

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apealea 60 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 60 mg di paclitaxel.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di paclitaxel (micellare).

Eccipienti con effetti noti

Un flaconcino contiene 3,77 mg (0,164 mmol) di sodio. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene fino a circa 3,60 mg (0,157 mmol) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore da giallo verdastro a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Apealea in associazione con carboplatino è indicato per il trattamento di pazienti adulte affette da prima recidiva di carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma peritoneale primario e carcinoma delle tube di Falloppio, sensibile al platino (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Apealea deve essere somministrato esclusivamente sotto la supervisione di un oncologo qualificato in reparti specializzati nella somministrazione di agenti citotossici. Non deve essere sostituito con altre formulazioni di paclitaxel.

Posologia

La dose raccomandata di Apealea è di 250 mg/m² di superficie corporea da somministrare per infusione endovenosa nell'arco di 1 ora seguita da carboplatino ogni tre settimane per sei cicli. La dose raccomandata di carboplatino è l'area sotto la curva (AUC) = 5–6 mg/mL×min.

Aggiustamenti della dose e ritardi nella somministrazione durante il trattamento

Nelle pazienti che presentano neutropenia (conta dei neutrofili < 1,5 × 10⁹/L), neutropenia febbrile o trombocitopenia (conta delle piastrine < 100 × 10⁹/L) durante la terapia, il ciclo di trattamento successivo deve essere ritardato finché i neutrofili non ritornano a ≥ 1,5 × 10⁹/L e le piastrine non ritornano a ≥ 100 × 10⁹/L. La dose di Apealea deve essere ridotta in un primo momento a 50 mg/m² e ulteriormente a 25 mg/m² nei cicli successivi (vedere tabella 1).

Nel caso di neutropenia febbrile o di bassa conta delle piastrine (< 75 × 10⁹/L), la dose di carboplatino deve essere ridotta di 1 unità AUC nei cicli di trattamento successivi al recupero. Per il corretto utilizzo di carboplatino, si invita il medico a consultare anche le informazioni prescrittive di carboplatino.

Le dosi devono essere ridotte e/o ritardate a seguito della manifestazione di una qualsiasi delle reazioni avverse clinicamente significative riportate nella tabella 1.

Tabella 1. Ritardi nella somministrazione del trattamento e riduzioni della dose in caso di reazioni avverse

Osservazione ^a	Ritardo nella somministrazione del ciclo successivo di Apealea/carboplatino	Dose di Apealea per i cicli successivi (mg/m ²) ^b
Tossicità ematologica^b		
conta dei neutrofili < $1,5 \times 10^9/L$ o conta delle piastrine < $100 \times 10^9/L$ o neutropenia febbrile	Sospendere il trattamento fino al recupero	Dose standard: 250 <u>Possibili riduzioni della dose:</u> Prima riduzione della dose 200 Seconda riduzione della dose 175
Disturbi del sistema nervoso		
neuropatia sensoriale periferica di grado ≥ 2 o neuropatia motoria di grado ≥ 2	Sospendere il trattamento fino al recupero al grado ≤ 2	<u>Riduzione della dose:</u> Prima riduzione della dose 200 <u>Possibile riduzione della dose:</u> Seconda riduzione della dose 175
Tutte le altre reazioni avverse		
Qualsiasi tossicità di grado 4	Interrompere il trattamento	
Qualsiasi tossicità di grado 3, eccetto nausea, vomito e diarrea	Sospendere il trattamento fino alla regressione dei sintomi al grado ≤ 1	<u>Possibili riduzioni della dose:</u> Prima riduzione della dose 200 Seconda riduzione della dose 175

^a Il grado delle reazioni avverse è definito secondo i criteri comuni di terminologia per eventi avversi (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE).

^b La dose di carboplatino deve essere ridotta di 1 unità AUC nei cicli terapeutici successivi al manifestarsi di neutropenia febbrile o in caso di bassa conta delle piastrine ($< 75 \times 10^9/L$).

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Le pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da > 1 a $\leq 1,5 \times$ limite superiore di normalità (ULN) e aspartato aminotransferasi (AST) $\leq 10 \times$ ULN) possono essere trattate con la stessa dose prevista per le pazienti con funzionalità epatica normale.

Per le pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (bilirubina totale da $> 1,5$ a $\leq 5 \times$ ULN e AST $\leq 10 \times$ ULN) si raccomanda una riduzione della dose del 20%. La dose ridotta può essere aumentata alla dose prevista per le pazienti con funzionalità epatica normale se la paziente tollera il trattamento per almeno due cicli (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Per le pazienti con bilirubina totale $> 5 \times$ ULN o AST $> 10 \times$ ULN, non esistono dati sufficienti da consentire raccomandazioni posologiche (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Le pazienti con compromissione renale lieve o moderata (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) rispettivamente di 89–60 mL/min o GFR 59–30 mL/min) possono essere trattate con Apealea senza modifica del dosaggio. Le pazienti con compromissione renale severa (GFR < 30 mL/min) non devono essere trattate con paclitaxel (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Per le pazienti di età pari o superiore a 65 anni non sono raccomandate ulteriori riduzioni della dose oltre a quelle previste per tutte le pazienti.

Delle 391 pazienti con carcinoma ovarico trattate con Apealea in associazione con carboplatino nello studio randomizzato, il 13% aveva un'età compresa tra 65 e 74 anni. In questo numero limitato di pazienti è stata evidenziata una maggiore frequenza di anoressia, spossatezza, mialgia, artralgia, neuropatia sensoriale periferica e diarrea rispetto alle pazienti con meno di 65 anni. Sono disponibili dati limitati sull'uso in pazienti ≥ 75 anni (2% delle pazienti nello studio).

Pazienti non caucasiche

I dati relativi ad Apealea in pazienti non caucasiche sono limitati e i dati disponibili sono insufficienti per raccomandare ulteriori aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.4). In caso di neuropatia devono essere seguite le raccomandazioni sulla riduzione della dose indicate nella tabella 1.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di paclitaxel nella popolazione pediatrica per carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma peritoneale primario e carcinoma delle tube di Falloppio. La sicurezza e l'efficacia di Apealea nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Apealea è per uso endovenoso.

Dopo la ricostituzione della polvere, la soluzione per infusione è limpida e di colore giallo verdastro. La soluzione deve essere somministrata per infusione endovenosa nell'arco di circa un'ora (120–140 gocce/min). Occorre utilizzare set per somministrazione dotati di un filtro per liquidi in poliammide di 15 μm . È importante lavare il set di infusione e catetere/cannula prima e dopo la somministrazione usando la soluzione per la ricostituzione, allo scopo di evitare la somministrazione accidentale nel tessuto circostante e assicurare la somministrazione della dose completa.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità grave al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

Conta iniziale dei neutrofili $< 1,5 \times 10^9/\text{L}$

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ematologia

Paclitaxel causa mielosoppressione (principalmente neutropenia). La neutropenia è una reazione avversa correlata alla dose e limitante la dose. Pertanto, durante il trattamento con Apealea si devono eseguire frequenti controlli delle conte complete delle cellule ematiche. Nello studio principale, circa un terzo delle pazienti ha ricevuto un fattore stimolante le colonie di granulociti (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) per trattare la neutropenia e i medici devono valutare se singoli casi potrebbero beneficiare del G-CSF. Le pazienti non devono essere sottoposte a cicli successivi fino al recupero dei neutrofili a $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e delle piastrine a $\geq 100 \times 10^9/L$. Le pazienti con bassa conta di neutrofili devono essere messe al corrente del maggiore rischio di infezioni. Il rischio di mielosoppressione è maggiore a causa dell'uso in associazione con carboplatino. In caso di mielosoppressione occorre seguire le raccomandazioni posologiche sia di Apealea sia di carboplatino (vedere paragrafo 4.2).

Neuropatia

La neuropatia sensoriale periferica e la neuropatia periferica sono reazioni avverse molto comuni. In caso di neuropatia sensoriale o motoria di grado ≥ 2 CTCAE sospendere il trattamento fino al ritorno al grado < 2 e, in seguito, ridurre la dose per tutti i cicli successivi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi con Apealea su pazienti con compromissione epatica, ma queste possono presentare un maggiore rischio di tossicità, soprattutto in seguito a mielosoppressione. La somministrazione in pazienti con compromissione epatica definita come bilirubina totale da > 1 a $\leq 5 \times ULN$ e $AST \leq 10 \times ULN$ (vedere paragrafo 4.2) richiede pertanto cautela e le pazienti vanno monitorate attentamente per l'aggravamento della compromissione epatica e della mielosoppressione. Le pazienti con bilirubina totale $> 5 \times ULN$ o $AST > 10 \times ULN$ non devono essere trattate con paclitaxel.

Sintomi gastrointestinali

Le reazioni avverse gastrointestinali sono molto comuni. In caso di nausea, vomito e diarrea dopo la somministrazione di Apealea, le pazienti possono essere trattate con agenti antiemetici e/o antidiarroici. Si può prendere in considerazione una premedicazione nelle pazienti che, in precedenza, hanno manifestato sintomi gastrointestinali durante il trattamento con farmaci citotossici.

