres poliamid folyadékszűrőt tartalmazó infúziós szerelékkel kell alkalmazni. Fontos, hogy a környező szövetekbe történő véletlen beadás elkerülése és a teljes dózis beadásának biztosítása érdekében, a beadás előtt és azt követően az infúzió elkészítéséhez használt oldattal át kell mosni az infúziós szerelékkel és a branült/kanült.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység (lásd 4.4 pont).

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Kiindulási neutrophilszám < $1,5 \times 10^9/l$.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hematológia

A paklitaxel csontvelő-szuppressziót (elsődlegesen neutropaeniát) okoz. A neutropenia dózisfüggő és dóziskorlátozó mellékhatás. Ezért az Apealea-kezelés alatt gyakran kell ellenőrizni a teljes vérképet. A kulcsfontosságú vizsgálatban a betegeknek mintegy harmada kapott granulocytakolónia-stimuláló faktort (G-CSF) a neutropenia kezelésére, és az orvosnak egyedileg kell mérlegelnie, hogy a G-CSF alkalmazása előnyös lehet-e az adott beteg számára. A betegek addig nem kezelhetők további ciklusokkal, amíg a neutrophilszám el nem éri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$ értéket, a thrombocytaszám pedig a $\geq 100 \times 10^9/l$ értéket. Az alacsony neutrophilszámú betegeket tájékoztatni kell arról, hogy náluk fokozott a fertőzések kialakulásának kockázata. A csontvelő-szuppresszió kockázata a karboplatinvaló kombinált alkalmazás miatt nő. Csontvelő-szuppresszió esetén az Apealea, valamint a karboplatin csontvelő-szuppresszió esetén történő alkalmazására vonatkozó adagolási javaslatokat kell követni (lásd 4.2 pont).

Neuropathia

A perifériás szenzoros neuropathia és a perifériás neuropathia nagyon gyakori mellékhatások. A CTCAE szerinti ≥ 2 . súlyossági fokú szenzoros vagy motoros neuropathia esetén a kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a tünetek a 2. súlyossági fok alá csökkennek, majd ezt követően minden további ciklusban csökkentett dózist kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták az Apealea-t, de a toxicitás, különösen a csontvelő-szuppresszió kockázata megnövekedhet. Májkárosodásban szenvedő betegeknél (azaz összbilirubinszint: a normálérték felső határának a $> 1 - \leq 5$ -szöröse és GOT (ASAT): a normálérték felső határának a ≤ 10 -szerese (lásd 4.2 pont)) ezért a készítmény óvatosan adható, és ezeknél a betegeknél a májkárosodás és a csontvelő-szuppresszió fokozódásának szoros monitorozása javasolt. Azok a betegek, akiknek összbilirubinszintje meghaladja a normálérték felső határának 5-szörösét, vagy a GOT (ASAT) szintje meghaladja a normálérték felső határának 10-szeresét, nem részesülhetnek paklitaxel-kezelésben.

Gastrointestinalis tünetek

A gastrointestinalis mellékhatások nagyon gyakoriak. Ha az Apealea beadása után hányinger, hányás és hasmenés alakul ki, akkor a beteg hányáscsillapítókkal és/vagy hasmenés elleni készítményekkel kezelhető. Premedikáció alkalmazása mérlegelhető azoknál a betegeknél, akik citotoxikus gyógyszerekkel való korábbi kezelés során gastrointestinalis tüneteket észleltek.

Az infúzióhoz kapcsolódó reakciók

Az Apealea infúziók során nagyon gyakran alakulnak ki lokális reakciók az infúzióbeadás helyén. Az infúzióbeadás helyén megfigyelt reakciók a fájdalom, a phlebitis, az elszíneződés, a kivörösödés, az oedema és kiütés. Ezek a reakciók gyakoribbak az első infúzió esetén, és az infúzió sebességének csökkentésével enyhíthetők. Az Apealea infúzió beadása során erős fájdalmat vagy más reakciókat észlelő betegek esetén megfontolandó a centrális vénás kanül bevezetése. Az intravénás infúzió alkalmazása során fokozott óvatossággal kell eljárni a környező szövetekbe történő véletlen beadás elkerülése érdekében. Az injekció extravázációjának bármilyen jelére azonnali lépéseket kell tenni: le kell állítani az infúziót, a tű kihúzása előtt ki kell szívni az oldatot a branülből/kanülből, az érintett területre steril, fiziológiás sóoldatot vagy Ringer-laktát- vagy Ringer-acetát-oldatot kell befecskendezni, és a területet szoros megfigyelés alatt kell tartani. A környező szövetekbe történő véletlen beadás elkerülése és a teljes dózis intravénás beadásának biztosítása érdekében az alkalmazás előtt és után át kell öblíteni az infúziós szerelvényt és a branült/kanült.

Túlérzékenység

Az Apealea-val összefüggő túlérzékenységi reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos, és főként a bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei, valamint általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók formájában jelentkeznek, de beszámoltak súlyos túlérzékenységi reakciókról, például anaphylaxiás sokkról is. Az enyhe tünetek, például kipirulás vagy bőrreakciók esetében a kezelést nem kell megszakítani. Közepesen súlyos esetekben kortikoszteroid, antihisztamin és/vagy H_2 antagonistá premedikáció lehet szükséges a soron következő kezelési ciklusokban. Súlyos reakciók, például kezelést igénylő hypotonia, hörgőtágító kezelést igénylő dyspnoe, angiooedema vagy generalizált urticaria esetén a paklitaxel alkalmazását azonnal meg kell szakítani, és meg kell kezdeni a tüneti kezelést. Azok a betegek, akiknél súlyos reakciók jelentkeznek, a továbbiakban nem kaphatnak paklitaxelt. A betegeket a kezelés alatt szoros megfigyelés alatt kell tartani, különösen azokat, akiknél korábban bármilyen taxán készítménnyel szemben előfordult már túlérzékenységi reakció.

Az Apealea okozta túlérzékenységi reakciók valós előfordulási gyakoriságát, súlyosságát és kezdetének időpontját a klinikai kialakulás alatt nem lehet megállapítani, a karboplatinval kombinációban történő alkalmazás miatt. A karboplatin infúzió alatt vagy az után jelentkező, a paklitaxellel összefüggő késleltetett reakciók előfordulása nem zárható ki.

Alopecia

Az alopecia nagyon gyakori mellékhatás, és a kezelés kezdeti szakaszában alakul ki. Ez jelentős hatással lehet a betegek önértékelésére és életminőségére, és a betegeknek tanácsadón kell részt venniük ennek a mellékhatásnak a valószínűségével és azzal kapcsolatban, hogy milyen lehetőségek vannak a hatás enyhítésére, például paróka használata. Az Apealea-val végzett vizsgálatokban a betegek 45%-a számolt be alopeciáról a terápia alatt.

Cardiotoxicitás

Az Apealea kezelésben részesülő egyes betegeknél szívelégtelenséget figyeltek meg. Egyes esetekben a betegek korábban kardiotoxikus gyógyszerek, például doxorubicin hatásának volt kitéve vagy az anamnézisében fennálló szívbetegség szerepelt. Ezeket a betegeket az orvosnak nagyon szigorú ellenőrzés alatt kell tartania, és figyelnie kell a kardiológiai események előfordulását.

65 éves és idősebb betegek

Az általános tolerálhatóság tekintetében nem volt jelentős különbség a 65–74 éves korcsoport és a fiatalabb betegek között. A 75 éves és idősebb betegeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Ezt, valamint a betegek fokozott sérülékenységet és a társbetegségeket figyelembe véve, az idős betegek szoros megfigyelés alatt tartandók.

Rassz

Az Apealea nem fehér bőrű betegeknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre, azonban paklitaxelt tartalmazó kezelési protokollok szerint kezelt, emlőrákban szenvedő nők részvételével végzett vizsgálatok arra utaltak, hogy nem a fehér bőrű rasszba tartozó betegeknél megnövekedhet a neuropathia kockázata (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

Feloldás után ez a gyógyszer dózisonként legfeljebb körülbelül 1,6 g nátriumot (0,9 g/testfelszín- m^2 ; 3,6 mg/ml) tartalmaz, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 80%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az Apealea és más gyógyszerek közötti gyógyszerkölsönhatások értékelésére nem végeztek vizsgálatokat.

A paklitaxel lebomlását részben a CYP2C8 és a CYP3A4 citokróm P450 izoenzimek katalizálják (lásd 5.2 pont). Ezért óvatosan kell eljárni, amikor a paklitaxelt ismert CYP2C8- vagy CYP3A4-gátló gyógyszerekkel (pl. ketokonazzal és egyéb imidazol-típusú gombaellenes szerekkel, eritromicinnel, fluoxetinnel, gemfibrozillal, klopidozgréllal, cimetidinnel, ritonavirral, szakvinavirral, indinavirral és nelfinavirral) adják egyidejűleg, mert a magasabb paklitaxel-expozíció miatt növekedhet a paklitaxel toxicitása. Nem javasolt a paklitaxel ismerten CYP2C8- vagy CYP3A4-induktor gyógyszerekkel (pl. rifampicinnel, karbamazepinnel, fenitoinnal, efavirenzzel, nevirapinnal) egyidejűleg történő alkalmazása, mert az alacsonyabb paklitaxel-expozíció miatt csökkenhet a paklitaxel hatásossága.

Az Apealea segédanyagként két retinsavszármazék keverékét tartalmazza. Emberi mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok szerint ezek a származékok gátló hatással vannak a CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, és kisebb mértékben a CYP2D6 izoenzimekre. A CYP2B6- és CYP2C9-gátlást értékelő *in vivo* vizsgálatok hiányában az Apealea óvatosan adható együtt olyan anyagokkal, amelyeket elsősorban ezek a CYP enzimek metabolizálnak.

Az Apealea karboplatinval kombinációban történő alkalmazásra javallott (lásd 4.1 pont). Először az Apealea-t kell beadni, majd ezt követően a karboplatint. A szakirodalmi adatok alapján a paklitaxel és a karboplatin között klinikailag releváns farmakokinetikai kölsönhatás nem várható.

A paklitaxel és a ciszplatint között megfigyeltek klinikailag releváns farmakokinetikai kölsönhatásokat. Amikor a paklitaxelt a ciszplatint előtt alkalmazzák, az oldószer alapú paklitaxel biztonságossági profilja megfelel a monoterápiában alkalmazott készítmény esetében megfigyelt profilnak. Amikor az oldószer alapú paklitaxelt a ciszplatint után adják, akkor a betegeknél súlyosabb csontvelő-szuppresszió, valamint a paklitaxel clearancének körülbelül 20%-os csökkenése mutatkozott. Hasonló hatás várható az Apealea (micellás paklitaxel) esetében is. A paklitaxellel és ciszplatinnal kezelt betegeknél megnövekedhet a veseelégtelenség kockázata az önmagában alkalmazott ciszplatinthoz képest, nőgyógyászati daganatos megbetegedések esetében.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és hat hónapig azt követően.

Terhesség

A paklitaxel terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nagyon korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A paklitaxel feltehetőleg súlyos születési rendellenességeket okoz, ha a terhesség alatt alkalmazzák. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A paklitaxel nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a paklitaxellel történő kezelést.

Szoptatás

A paklitaxel kiválasztódik a humán anyatejbe. A szoptatott csecsemőt veszélyeztető súlyos mellékhatások miatt az Apealea alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt. A paklitaxel alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A paklitaxellel kezelt állatokkal végzett vizsgálatok a termékenység csökkenését mutatták (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Apealea közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Apealea okozhat olyan mellékhatásokat, mint pl. a fáradtság (nagyon gyakori) és a szédülés (gyakori), amelyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell, hogy ha úgy érzik, hogy fáradtak vagy szédülnek, akkor ne vezessenek, illetve ne használjanak gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

Az Apealea alkalmazásával járó leggyakoribb, klinikailag jelentős mellékhatások a neutropenia, az emésztőrendszeri betegségek, a perifériás neuropathia, az arthralgia/myalgia és az infúzióbeadás helyén jelentkező reakciók. A betegeknek körülbelül 86%-a észlelt mellékhatásokat.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázatban felsorolt mellékhatások gyakoriságát az alábbi kategóriák szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Az Apealea és a karboplatin kombináció egy klinikai vizsgálatban ($n = 391$) megfigyelt mellékhatásai a 2. táblázatban olvashatók valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származó nemkívánatos hatásokat. Ez utóbbiak a paklitaxelnek tulajdoníthatók, a kezelési protokolltól függetlenül.

2. táblázat A mellékhatások felsorolása

Szervrendszerek	Gyakoriság	Preferált megnevezés
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	<i>Nem gyakori:</i>	Sepsis, tályog, pneumonia, influenza, légúti vírusfertőzés, herpes simplex, az infúzióbeadás helyén kialakuló cellulitis, tonsillitis, húgyúti fertőzés, bőrfertőzés, cystitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	<i>Nem gyakori:</i>	Metasztatikus fájdalom
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<i>Nagyon gyakori:</i> <i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Neutropenia ^a Lázzal járó neutropenia ^a , leukopenia ^a , thrombocytopaenia ^a , granulocytopaenia, anaemia ^a Diszeminált intravasculáris coagulatio ^a , pancytopaenia, hemotoxicitás, coagulopathia

Szervrendszerek	Gyakoriság	Preferált megnevezés
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Túlérzékenység Anaphylaxiás sokk, gyógyszer-túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<i>Nagyon gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Anorexia Hyponatraemia, hypokalaemia, hypomagnesaemia, kiszáradás, csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	<i>Nem gyakori:</i>	Depresszió, insomnia, szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<i>Nagyon gyakori:</i> <i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Perifériás szenzoros neuropathia ^{a,b} , perifériás neuropathia ^{a,b} Hypaesthesia, szédülés, paraesthesia, perifériás motoros neuropathia, dysgeusia, fejfájás Status epilepticus, kóma, agyi katasztrófa, perifériás szenzomotoros neuropathia, letargia, hypotonia, neurotoxicitás, polyneuropathia, polyneuropathia rosszindulatú betegségben, égő érzés, somnolentia, kognitív zavar, arcidegbénulás, encephalopathia, hydrocephalus
Szembetegségek és szemészeti tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Homályos látás, szemirritáció, diszkomfortérzés a szemben, fokozott könnyezés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	<i>Nem gyakori:</i>	Vertigo, siketség, a belső fület érintő zavar, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Angina pectoris, tachycardia Szívmegállás, krónikus szívelégtelenség, cyanosis, pitvarfibrilláció, sinus tachycardia, palpitációk, sinus bradycardia
Érbetegségek és -tünetek	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Hypotonia, kipirulás, phlebitis, vénafájdalom, hyperaemia Keringés-összeomlás, vénás thrombosis, vasculitis, thrombosis, hypertonia, mélyvénás thrombosis, lymphoedema, felületes phlebitis, thrombophlebitis, vérnyomás-ingadozások, haemorrhagia, angiopathia, hőhullám, sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Dyspnoe, orrdugulás Légzési elégtelenség, orrvérzés, köhögés, orrfolyás, oropharyngealis fájdalom, pharyngealis zavar, asphyxia, bronchospasmus, dysphonia, allergiás rhinitis, allergiás köhögés, oropharyngealis diszkomfort
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<i>Nagyon gyakori:</i> <i>Gyakori:</i> <i>Nem gyakori:</i>	Hasmenés ^a , hányinger ^a , hányás ^a Hasi fájdalom, székrekedés, gyomortáji fájdalom, flatulentia, szájszárazság, stomatitis Hasfeszülés, gastritis, hasi diszkomfort, alhasi fájdalom, emésztési zavar, faecaloma, bélműködési zavar, ínyvérzés, haematochezia, szájüregi paraesthesia

Szervrendszerek	Gyakoriság	Preferált megnevezés
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Hepatitis, májműködési zavar
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<i>Nagyon gyakori:</i> Alopecia ^a <i>Gyakori:</i> Erythema, kiütés, pruritus, urticaria <i>Nem gyakori:</i> Angiooedema, generalizált kiütés, a bőr elszíneződése, hyperhidrosis, papularis kiütés, bullosus dermatitis, az arc feldagadása, pigmentációs zavar, bőrszárazság, hideg veríték, livedo reticularis, körömbetegség, allergiás pruritus, bőrbetegség <i>Nem ismert gyakorisággal:</i> Kéz-láb erythrodysesthesia szindróma ^c	
A csont- és izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	<i>Nagyon gyakori:</i> Arthralgia ^a , myalgia ^a <i>Gyakori:</i> Hátfájás, csontfájdalom, vázizomrendszeri fájdalom, izomgyengeség, végtagfájdalom <i>Nem gyakori:</i> Haemarthros, musculoskeletalis diszkomfort, elnehezülés érzés	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Azotaemia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori:</i>	Hüvelyi vérzés, medencei fájdalom, emlőfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<i>Nagyon gyakori:</i> Asthenia ^a , fáradtság ^a , infúzió beadási helyén fellépő reakció ^{a,d} <i>Gyakori:</i> Perifériás ödéma, fájdalom, láz, mellkasi diszkomfort, hyperthermia, arcödéma <i>Nem gyakori:</i> Halálozás, többszervi elégtelenség, ödéma, az infúzióbeadás helyén jelentkező fájdalom, a kanül beszűrési helyén kialakuló vérzés, a kanül beszűrési helyén kialakuló ödéma, lokális duzzanat, generalizált ödéma, sérv, mellkasi fájdalom, influenzaszerű betegség, lokális ödéma, hypothermia, hidegrázás, forróság érzés	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	<i>Nem gyakori:</i>	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz (SGPT) (alanin-aminotranszferáz, ALAT) szint

^a Lásd a Kiválasztott mellékhatások leírása c. részt

^b A paklitaxel-kezelés abbahagyásától számított 6 hónapon túl is fennállhat^c

^c Amint arról a paklitaxel posztmarketing követése során beszámoltak

^d Ide tartoznak a következő preferált kifejezések: az infúzióbeadás helyén fellépő fájdalom, az infúzióbeadás helyén előforduló phlebitis, az infúzióbeadás helyén kialakuló reakció, az infúzióbeadás helyén kialakuló elszíneződés, az infúzióbeadás helyén fellépő erythema, az infúzióbeadás helyén előforduló extravazáció, az infúzióbeadás helyén kialakuló gyulladás, az infúzióbeadás helyén kialakuló ödéma, az infúzióbeadás helyén kialakuló paraesthesia, az infúzióbeadás helyén fellépő irritáció és az infúzióbeadás helyén kialakuló kiütés.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A kulcsfontosságú klinikai vizsgálatban a betegek 250 mg/m² Apealea (micellás paklitaxel) vagy 175 mg/m² oldószer alapú paklitaxel és karboplatin kombinációt kaptak (n = 391 karonként). Általában nagyobb arányban fordultak elő súlyos mellékhatások a micellás paklitaxel (41%), mint az oldószer alapú paklitaxel (27%) mellett. A súlyos mellékhatások többsége mindkét csoportban hematológiai toxicitás volt. Az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítmény pontszám tekintetében nem volt különbség a két vizsgálati csoport között a kezelés során egy időpontban sem, illetve a kezelés után (a pontszám általában 0 vagy 1 volt).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Az Apealea-val kezelt betegek közül majdnem mindenkinél kialakult valamilyen súlyossági fokú neutropenia; a betegek 79%-ánál 3. vagy 4. súlyossági fokú volt. Súlyos mellékhatásnak minősülő neutropenia a betegek 29%-ánál fordult elő, lázzal járó neutropenia pedig a betegek 23%-ánál. A neutropenia $\geq 1,5 \times 10^9/l$ -es szintre javult a következő kezelési ciklus előtt. Majdnem mindegyik betegnél jelentkezett különböző súlyossági fokú anaemia (98%), thrombocytaszám-csökkenés (93%) és fehérvérsejtszám-csökkenés (98%) a kezelési időszakban. Súlyos mellékhatásnak minősülő anaemia a betegek 5%-ánál fordult elő, thrombocytopaenia 3%-nál, leukopaenia pedig 6%-nál.