Reazioni associate all'infusione

Le reazioni locali nel sito di infusione sono molto comuni durante le infusioni di Apealea. Le reazioni osservate nel sito di infusione includono dolore, flebite, alterazione del colore, rossore, edema ed eruzione cutanea. Queste reazioni sono più comuni alla prima infusione e possono essere migliorate rallentando la velocità di infusione. Si raccomanda di considerare l'uso di un catetere venoso centrale per le pazienti che manifestano dolore acuto o altre reazioni all'infusione di Apealea. Occorre prestare particolare attenzione per evitare la somministrazione accidentale nel tessuto circostante durante la somministrazione endovenosa. Se si manifestano segnali di iniezione extravasale, agire immediatamente: interrompere l'infusione, aspirare il liquido dal catetere/dalla cannula prima di ritirare l'ago, iniettare nella zona interessata una soluzione salina sterile o soluzione di Ringer lattato o acetato e controllare attentamente la parte. Per evitare la somministrazione accidentale nel tessuto circostante e assicurare il rilascio endovenoso della dose completa, lavare il set di infusione e il catetere/la cannula prima e dopo la somministrazione.

Ipersensibilità

La maggior parte delle reazioni di ipersensibilità associate a Apealea sono da lievi a moderate e si manifestano principalmente come disturbi del tessuto cutaneo e sottocutaneo, patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, ma sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi, compreso lo shock anafilattico. Sintomi minori come arrossamento o reazioni cutanee non richiedono l'interruzione della terapia. Casi moderati possono richiedere una premedicazione con corticosteroidi, antistaminici e/o antagonisti H₂ per i cicli di trattamento successivi. In caso di reazioni severe quali ipotensione che necessita di terapia, dispnea che richiede broncodilatatori, angioedema o orticaria diffusa si deve sospendere immediatamente il trattamento con paclitaxel e avviare un trattamento sintomatico. Le pazienti che hanno manifestato reazioni severe non devono essere ri-sottoposte alla somministrazione di paclitaxel. Le pazienti devono essere tenute sotto stretto controllo durante il trattamento, in particolare quelle che hanno manifestato in precedenza reazioni di ipersensibilità con qualsiasi formulazione di taxano.

A causa dell'associazione del trattamento con carboplatino, durante lo sviluppo clinico non è stato possibile stabilire la reale incidenza, severità e tempistica di insorgenza delle reazioni di ipersensibilità dovute a Apealea. Non può essere esclusa l'insorgenza di reazioni ritardate collegate a paclitaxel durante o dopo l'infusione di carboplatino.

Alopecia

L'alopecia è una reazione avversa molto comune e si manifesta all'inizio del trattamento. Può avere un notevole impatto sull'immagine che le pazienti hanno di se stesse e sulla qualità della vita; inoltre, le pazienti devono essere informate del rischio di questa reazione avversa e consigliate sulle misure disponibili per porvi rimedio, come ad esempio l'uso di cuffie di ghiaccio. Negli studi con Apealea, il 45% delle pazienti ha segnalato la comparsa di alopecia durante la terapia.

Cardiotossicità

In alcune pazienti trattate con Apealea è stata osservata insufficienza cardiaca. In taluni casi le pazienti erano state precedentemente esposte a medicinali cardiotossici, come la doxorubicina, o avevano cardiopatie pregresse. Queste pazienti dovranno essere sottoposte ad attento monitoraggio da parte dei medici al fine di rilevare l'insorgenza di eventi cardiaci.

Pazienti di età pari o superiore a 65 anni

Non è stata osservata nessuna netta differenza nella tollerabilità generale tra la fascia di età 65–74 e le pazienti più giovani. I dati disponibili sull'uso in pazienti ≥ 75 anni sono limitati. Tenuto conto di quanto precede e del potenziale di fragilità e di co-morbilità, le pazienti anziane devono essere monitorate attentamente.

Etnia

I dati relativi all'uso di Apealea in pazienti non caucasiche sono limitati. Tuttavia, gli studi condotti su pazienti affette da carcinoma mammario trattate con regimi a base di paclitaxel indicano un possibile aumento del rischio di neuropatia in pazienti non caucasiche (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

In forma ricostituita, il medicinale contiene fino a circa 1,6 g di sodio per dose (0,9 g/m² superficie corporea; 3,6 mg per mL), equivalenti all'80% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi per valutare le interazioni farmacologiche tra Apealea e altri medicinali.

Il metabolismo di paclitaxel è catalizzato in parte dagli isoenzimi CYP2C8 e CYP3A4 del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, occorre esercitare cautela nel somministrare paclitaxel in concomitanza con medicinali di cui sono note le proprietà di inibizione dell'isoenzima CYP2C8 o CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo e altri antifungini derivati dell'imidazolo, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir) poiché la tossicità di paclitaxel può aumentare a causa della maggiore esposizione a paclitaxel. Somministrare paclitaxel in concomitanza con medicinali di cui sono note le proprietà di induzione dell'isoenzima CYP2C8 o CYP3A4 (ad esempio rifampicina, carbamazepina, fenitoina, efavirenz, nevirapina) non è raccomandato perché l'efficacia può essere compromessa a causa delle minori esposizioni a paclitaxel.

Apealea contiene una miscela di due derivati dell'acido retinoico come eccipienti. Studi *in vitro* con l'uso di microsomi umani hanno dimostrato che questi derivati hanno attività inibitoria su CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e, in misura minore, su CYP2D6. In assenza di studi *in vivo* sull'inibizione di CYP2B6 e CYP2C9, l'uso concomitante di Apealea e di sostanze metabolizzate primariamente da questi enzimi CYP deve essere eseguito con cautela.

L'uso di Apealea è indicato in associazione con carboplatino (vedere paragrafo 4.1). Apealea deve essere somministrato per primo, seguito da carboplatino. Sulla base dei dati della letteratura, non si prevede alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante tra paclitaxel e carboplatino.

Un'interazione farmacocinetica clinicamente rilevante è stata osservata tra paclitaxel e cisplatino. Quando paclitaxel è somministrato prima del cisplatino, il profilo di sicurezza di paclitaxel disciolto in solvente è coerente con quanto riportato per l'uso di un unico agente. Quando paclitaxel disciolto in solvente era somministrato dopo il cisplatino, le pazienti manifestavano mielosoppressione più profonda e una diminuzione del 20% circa della clearance di paclitaxel. Per Apealea (paclitaxel micellare) si può prevedere un effetto simile. Le pazienti trattate con paclitaxel e cisplatino possono avere un maggiore rischio di compromissione renale rispetto alla somministrazione di solo cisplatino nei tumori ginecologici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Misure contraccettive

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e nei sei mesi successivi.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di paclitaxel in donne in gravidanza sono molto limitati. Si ritiene che paclitaxel possa causare gravi difetti congeniti se somministrato durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Paclitaxel non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche rendano necessario questo trattamento.

Allattamento

Paclitaxel è escreto nel latte umano. Data la possibilità di gravi effetti indesiderati che possono verificarsi nei bambini allattati al seno, Apealea è controindicato durante l'allattamento. La nutrizione con latte materno dovrà quindi essere sospesa per tutta la durata della terapia.

Fertilità

Studi su animali trattati con paclitaxel hanno mostrato una riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Apealea altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Apealea può causare reazioni avverse come spossatezza (molto comune) e capogiro (comune) che possono incidere sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Le pazienti vanno informate del fatto che, in caso di stanchezza o capogiro, devono astenersi dal guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse clinicamente significative più comuni associate all'uso di Apealea sono neutropenia, disturbi gastrointestinali, neuropatia periferica, artralgia/mialgia e reazioni nel sito di infusione. Circa l'86% delle pazienti ha manifestato reazioni avverse.

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza degli effetti indesiderati elencati nella tabella 2 è definita usando la convenzione seguente:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

La tabella 2 elenca le reazioni avverse collegate alla somministrazione di Apealea in associazione al carboplatino osservate in uno studio clinico (N = 391) e le reazioni avverse dall'esperienza post-marketing. Le seconde possono essere attribuite a paclitaxel indipendentemente dal regime di trattamento.

Tabella 2. Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine preferito
Infezioni ed infestazioni	<i>Non comune:</i>	sepsi, ascesso, infezione polmonare, influenza, infezione virale delle vie respiratorie, herpes simplex, cellulite nel sito di infusione, tonsillite, infezione delle vie urinarie, infezione cutanea, cistite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	<i>Non comune:</i>	dolore metastatico
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Molto comune:</i> <i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	neutropenia ^a neutropenia ^a febbrile, leucopenia ^a , trombocitopenia ^a , granulocitopenia, anemia ^a coagulazione intravascolare disseminata ^a , pancytopenia, ematotossicità, coagulopatia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	ipersensibilità shock anafilattico, ipersensibilità a farmaci

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine preferito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Molto comune:</i> <i>Non comune:</i>	anoressia iponatremia, ipocalemia, ipomagnesemia, disidratazione, diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune:</i>	depressione, insonnia, ansia
Patologie del sistema nervoso	<i>Molto comune:</i> <i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	neuropatia sensoriale periferica ^{a,b} , neuropatia periferica ^{a,b} ipoestesia, capogiro, parestesia, neuropatia periferica motoria, disgeusia, cefalea stato epilettico, coma, incidente cerebrovascolare, neuropatia periferica sensomotoria, letargia, ipotonia, neurotossicità, polineuropatia, polineuropatia in patologia maligna, sensazione di bruciore, sonnolenza, disturbi cognitivi, paralisi facciale, encefalopatia, idrocefalo
Patologie dell'occhio	<i>Non comune:</i>	offuscamento della vista, irritazione oculare, disturbi oculari, aumento della lacrimazione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Non comune:</i>	vertigini, sordità, disturbi dell'orecchio interno, acufeni
Patologie cardiache	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	angina pectoris, tachicardia arresto cardiaco, insufficienza cardiaca cronica, cianosi, fibrillazione atriale, tachicardia sinusale, palpitazioni, bradicardia sinusale
Patologie vascolari	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	ipotensione, arrossamento, flebiti, dolore alle vene, iperemia collasso circolatorio, trombosi venosa, vasculite, trombosi, ipertensione, trombosi venosa profonda, linfedema, flebite superficiale, tromboflebite, fluttuazioni della pressione arteriosa, emorragia, angiopatia, vampate, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	dispnea, congestione nasale insufficienza respiratoria, epistassi, tosse, rinorrea, dolore orofaringeo, disturbo faringeo, asfissia, broncospasmo, disfonia, rinite allergica, tosse allergica, disturbo orofaringeo
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune:</i> <i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	diarrea ^a , nausea ^a , vomito ^a dolore addominale, stipsi, dolore addominale superiore, flatulenza, bocca secca, stomatite distensione addominale, gastrite, disturbo addominale, dolore addominale inferiore, dispepsia, fecaloma, disturbi della funzionalità intestinale, sanguinamento gengivale, ematochezia, parestesia orale
Patologie epatobiliari	<i>Non comune:</i>	epatite, patologia epatica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine preferito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Molto comune:</i> <i>Comune:</i> <i>Non comune:</i> <i>Non nota:</i>	alopecia ^a eritema, eruzione cutanea, prurito, orticaria angioedema, eruzione cutanea generalizzata, alterazione del colore della pelle, iperidrosi, eruzione cutanea papulosa, dermatite bollosa, gonfiore del viso, alterazione della pigmentazione, cute secca, sudorazione fredda, livido reticolare, alterazioni delle unghie, prurito allergico, alterazioni della pelle Sindrome di eritrodisestesia palmo-plantare ^c
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Molto comune:</i> <i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	artralgia ^a , mialgia ^a mal di schiena, dolore alle ossa, dolore muscoloscheletrico, debolezza muscolare, dolore a un arto emartrosi, fastidio muscoloscheletrico, sensazione di pesantezza
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune:</i>	azotemia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<i>Non comune:</i>	emorragia vaginale, dolore pelvico, dolore al seno
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune:</i> <i>Comune:</i> <i>Non comune:</i>	astenia ^a , spossatezza ^a , reazione nel sito di infusione ^{a,d} edema periferico, dolore, piressia, fastidio al petto, ipertermia, edema facciale decesso, insufficienza multi-organo, edema, dolore nel sito di somministrazione, emorragia alla sede del catetere, edema alla sede del catetere, gonfiore locale, edema generalizzato, ernia, dolore al torace, patologie di tipo influenzale, edema localizzato, ipotermia, brividi, sensazione di calore
Esami diagnostici	<i>Non comune:</i>	aumento di alanina aminotransferasi

^a Vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate.

^b Può persistere oltre 6 mesi dopo l'interruzione dell'assunzione di paclitaxel.^c

^c Come riportato nella sorveglianza post-marketing di paclitaxel.

^d Comprende i seguenti termini preferiti: dolore, flebite, reazione, alterazione del colore, eritema, stravaso, infiammazione, edema, parestesia, irritazione ed eruzione cutanea.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nello studio clinico principale le pazienti sono state trattate con Apealea (paclitaxel micellare) con una dose di 250 mg/m² in associazione con carboplatino o con paclitaxel disciolto in solvente con una dose di 175 mg/m² in associazione con carboplatino (N = 391 in ciascun braccio). In generale, si sono registrati tassi più elevati di reazioni avverse gravi con paclitaxel micellare (41%) rispetto a paclitaxel disciolto in solvente (27%). In entrambi i gruppi, la maggior parte delle reazioni avverse gravi era costituita da tossicità ematologiche. Non vi erano differenze nel punteggio della scala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tra i due gruppi oggetto dello studio in nessun momento durante o dopo il trattamento (principalmente punteggio di 0 o 1).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Quasi tutte le pazienti trattate con Apealea presentavano neutropenia di qualsiasi grado, il 79% di esse aveva un grado 3 o 4. La neutropenia come reazione avversa grave si è verificata nel 29% delle pazienti e la neutropenia febbrile nel 3% delle pazienti. La neutropenia è stata ristabilita a $\geq 1,5 \times 10^9/L$ prima del ciclo di trattamento successivo. Quasi tutte le pazienti hanno manifestato anemia, diminuzione della conta delle piastrine e della conta dei globuli bianchi di qualsiasi grado durante il periodo di trattamento (rispettivamente 98%, 93% e 98%). L'anemia come reazione avversa grave si è verificata nel 5% delle pazienti, la trombocitopenia e la leucopenia, rispettivamente, nel 3% e nel 6% delle pazienti.

Rispetto alle pazienti trattate con paclitaxel disciolto in solvente, un numero maggiore di pazienti del gruppo trattato con paclitaxel micellare ha manifestato tossicità ematologiche con grado 3 e 4. La neutropenia si è verificata rispettivamente nel 79% e 66%, la leucopenia nel 53% e 34%, la trombocitopenia nel 18% e 10%, e l'anemia nel 24% e 14% delle pazienti nei bracci di trattamento trattati rispettivamente con paclitaxel micellare o paclitaxel disciolto in solvente.

È stata segnalata coagulazione intravascolare disseminata (Disseminated intravascular coagulation, DIC), spesso associata a sepsi o insufficienza multiorgano.

Patologie gastrointestinali

Nausea (38%), vomito (22%) e diarrea (15%) erano tra le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nello studio.

Patologie del sistema nervoso

Neuropatie periferiche (compresi i termini preferiti neuropatia periferica, neuropatia periferica motoria, neuropatia periferica sensomotoria, neuropatia sensoriale periferica, polineuropatia e polineuropatia in patologia maligna) sono state segnalate nel 29% delle pazienti ed erano per lo più (98%) da lievi a moderate (CTCAE grado ≤ 2). Il tempo medio di insorgenza era di 53 giorni dalla prima dose. La neuropatia sensoriale periferica ha rappresentato la reazione più comune ed è stata segnalata nel 16% delle pazienti. Altre reazioni associate sono state segnalate nel 10% delle pazienti ed erano per lo più (98%) da lievi a moderate (CTCAE grado ≤ 2). Parestesia e ipoestesia erano quelle più comuni. Nel corso dello studio principale, il 46% delle neuropatie periferiche e la maggior parte delle reazioni associate (78%) si sono risolte. La dipendenza da dose della frequenza e della gravità della neurotossicità non è stata studiata per Apealea, ma è stata osservata per altre formulazioni con paclitaxel in altre indicazioni. Inoltre, è stato dimostrato che le neuropatie periferiche possono persistere oltre 6 mesi dopo l'interruzione dell'assunzione di paclitaxel.

Reazioni di ipersensibilità

La maggior parte delle reazioni di ipersensibilità associate a Apealea erano da lievi a moderate (vedere paragrafo 4.4). La frequenza delle reazioni di ipersensibilità associata a paclitaxel era simile in entrambi i gruppi (5% dei pazienti trattati con paclitaxel micellare e 7% dei pazienti trattati con paclitaxel disciolto in solvente), mentre è stata osservata una maggiore frequenza di reazioni di ipersensibilità associata a carboplatino nel gruppo trattato con paclitaxel micellare (12% vs 7%). In conseguenza del trattamento associato, non è possibile stabilire se questa osservazione sia dovuta a Apealea o ad altri fattori né possono essere escluse reazioni ritardate associate a paclitaxel.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

È stata osservata alopecia nel 45% delle pazienti con insorgenza improvvisa. Si prevede una pronunciata perdita di capelli ($\geq 50\%$) nella maggior parte delle pazienti che manifestano alopecia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

L'artralgia si è manifestata nel 19% delle pazienti e la mialgia nel 10%.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Astenia e spossatezza erano molto comuni e sono state segnalate rispettivamente nel 23% e nell'11% delle pazienti. Le reazioni nel sito di infusione, quali dolore, flebite ed eritema, sono state osservate nel 12% delle pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Le segnalazioni di dolore nel sito di infusione sono maggiori nel gruppo trattato con paclitaxel micellare rispetto al gruppo trattato con paclitaxel disciolto in solvente (rispettivamente 8% e 1%).

Ulteriore esperienza tratta dagli studi clinici

Apealea è stato somministrato in monoterapia su un totale di 132 pazienti a dosi che vanno da 90 mg/m² in un regime di 3 settimane con dosi settimanali di 250 mg/m² per diverse indicazioni. Sulla base dei dati combinati tratti dagli studi di monoterapia, le reazioni avverse molto comuni e quelle di interesse speciale erano le seguenti: neutropenia (45%), spossatezza (37%), leucopenia (33%), alopecia (30%), nausea (27%), reazione nel sito di infusione^a (23%), neutropenia sensoriale periferica (20%), diarrea (17%), astenia (15%), piressia (12%), stipsi (12%), artralgia (12%), parestesia (11%), dolore (11%), vomito (9%), mialgia (9%), neuropatia periferica motoria (5%), neuropatia (5%), neuropatia periferica (5%), trombocitopenia (4%), neuropatia febbrile (2%), sepsi (2%), tachicardia (2%), flebite (2%), trombosi (2%).

^a Include i seguenti termini preferiti: flebite, dolore, reazione, infiammazione, eritema, stravasamento, edema.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto noto per il sovradosaggio di paclitaxel. In caso di sovradosaggio, la paziente deve essere monitorata attentamente. Il trattamento deve essere orientato alle principali tossicità previste, ovvero nausea, vomito, diarrea, mielosoppressione, neuropatia sensoriale periferica e neuropatia periferica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, taxani, codice ATC: L01CD01

Meccanismo d'azione

Paclitaxel è un agente antimicrotubulare che favorisce l'aggregazione dei microtubuli dai dimeri della tubulina e li stabilizza impedendone la depolimerizzazione. Tale stabilizzazione inibisce la normale riorganizzazione dinamica della struttura del microtubulo, essenziale per l'interfase vitale e per le funzioni mitotiche cellulari. Inoltre, paclitaxel induce la formazione di fasci di microtubuli durante il ciclo della cellula e di astrosfere di microtubuli durante la mitosi.