Az oldószer alapú paklitaxelt kapó betegekkel összehasonlítva a micellás paklitaxelt kapó csoportban több olyan beteg volt, akinél 3. és 4. súlyossági fokú hematológiai toxicitás alakult ki. Neutropenia a betegek 79%-ánál, illetve 66%-ánál, leukopaenia 53%-nál, illetve 34%-nál, thrombocytopaenia 18%-nál, illetve 10%-nál, anaemia pedig 24%-nál, illetve 14%-nál fordult elő a micellás paklitaxellel, illetve oldószer alapú paklitaxellel kezelt karokon.

Beszámoltak, gyakran sepsissel vagy többszervi elégtelenséggel járó, disseminált intravascularis coagulációról (DIC).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A hányinger (38%), a hányás (22%) és a hasmenés (15%) a vizsgálatban a leggyakrabban jelentett mellékhatások között voltak.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Perifériás neuropathiákról (idetartozó preferált kifejezések: perifériás neuropathia, perifériás motoros neuropathia, perifériás szenzomotoros neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia, polyneuropathia, és polyneuropathia rosszindulatú betegségben) a betegek 29%-ánál számoltak be, és ezek főként (98%) enyhék vagy közepesen súlyosak voltak (CTCAE szerinti ≤ 2 . súlyossági fok). Az első dózis alkalmazásától a tünet jelentkezéséig eltelt idő átlagosan 53 nap volt. A perifériás szenzoros neuropathia volt a leggyakoribb mellékhatás, és erről a betegek 16%-ánál számoltak be. A kezeléssel kapcsolatos egyéb reakciókról a betegek 10%-ánál számoltak be, és ezek főként (98%) enyhék vagy közepesen súlyosak voltak (CTCAE szerinti ≤ 2 . súlyossági fok). A leggyakoribbak a paraesthesia és a hypaesthesia voltak. A kulcsfontosságú vizsgálat során a perifériás neuropathiák 46%-a, valamint az azokkal összefüggő reakciók többsége (78%-a) magától megszűnt. A neurotoxicitás gyakoriságának és súlyosságának dózisfüggőségét az Apealea esetében nem vizsgálták, de más indikációkban alkalmazott egyéb paklitaxel készítményeknél megfigyelték. Kimutatták továbbá, hogy a perifériás neuropathiák a paklitaxel-kezelés abbahagyásától számított 6 hónap után is fennállhatnak.

Túlerzékenységi reakciók

Az Apealea-val összefüggő túlerzékenységi reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt (lásd 4.4 pont). A paklitaxellel összefüggő túlerzékenységi reakciók gyakorisága mindkét csoportban hasonló volt (5% micellás paklitaxellel történő kezelés, illetve 7% az oldószer alapú paklitaxellel történő kezelés estében), míg a karboplatinval összefüggő túlerzékenységi reakciókat nagyobb gyakorisággal figyelték meg a micellás paklitaxelt kapó csoportban (12%, illetve 7%). A kombinált kezelés eredményeként nem lehetséges megállapítani, hogy ez a megfigyelés az Apealea vagy más tényezők következménye, és a paklitaxellel összefüggő késleltetett reakciók nem zárhatók ki.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Alopeciát a betegek 45%-ánál figyeltek meg, és ez hirtelen jelentkezett. Az alopeciát észlelő betegek többségénél kifejezett, 50%-os vagy annál jelentősebb hajhullás várható.

A csont- és izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei

A betegek 19%-ánál fordult elő arthralgia és 10%-ánál myalgia.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Az asthenia és a fáradtság nagyon gyakoriak voltak, és a betegek 23%-ánál, illetve 11%-ánál jelentkeztek. Az infúzióbeadás helyén kialakuló reakciókat, például fájdalmat, phlebitis és erythema, a betegek 12%-ánál figyelték meg (lásd 4.4 pont).

A micellás paklitaxelt kapó csoportban több esetben érkezett bejelentés az infúzióbeadás helyén jelentkező fájdalomról, az oldószer alapú paklitaxellel kezelt csoporttal összehasonlítva (8% és 1%).

Klinikai vizsgálatokból származó további tapasztalatok

Összesen 132 betegnél alkalmazták az Apealea-t monoterápiában, háromhetente 90 mg/m² és hetente 250 mg/m² közötti dózisokban, különböző indikációkban. A monoterápiás vizsgálatokból származó kombinált adatok alapján a nagyon gyakori reakciók és a különleges figyelmet igénylő mellékhatások a következők voltak: neutropenia (45%), fáradtság (37%), leukopoenia (33%), alopecia (30%), hányinger (27%), az infúzióbeadás helyén jelentkező reakció^a (23%), perifériás szenzoros neuropathia (20%), hasmenés (17%), asthenia (15%), láz (12%), székrekedés (12%), arthralgia (12%), paraesthesia (11%), fájdalom (11%), hányás (9%), myalgia (9%), perifériás motoros neuropathia (5%), neuropathia (5%), perifériás neuropathia (5%), thrombocytopoenia (4%), lázzal járó neutropenia (2%), sepsis (2%), tachycardia (2%), phlebitis (2%), thrombosis (2%).

^a Ide tartoznak a következő preferált kifejezések: az infúzióbeadás helyén előforduló phlebitis, az infúzióbeadás helyén fellépő fájdalom, az infúzióbeadás helyén kialakuló reakció, az infúzióbeadás helyén kialakuló gyulladás, az infúzióbeadás helyén fellépő erythema, az infúzióbeadás helyén előforduló extravazáció, az infúzióbeadás helyén kialakuló reakció, az infúzióbeadás helyén kialakuló ödéma.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A paklitaxel túladagolás esetén nincs ismert antidotum. Túladagolás esetén a beteget szigorú megfigyelés alatt kell tartani. A kezelést a várható főbb toxicitási reakcióknak megfelelően kell alkalmazni, amelyek a következők: hányinger, hányás, hasmenés, csontvelő-suppresszió, perifériás szenzoros neuropathia és perifériás neuropathia.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, taxánok, ATC-kód: L01CD01

Hatásmechanizmus

A paklitaxel egy mikrotubulus elleni szer, amely elősegíti a mikrotubulusok képződését a tubulin dimerekből, majd stabilizálja azokat, ezzel megelőzve a depolimerizációt. Ez a stabilizálódás gátolja a mikrotubulus hálózat normál dinamikus újrászerveződését, amely elengedhetetlen az interfázisban és a mitotikus osztódás során. Emellett a paklitaxel hatására mikrotubulus kötegek keletkeznek a sejtciklusban, valamint többszörös mikrotubulus aszterek a mitózis folyamán.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy nyílt, randomizált, multicentrikus vizsgálatot végeztek 789, rekurrens epitheliális petefészekrákban, primer peritonealis carcinomában és petevezeték rákban szenvedő nő részvételével az Apealea (micellás paklitaxel) karboplatinval való kombinációjának és az oldószer alapú paklitaxel karboplatinval való kombinációjának összehasonlítására. A betegek hat cikluson át háromhetente kaptak kezelést, 1 órás intravénás infúzióban alkalmazott 250 mg/m² dózisú Apealea-val (n = 391) vagy 3 órás infúzióban alkalmazott 175 mg/m² dózisú oldószer alapú paklitaxellel (n = 391). A paklitaxel infúzió után a betegek mindkét karon karboplatint kaptak egy 30 perces intervallumot követően.

A betegeket a relapszus (első vagy második) és a CA125-értékek alapján osztották csoportokba. Az első és a második relapszus után kezelt betegek aránya mindkét csoportban egyenlő volt (76%-ot kezeltek az első relapszus után és 24%-ot a második relapszus után). A vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akiknél ≥ 2 . súlyossági fokú neuropathia állt fenn már a vizsgálat előtt, illetve a főbb szervrendszereket érintő súlyos orvosi kockázati tényezők voltak jelen. Az átlagéletkor 56 év volt mindkét kezelési csoportban (tartomány: 26–81). A vizsgálatba bevont betegek többségének ECOG teljesítményszámuk 0 vagy 1 volt ($\geq 96\%$), és ennek aránya hasonló volt a kezelési karokon. Mindössze néhány beteg ECOG teljesítményszámuk 2 volt.

A klinikai vizsgálatban a hat kezelési ciklust kapó betegek aránya 81% volt a micellás paklitaxellel kezelt csoportban és 87% az oldószer alapú paklitaxellel kapó csoportban. A ciklusok számának megfelelő medián (min., max.) értéke a két csoportban 6 (1:12) és 6 (1:9) volt.