Efficacia e sicurezza clinica

È stato condotto uno studio aperto, randomizzato, multicentrico in 789 donne con carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma peritoneale primario e carcinoma delle tube di Falloppio recidivanti per confrontare Apealea (paclitaxel micellare) in associazione con carboplatino con paclitaxel disciolto in solvente in associazione con carboplatino. Le pazienti sono state trattate ogni tre settimane per sei cicli, con Apealea 250 mg/m² somministrato per infusione endovenosa nell'arco di 1 ora (N = 391) o paclitaxel disciolto in solvente 175 mg/m² somministrato per infusione nell'arco di 3 ore (N = 391).

L'infusione di paclitaxel era seguita da carboplatino dopo un intervallo di 30 minuti in entrambi i bracci del trattamento.

Le pazienti sono state stratificate in base alla recidiva (prima o seconda) e ai valori di CA125. Le percentuali di pazienti trattate alla prima o seconda recidiva erano quindi uguali in entrambi i gruppi di trattamento (76% erano trattate alla prima recidiva e 24% alla seconda recidiva). Le pazienti con neuropatia preesistente di grado ≥ 2 o gravi fattori di rischio medici a carico di uno qualsiasi dei principali sistemi di organi non sono state autorizzate a partecipare allo studio. L'età media era di 56 anni in entrambi i gruppi di trattamento (intervallo 26–81). La maggior parte delle pazienti arruolate nello studio aveva un performance status ECOG di 0 o 1 ($\geq 96\%$), in percentuali simili tra i due bracci di trattamento. Solo poche pazienti avevano un performance status ECOG di 2.

Nello studio clinico, la percentuale di pazienti che hanno ricevuto sei cicli di trattamento era dell'81% nel gruppo trattato con paclitaxel micellare e dell'87% nel gruppo trattato con paclitaxel disciolto in solvente. Il numero medio di cicli (min.; max.) corrispondente per i due gruppi era rispettivamente 6 (1;12) e 6 (1;9).

Le pazienti sono state sottoposte a premedicazione prima dell'infusione di paclitaxel disciolto in solvente, paclitaxel micellare e carboplatino come riassunto nella tabella 3 riportata di seguito. Il ricorso alla premedicazione non era obbligatorio prima dell'infusione di paclitaxel micellare.

Tabella 3. Percentuali di pazienti che hanno ricevuto una premedicazione prima dell'infusione di paclitaxel o di carboplatino o in generale (popolazione di sicurezza)

Tipo di premedicazione	Apealea (N = 391)			Paclitaxel (disciolto in solvente) (N = 391)		
	Generale	Paclitaxel	Carboplatino	Generale	Paclitaxel	Carboplatino
Corticosteroidi	43%	6%	39%	99%	97%	15%
Antistaminici	19%	4%	16%	85%	85%	9%
Antagonisti H ₂	5%	2%	2%	90%	90%	1%
Antiemetici e antinauseanti	87%	8%	81%	92%	38%	63%

Nello studio, il 35% delle pazienti rispettivamente nel gruppo con paclitaxel micellare e il 30% delle pazienti nel gruppo con paclitaxel disciolto in solvente ha ricevuto il GCSF per il trattamento della neutropenia. Il numero medio di cicli di trattamento con paclitaxel/carboplatino per le pazienti trattate con GCSF era di 6 in entrambi i gruppi. Il numero medio di cicli con somministrazione di GCSF era di 3 (1;6) e il valore medio era pari a 3,1 in entrambi i gruppi.

Le principali misure di efficacia erano rappresentate dalla sopravvivenza senza progressione (progression-free survival, PFS) e sopravvivenza globale (overall survival, OS). La PFS, quale endpoint primario, è stata valutata con una valutazione in cieco delle immagini di tomografia computerizzata utilizzando i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) 1.0.

Non si è registrata una differenza statisticamente rilevante nella PFS o nella OS tra i due bracci di trattamento. È stata condotta un'analisi di non-inferiorità per la PFS nella popolazione per protocollo (PP) con un margine di non-inferiorità prespecificato. Il criterio di non-inferiorità è stato soddisfatto per PFS con il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) unilaterale del 97,5% per il rapporto di rischio associato inferiore a 1,2. Il criterio di non-inferiorità è stato soddisfatto per OS nella popolazione PP con il limite superiore dell'intervallo di confidenza unilaterale del 97,5% per il rapporto di rischio associato inferiore a 1,185 (tabella 4; figure 1 e 2). Nella popolazione *intention-to-treat* (ITT) (n = 789), i rapporti di rischio per PFS e OS erano rispettivamente 0,85 (95% IC: 0,72;1,00) e 1,02 (95% IC: 0,85;1,22). Pertanto, la non inferiorità è stata dimostrata nella

popolazione ITT per PFS, ma non per OS. Al momento dell'analisi dei dati OS, il decesso si era verificato nel 56% delle pazienti del gruppo trattato con paclitaxel micellare rispetto al 60% nel gruppo trattato con paclitaxel disciolto in solvente (popolazione ITT).

Tabella 4. Analisi di non inferiorità per PFS e OS in uno studio randomizzato in pazienti con carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma peritoneale primario e carcinoma delle tube di Falloppio recidivanti (popolazione PP)^a

	Apealea Q3S 250 mg/m² + carboplatino (N = 311)	Paclitaxel disciolto in solvente Q3S 175 mg/m² + carboplatino (N = 333)
<i>Sopravvivenza senza progressione (rassegna indipendente)</i>		
Decesso o progressione, n (%)	239 (77%)	270 (81%)
Tempo medio di decesso o progressione della malattia [mesi] (95% IC)	10,3 (10,1;10,7)	10,1 (9,9;10,2)
Rapporto di rischio (95 % IC)	0,86 (0,72;1,03)	
<i>Sopravvivenza globale</i>		
Numero di decessi, n (%)	179 (58%)	206 (62%)
Tempo medio di decesso [mesi] (95% IC)	25,7 (22,9;28,1)	24,8 (21,7;27,1)
Rapporto di rischio (95 % IC)	0,95 (0,78; 1,16)	

^a La popolazione primaria nell'analisi di non inferiorità è stata predefinita come popolazione PP

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione PP)

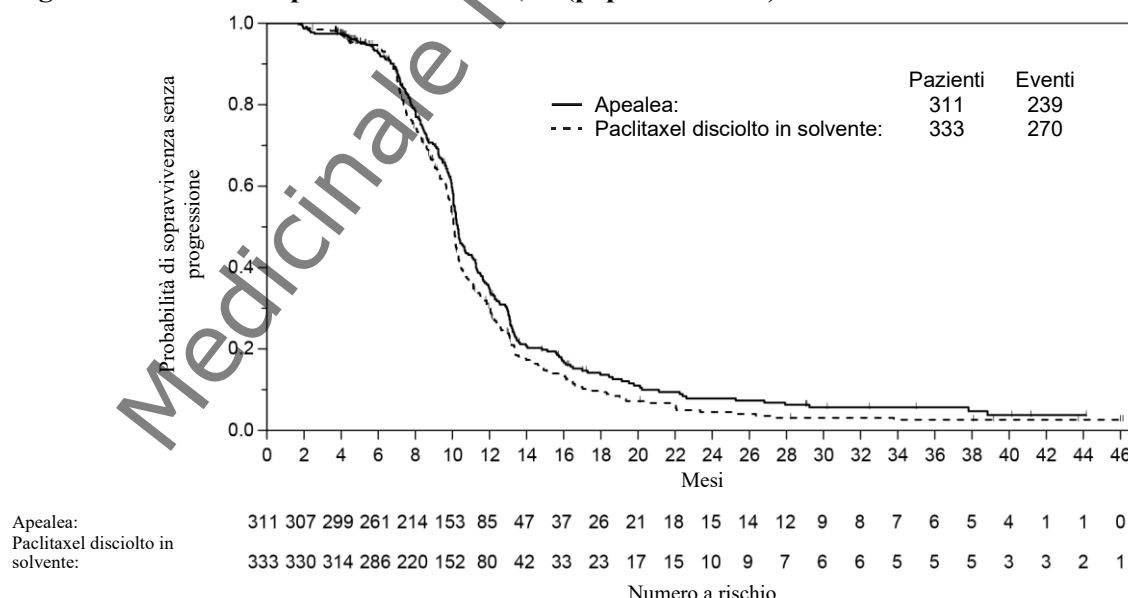
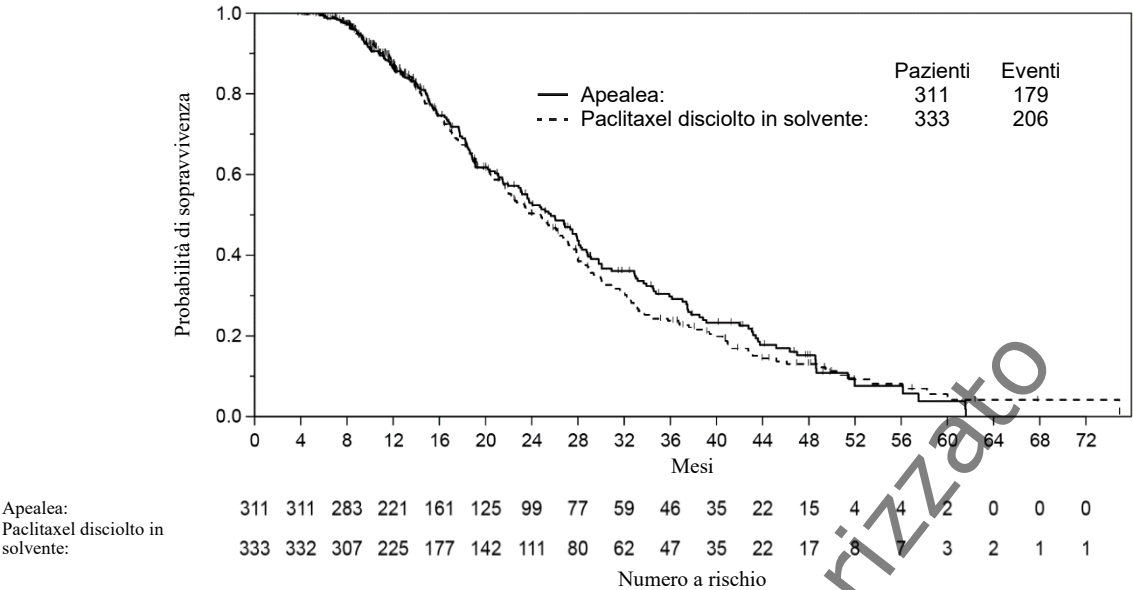


Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della OS (popolazione PP)



Analisi a posteriori per sottogruppi per recidiva

Sono state condotte analisi aggiuntive per sottogruppi per studiare l'efficacia per recidiva (prima e seconda) nella popolazione PP e ITT. I risultati per PFS e OS nella popolazione PP sono riassunti nelle Figure 3 e 4.

Figura 3. Forest plot per PFS per recidiva (popolazione PP)

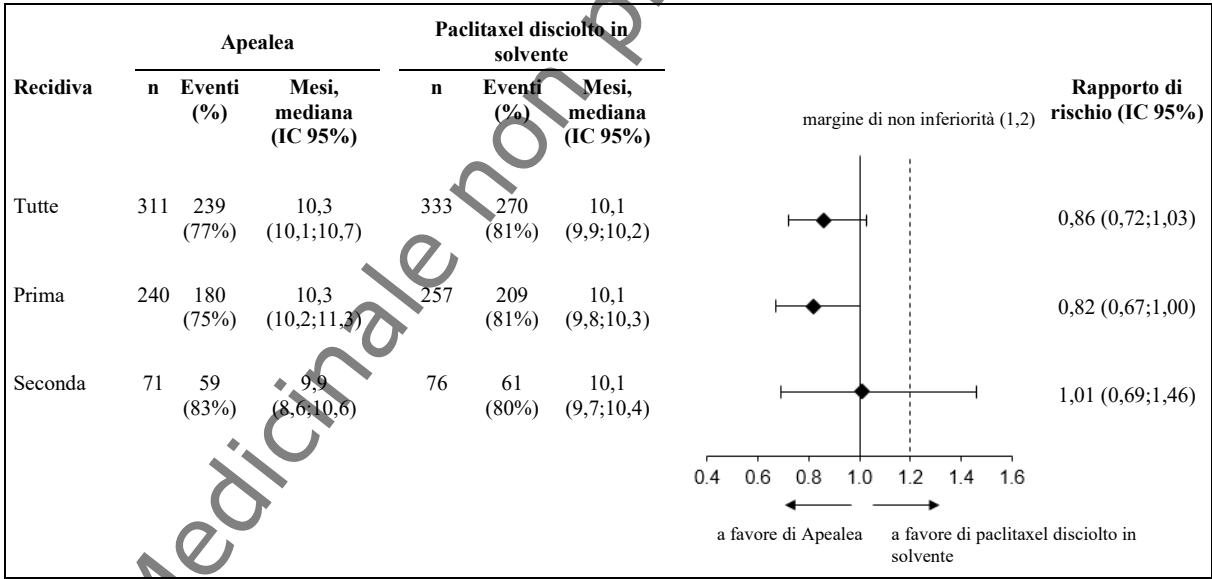
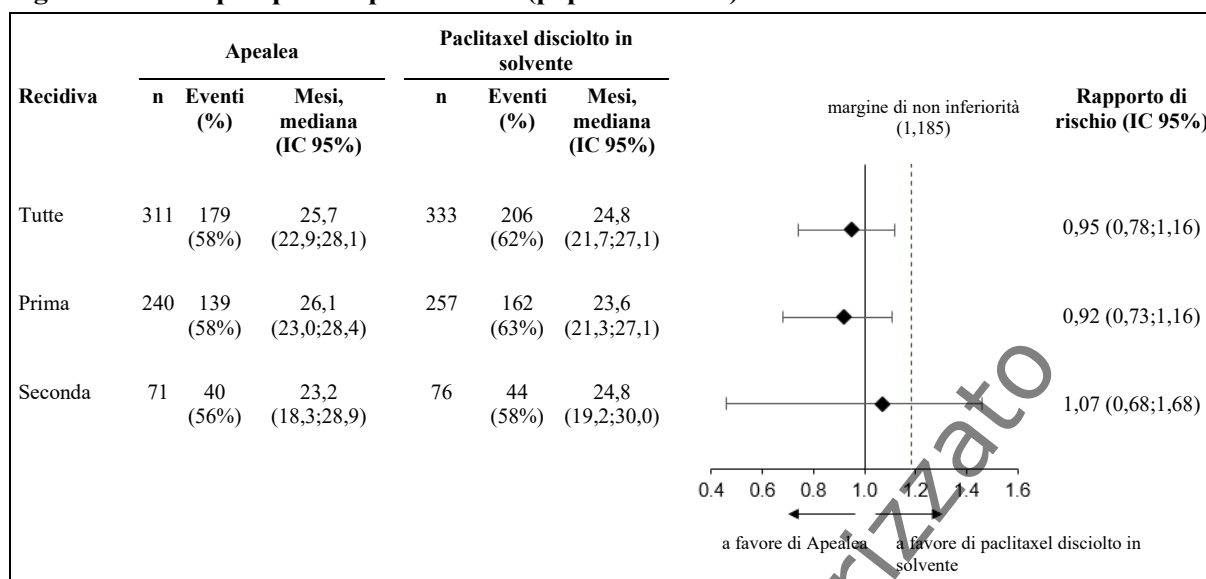


Figura 4. Forest plot per OS per recidiva (popolazione PP)



Nella popolazione ITT, i rapporti di rischio per PFS nei sottogruppi di pazienti alla prima recidiva e alla seconda recidiva sono stati, rispettivamente, 0,80 (IC 95%: 0,66;0,97) e 1,04 (IC 95%: 0,74;1,47). I rapporti di rischio per OS in pazienti alla prima e alla seconda recidiva sono stati, rispettivamente, 0,98 (IC 95%: 0,79;1,21) e 1,18 (IC 95%: 0,79;1,75). Pertanto, i risultati nel sottogruppo di pazienti alla prima recidiva sono coerenti con i risultati nella popolazione globale e, inoltre, vi sono stati indizi di un beneficio PFS per Apealea.

Per i dati di sicurezza che raffrontano i risultati del trattamento in associazione con Apealea (paclitaxel micellare)/carboplatino e paclitaxel disciolto in solvente/carboplatino vedere paragrafo 4.8.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Apealea in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento del carcinoma ovarico (esclusi rhabdomyosarcoma e tumori alle cellule germinali), del carcinoma peritoneale (esclusi blastomi e sarcomi) e del carcinoma delle tube di Falloppio (esclusi rhabdomyosarcoma e tumori alle cellule germinali) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quando Apealea (paclitaxel micellare) è somministrato per via endovenosa, il profilo farmacocinetico suggerisce che la formulazione rilascia immediatamente paclitaxel nel sangue. La farmacocinetica di paclitaxel è stata studiata in 22 pazienti con tumori solidi dopo infusioni di 1 ora di Apealea (livelli di dose da 90 a 275 mg/m²). Inoltre, uno studio con disegno crossover ha comparato le concentrazioni totali e non legate di paclitaxel nel plasma dopo un'infusione di 1 ora di Apealea 260 mg/m² con quelle dopo un'infusione di 1 ora di paclitaxel legato all'albumina alla stessa dose. I livelli plasmatici totali di paclitaxel erano simili dopo l'infusione delle due formulazioni. È stato dimostrato che i livelli plasmatici di paclitaxel non legato, ovvero la concentrazione che rappresenta il paclitaxel farmacologicamente attivo nell'organismo, erano bioequivalenti (C_{max} e AUC) dopo la somministrazione di paclitaxel legato all'albumina e di Apealea. Sulla base dei dati limitati, C_{max} e AUC aumentavano con la dose dopo infusioni di Apealea nell'arco di 1 ora in dosi da 150 a 275 mg/m². Non è stato possibile accertare la linearità della dose in quanto si è osservata un'ampia variabilità intraindividuale.

Distribuzione

Paclitaxel si distribuisce uniformemente tra plasma e sangue, come descritto nei dati *in vitro* pubblicati. La principale frazione di paclitaxel libero variava tra il 5,2% e il 4,3% nel tempo dopo l'infusione di Apealea. Ciò era conforme alla frazione di paclitaxel libero media dopo l'infusione di paclitaxel legato all'albumina, che variava tra il 5,5% e il 4,5% nel tempo.

È stato segnalato il legame di paclitaxel sia con l'albumina sia con l' α_1 -glicoproteina acida, ma altre proteine leganti come le lipoproteine potrebbero essere importanti. Non vi sono segnalazioni di sostanze attive in grado di spostare paclitaxel legato alle proteine, né tantomeno paclitaxel costituisce un probabile candidato come dislocatore di altri principi attivi, date le sue basse concentrazioni molari nel plasma. Sulla base della letteratura pubblicata, gli studi *in vitro* indicano che la presenza di cimetidina, ranitidina, desametasone o difenidramina non influisce sul legame proteico di paclitaxel. È stato dimostrato *in vitro* che paclitaxel è un substrato per i trasportatori di captazione OATP1B3 e OATP1A2.