Az oldószer alapú paklitaxel, a micellás paklitaxel és karboplatin infúziója előtt premedikációban részesült betegek adatait az alábbi, 3. táblázat foglalja össze. Premedikációt nem írtak elő a micellás paklitaxel infúzió előtt.

3. táblázat: Azoknak a betegeknek az aránya, akik a paklitaxel, a karboplatin vagy bármelyik infúzió előtt premedikációban részesültek (biztonságossági populáció)

Premedikáció típusa	Apealea (n = 391)			Paklitaxel (oldószer alapú) (n = 391)		
	Általános	Paklitaxel	Karboplatin	Általános	Paklitaxel	Karboplatin
Kortikoszteroidok	43%	6%	39%	99%	97%	15%
Antihisztaminok	19%	4%	16%	85%	85%	9%
H ₂ antagonisták	5%	2%	2%	90%	90%	1%
Hányáscsillapítók és hányinger elleni szerek	87%	8%	81%	92%	38%	63%

A vizsgálatban a micellás paklitaxellel kapó csoportba tartozó betegek 35%-a, és az oldószer alapú paklitaxellel kapó csoportba tartozó betegek 30%-a kapott GCSF készítményt a neutropenia kezelésére. A paklitaxel/karboplatin-kezelési ciklusok számának medián értéke a GCSF-et kapó betegeknél mindkét csoportban 6 volt. A GCSF-kezelési ciklusok számának medián értéke a 3 (1;6), az átlag érték pedig 3,1 volt mindkét csoportban.

A hatásosság fő mértéke a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) és a teljes túlélés (overall survival, OS) voltak. A PFS-t – elsődleges végpontként – a CT-felvételek a besorolás ismerete nélküli értékelésével határozták meg a Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kritériumok 1.0-ás verziója alapján.

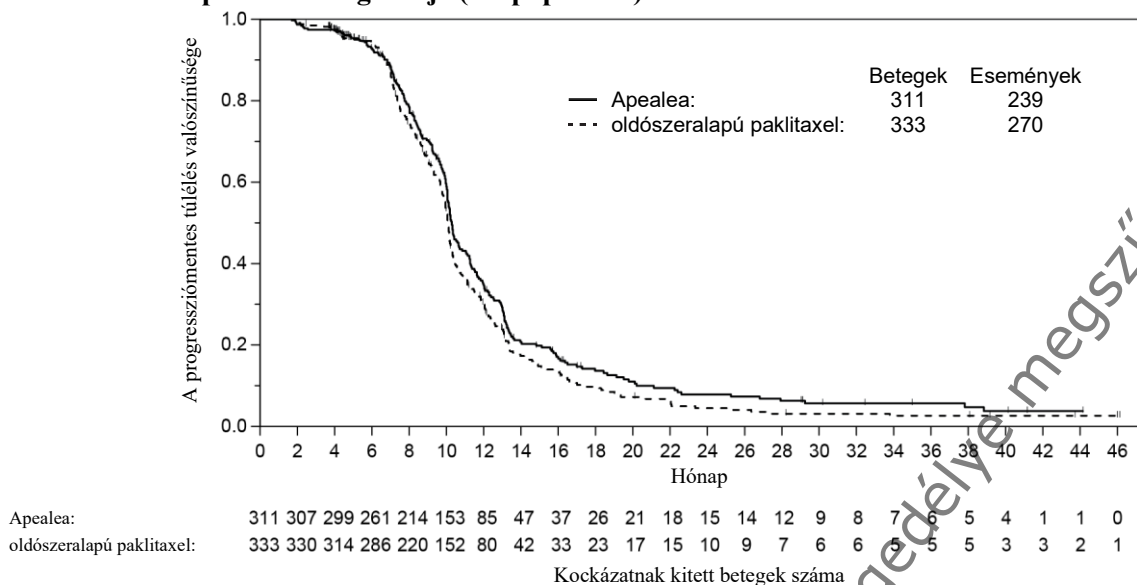
A két kezelési csoport között nem volt szignifikáns különbség a PFS vagy az OS tekintetében. A PFS tekintetében a non-inferioritási elemzést a protokoll szerinti (PP) populációban az előre meghatározott non-inferioritási küszöb alkalmazásával végezték el. A PFS-re vonatkozó non-inferioritási kritérium teljesült, a kockázati arány tekintetében az egyoldalú 97,5%-os konfidenciaintervallum (CI) felső határa 1,2-nél alacsonyabb volt. Az OS-re vonatkozó non-inferioritási kritérium is teljesült, a kockázati arány tekintetében az egyoldalú 97,5%-os CI felső határa 1,185-nél alacsonyabb volt a PP populációban (4. táblázat; 1. és 2. ábra). A beválasztás szerinti (intention-to-treat, ITT) populációban (n = 789) a kockázati arány a PFS-re vonatkozóan 0,85 (95% CI: 0,72; 1,00), volt az OS-re vonatkozóan pedig 1,02 (95%-os CI: 0,85; 1,22). Így a PFS esetében az ITT-re vonatkozóan is megállapítottak non-inferioritási kritériumot, azonban az OS esetében nem. Az OS adatok elemzésekor a micellás paklitaxellel kezelt csoport betegeinek 56%-ánál, míg az oldószeralapú paklitaxellel kezelt csoport betegeinek 60%-ánál (ITT populáció) következett be az elhalálozás.

4. táblázat PFS és OS non-inferioritási elemzése egy randomizált vizsgálatban kiújuló epithelialis petefészekrákban, elsődleges peritonealis rákban és petevezeték rákban szenvedő betegek esetében (PP populáció)^a

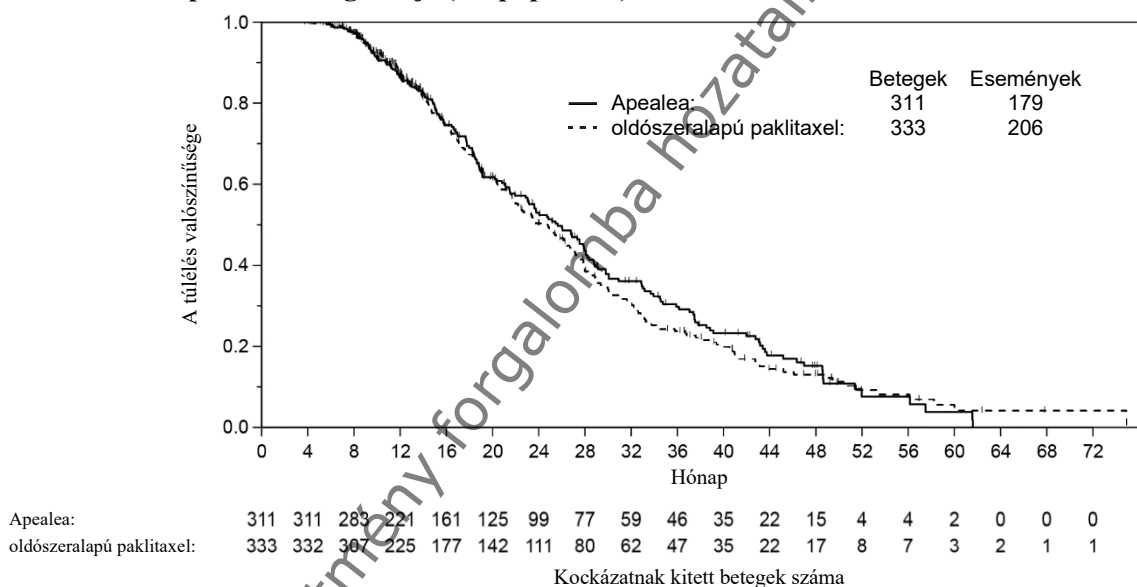
	Apealea Q3W 250 mg/m² + karboplatin (n = 311)	Oldószeralapú paklitaxel Q3W 175 mg/m² + karboplatin (n = 333)
<i>Progressziómentes túlélés (független értékelés)</i>		
Halálozás vagy a betegség progressziója, n (%)	239 (77%)	270 (81%)
A halálozásig vagy a betegség progressziójáig eltelt idő középértéke [hónap] (95%-os CI)	10,3 (10,1; 10,7)	10,1 (9,9; 10,2)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,86 (0,72; 1,03)	
<i>Teljes túlélés</i>		
Halálozások száma, n (%)	179 (58%)	206 (62%)
A halálozásig eltelt idő középértéke [hónap] (95%-os CI)	25,7 (22,9; 28,1)	24,8 (21,7; 27,1)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,95 (0,78; 1,16)	

^a A non-inferioritási elemzés elsődleges populációjaként előzetesen a PP populációt határozták meg.