Durante e dopo l'infusione di Apealea, paclitaxel lascia rapidamente il compartimento plasmatico con un'emivita di distribuzione di circa 0,6 ore. Così, la fase di distribuzione è completata essenzialmente 2 ore dopo la fine dell'infusione. La distribuzione nei tessuti è ampia, con un volume sulla fase di eliminazione terminale di circa 155 L/m² corrispondenti a circa 280 L per un paziente medio con superficie corporea di 1,8 m². Così, solo l'1% circa di paclitaxel nell'organismo si trova nel plasma durante la fase di eliminazione.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita terminale di paclitaxel dopo l'infusione di Apealea variava di circa 5 volte tra le pazienti (5–23 ore). Analogamente, la clearance plasmatica totale variava di circa 5 volte da 8 a 41 L/ora. Si ritiene che l'elevata variabilità interindividuale nella clearance sia una conseguenza della variabilità nell'attività degli enzimi epatici.

La biotrasformazione e l'eliminazione di paclitaxel sono state riportate in studi pubblicati; paclitaxel è eliminato principalmente dal metabolismo epatico e per escrezione biliare. Il metabolita principale di paclitaxel è 6 α -idrossipaclitaxel. Altri metaboliti sono 3'-*p*-idrossipaclitaxel e 6 α ,3'-*p*-diidrossipaclitaxel. La formazione di questi metaboliti è catalizzata da CYP2C8 e CYP3A4. Non è stato trovato alcun metabolita farmacologicamente attivo. Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che paclitaxel è un substrato per la proteina di efflusso P-glicoproteina. La principale via di escrezione del materiale derivato da paclitaxel negli esseri umani è rappresentata dalle feci, dove 6 α -idrossipaclitaxel costituisce il materiale principale. L'escrezione renale rappresenta una parte minima, inferiore al 15% della dose.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi clinici con Apealea in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Uno studio sulla farmacocinetica di popolazione con paclitaxel legato all'albumina ha dimostrato che le pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da > 1 a $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) presentano una velocità di eliminazione che rientra nell'intervallo normale. Per contro, le pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale da $> 1,5$ a $\leq 3 \times \text{ULN}$) severa (bilirubina totale da > 3 a $\leq 5 \times \text{ULN}$) avevano, rispettivamente, una riduzione del 22% o del 26% della velocità di eliminazione di paclitaxel. Rispetto alle pazienti con funzionalità epatica normale, le pazienti con compromissione epatica con bilirubina totale da $> 1,5 \times \text{ULN}$ presentano un aumento dell'AUC media di paclitaxel del 20% circa. La compromissione epatica non ha effetti sulla C_{max} media di paclitaxel. Non sono disponibili dati farmacocinetici per le pazienti con bilirubina totale $> 5 \times \text{ULN}$.

Compromissione renale

Non sono stati effettuati studi clinici con Apealea in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni posologiche). Poiché l'eliminazione renale rappresenta un percorso minore per paclitaxel, in questo gruppo di pazienti non si prevede un aumento dei livelli plasmatici. Uno studio sulla farmacocinetica di popolazione con paclitaxel legato all'albumina ha dimostrato che le pazienti con compromissione renale lieve e moderata (clearance della creatinina da ≥ 30 a < 90 mL/min) presentano una velocità di eliminazione simile a quella delle pazienti con funzionalità renale normale. Mancano informazioni per le pazienti con compromissione renale severa (GFR < 30 mL/min).

Effetti dell'età, del genere, dell'etnia e della dimensione corporea

Non è stata condotta alcuna analisi sugli effetti dell'età, del genere, dell'etnia o della dimensione corporea sull'eliminazione di Apealea. Tuttavia, è stato segnalato uno studio sulla farmacocinetica di popolazione di 168 pazienti (86 uomini e 82 donne) trattati con paclitaxel disciolto in solvente. In media, la velocità di eliminazione di paclitaxel era del 20% superiore negli uomini rispetto alle donne. Per quanto riguarda l'età, il modello di popolazione ha indicato una riduzione approssimativa del 5% nella velocità di eliminazione di paclitaxel per ciascun aumento di 10 anni rispetto all'età media di 56 anni dello studio. Ciò rappresentava una riduzione del 14% in un paziente di 86 anni rispetto ad un paziente di 56 anni. Inoltre, è stato dimostrato che la velocità di eliminazione di paclitaxel aumentava con l'incremento della dimensione corporea. Il modello indicava che un aumento di $0,2 \text{ m}^2$ della superficie corporea determinerebbe un incremento del 9% della velocità di eliminazione. Le informazioni sull'eventuale divergenza dell'eliminazione di paclitaxel tra le etnie sono estremamente limitate.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Mutagenesi, carcinogenesi, compromissione della fertilità

Studi *in vitro* con l'uso di diversi sistemi cellulari hanno dimostrato che paclitaxel è clastogenico e induce aberrazioni cromosomiche, danni ai micronuclei e al DNA. Aberrazioni cromosomiche sono state rilevate anche nell'ambito di studi *in vivo* in topi e scimmie. Non sono emerse attività mutageniche di paclitaxel nel test di Ames né nel saggio di mutazione genetica dell'ipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasi con ovaio di criceto cinese (CHO/HGPRT). L'attività carcinogena di paclitaxel non è stata studiata. Tuttavia, paclitaxel è potenzialmente cancerogeno per il suo meccanismo d'azione e la dimostrata attività genotossica. Paclitaxel a dosaggi inferiori alle dosi terapeutiche usate nell'uomo è risultato correlato a ridotta fertilità e a tossicità fetale nei ratti. Da studi di tossicità a dosi ripetute sono emersi effetti tossici, non reversibili, degli organi riproduttivi maschili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sale sodico dell'estere metilico dell'acido *N*-(*tutto-trans*-retinoico)-L-cisteico
Sale sodico dell'estere metilico dell'acido *N*-(13-*cis*-retinoico)-L-cisteico
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

3 anni.

Dopo la ricostituzione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore fra 2 °C e 8 °C in soluzione di Ringer lattato e acetato e per 4 ore fra 2 °C e 8 °C in soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) al riparo dalla luce. Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura e di ricostituzione non escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente di tipo I con tappo di gomma butilica ricoperto di silicone, ghiera in alluminio e capsula con chiusura a strappo di plastica contenente polvere equivalente a 60 mg di paclitaxel.

Numero di unità posologiche: 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni per la somministrazione.

Paclitaxel è un medicinale antineoplastico e, come avviene per altri composti potenzialmente tossici, Apealea deve essere maneggiato con cautela. Si raccomanda l'uso di guanti, occhiali e indumenti protettivi. Se la soluzione dovesse venire a contatto con la pelle, è necessario lavare le parti interessate immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se viene a contatto con le membrane mucose, lavare queste ultime accuratamente con acqua. Apealea deve essere preparato e somministrato solo da personale adeguatamente formato nella manipolazione di agenti citotossici. Il personale femminile in stato di gravidanza e in allattamento non deve manipolare Apealea. Il prodotto ricostituito non deve essere diluito.

Ricostituzione del medicinale

Apealea è fornito come polvere sterile e deve essere ricostituito prima dell'uso. Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 1 mg/mL di paclitaxel formulato in nanoparticelle micellari. La soluzione ricostituita per l'infusione è limpida e di colore giallo verdastro.

Proteggere il medicinale dalla luce diretta e/o da fonti luminose durante il processo di preparazione. Il medicinale (ricostituito) può sopportare una manipolazione di breve durata solo in assenza di protezione dalla luce.

Ricostituire Apealea usando esclusivamente una delle seguenti soluzioni per ricostituzione disponibili in commercio:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) idonea all'infusione;
- soluzione di Ringer lattato idonea all'infusione;
- soluzione di Ringer acetato idonea all'infusione.

Il pH della soluzione di Ringer lattato o acetato deve essere compreso in un intervallo da 5,0 a 7,5; le concentrazioni accettabili di ioni di calcio e magnesio sono elencate sotto (tabella 5).

Tabella 5. Concentrazioni accettabili di ioni di calcio e magnesio nelle soluzioni di Ringer lattato o acetato adatte per la ricostituzione

Ione	Intervallo (mmol/L)
Ca ²⁺	1,0–3,5*
Mg ²⁺	0,0–2,5*

* Le soluzioni contenenti sia Ca²⁺ sia Mg²⁺ devono avere una concentrazione totale (combinata) di Ca²⁺ e Mg²⁺ nell'intervallo da 1,0 a 3,5 mmol/L.

Apealea deve essere ricostituito usando una delle tre soluzioni idonee per la ricostituzione e in base ai passaggi seguenti:

- Prendere dal frigorifero il numero desiderato di flaconcini. La polvere deve avere un colore che va dal giallo verdastro al giallo. In caso di alterazione del colore (arancione) gettare il flaconcino. Per raggiungere la temperatura ambiente, lasciare riposare i flaconcini al riparo dalla luce per circa 15–20 minuti ad una temperatura non superiore a 25 °C.
- A causa della pressione negativa all'interno del flaconcino, la pressione deve essere equilibrata da un ago prima di iniettare la soluzione per la ricostituzione e durante l'iniezione. Usando una siringa sterile, iniettare 60 mL di soluzione per la ricostituzione per ogni flaconcino. La soluzione deve essere iniettata nell'arco di circa un minuto verso la parete interna del flaconcino e non direttamente sulla polvere perché così facendo si formerebbe della schiuma.
- Girare il flaconcino, tenendolo diritto, per circa 20 secondi. Per ridurre al minimo la formazione di schiuma, non agitare il flaconcino.
- Proteggere dalla luce e lasciare riposare il flaconcino per 3–5 minuti.
- Girare nuovamente il flaconcino, tenendolo diritto, per circa 20 secondi, quindi capovolgerlo delicatamente cinque volte. Non agitare.
- Continuare a girare il flaconcino fino al completo scioglimento della polvere. In alternativa, si può posizionare il flaconcino su un agitatore e farlo ruotare fino a 20 minuti, proteggendolo dalla luce (modello di agitazione orbitale; 200–250 rpm). Le fasi da c a f non devono durare più di 30 minuti.
- La soluzione deve essere limpida e di colore giallo verdastro senza particelle o precipitati visibili. In caso di particelle, precipitati, alterazione del colore (arancione) od opalescenza, la soluzione deve essere gettata via.
- Iniettare la quantità necessaria di Apealea ricostituito in una sacca vuota, sterile, in etilene vinile acetato (EVA). Accertarsi che la soluzione sia limpida e sistemare una sacca di protezione dalla luce attorno alla sacca per infusione in EVA.

È stata dimostrata la compatibilità con un set di somministrazione in PVC senza DEHP (ovvero polivinilcloruro senza plastificante di-2-etilesilftalato). Tuttavia, la compatibilità di set di somministrazione contenenti DEHP non è stata dimostrata. Occorre utilizzare set per somministrazione dotati di un filtro per liquidi in poliammide di 15 µm.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1292/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 novembre 2018

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONE E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svezia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apealea 60 mg polvere per soluzione per infusione
paclitaxel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 60 mg di paclitaxel.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di paclitaxel (micellare).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sale sodico dell'estere metilico dell'acido *N*-(*tutto-trans*-retinoico)-L-cisteico, sale sodico dell'estere metilico dell'acido *N*-(13-*cis*-retinoico)-L-cisteico, sodio idrossido. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione

1 flaconcino

5. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: maneggiare con cautela.

Apealea non deve essere sostituito con altre formulazioni di paclitaxel.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

Dopo la ricostituzione: usare immediatamente.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Flaconcino monouso

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1292/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apealea 60 mg polvere per soluzione per infusione
paclitaxel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 60 mg di paclitaxel.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 1 mg di paclitaxel (micellare).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sale sodico dell'estere metilico dell'acido *N*-(*tutto-trans*-retinoico)-L-cisteico, sale sodico dell'estere metilico dell'acido *N*-(13-*cis*-retinoico)-L-cisteico, sodio idrossido. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione

1 flaconcino

5. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

Apealea non deve essere sostituito con altre formulazioni di paclitaxel.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Inceptua AB
Bromma, Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1292/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Apealea 60 mg polvere per soluzione per infusione paclitaxel

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Apealea e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Apealea
3. Come è somministrato Apealea
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Apealea
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Apealea e a cosa serve

Apealea è un farmaco antitumorale contenente il principio attivo paclitaxel, appartenente al gruppo di medicinali denominati taxani. Paclitaxel ostacola o arresta la crescita di cellule a divisione rapida, come le cellule tumorali.

Apealea è usato per il **trattamento** dei seguenti **tumori** nelle pazienti adulte, in associazione con un altro medicinale denominato carboplatino:

- carcinoma ovarico epiteliale – un cancro delle ovaie, gli organi che producono gli ovociti
- carcinoma peritoneale primario – un cancro delle cellule che rivestono lo spazio tra la parete dell'addome e gli organi interni
- carcinoma delle tube di Falloppio (collegamento tra ovaie e utero)

È utilizzato in caso di fallimento di altre terapie.

2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Apealea

Non usi Apealea se:

- è allergico a paclitaxel o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- sta allattando
- ha una conta dei globuli bianchi denominati neutrofili al di sotto di $1,5 \times 10^9/L$ prima dell'inizio della terapia.

Se non è sicuro che una delle condizioni sopra descritte si riferisca a lei consulti il medico o l'infermiere.

Avvertenze e precauzioni

Consulti il medico o l'infermiere **prima che le venga somministrato** Apealea se:

- soffre di insufficienza del fegato, renale o del cuore
Apealea non è raccomandato per le pazienti con insufficienza grave del fegato o renale
- ha manifestato in precedenza nausea, vomito e diarrea durante la terapia antitumorale

Contatti immediatamente il medico se **durante il trattamento** manifesta:

- febbre, dolore, brividi, debolezza o altri segnali di infezione
- nausea, vomito o diarrea di tipo grave
- gravi reazioni nel sito di infusione
- una reazione allergica
- intorpidimento, pizzicore, sensazione di puntura, sensibilità al tatto o debolezza muscolare

Potrebbe avere bisogno di ulteriori medicinali nel caso in cui manifestasse uno di questi sintomi. Il medico potrebbe decidere di ritardare l'ulteriore trattamento con Apealea o di ridurre la dose.

Si informi presso il medico o l'infermiere sulla perdita di capelli e su cosa fare per evitarla.

Durante il trattamento sarà tenuta sotto stretta osservazione:

- saranno effettuate analisi del sangue periodiche per garantire che possa continuare il trattamento in sicurezza
- verranno osservati i sintomi di reazione allergica durante l'infusione, quali:
 - arrossamento e gonfiore nel sito di infusione
 - pressione sanguigna bassa
 - difficoltà respiratorie
 - gonfiore al viso

Bambini e adolescenti

Apealea non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni in quanto non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Apealea

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere altri medicinali.

In particolare, riferisca al medico o all'infermiere prima che le sia somministrato Apealea se sta prendendo:

- ketoconazolo o altri medicinali per il trattamento delle infezioni fungine
- eritromicina, rifampicina: medicinali per il trattamento delle infezioni batteriche
- fluoxetina: un medicinale per il trattamento della depressione
- gemfibrozil: un medicinale utilizzato per abbassare i livelli di lipidi nel sangue
- clopidogrel: un medicinale utilizzato per ridurre la possibile formazione di coaguli di sangue
- cimetidina: un medicinale utilizzato per ridurre l'acidità dello stomaco
- efavirenz, nevirapina, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir: medicinali utilizzati per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)
- carbamazepina, fenitoina: medicinali utilizzati per il trattamento delle crisi epilettiche e di alcuni stati dolorosi
- cisplatino: un medicinale utilizzato per il trattamento dei tumori.

Gravidanza e allattamento

Prima di sottoporsi al trattamento informi il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza o sta allattando con latte materno.

Apealea **non è raccomandato durante la gravidanza** perché paclitaxel può causare gravi difetti congeniti. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Apealea e per sei mesi successivi.

Interrompere l'allattamento durante il trattamento perché paclitaxel passa nel latte materno e può arrecare danni al bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Apealea può provocare effetti indesiderati quali stanchezza o capogiro che possono ridurre la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se manifesta questi sintomi si astenga dal guidare veicoli o dall'usare macchinari.

Apealea contiene sodio

Dopo la ricostituzione il medicinale contiene fino a circa 1,6 g di sodio (componente del sale da cucina) per dose. Questo equivale a 80% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come è somministrato Apealea

Apealea le sarà somministrato in vena lentamente mediante iniezione goccia a goccia (infusione) da un medico o da un infermiere. L'infusione durerà circa un'ora. La dose dipende dalla superficie corporea (calcolata in base all'altezza e al peso) e dai risultati delle analisi del sangue. La dose abituale è di 250 mg/m² di superficie corporea somministrata ogni tre settimane fino a sei trattamenti.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota quanto segue:

- **molto comune** (può interessare **più di 1 persona su 10**):
 - disturbi ai nervi delle braccia e della gambe, che causano pizzicore, intorpidimento o bruciore doloroso, che possono persistere oltre 6 mesi dopo l'interruzione dell'assunzione di paclitaxel.
- **comune** (può interessare **fino a 1 persona su 10**):
 - febbre
 - debolezza muscolare, crampi o spasmi
 - reazioni allergiche, quali difficoltà respiratorie, svenimento, gonfiore del volto, prurito, sensazione di calore, brividi, in particolare durante l'infusione. Eccezionalmente queste reazioni possono provocare un grave shock allergico.