1. ábra PFS Kaplan–Meier-görbéje (PP populáció)



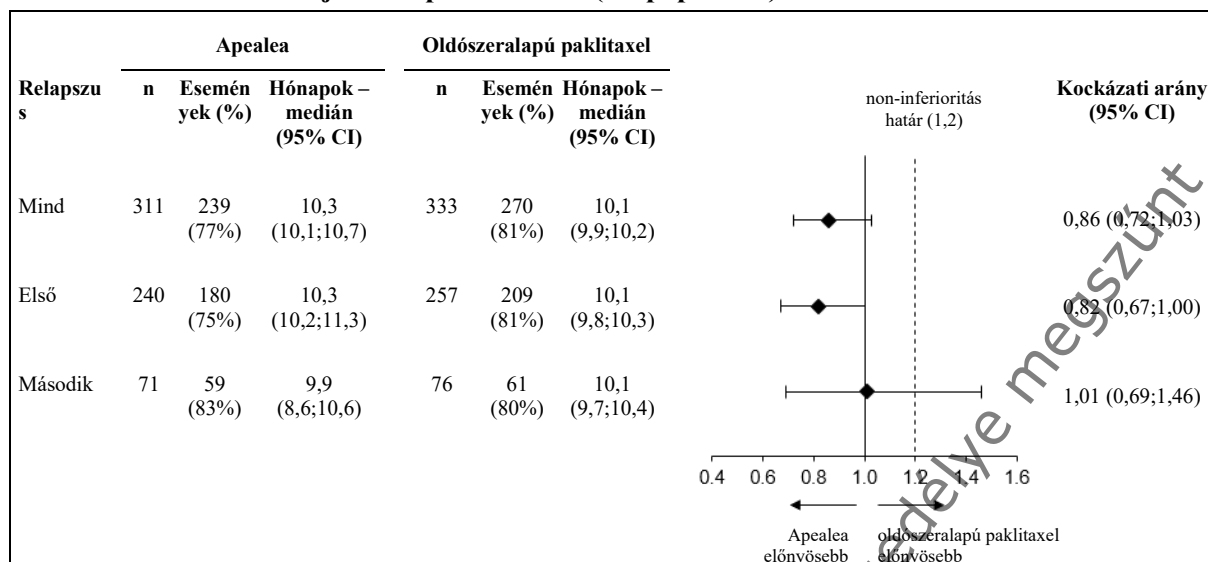
2. ábra OS Kaplan–Meier-görbéje (PP populáció)



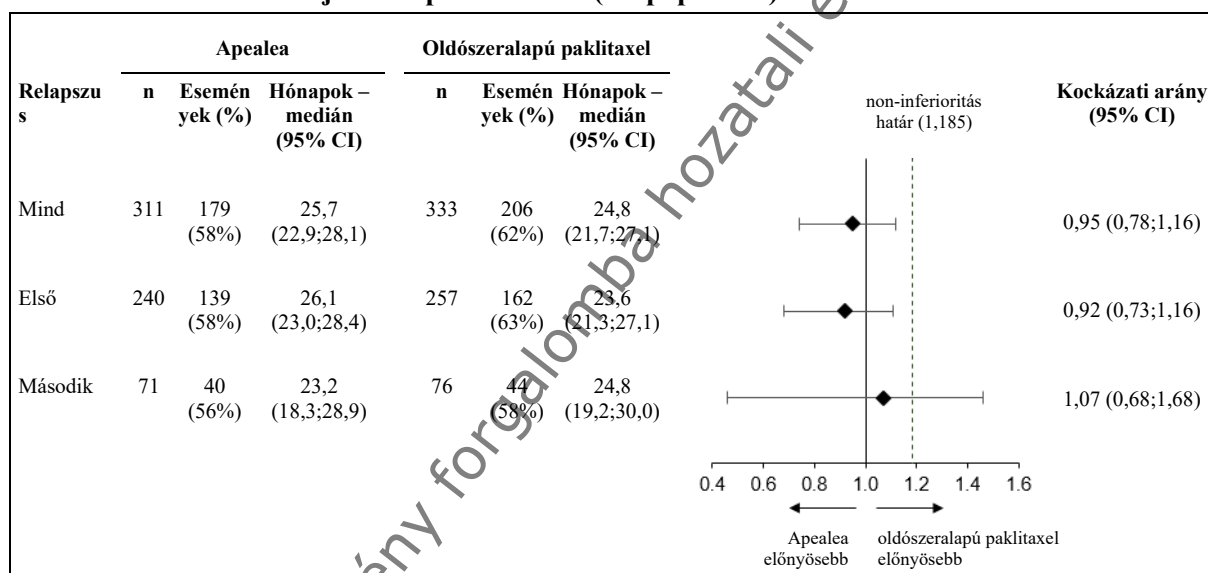
Post-hoc alcsoportelemzés a relapszus szerint

További alcsoportelemzéseket végeztek a hatásosság vizsgálatára a relapszus (első és második) tekintetében a PP és az ITT populációban. A PFS és az OS eredményei a PP populációban a 3. és 4. ábrán találhatóak.

3. ábra A PFS fasor-ábrája a relapszus szerint (PP populáció)



4. ábra Az OS fasor-ábrája a relapszus szerint (PP populáció)



Az ITT populációban a kockázati arány a PFS-re vonatkozóan az első és második relapszus alcsoportjaiban 0,80 (95%-os CI: 0,66; 0,97), illetve 1,04 (95%-os CI: 0,74; 1,47) volt, míg az OS-re vonatkozóan az első és második relapszus alcsoportjaiban 0,98 (95%-os CI: 0,79; 1,21) és 1,18 (95%-os CI: 0,79; 1,75) volt. Az első relapszus alcsoportjába tartozó betegek adatai megfelelnek a teljes populáció adatainak és emellett a PFS terén az Apealea előnyt mutatott.

Az Apealea/karboplatin kombinációs kezelés és az oldószeralapú paklitaxel/karboplatin kombinációs kezelés eredményeit összehasonlító biztonságossági adatokat lásd a 4.8 pontban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az Apealea vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a petefészekkarcinóma (a rhabdomyosarcoma és a csírasejtdaganatok kivételével), a peritonealis karcinóma (a blastomák és sarcomák kivételével) és a petevezeték-karcinóma (a rhabdomyosarcoma és a csírasejtdaganatok kivételével) kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az Apealea (micellás paklitaxel) intravénás alkalmazása esetén a farmakokinetikai profil alapján a készítményből a paklitaxel azonnal bekerül a vérbe. A paklitaxel farmakokinetikáját 22 szolid daganatos betegnél vizsgálták az 1 óra alatt beadott Apealea infúzió után (dózi szint: 90–275 mg/m²). Ezenkívül egy keresztezett vizsgálatban a plazmában lévő teljes és szabad paklitaxel koncentrációt hasonlították össze a 260 mg/m² dózisban alkalmazott, 1 óra alatt beadott Apealea infúzió beadása után és az ugyanezen dózisban alkalmazott albuminhoz kötött, 1 óra alatt beadott paklitaxel infúzió beadása után kapott értékek alapján. A teljes paklitaxel plazmaszint a két készítmény infúziója után hasonló volt. A szabad paklitaxel plazmaszintje, azaz a szervezetben lévő farmakológiailag aktív paklitaxel koncentrációja biológiailag egyenértékű volt ($c_{\max}$ és AUC) az albuminhoz kötött paklitaxel és az Apealea alkalmazása után mért koncentrációkkal. Korlátozott adatok alapján a $c_{\max}$ és az AUC a 150–275 mg/m² tartományon belül eső dózisú, 1 óra alatt beadott Apealea infúzió beadása esetén az dózissal együtt növekedett. A dózislinearitás nem állapítható meg, mivel nagy egyének közötti variabilitást figyeltek meg.

Eloszlás

A paklitaxel a publikált *in vitro* adatoknak megfelelően egyenlően oszlik el a plazma és a vér között. Az átlagos szabad paklitaxel frakció az Apealea infúzió beadása után az idővel 5,2% és 4,3% között változott. Ez megfelelt az albuminhoz kötött paklitaxelinfúzió után mért átlagos szabad frakciónak, amely az idővel 5,5% és 4,5% között mozgott.

A paklitaxel albuminhoz és alfa-1-savas glikoproteinhez való kötődését egyaránt leírták, de más kötőfehérjék, például lipoproteinek is fontosak lehetnek. Nem számoltak be olyan hatóanyagokról, amelyek leszorítanak a fehérjéhez kötött paklitaxelt a kötőhelyekről, és alacsony moláris plazmakoncentrációja miatt a paklitaxel sem szorít le más hatóanyagokat a fehérjekötőhelyekről. A publikált szakirodalmi adatok alapján, az *in vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy a cimetidin, a ranitidin, a dexametazon vagy a difenhidramin jelenléte nem befolyásolja a paklitaxel fehérjekötődését. A paklitaxelről *in vitro* kimutatták, hogy az OATP1B3 és OATP1A2 influx transzporter fehérjék szubsztrátja.

Az Apealea infúzió beadása során és azt követően a paklitaxel rövid, 0,6 órás eloszlási felezési idővel ürül ki a plazma kompartmentből. Így az eloszlási fázis lényegében 2 órával az infúzió befejezése után befejeződik. A szöveti eloszlás nagymértékű, a terminális eliminációs fázisban a megoszlási térfogat 155 l/m², ami egy 1,8 m² testfelszín területű átlagos beteg esetében körülbelül 280 liternek felel meg. Így a szervezetben lévő paklitaxelnek csak mintegy 1%-a található a plazmában az eliminációs fázisban.

Biotranszformáció és elimináció

A paklitaxel terminális felezési ideje az Apealea beadása után körülbelül 5-szörös egyéni variabilitást mutat, személytől függően 5–23 óra között mozog. Ehhez hasonlóan a teljes plazma clearance is 5-szörös tartományban, 8 és 41 l/óra között mozog. A clearance nagy egyének közötti variabilitása a feltevések szerint a májenzimek aktivitásában mutatkozó eltérések következménye.

A paklitaxel biotranszformációjáról és eliminációjáról több publikált vizsgálatban is beszámolnak. A paklitaxel főként májmetabolizmus és az epén keresztüli kiválasztódás útján ürül. A paklitaxel fő metabolitja a 6-alfa-hidroxi-paklitaxel. Egyéb metabolitjai a 3'-*p*-hidroxi-paklitaxel és a 6-alfa,3'-*p*-dihidroxi-paklitaxel. Ezeknek a metabolitoknak a kialakulását a CYP2C8 és a CYP3A4 enzim katalizálja. Farmakológiailag aktív metabolitot nem találtak. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatok azt igazolták, hogy a paklitaxel a P-glikoprotein efflux fehérje szubsztrátja. Embernél a paklitaxel-származékok kiválasztásának fő útvonala a széklet, amelyben a 6-alfa-hidroxi-paklitaxel a fő vegyület. A vesén keresztüli kiválasztódás kisebb részt, a dózisnak kevesebb mint 15%-át teszi ki.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Az Apealea-val nem végeztek klinikai vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegek részvételével (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az albuminhoz kötött paklitaxel egyik populációs farmakokinetikai vizsgálata azt mutatta, hogy enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (az összbilirubinszint a normálérték felső határának > 1 és $\leq 1,5$ -szerese közötti) az elimináció sebessége a normál tartományon belül volt. Ezzel szemben a közepes fokú (az összbilirubinszint a normálérték felső határának $> 1,5$ -szerese és ≤ 3 -szorosa közötti) és súlyos fokú (az összbilirubinszint a normálérték felső határának > 3 -szorosa és ≤ 5 -szöröse közötti) májkárosodásban szenvedő betegeknél a paklitaxel eliminációjának sebessége 22%-kal, illetve 26%-kal csökkent. A normál májműködésű betegekhez képest a normálérték felső határának $> 1,5$ -szeresének megfelelő összbilirubinszintű, májkárosodásban szenvedő betegeknél a paklitaxel közepes AUC értéke körülbelül 20%-kal nő. A májkárosodás nincs hatással a paklitaxel átlagos $c_{\max}$ értékére. A normálérték felső határának ötszörösét meghaladó bilirubinszintű betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

Vesekárosodás

Az Apealea-val nem végeztek klinikai vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegek részvételével (az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.2 pontban). Mivel a vesén keresztüli elimináció a paklitaxel esetében kisebb jelentőségű, ezért ebben a betegcsoportban nem várható a plazmaszintek emelkedése. Az albuminhoz kötött paklitaxel egyik populáció szintű farmakokinetikai vizsgálata azt mutatta, hogy enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance $\geq 30 - < 90$ ml/perc) az elimináció sebessége hasonló a normál vesefunkciójú betegekéhez. Súlyos vesekárosodásban (GFR < 30 ml/perc) szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek információk.

Az életkor, a nem, a rassz és a testméret hatásai

Az életkor, a nem, illetve a testméret Apealea eliminációjára gyakorolt hatását nem elemezték. Beszámoltak azonban egy 168, oldószert alapú paklitaxelt kapó beteg (86 férfi és 82 nő) körében végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatról. A paklitaxel eliminációs sebessége átlagosan 20%-kal volt nagyobb a férfiaknál, mint a nőknél. Az életkor tekintetében a populációs modell alapján a paklitaxel eliminációjának sebessége az életkor növekedésével 10 évente körülbelül 5%-kal csökkent, a vizsgálatban alkalmazott 56 éves medián életkorral összehasonlítva. Ez egy 86 éves beteg esetében 14%-kal alacsonyabb sebességet jelent az 56 éves életkorhoz képest. Emellett azt is kimutatták, hogy a paklitaxel eliminációjának sebessége a test méretével nőtt. A modell szerint a testfelszín $0,2 \text{ m}^2$ -es növekedése az elimináció sebességének 9%-os növekedéséhez vezet. Nagyon kevés információ áll rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy a paklitaxel eliminációja eltérő-e a különböző rasszokban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Mutagenézis, karcinogenezis és a termékenység károsodása

Különböző sejtszrendszerekkel végzett *in vitro* vizsgálatok azt igazolták, hogy a paklitaxel klasztogén, így kromoszómaaberrációt, mikronukleusz-képződést és DNS-károsodást okoz. Kromoszómaaberrációt egerekkel és majmokkal végzett *in vivo* vizsgálatokban is kimutattak. A paklitaxel nem volt mutagén hatású az Ames-tesztben, illetve a kínai hörcsög petefészkek/hipoxantin-guanin foszforibozil-transzferáz (CHO/HGPRT) génmutációs vizsgálatban. A paklitaxel karcinogén hatását nem vizsgálták. A hatásmechanizmusa és az igazolt genetikai toxicitása alapján azonban a paklitaxel potenciálisan karcinogén. Az emberi terápiás dózis alatti paklitaxel-dózisok alkalmazása mellett patkányokban csökkent termékenységet és magzati toxicitást figyeltek meg. Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a hím reprodukciós szervekre gyakorolt maradandó, toxikus hatásokat mutattak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

N-(*all-transz*-retinoil)-L-ciszteinsav-metil-észter nátriumsó

N-(13-*cisz*-retinoil)-L-ciszteinsav-metil-észter nátriumsó

Nátrium-hidroxid (pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

A feloldás után

Az oldat 2 °C–8 °C hőmérsékleten, fénytől védve tárolva kémiai és fizikai stabilitását megőrzi 24 órán át, ha Ringer-laktát vagy Ringer-acetát oldatot használtak, illetve 4 órán át, ha 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot használtak. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felnyitás és az elkészítés módja alapján kizárható a mikrobiológiai szennyeződés kockázata. Ha a készítményt nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelősségi körébe tartoznak.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

60 mg paklitaxelnek megfelelő port tartalmazó, butil gumidugóval, rolnizott alumínium kupakkal és lepattintható műanyag kupakkal lezárt I-es típusú injekciós üveg.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A beadásra vonatkozó óvintézkedések

A paklitaxel egy daganatellenes szer és más, potenciálisan toxikus anyagokhoz hasonlóan az Apealea kezelése esetén is óvatosan kell eljárni. Védőkesztyű, védőszemüveg és védőruházat viselése ajánlott. Ha az oldat a bőrre kerül, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha nyálkahártyára kerül, akkor a nyálkahártyát azonnal alaposan le kell öblíteni vízzel. Az Apealea-t kizárólag a onkostatikus gyógyszerek kezelésében megfelelően járatos személy készítheti el és adhatja be. Terhes és szoptató munkatársak nem dolgozhatnak az Apealea-val. A feloldott készítményt nem szabad hígítani.

A gyógyszer feloldása

Az Apealea steril por, amelyet használat előtt fel kell oldani. Feloldás után az oldat milliliterenként 1 mg paklitaxelt tartalmaz micellás nanorészecskés formulában. A feloldott oldatos infúzió átlátszó, zöldessárga oldat.

Az elkészítési folyamat során közvetlen és/vagy erős fénytől védve kezelendő. A (feloldott) készítmény fényvédelem hiányában csak rövid ideig kezelhető.

Az Apealea kizárólag a kereskedelmi forgalomban kapható, alábbi oldatok valamelyikében oldható fel:

- 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldat;
- Ringer-laktát infúziós oldat;
- Ringer-acetát infúziós oldat.

A Ringer-laktát és a Ringer-acetát oldat kémhatásának pH 5,0–7,5 tartományban kell lennie, és az alábbiakban felsorolt elfogadott kalciumion és magnéziumion koncentrációt kell tartalmaznia (5. táblázat).

5. táblázat: A feloldásra alkalmas Ringer-laktát és Ringer-acetát oldatok elfogadott kalciumion és magnéziumion koncentrációja

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

* A Ca²⁺- és Mg²⁺-iont is tartalmazó oldatok összes (együttes) Ca²⁺ és Mg²⁺ koncentrációja az 1,0–3,5 mmol/l közötti tartományban kell hogy legyen.

Az Apealea-t a feloldásra alkalmas három oldat valamelyikében kell feloldani, az alábbi lépések szerint:

- Vegye ki a kívánt számú injekciós üveget a hűtőszekrényből. A pornak zöldessárgának vagy sárgának kell lennie. Elszíneződés (narancs) esetén semmisítse meg az injekciós üveget. Az injekciós üvegeket hagyja állni 15–20 percig legfeljebb 25 °C-os, fénytől védett helyen, hogy szobahőmérsékletre melegedjen.
- Az injekciós üvegben uralkodó negatív nyomás miatt a feloldáshoz használt oldat befecskendezése előtt és közben egy tüvel ki kell egyenlíteni a nyomást. Egy steril fecskendővel fecskendezzen be az injekciós üvegbe 60 ml feloldáshoz használt oldatot. Az oldatot körülbelül egy perc alatt, az injekciós üveg belső fala felé kell befecskendezni, és nem szabad közvetlenül a porra fecskendezni, mert az felhabzást okozhat.
- Az injekciós üveget függőleges helyzetben körülbelül 20 másodpercig körkörösén kell mozgatni. A habképződés minimalizálása érdekében az injekciós üveget nem szabad rázni.
- Fénytől védett helyen három-öt percig hagyni kell állni az injekciós üveget.
- Az injekciós üveget ismételtén függőleges helyzetben körülbelül 20 másodpercig körkörösén kell mozgatni, majd óvatosan ötször fel-le kell fordítani. Nem szabad rázni.
- Az injekciós üveget mindaddig körkörösén kell mozgatni, amíg a por teljesen fel nem oldódik. Alternatívaként az injekciós üveget rá lehet tenni egy rázógépre és körkörösén mozgatni lehet legfeljebb 20 percig, fénytől védett helyen (ellipszis alakú pályán; 200–250 rpm sebességgel). A c.–f. lépés nem lehet hosszabb 30 percnél.
- Az oldatnak átlátszónak és zöldessárgának kell lennie látható részecskék és csapadék nélkül. Ha részecskék, csapadék, (narancssárga színű) elszíneződés vagy opaleszcencia figyelhető meg, akkor az oldatot meg kell semmisíteni.
- Az elkészített Apealea oldat szükséges mennyiségét fecskendezze be egy üres, steril etilén-vinil-acetát (EVA) zsákba. Ügyeljen arra, hogy az oldat tiszta legyen, és helyezzen egy fényvédő zsákot az EVA infúziós zsákra.

A DEHP-mentes PVC infúziós szerelések (azaz di-(2-etilhexil)-ftalát lágyítószer nem tartalmazó poli(vinil-klorid)) kompatibilitása igazolt. A DEHP-tartalmú infúziós szerelések kompatibilitását azonban nem igazolták. 15 mikrométeres poliamid folyadékszűrőt tartalmazó infúziós szerelékkel kell alkalmazni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svédország

8. FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1292/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. november 20.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svédország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apealea 60 mg por oldatos infúzióhoz
paklitaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg paklitaxel por injekciós üvegenként.

Feloldás után egy ml oldat 1 mg (micellás) paklitaxelt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: *N*-(*all-transz*-retinoil)-*L*-ciszteinsav-metil-észter nátriumsója, *N*-(13-*cisz*-retinoil)-*L*-ciszteinsav-metil-észter nátriumsója. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus: óvatosan kezelendő!

Az Apealea nem helyettesíthető a paklitaxel más gyógyszerformáival, és nem alkalmazható a paklitaxel más gyógyszerformái helyett.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A feloldás után: azonnal felhasználható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Egyszer használatos injekciós üveg

A gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svédország

12. FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1292/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18.	EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA
-----	--------------------------------------

PC
SN
NN

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apealea 60 mg por oldatos infúzióhoz
paklitaxel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg paklitaxel por injekciós üvegenként.

Feloldás után egy ml oldat 1 mg (micellás) paklitaxelt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: *N*-(*all-transz*-retinoil)-*L*-ciszteinsav-metil-észter nátriumsója, *N*-(13-*cisz*-retinoil)-*L*-ciszteinsav-metil-észter nátriumsója. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

Az Apealea nem helyettesíthető a paklitaxel más gyógyszerformáival, és nem alkalmazható a paklitaxel más gyógyszerformái helyett.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Inceptua AB

Bromma, Svédország

12. FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1292/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Apealea 60 mg por oldatos infúzióhoz paklitaxel

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Apealea, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Apealea alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Apealea-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Apealea-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Apealea, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Apealea paklitaxel hatóanyagot tartalmazó daganatellenes gyógyszer, amely a taxánok nevű gyógyszercsoportba tartozik. A paklitaxel a gyorsan osztódó sejtekre, például a daganatos sejtekre fejt ki hatását, illetve leállítja azok növekedését.

Az Apealea-t a következő **daganatos betegségek kezelésére** alkalmazzák felnőtteknél, egy másik gyógyszerrel, az úgynevezett karboplatinnal kombinációban:

- hám eredetű petefészekrák – a petesejteket termelő szerv, a petefészek daganata;
- elsődleges peritoneális rák – a hasfal és a belső szervek közötti tér falát borító sejtek daganata;
- petevezeték rák (a petefészek és a méh közötti összeköttetést biztosító vezeték daganata).

Ezt a készítményt akkor alkalmazzák, amikor más terápiák nem voltak hatásosak.

2. Tudnivalók az Apealea alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Apealea-t

- ha allergiás a paklitaxelre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha szoptat
- ha a neutrofil elnevezésű fehérvérsejtek száma a terápia megkezdése előtt $1,5 \times 10^9/l$ alatt van

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha bizonytalan hogy a fentiek bármelyike vonatkozik Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Apealea **alkalmazása előtt** beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- csökkent a máj- vagy a veseműködése;
Az Apealea alkalmazása nem javasolt súlyos mértékben csökkent máj- vagy veseműködés esetén.
- előzőleg hányingere volt, hányt vagy hasmenése volt a daganatellenes kezelés során.

Azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával, ha a kezelés alatt az alábbiak bármelyike jelentkezik:

- láz, fájdalom, hidegrázás, gyengeség vagy a fertőzés egyéb jelei;
- súlyos hányinger, hányás vagy hasmenés;
- az infúzióbeadás helyén jelentkező súlyos reakciók;
- allergiás reakció;
- zsibbadás, bizsergő, szúró érzés, érintéssel szembeni érzékenység vagy izomgyengeség.

Ha ezek a tünetek jelentkeznek, lehetséges, hogy további gyógyszerekre lesz szüksége. Kezelőorvosa elhalaszthatja az Apealea-kezelést, vagy lecsökkentheti az adagot.

Kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a hajhullással kapcsolatban, illetve arról, hogy mit lehet tenni az elkerülése érdekében.

A kezelés alatt szigorú felügyelet alatt fogják tartani Önt:

- rendszeres vérvizsgálatokkal ellenőrzik, hogy biztonságos-e az Ön számára a kezelés folytatása;
- az infúzió beadása közben jelentkező allergiás tünetek, például:
 - bőrpír és duzzanat az infúzióbeadás helyén;
 - alacsony vérnyomás;
 - légzési nehézség;
 - az arc feldagadása.

Gyermekek és serdülők

Az Apealea alkalmazása nem javasolt gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél, mert ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Apealea

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Apealea beadása előtt mindenképpen tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő gyógyszereket szedi:

- ketokonazol vagy a gombás fertőzések kezelésére alkalmazott más gyógyszerek;
- eritromicin, rifampicin: bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- fluoxetin: a depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- gemfibrozil: a vérsírszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer;
- klopidoogrel: a vérrögződés esélyét csökkentő gyógyszer;
- cimetidin: a gyomorsavszintet csökkentő gyógyszer;
- efavirenz, nevirapin, ritonavir, szakvinavir, indinavir, nelfinavir: a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- karbamazepin, fenitoin: az epilepszia és bizonyos fájdalmas állapotok kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- ciszplatin: daganatos betegség kezelésére alkalmazott gyógyszer.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Az Apealea alkalmazása **terhesség alatt nem javasolt**, mert a paklitaxel súlyos születési rendellenességeket okozhat. Azoknak a betegeknek, akik teherbe eshetnek, az Apealea-kezelés alatt, és azt követően még hat hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Hagyja abba a szoptatást a kezelés alatt, mert a paklitaxel bekerül az anyatejbe és károsíthatja a gyermeket.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Apealea mellékhatásokat, például fáradtságot vagy szédülést okozhat, amely ronthatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Amennyiben ez előfordul, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

Az Apealea nátriumot tartalmaz

Elkészítés után ez a gyógyszer adagonként legfeljebb körülbelül 1,6 g nátriumot (a konyhasó egyik alkotórésze) tartalmaz, ami megfelel az ajánlott maximális napi nátriumbevitel 80%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni az Apealea-t?

Az Apealea-t egy orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek egy vénába lassan becspegettetve (infúzió formájában). Ez körülbelül egy órát vesz igénybe. Az adagot a testfelületének nagysága (a testmagassága és a testsúlya alapján kiszámított érték) és a vérvizsgálat eredményei határozzák meg. A szokásos adag háromhetente 250 mg/testfelület-m² legfeljebb hat kezelési ciklusban.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha a következő tünetek valamelyikét észleli:

- **Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):**
 - idegkárosodás a karokban és a lábakban, ami bizsergő érzést, zsibbadást vagy égő fájdalmat okoz, ami a paklitaxel-kezelés abbahagyásától számított 6 hónapon túl is fennállhat.
- **Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):**
 - láz;
 - izomgyengeség, izomfeszülés vagy -görcsök;
 - allergiás reakciók, például légzési nehézségek, ájulás, az arc feldagadása, viszketés, forróság érzés, hidegrázás, különösen az infúzió beadása közben. Nem gyakori esetekben ezek súlyos allergiás sokkhoz vezethetnek.

Egyéb mellékhatások és ezek gyakorisága, egyebek közt:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- alacsony fehérvérsejtszám, úgynevezett neutrofilszám a vérben;

- étvágytalanság;
- hasmenés, hányinger, hányás;
- hajhullás;
- ízületi vagy izomfájdalom vagy kellemetlen érzés;
- gyengeség, fáradtság;
- az infúzióbeadás helyén fellépő reakciók, például fájdalom, gyulladás, elszíneződés, bőrpír, duzzanat, bizsergő érzés, kiütés, vérzés.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- alacsony fehérvérsejtszám, úgynevezett leukocitaszám és granulocitaszám a vérben;
- alacsony vérlemezkesszám vagy vörösvérsejtszám a vérben;
- csökkent tapintásérzés vagy -érzékelés;
- kóros érzékelés, például bizsergő, égő, szúró érzés vagy zsibbadás a bőrön vagy a szájban;
- szédülés vagy forgó jellegű szédülés;
- ízérzékelési zavar;
- fejfájás;
- szapora szívverés;
- mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés;
- alacsony vérnyomás, kipirulás, vénagyulladás, vénafájdalom, fokozott véráramlás egyes testrészekben;
- légzési nehézség, orrdugulás;
- hasi fájdalom, székrekedés, fokozott bélgázképződés;
- szájszárazság, a száj nyálkahártyájának gyulladása;
- bőrpír, kiütés, viszketés, csalánkiütés;
- fájdalom például a karokban, lábokban, mellkasban vagy a daganat területén;
- hátfájás, csontfájdalom;
- a bokák, a lábfejek, az arc vagy az ujjak duzzanata.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérmérgezés;
- a testszövetben jelenlévő genny;
- tüdőgyulladás, influenza, mandulagyulladás;
- herpesz simplex (vírusfertőzés), vírusos légúti fertőzések;
- húgyúti fertőzés, hólyaghurut;
- bőrfertőzések, beleértve az infúzióbeadás helyén jelentkező fertőzéseket;
- a szervezet véralvadási mechanizmusainak zavara;
- a fehérvérsejtek és vörösvértestek, valamint a vérlemezkék hiánya;
- alacsony kálium-, magnézium- vagy nátriumszint a vérben;
- fokozott vízvesztés (kiszáradás);
- gyógyszerekkel, például penicillinnel szembeni allergiás reakciók;
- depresszió, álmatlanság, szorongás;
- több mint öt percig tartó epilepsziás görcsroham vagy öt percen belül több roham jelentkezése;
- kóma, erős álmoság, kábaság és/vagy a környezeti ingerekre való reakció hiánya;
- csökkent izomtónus, arcbénulás;
- idegrendszeri toxicitás;
- kognitív zavar (gondolkodási problémák vagy gondolatfeldolgozási problémák, memóriazavar);
- agykárosodás, kóros folyadékfelhalmozódás az agyban;
- szélütés;
- homályos látás, kellemetlen érzés a szemben vagy szemirritáció, könnyezés;
- sükettség, a belső fül zavara, fülcsengés;
- érproblémák, például:
 - vérrögzképződés;
 - érgyulladás;
 - folyadékfelhalmozódás a szövetekben a nyirokerek elzáródása miatt;

- hőhullámok;
- vérzés;
- szívmegállás, szívelégtelenség;
- kék színű ajkak vagy bőr;
- szívritmuszavar, amely a felső szívüregek szabálytalan gyors összehúzódását okozza;
- szívdobogásérzés (palpitáció), lassú szívverés;
- keringési elégtelenség;
- magas vérnyomás, vérnyomás-ingadozások, sápadtság;
- légzési elégtelenség, a légutak beszűkülése;
- elégtelen légzés okozta súlyos oxigénhiány;
- hangképzési zavar;
- orrvérzés, az orr belső részének allergiás gyulladása, orrfolyás;
- köhögés;
- száj- és torokfájdalom vagy kellemetlen érzés, torokpanaszok, ínyvérzés;
- a gyomor nyálkahártyájának gyulladása, kellemetlen érzés a hasban vagy puffadás, alhasi fájdalom;
- emésztési zavar, bélműködési zavar, nagyon kemény széklet, véres széklet;
- májgyulladás vagy májműködési zavar, emelkedett májenzimszintek a vérben;
- a mély bőrretek fájdalmas duzzanata, főként az arcon;
- a bőr elszíneződése, pigmentációs zavar;
- hólyagos bőrgyulladás;
- fokozott verejtékezés, hideg veríték;
- bőrszárazság, körömproblémák;
- ízületi vérzés;
- nehézláb-érzés;
- akár halálos kimenetelű többszervi elégtelenség;
- túlzott folyadékmenyiség következtében kialakuló szöveti duzzanat;
- sérv;
- melegségérzés;
- alacsony testhőmérséklet;
- hüvelyi vérzés;
- a nitrogéntartalmú vegyületek kórosan magas szintje a vérben.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a tenyéren vagy talpon tapasztalható bőrpír és duzzanat, amely a bőr hámlását okozhatja

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Apealea-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Felbontatlan injekciós üveg: Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében a gyógyszer injekciós üvegét tartsa a dobozában.

Felbontás után az Apealea-t javasolt azonnal felhasználni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Apealea?

- A készítmény hatóanyaga a paklitaxel. 60 mg paklitaxel injekciós üvegenként. Elkészítés után egy ml oldat 1 mg (micellás) paklitaxelt tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - *N-(all-transz-retinoil)-L-ciszteinsav-metil-észter nátriumsó*
 - *N-(13-cisz-retinoil)-L-ciszteinsav-metil-észter nátriumsó*
 - Nátrium-hidroxid (pH beállításhoz)Lásd 2. pont: „Az Apealea nátriumot tartalmaz”.

Milyen az Apealea külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Apealea zöldessárga vagy sárga por gumidugóval és alumínium kupakkal lezárt, üvegből készült injekciós üvegben.

1 darab, 60 mg paklitaxelnek megfelelő port tartalmazó injekciós üveg dobozonként.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kéréseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjához.

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A beadásra vonatkozó óvintézkedések

A paklitaxel egy daganatellenes szer és – más potenciálisan toxikus anyagokhoz hasonlóan – az Apealea kezelése esetén is óvatosan kell eljárni. Védőkesztyű, védőszemüveg és védőruházat viselése ajánlott. Ha az oldat a bőrre kerül, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha nyálkahártyára kerül, akkor a nyálkahártyát azonnal alaposan le kell öblíteni vízzel. Az Apealea-t kizárólag a citosztatikus gyógyszerek kezelésében megfelelően járatos személy készítheti el és adhatja be. Terhes és szoptató munkatársak nem dolgozhatnak az Apealea-val. A feloldott készítményt nem szabad hígítani.

A gyógyszer feloldása

Az Apealea steril por, amelyet használat előtt fel kell oldani. Feloldás után az oldat milliliterenként 1 mg paklitaxelt tartalmaz micellás nanorészecskés formulában. A feloldott oldatos infúzió átlátszó, zöldessárga oldat.

Az elkészítési folyamat során közvetlen és/vagy erős fénytől védve kezelendő. A (feloldott) készítmény fényvédelem hiányában csak rövid ideig kezelhető.

Az Apealea kizárólag a kereskedelmi forgalomban kapható alábbi oldatok valamelyikében oldható fel:

- 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldat;
- Ringer-laktát infúziós oldat;
- Ringer-acetát infúziós oldat.

A Ringer-laktát és a Ringer-acetát oldat kémhatásának pH 5,0–7,5 tartományban kell lennie, és az alábbiakban felsorolt elfogadott kalciumion és magnéziumion koncentrációt kell tartalmaznia (1. táblázat).

1. táblázat A feloldásra alkalmas Ringer-laktát- és Ringer-acetát-oldatok elfogadott kalciumion és magnéziumion koncentrációja

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

* A Ca²⁺- és Mg²⁺-iont is tartalmazó oldatok összes (együttes) Ca²⁺ és Mg²⁺ koncentrációja az 1,0–3,5 mmol/l közötti tartományban kell hogy legyen.

Az Apealea-t a feloldásra alkalmas három oldat valamelyikében kell feloldani, az alábbi lépések szerint:

1. Vegye ki a kívánt számú injekciós üveget a hűtőszekrényből. A pornak zöldessárgának vagy sárgának kell lennie. Elszíneződés (narancs) esetén semmisítse meg az injekciós üveget. Az injekciós üvegeket hagyja állni 15–20 percig legfeljebb 25 °C-os, fénytől védett helyen, hogy szobahőmérsékletre melegedjen.
2. Az injekciós üvegben uralkodó negatív nyomás miatt a feloldáshoz használt oldat befecskendezése előtt és közben egy túvel ki kell egyenlíteni a nyomást. Egy steril fecskendővel fecskendezzen be az injekciós üvegbe 60 ml feloldáshoz használt oldatot. Az oldatot körülbelül egy perc alatt, az injekciós üveg belső fala felé kell befecskendezni, és nem szabad közvetlenül a porra fecskendezni, mert az felhabzást okozhat.
3. Az injekciós üveget függőleges helyzetben körülbelül 20 másodpercig körkörösén kell mozgatni. A habképződés minimalizálása érdekében az injekciós üveget nem szabad rázni.
4. Fénytől védett helyen három-öt percig hagyni kell állni az injekciós üveget.
5. Az injekciós üveget ismételtan függőleges helyzetben körülbelül 20 másodpercig körkörösén kell mozgatni, majd óvatosan ötször fel-le kell fordítani. Nem szabad rázni.
6. Az injekciós üveget mindaddig körkörösén kell mozgatni, amíg a por teljesen fel nem oldódik. Alternatívaként az injekciós üveget rá lehet tenni egy rázógépre és körkörösén mozgatni lehet legfeljebb 20 percig, fénytől védett helyen (ellipszis alakú pályán; 200–250 rpm sebességgel). A 3–6. lépés nem lehet hosszabb 30 percnél.
7. Az oldatnak átlátszónak és zöldessárgának kell lennie látható részecskék és csapadék nélkül. Ha részecskék, csapadék, (narancssárga színű) elszíneződés vagy opaleszcencia figyelhető meg, akkor az oldatot meg kell semmisíteni.
8. Az elkészített Apealea oldat szükséges mennyiségét fecskendezze be egy üres, steril etilén-vinil-acetát (EVA) zsákba. Ügyeljen arra, hogy az oldat tiszta legyen, és helyezzen egy fényvédő zsákot az EVA infúziós zsákra.

Felhasználhatósági időtartam a feloldás után

Az oldat 2 °C–8 °C hőmérsékleten, fénytől védve tárolva kémiai és fizikai stabilitását megőrzi 24 órán át, ha Ringer-laktát- vagy Ringer-acetát-oldatot használtak, illetve 4 órán át, ha 9 mg/ml-es (0,9%)

nátriumklorid-oldatot használtak. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felnyitás és az elkészítés módja alapján kizárható a mikrobiológiai szennyeződés kockázata. Ha a készítményt nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelősségi körébe tartoznak.

Intravénás alkalmazás

A DEHP-mentes PVC infúziós szerelések (azaz di-(2-ethylhexil)-ftalát lágyítószerrel nem tartalmazó poli(vinil-klorid)) kompatibilitása igazolt. A DEHP-tartalmú infúziós szerelések kompatibilitását azonban nem igazolták. 15 mikrométeres poliamid folyadékszűrőt tartalmazó infúziós szerelést kell alkalmazni. Fontos, hogy a környező szövetekbe történő véletlen beadás elkerülése és a teljes adag beadásának biztosítása érdekében, a beadás előtt és azt követően az infúzió elkészítéséhez használt oldattal át kell mosni az infúziós szerelést és a branült/kanült.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyre méltó