Altri effetti indesiderati e loro frequenza includono:

molto comune (può interessare **più di 1 persona su 10**):

- bassi livelli dei globuli bianchi denominati neutrofili
- mancanza di appetito
- diarrea, nausea, vomito
- perdita dei capelli
- dolore o disturbi alle articolazioni o ai muscoli
- debolezza, stanchezza

- reazioni nel sito dell'infusione quali dolore, infiammazione, alterazione del colore, rossore, gonfiore, pizzicore, eruzione cutanea, sanguinamento

comune (può interessare **fino a 1 persona su 10**):

- bassi livelli dei globuli bianchi denominati leucociti e granulociti
- bassi livelli di piastrine o di globuli rossi
- riduzione della sensibilità tattile o sensoriale
- sensazioni anomale quali pizzicore, bruciore, sensazione di puntura o intorpidimento della pelle o nel cavo orale
- capogiro o sensazione di capogiro
- alterazione del gusto
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- dolore o disturbi al petto
- pressione sanguigna bassa, arrossamento, infiammazione venosa, dolore alle vene, aumento dell'afflusso di sangue in alcune parti del corpo
- difficoltà respiratorie, congestione nasale
- dolore addominale, stipsi, flatulenza
- bocca secca, infiammazione della mucosa interna della bocca
- arrossamento cutaneo, eruzione cutanea, prurito, orticaria
- dolore ad esempio a braccia, gambe, petto o nella sede del tumore
- mal di schiena, dolore alle ossa
- gonfiore a caviglie, piedi, viso o dita

non comune (può interessare **fino a 1 persona su 100**):

- avvelenamento del sangue
- pus nei tessuti corporei
- infiammazione polmonare, influenza, infiammazione delle tonsille
- herpes simplex (un'infezione virale), infezione virale delle vie respiratorie
- infezione delle vie urinarie, infiammazione della vescica
- infezioni cutanee, comprese infezioni nel sito dell'infusione
- disturbi ai meccanismi di coagulazione del sangue nell'organismo
- mancanza di globuli rossi, di globuli bianchi e di piastrine
- bassi livelli sanguigni di potassio, magnesio o sodio
- eccessiva perdita di acqua (disidratazione)
- reazioni allergiche ad altri medicinali, come la penicillina
- depressione, insonnia, ansia
- crisi epilettica di durata superiore a cinque minuti o più di una crisi in cinque minuti
- coma, sensazione di profonda sonnolenza, assopimento e/o profonde non reattività
- basso tono muscolare, paralisi facciale
- tossicità al sistema nervoso
- disturbi cognitivi (difficoltà di pensare o di elaborare pensieri, difficoltà di memoria)
- danno cerebrale, accumulo anomalo di liquidi nel cervello
- ictus
- offuscamento della vista, disturbi oculari o irritazione oculare, lacrimazione
- sordità, disturbi dell'orecchio interno, acufeni
- disturbi dei vasi sanguigni, quali:
 - formazione di coaguli di sangue
 - infiammazione dei vasi sanguigni
 - accumulo di acqua nei tessuti a causa del blocco dei vasi linfatici
 - vampate
 - sanguinamento
- arresto cardiaco, insufficienza cardiaca
- labbra o pelle di colore blu

- alterazioni del ritmo cardiaco che causano un'attività rapida irregolare nelle cavità superiori del cuore
- percezione del proprio battito cardiaco (palpitazioni), battito cardiaco rallentato
- insufficienza della circolazione sanguigna
- pressione sanguigna alta, alterazioni della pressione sanguigna, pallore
- insufficienza polmonare, restringimento delle vie respiratorie
- grave mancanza di ossigeno, derivante dalla respirazione anomala
- difficoltà a produrre suoni vocali
- sangue dal naso, infiammazione allergica all'interno del naso, rinorrea
- tosse
- dolore o fastidio alla bocca e alla gola, disturbi alla gola, sanguinamento delle gengive
- infiammazione della mucosa gastrica, disturbo o gonfiore addominale, dolore addominale inferiore
- indigestione, disturbi della funzionalità intestinale, feci molto dure, feci sanguinolente
- infiammazione o disturbi del fegato, aumento degli enzimi del fegato nel sangue
- grave gonfiore doloroso degli strati cutanei profondi, principalmente in viso
- alterazione del colore della pelle, alterazione della pigmentazione
- infiammazione cutanea con vesciche
- aumento della sudorazione, sudorazione fredda
- cute secca, alterazioni delle unghie
- sanguinamento nelle articolazioni
- sensazione di pesantezza alle gambe
- insufficienza multiorgano che può portare al decesso
- rigonfiamento dei tessuti causato da liquidi in eccesso
- ernia
- sensazione di calore
- bassa temperatura corporea
- sanguinamento vaginale
- livelli anormalmente elevati di composti azotati nel sangue

frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- arrossamento e gonfiore dei palmi delle mani o delle piante dei piedi che possono provocare la desquamazione della pelle

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Apealea

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare il medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "SCAD.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcino integro: Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale.

Una volta aperto, si raccomanda di usare Apealea immediatamente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Apealea

- Il principio attivo è paclitaxel. Un flaconcino contiene 60 mg di paclitaxel. Dopo la preparazione, ogni millilitro di soluzione contiene 1 mg di paclitaxel (micellare).
- Gli altri componenti sono:
 - Sale sodico dell'estere metilico dell'acido *N*-(*tutto-trans*-retinoico)-L-cisteico
 - Sale sodico dell'estere metilico dell'acido *N*-(13-*cis*-retinoico)-L-cisteico
 - sodio idrossido (per la regolazione del pH)Vedere paragrafo 2 "Apealea contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Apealea e contenuto della confezione

Apealea è fornito come polvere di colore da giallo verdastro a giallo in un flaconcino di vetro con tappo di gomma e sigillo in alluminio.

Ogni scatola contiene 1 flaconcino di vetro con polvere equivalente a 60 mg di paclitaxel.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Svezia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Precauzioni per la somministrazione.

Paclitaxel è un medicinale antineoplastico e, come avviene per altri composti potenzialmente tossici, Apealea deve essere maneggiato con cautela. Si raccomanda l'uso di guanti, occhiali e indumenti protettivi. Se la soluzione dovesse venire a contatto con la pelle, è necessario lavare le parti interessate immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se viene a contatto con le membrane mucose, lavare queste ultime accuratamente con acqua. Apealea deve essere preparato e somministrato solo da personale adeguatamente formato nella manipolazione di agenti citotossici. Il personale femminile in stato di gravidanza e in allattamento non deve manipolare Apealea. Il prodotto ricostituito non deve essere diluito.

Ricostituzione del medicinale

Apealea è fornito come polvere sterile e deve essere ricostituito prima dell'uso. Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 1 mg/mL di paclitaxel formulato in nanoparticelle micellari. La soluzione ricostituita per l'infusione è chiara e di colore giallo verdastro.

Proteggere il medicinale dalla luce diretta e/o da fonti luminose durante il processo di preparazione. Il medicinale (ricostituito) può sopportare una manipolazione di breve durata solo in assenza di protezione dalla luce.

Ricostituire Apealea usando esclusivamente una delle seguenti soluzioni per ricostituzione disponibili in commercio:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) idonea all'infusione;
- soluzione di Ringer lattato idonea all'infusione;
- soluzione di Ringer acetato idonea all'infusione.

Il pH della soluzione di Ringer lattato o acetato deve essere compreso in un intervallo da 5,0 a 7,5; le concentrazioni accettabili di ioni di calcio e magnesio sono elencate sotto (tabella 1).

Tabella 1. Concentrazioni accettabili di ioni di calcio e magnesio nelle soluzioni di Ringer lattato o acetato adatte per la ricostituzione

Ione	Intervallo (mmol/L)
Ca ²⁺	1,0–3,5*
Mg ²⁺	0,0–2,5*

* Le soluzioni contenenti sia Ca²⁺ sia Mg²⁺ devono avere una concentrazione totale (combinata) di Ca²⁺ e Mg²⁺ nell'intervallo da 1,0 a 3,5 mmol/L.

Apealea deve essere ricostituito usando una delle tre soluzioni idonee per la ricostituzione e in base ai passaggi seguenti:

1. Prendere dal frigorifero il numero desiderato di flaconcini. La polvere deve avere un colore che va dal giallo verdastro al giallo. In caso di alterazione del colore (arancione) gettare il flaconcino. Per raggiungere la temperatura ambiente, lasciare riposare i flaconcini al riparo dalla luce per circa 15–20 minuti ad una temperatura non superiore a 25 °C.
2. A causa della pressione negativa all'interno del flaconcino, la pressione deve essere equilibrata da un ago prima di iniettare la soluzione per la ricostituzione e durante l'iniezione. Usando una siringa sterile, iniettare 60 mL di soluzione per la ricostituzione per ogni flaconcino. La soluzione deve essere iniettata nell'arco di circa un minuto verso la parete interna del flaconcino e non direttamente sulla polvere perché così facendo si formerebbe della schiuma.
3. Girare il flaconcino, tenendolo dritto, per circa 20 secondi. Per ridurre al minimo la formazione di schiuma, non agitare il flaconcino.
4. Proteggere dalla luce e lasciare riposare il flaconcino per 3–5 minuti.
5. Girare nuovamente il flaconcino, tenendolo dritto, per circa 20 secondi, quindi capovolgerlo delicatamente cinque volte. Non agitare.
6. Continuare a girare il flaconcino fino al completo scioglimento della polvere. In alternativa, si può posizionare il flaconcino su un agitatore e farlo ruotare fino a 20 minuti, proteggendolo dalla luce (modello di agitazione orbitale; 200–250 rpm). Le fasi da 3 a 6 non devono durare più di 30 minuti.
7. La soluzione deve essere chiara e di colore giallo verdastro senza particelle o precipitati visibili. In caso di particelle, precipitati, alterazione del colore (arancione) od opalescenza, la soluzione deve essere gettata via.
8. Iniettare la quantità necessaria di Apealea ricostituito in una sacca vuota, sterile, in etilene vinile acetato (EVA). Accertarsi che la soluzione sia limpida e sistemare una sacca di protezione dalla luce attorno alla sacca per infusione in EVA.

Periodo di validità dopo la ricostituzione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore fra 2 °C e 8 °C in soluzione di Ringer lattato e acetato e per 4 ore fra 2 °C e 8 °C in soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) al riparo dalla luce. Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura e di ricostituzione non escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni.

Somministrazione per via endovenosa

È stata dimostrata la compatibilità con un set di somministrazione in PVC senza DEHP (ovvero polivinilcloruro senza plastificante di-2-etilesilftalato). Tuttavia, la compatibilità di set di somministrazione contenenti DEHP non è stata dimostrata. Occorre utilizzare set per somministrazione dotati di un filtro per liquidi in poliammide di 15 µm. È importante lavare il set di infusione e catetere/cannula prima e dopo la somministrazione usando la soluzione per la ricostituzione, allo scopo di evitare una somministrazione accidentale nel tessuto circostante e assicurare la somministrazione della dose completa.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato