

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apealea 60 mg milteliai infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 60 mg paklitakselio.

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg paklitakselio (micelių pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Viename flakone yra 3,77 mg (0,164 mmol) natrio. Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra ne daugiau kaip maždaug 3,60 mg (0,157 mmol) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui.

Žalsvai geltoni arba geltoni milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Derinyje su karboplatina Apealea skirtas gydyti suaugusius pacientus, kuriems diagnozuotas pirmas platinai jautraus epitelinio kiaušidžių vėžio recidyvas, pirminis pilvaplėvės vėžys ir kiaušintakių vėžys (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Apealea galima infuzuoti tik prižiūrint kvalifikuotam onkologui, specializuotuose ligoninės skyriuose, kuriuose gydoma citotoksinais vaistinėmis preparatais. Šis vaistinis preparatas nėra pakeičiamas kitų farmacinių formų paklitakselio vaistinėmis preparatais.

Dozavimas

Rekomenduojama Apealea dozė 250 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP) sulašinama į veną per 1 valandą, po to lašinama karboplatina; procedūra kartojama kas tris savaites ir gydymas tęsiamas šešis ciklus. Rekomenduojama karboplatinės dozė yra AUC = 5–6 mg/ml×min.

Dozės koregavimas ir kito gydymo ciklo atidėjimas

Pacientams, kuriems gydymo laikotarpiu pasireiškia neutropenija (neutrofilų < 1,5 × 10⁹/l), febrilinė neutropenija arba trombocitopenija (trombocitų < 100 × 10⁹/l), kitą gydymo ciklą reikia atidėti, kol neutrofilų skaičius atsistatys iki ≥ 1,5 × 10⁹/l ir trombocitų – iki ≥ 100 × 10⁹/l. Reikia apsvarstyti galimybę tolesnį gydymo kursą metu sumažinti Apealea dozę iš pradžių 50 mg/m², paskui dar 25 mg/m² (žr. 1 lentelę).

Febrilinės neutropenijos arba sumažėjusio trombocitų kiekio (< 75 × 10⁹/l) atveju, atsistačius rodikliams, kitą gydymo ciklą metu karboplatinės dozę reikia sumažinti 1-u AUC vienetu. Vaistinius preparatus išrašančiam gydytojui rekomenduojama, siekiant užtikrinti tinkamą karboplatinės vartojimą taip pat peržiūrėti informaciją apie karboplatinės skyrimo tvarką.

Pasireiškus kliniškai reikšmingai nepageidaujamai reakcijai, reikia apsvarstyti galimybę sumažinti dozę ir (arba) atidėti kitą infuziją vėlesniam laikui, kaip nurodyta 1 lentelėje.

1 lentelė. Gydomo procedūros atidėjimas ir dozės mažinimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms į vaistą

Nustatyta nepageidaujama reakcija ^a	Kito gydymo Apealea / karboplatina ciklo atidėjimas	Apealea dozė tolesnių gydymo kursų metu (mg/m ²) ^b
Hematologinis toksiškumas^b		
neutrofilų kiekis $< 1,5 \times 10^9/l$ arba trombocitų kiekis $< 100 \times 10^9/l$ arba febrilinė neutropenija	Netaikyti tolesnio gydymo, kol rodikliai atsistato.	Standartinė dozė 250 <u>Galimas dozės sumažinimas</u> Pirmą kartą sumažinta dozė 200 Antrą kartą sumažinta dozė 175
Nervų sistemos sutrikimai		
≥ 2 laipsnio periferinė sensorinė neuropatija arba ≥ 2 laipsnio motorinė neuropatija	Netaikyti tolesnio gydymo, kol būklė atsistato iki < 2 laipsnio.	<u>Dozės sumažinimas</u> Pirmą kartą sumažinta dozė 200 <u>Galimas dozės sumažinimas</u> Antrą kartą sumažinta dozė 175
Visos kitos nepageidaujamos reakcijos		
Bet kokią organizmo sistemą veikiantis 4 laipsnio toksiškumas	Nutraukti gydymą.	
Bet kokią organizmo sistemą veikiantis 3 laipsnio toksiškumas, išskyrus pykinimą, vėmimą ir viduriavimą	Netaikyti tolesnio gydymo, kol simptomai nepalengvėja iki < 1 laipsnio.	<u>Galimas dozės sumažinimas</u> Pirmą kartą sumažinta dozė 200 Antrą kartą sumažinta dozė 175

^a Nepageidaujamos reakcijos laipsnis nustatomas pagal bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl. *common terminology criteria for adverse events*, CTCAE).

^b Pasireiškus febrilinei neutropenijai arba sumažėjus trombocitų kiekiui ($< 75 \times 10^9/l$), tolesnių gydymo ciklų metu karboplatiną dozė reikia sumažinti 1 AUC vienetu.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientus, turinčius lengvą kepenų funkcijos sutrikimą (bendras bilirubinas $> 1 - \leq 1,5 \times$ viršutinė normos riba (VNR) ir aspartataminotransferazė (AST) $\leq 10 \times$ VNR), galima gydyti tokiomis pat dozėmis, kaip pacientus, kurių kepenų funkcija nesutrikusi.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendras bilirubinas $> 1,5 - \leq 5 \times$ VNR ir AST $\leq 10 \times$ VNR), dozė rekomenduojama sumažinti 20 %. Sumažintą dozę galima padidinti iki pacientams, kurių kepenų funkcija nesutrikusi, skiriamos dozės, jeigu pacientas toleruoja gydymą bent du gydymo ciklus (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Dėl pacientų, kurių bendras bilirubinas $> 5 \times$ VNR arba AST $> 10 \times$ VNR, duomenų, kuriais remiantis būtų galima pateikti rekomendacijas dėl dozavimo, nepakanka (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientus, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) atitinkamai 89–60 ml/min arba 59–30 ml/min), galima gydyti Apealea nekeičiant dozės. Pacientų, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 30 ml/min), negalima gydyti paklitakseliu (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

65 metų ir vyresniems pacientams nerekomenduojama papildomai mažinti vaistinio preparato dozės, išskyrus tuos atvejus, kai tai rekomenduojama visiems pacientams.

Iš 391 atsitiktinių imčių tyrime dalyvavusios kiaušidžių vėžiu sergančios pacientės, kurios buvo gydomos Apealea kartu su karboplatina, 13 % buvo 65–74 metų amžiaus. Šioje nedidelėje pacienčių grupėje, anoreksija, nuovargis, mialgija, artralgija, periferinė sensorinė neuropatija ir viduriavimas pasireiškė dažniau, nei jaunesnių nei 65 metų pacienčių grupėje. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą ≥ 75 metų pacientų populiacijoje (2 % tyrime dalyvavusių pacientų) yra nedaug.

Ne europidų rasės pacientai

Duomenų apie Apealea vartojimą ne europidų rasės pacientų populiacijoje yra nedaug ir esamų duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti rekomendacijos dėl vaistinio preparato dozės koregavimo (žr. 4.4 skyrių). Pastebėjus neuropatijos požymių, reikia vadovautis 1 lentelėje pateiktomis rekomendacijomis dėl dozės mažinimo.

Vaikų populiacija

Paklitakselis nėra skirtas vaikams pagal epitelinio kiaušidžių vėžio, pirminio pilvaplėvės vėžio ir kiaušintakių vėžio indikacijas. Apealea saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 17 metų neištirti.

Vartojimo metodas

Apealea skirtas leisti į veną.

Ištirpinus miltelius gautas infuzinis tirpalas yra skaidrus žalsvai geltonos spalvos tirpalas. Tirpalą reikia sulašinti į veną per maždaug vieną valandą (120–140 lašų per minutę). Reikia naudoti infuzijos rinkinius su poliamidiniu 15 µm skysčio filtru. Svarbu prieš lašinant ir sulašinus vaistinį preparatą, infuzijos rinkinį ir kateterį (kaniulę) praplauti tirpalu, kuris naudotas ruošiant vaistinį preparatą, kad jo nepatektų į greta esančius audinius ir pacientui būtų suleista visa vaistinio preparato dozė.

Vaistinio preparato paruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Sunkus padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas (žr. 4.6 skirsnį).

Neutrofilų kiekis prieš pradėdant gydymą < $1,5 \times 10^9/l$.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hematologiniai rodikliai

Paklitakselis sukelia mielosupresiją (daugiausia neutropeniją). Neutropenija yra nuo vaistinio preparato dozės priklausanti ir vaistinio preparato dozę ribojanti nepageidaujama reakcija. Todėl gydymo Apealea laikotarpiu reikia dažnai tirti pilną kraujo forminių elementų kiekį. Atliekant pagrindinį tyrimą, maždaug trečdalis pacientų nuo neutropenijos buvo gydomi granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (GKSF), todėl gydytojai praktikai turi apsvarstyti, kuriais atvejais pacientui

būtų naudingas gydymas GKSF. Pacientams negalima taikyti tolesnių gydymo ciklų, kol neutrofilų kiekis neatsistato iki $\geq 1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų – iki $\geq 100 \times 10^9/l$. Pacientus, kurių kraujyje sumažėjęs neutrofilų kiekis, reikia informuoti apie padidėjusią infekcijų riziką. Mielosupresijos rizika yra didesnė dėl to, kad Apealea vartojamas derinyje su karboplatina. Pasireiškus mielosupresijai, reikia laikytis rekomendacijų dėl Apealea ir karboplatinės dozavimo (žr. 4.2 skyrių).

Neuropatija

Periferinė sensorinė neuropatija ir periferinė neuropatija yra labai dažnos nepageidaujamos reakcijos. Pasireiškus ≥ 2 laipsnio pagal CTCAE sensorinei arba motorinei neuropatijai, netaikykite tolesnio gydymo, kol simptomai nepalengvėja iki < 2 laipsnio; vėliau, taikant visus tolesnius gydymo kursus, vaistinio preparato dozę reikia mažinti.

Sutrikusi kepenų funkcija

Apealea tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta, bet jiems gali būti didesnė toksinio poveikio rizika, ypač dėl mielosupresijos. Todėl ši vaistinių preparatų reikia atsargiai lašinti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, t. y. bendras bilirubinas $> 1 - \leq 5 \times \text{VNR}$ ir $\text{AST} \leq 10 \times \text{VNR}$ (žr. 4.2 skyrių), ir juos reikia atidžiai stebėti dėl kepenų funkcijos sutrikimų ir mielosupresijos pasunkėjimo. Pacientų, kurių bendras bilirubinas $> 5 \times \text{VNR}$, o $\text{AST} > 10 \times \text{VNR}$, negalima gydyti paklitakseliu.

Virškinimo sistemos simptomai

Virškinimo sistemos nepageidaujamos reakcijos yra labai dažnos. Jeigu sulašinus Apealea, pacientui pasireiškia pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, jį galima gydyti antiemetikais ir (arba) vaistiniais preparatais nuo viduriavimo. Reikia apsvarstyti galimybę taikyti premedikaciją pacientams, kuriuos gydant citotoksinais vaistiniais preparatais praeityje pasireiškė virškinimo sistemos simptomų.

Su infuzija susijusios reakcijos

Vietinės reakcijos infuzijos vietoje atliekant Apealea infuzijas yra labai dažnos. Nustatytos šios reakcijos injekcijos vietoje: skausmas, flebitas, odos spalvos pokyčiai, paraudimas, edema ir išbėrimas. Šios reakcijos dažnesnės atliekant pirmą infuziją; paciento būklę galima pagerinti sulėtinus infuziją. Pacientams, kuriems pasireiškia stiprus skausmas arba kitos reakcijos į Apealea infuziją, rekomenduojama apsvarstyti galimybę įvesti kateterį į centrinę veną. Būkite atsargūs, kad vaistinių preparatų lašinant į veną, jo atsitiktinai nepatektų į aplinkinius audinius. Pastebėjus požymių, kad adata pataikyta į šalia kraujagyslės esantį audinį, nedelsiant reikia imtis atitinkamų veiksmų: nutraukite infuziją, prieš ištraukdami adatą, ištraukite skystį iš kateterio (kaniulės), į pažeistą vietą sulašinkite sterilaus natrio chlorido arba Ringerio laktato arba acetato tirpalo ir atidžiai stebėkite tą vietą. Kad vaistinio preparato atsitiktinai nepatektų į aplinkinius audinius ir siekiant užtikrinti, kad į veną būtų sulašinta visa vaistinio preparato dozė, prieš atliekant ir atlikus infuziją, reikia praplauti infuzijos rinkinį ir kateterį (kaniulę).

Padidėjęs jautrumas

Dauguma su Apealea susijusių padidėjusio jautrumo reakcijų yra lengvos arba vidutinio sunkumo ir daugiausia pasireiškia kaip odos ir poodinio audinio sutrikimai, bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai, bet gauta pranešimų ir apie sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksinį šoką. Pasireiškus mažiesiems simptomams, kaip antai veido ir kaklo paraudimui arba odos reakcijoms, terapijos nutraukti nebūtina. Pasireiškus vidutinio sunkumo simptomams, tolesnių gydymo ciklų metu gali tekti pacientui taikyti premedikaciją kortikosteroidais, antihistamininiais vaistiniais preparatais ir (arba) H_2 blokatoriais. Pasireiškus sunkioms reakcijoms, pvz., hipotenzijai, kurią būtina gydyti, dispnėjai, dėl kurios pacientui reikia vartoti bronchus plečiančių vaistinių preparatų, angioedemai arba generalizuotai urtikarijai, būtina nedelsiant nutraukti gydymą paklitakseliu ir pradėti simptominių gydymą. Pacientams, kuriems pasireiškė sunkių reakcijų, paklitakselio dar kartą lašinti negalima.

Gydymo laikotarpiu reikia atidžiai stebėti pacientus, ypač tuos pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijų vartojant kurį nors taksanų grupės vaistinį preparatą.

Klinikinių tyrimų metu nebuvo galimybės nustatyti tikro Apealea sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų dažnumo, sunkumo ir laiko iki jų pradžios, nes pacientams buvo taikomas gydymas vaistinių preparatų deriniu su karboplatina. Negalima atmesti galimybės, kad atliekant infuziją arba po jos pacientams gali pasireikšti su paklitakseliu susijusios uždelstos reakcijos.

Alopecija

Alopecija yra labai dažna nepageidaujama reakcija, kuri pasireiškia ankstyvame gydymo etape. Tai gali turėti didelį poveikį pacientų įvaizdžiui ir jų gyvenimo kokybei, todėl su pacientais reikia aptarti šio nepageidaujamo poveikio tikimybę ir priemones, kuriomis būtų galima jį sumažinti, pvz., šaldančiąsias kepure. Atliekant Apealea tyrimus, terapijos laikotarpiu alopecija pasireiškė 45 % pacientų.

Kardiotoksiškumas

Kai kuriems Apealea gydomiems pacientams buvo nustatytas širdies nepakankamumas. Kai kuriais iš šių atvejų pacientai praeityje buvo vartoję kardiotoksiškų vaistinių preparatų, kaip antai doksorubiciną, arba sirgo gretutine širdies liga. Gydytojai turi akylai stebėti šiuos pacientus dėl galimų širdies reiškinių.

65 metų ir vyresni pacientai

Didelių bendro vaistinio preparato toleravimo skirtumų tarp 65–74 metų amžiaus grupės ir jaunesnių pacientų nenustatyta. Duomenų apie šio vaistinio preparato vartojimą ≥ 75 metų pacientų populiacijoje nepakanka. Atsižvelgiant į tai ir į galimą senyvų pacientų sveikatos būklės trapumą bei gretutines ligas, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti.

Rasė

Duomenų apie Apealea vartojimą ne europidų rasės pacientų populiacijoje nepakanka. Tačiau, iš tyrimų su krūties vėžiu sergančiomis pacientėmis, kurioms buvo taikomas gydymo režimas, į kurį įtrauktas paklitakselis, duomenų matyti, kad ne europidų rasės pacientams galbūt yra didesnė neuropatijos rizika (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Vienoje šio paruošto vaistinio preparato dozėje yra ne daugiau kaip maždaug 1,6 g natrio ($0,9 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto (KPP); $3,6 \text{ mg/ml}$), tai atitinka 80 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Apealea sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta.

Paklitakselio metabolizmą iš dalies katalizuoja citochromo P450 izofermentai CYP2C8 ir CYP3A4 (žr. 5.2 skyrių). Todėl reikia būti atsargiems, paklitakselį skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP2C8 arba CYP3A4 (pvz., ketokonazolu ir kitais imidazolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, eritromicinu, fluoksetinu, gemfibroziliu, klopidoireliu, cimetidinu, ritonaviru, sakvinaviru, indinaviru ir nelfinaviru), nes dėl didesnės paklitakselio ekspozicijos, gali padidėti jo toksiškumas. Paklitakselio nerekomenduojama skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie indukuoja CYP2C8 arba CYP3A4 (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, fenitoinu, efavirenzu, nevirapinu), nes sumažėjus paklitakselio ekspozicijai, gali sumažėti jo veiksmingumas.

Apealea sudėtyje yra dviejų retino rūgšties darinių, kurie naudojami kaip pagalbinės medžiagos, mišinio. Atlikus *in vitro* tyrimus, kurių metu naudotos žmogaus mikrosomos, nustatyta, kad šie dariniai turi slopinamąjį poveikį CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ir šiek tiek silpniau slopina CYP2D6. Kadangi neatlikta *in vivo* tyrimų dėl slopinamojo poveikio CYP2B6 ir CYP2C9, reikia būti atsargiems Apealea skiriant kartu su medžiagomis, kurias daugiausia metabolizuoja šie CYP fermentai.

Apealea skirtas vartoti derinyje su karboplatina (žr. 4.1 skyrių). Pirmiausia reikia sulašinti Apealea, tada – karboplatiną. Remiantis literatūroje paskelbtais duomenimis, tarp paklitakselio ir karboplatinės neturėtų būti jokios kliniškai svarbios farmakokinetinės sąveikos.

Nustatyta, kad paklitakselis ir cisplatina sąveikauja ir tai yra kliniškai svarbi farmakokinetinė sąveika. Kai paklitakselis lašinamas į veną prieš cisplatina, tirpiklyje ištirpinto paklitakselio saugumo charakteristikos atitinka nustatytas šio vaistinio preparato saugumo charakteristikas, kai jis vartojamas vienas. Tirpiklyje ištirpintą paklitakselį lašinant po cisplatinos, pacientams pasireiškė stipresnė mielosupresija ir maždaug 20 % sumažėjo paklitakselio klirensas. Vartojant Apealea (micelių pavidalo paklitakselį), galima tikėtis panašaus poveikio. Pagal ginekologinių vėžinių susirgimų indikacijas vartojamas paklitakselis ir cisplatina kelia didesnę inkstų nepakankamumo riziką, nei viena cisplatina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir kontracepcija

Gydymo laikotarpiu ir šešis mėnesius po gydymo vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie paklitakselio vartojimą nėštumo metu nepakanka. Įtariama, kad nėštumo laikotarpiu vartojamas paklitakselis sukelia sunkius apsigimimus. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Paklitakselio nėštumo metu vartoti negalima, nebent klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti.

Žindymas

Paklitakselis išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam vaikui, Apealea draudžiama vartoti žindymo laikotarpiu. Gydymo laikotarpiu būtina nutraukti žindymą.

Vaisingumas

Atlikus tyrimus su paklitakseliu gydomais gyvūnais, nustatyta, kad jų vaisingumas sumažėjo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Apealea vidutiniškai veikia gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Apealea gali sukelti nepageidaujamas reakcijas, kaip antai nuovargį (labai dažna nepageidaujama reakcija) ir svaigulį (dažna nepageidaujama reakcija), kurios gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti arba valdyti mechanizmus. Pacientus reikia informuoti, kad, pajutus nuovargį ar svaigulį, negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios su Apealea siejamos kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos yra neutropenija, virškinimo trakto sutrikimai, periferinė neuropatija, artralgija ir (arba) mialgija ir reakcijos infuzijos vietoje. Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė maždaug 86 % pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

2 lentelėje išvardytų nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip:

labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių.

2 lentelėje išvardytos klinikinio tyrimo (N = 391) nustatytos nepageidaujamos reakcijos, siejamos su Apealea vartojimu, kai jis buvo vartojamas kartu su karboplatina ir nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Pastarieji gali būti priskirti paklitakseliui nepriklausomai nuo gydymo režimo.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Pirmenybinis terminas
Infekcijos ir infestacijos	<i>Nedažnos:</i>	Sepsis, abscesas, pneumonija, gripas, kvėpavimo takų virusinė infekcija, paprastoji pūslelinė, infuzijos vietos celiulitas, tonzilitas, šlapimo takų infekcija, odos infekcija, cistitas.
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	<i>Nedažni:</i>	Su metastazėmis susijęs skausmas.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<i>Labai dažni:</i> <i>Dažni:</i> <i>Nedažni:</i>	Neutropenija ^a Febrilinė neutropenija ^a , leukopenija ^a , trombocitopenija ^a , granulocitopenija, anemija ^a . Diseminuota intravaskulinė koaguliacija ^a , pancitopenija, hematotoksiškumas, koagulopatija.
Imuninės sistemos sutrikimai	<i>Dažni:</i> <i>Nedažni:</i>	Padidėjęs jautrumas Anafilaksinis šokas, padidėjęs jautrumas vaistams.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<i>Labai dažni:</i> <i>Nedažni:</i>	Anoreksija Hiponatremija, hipokalemija, hipomagnezemia, dehidratacija, sumažėjęs apetitas.
Psichikos sutrikimai	<i>Nedažni:</i>	Depresija, nemiga, nerimas.
Nervų sistemos sutrikimai	<i>Labai dažni:</i> <i>Dažni:</i> <i>Nedažni:</i>	Periferinė sensorinė neuropatija ^{a,b} , periferinė neuropatija ^{a,b} . Hiposteziija, svaigulys, paresteziija, periferinė motorinė neuropatija, dizgeuzija, galvos skausmas. Epilepsinė būklė, koma, galvos smegenų kraujagyslių kraujotakos sutrikimas (insultas), periferinė sensorinė ir motorinė neuropatija, letargija, hipotonija, neurotoksiškumas, polineuropatija, polineuropatija dėl piktybinės ligos, deginimo pojūtis mieguistumas, kognityvinės funkcijos sutrikimas, veido paralyžius, encefalopatija, hidrocefalija.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Pirmenybinis terminas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<i>Labai dažni:</i> <i>Dažni:</i> <i>Nedažni:</i>	Artralgija ^a , mialgija ^a . Nugaros skausmas, kaulų skausmas, raumenų ir skeleto skausmas, raumenų silpnumas, galūnių skausmas. Hemartrozė, su raumenų ir skeleto sistema susiję nemalonūs pojūčiai, sunkumo pojūtis.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<i>Nedažni:</i>	Azotemija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	<i>Nedažni:</i>	Makšties hemoragija, skausmas dubens srityje, krūtų skausmas.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<i>Labai dažni:</i> <i>Dažni:</i> <i>Nedažni:</i>	Astenija ^a , nuovargis ^a , reakcijos infuzijos vietoje ^{a,d} Periferinė edema, skausmas, pireksija, nemalonūs pojūčiai krūtinės srityje, hipertermija, veido edema. Mirtis, daugybinis organų nepakankamumas, edema, skausmas infuzijos vietoje, hemoragija kateterio įvedimo vietoje, edema kateterio įvedimo vietoje, lokalizuotas tinimas, generalizuota edema, išvarža, skausmas krūtinės srityje, į gripą panašūs simptomai, lokalizuota edema, hipotermija, šaltkrėtis, visą kūną apimantis karščio pojūtis.
Tyrimai	<i>Nedažni:</i>	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas kraujyje

^a Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

^b Nutraukus gydymą paklitakseliu, gali išlikti ilgiau nei 6 mėnesius.^c

^c Kaip nurodyta paklitakselio priežiūros po patekimo į rinką informacijoje.

^d Apima šiuos pirmenybinius terminus: skausmas infuzijos vietoje, flebitas infuzijos vietoje, reakcija infuzijos vietoje, odos spalvos pakitimas infuzijos vietoje, raudonė (eritema) infuzijos vietoje, ekstrapazacija infuzijos vietoje, uždegimas infuzijos vietoje, edema infuzijos vietoje, parestезija infuzijos vietoje, sudirginimas infuzijos vietoje ir išbėrimas infuzijos vietoje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Atliekant pagrindinį klinikinį tyrimą, pacientai buvo gydomi arba Apealea (micelių pavidalo paklitakseliu), jį skiriant po 250 mg/m² derinyje su karboplatina, arba tirpiklyje ištirpintu paklitakseliu, jį skiriant po 175 mg/m² derinyje su karboplatina (N = 391 kiekvienoje grupėje). Apskritai, gydant micelių pavidalo paklitakseliu, sunkios nepageidaujamos reakcijos nustatytos dažniau (41 %), nei gydant tirpiklyje ištirpintu paklitakseliu (27 %). Abiejose grupėse dauguma sunkių nepageidaujamų reakcijų buvo hematologinio toksiškumo reiškiniai. Fizinės būklės vertinimo pagal Rytų onkologų bendradarbiavimo grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę skirtumų tarp šių dviejų tyrimo grupių nei gydymo laikotarpiu, nei užbaigus gydymą nenustatyta (daugiausia įvertinta 0 arba 1 balu).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Beveik visiems Apealea gydytiems pacientams išsivystė tam tikro laipsnio neutropenija, 79 % pacientų nustatyta 3 arba 4 laipsnio neutropenija. Neutropenija, kaip sunki nepageidaujama reakcija, pasireiškė 29 % pacientų, o febrilinė neutropenija – 3 % pacientų. Iki kito gydymo kurso neutropenija sumažėjo iki $\geq 1,5 \times 10^9/l$. Beveik visiems pacientams (atitinkamai 98, 93 ir 98 %) gydymo laikotarpiu pasireiškė įvairaus laipsnio anemija, sumažėjęs trombocitų kiekis ir sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis. Anemija, kaip sunki nepageidaujama reakcija, išsivystė 5 % pacientų, trombocitopenija ir leukopenija – atitinkamai 3 ir 6 % pacientų.

Palyginti su pacientais, kurie buvo gydomi tirpiklyje ištirpintu paklitakseliu, micelių pavidalo paklitakseliu gydytų pacientų grupėje 3 arba 4 laipsnio hematologinis toksiškumas pasireiškė daugiau pacientų. Neutropenija pasireiškė 79 ir 66 %, leukopenija – 53 ir 34 %, trombocitopenija – 18 ir 10 %, o anemija – 24 ir 14 % šių gydymo grupių pacientų, kurie buvo gydomi atitinkamai micelių pavidalo paklitakseliu arba tirpiklyje ištirpintu paklitakseliu.

Gauta pranešimų apie diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos (DIK), kuri neretai pasireiškė kartu su sepsiu arba daugybiniu organų nepakankamumu, atvejus.

Virškinimo trakto sutrikimai

Pykinimas (38 %), vėmimas (22 %) ir viduriavimas (15 %) buvo tarp dažniausiai tyrimo metu užregistruotų nepageidaujamų reakcijų.

Nervų sistemos sutrikimai

Periferinė neuropatija (apima šiuos pirmenybinius terminus: periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensorinė ir motorinė neuropatija, periferinė sensorinė neuropatija, polineuropatija ir polineuropatija dėl piktybinės ligos) pasireiškė 29 % pacientų ir dauguma atvejų (98 %) buvo lengvos arba vidutinio sunkumo (≤ 2 laipsnio pagal CTCAE) formos. Vidutinis laikas iki minėtų reakcijų pradžios buvo 53 paros po pirmos dozės. Periferinė sensorinė neuropatija buvo dažniausia reakcija ir nustatyta 16 % pacientų. Kitos susijusios reakcijos nustatytos 10 % pacientų ir dauguma (98 %) atvejų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo (≤ 2 laipsnio pagal CTCAE). Iš jų, parestezija ir hipestezija buvo dažniausios. Pagrindinio tyrimo metu 46 % atvejų periferinė neuropatija išnyko ir dauguma (78 %) susijusių reakcijų praėjo. Neurotoksiškumo dažnio ir sunkumo priklausomumo nuo dozės tyrimų nebuvo atlikta su Apealea, tačiau tiriant pagal kitas indikacijas vartojamus kitus paklitakselio preparatus, nustatyta, kad jų sukeliama neurotoksiškumo dažnis ir sunkumas priklauso nuo dozės. Be to, nustatyta, kad periferinės neuropatijos gali išlikti ilgiau nei 6 mėnesius po gydymo paklitakseliu nutraukimo.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Dauguma su Apealea susijusių padidėjusio jautrumo reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo (žr. 4.4 skyrių). Su paklitakseliu susijusio padidėjusio jautrumo reakcijų dažnis buvo panašus abiejose grupėse (5 % micelių pavidalo paklitakseliu gydytų pacientų grupėje ir 7 % tirpiklyje ištirpintu paklitakseliu gydytų pacientų grupėje), o didesnis su karboplatina susijusių padidėjusio jautrumo reakcijų dažnis nustatytas micelių pavidalo paklitakseliu gydytų pacientų grupėje (12 % plg. su 7 %). Kadangi buvo taikomas gydymas vaistinių preparatų deriniu, neįmanoma nustatyti, ar tokius rezultatus lėmė Apealea, ar kiti veiksniai, ir negalima atmesti uždelstų su paklitakseliu susijusių reakcijų galimybes.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Alopecija pasireiškė 45 % pacientų ir prasidėjo staiga. Manoma, kad daugumai pacientų, kuriems išsivysto alopecija, turėtų nuslinkti daug (≥ 50 %) plaukų.

Skeleto, raumėnų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Artralgija pasireiškė 19 % pacientų, mialgija – 10 % pacientų.

Bendrėji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Astenija ir nuovargis buvo labai dažni ir pasireiškė atitinkamai 23 % ir 11 % pacientų. Reakcijos infuzijos vietoje, kaip antai skausmas, flebitas ir raudonė (eritema), nustatytos 12 % pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Micelių pavidalo paklitakseliu gydytų pacientų grupėje nustatyta daugiau skausmo infuzijos vietoje atvejų, palyginti su pacientų, kurie buvo gydomi tirpiklyje ištirpintu paklitakseliu, grupe (toks skausmas pasireiškė atitinkamai 8 % ir 1 % pacientų).

Klinikinių tyrimų metu sukaupta papildoma patirtis

Apealea monoterapija buvo paskirta iš viso 132 pacientams; pagal įvairias indikacijas skiriamos dozės svyravo nuo 90 mg/m², taikant 3 savaitių gydymo režimą, iki 250 mg/m² per savaitę. Remiantis bendrais monoterapijos tyrimų duomenimis, labai dažnos ir ypač svarbios buvo šios nepageidaujamos reakcijos: neutropenija (45 %), nuovargis (37 %), leukopenija (33 %), alopecija (30 %), pykinimas (27 %), reakcija infuzijos vietoje^a (23 %), periferinė sensorinė neuropatija (20 %), viduriavimas (17 %), astenija (15 %), pireksija (12 %), vidurių užkietėjimas (12 %), artralgija (12 %), parestzija (11 %), skausmas (11 %), vėmimas (9 %), mialgija (9 %), periferinė motorinė neuropatija (5 %), neuropatija (5 %), periferinė neuropatija (5 %), trombocitopenija (4 %), febrilinė neutropenija (2 %), sepsis (2 %), tachikardija (2 %), flebitas (2 %), trombozė (2 %).

^a Apima šiuos pirmenybinius terminus: flebitas infuzijos vietoje, skausmas infuzijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, uždegimas injekcijos vietoje, eritema infuzijos vietoje, ekstravazacija injekcijos vietoje, reakcija infuzijos vietoje, edema injekcijos vietoje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio priešnuodžio perdozavus paklitakselio nėra. Įvykus perdozavimui, pacientą būtina atidžiai stebėti. Gydant pacientą, kuriam sulašinta per didelė vaistinio preparato dozė, visą dėmesį reikia sutelkti į pagrindinius numatytus toksinio poveikio reiškinius, t. y. pykinimą, vėmimą, viduriavimą, mielosupresiją, periferinę sensorinę neuropatiją ir periferinę neuropatiją.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, taksanai, ATC kodas – L01CD01.

Veikimo mechanizmas

Paklitakselis yra mikrotubules veikiantis vaistinis preparatas, kuris skatina mikrotubulių surinkimą iš tubulino dimerų ir stabilizuoja mikrotubules, užkirsdamas kelią depolimerizacijai. Stabilizavus mikrotubules, slopinama normali dinaminė mikrotubulių tinklo reorganizacija, kuri yra itin svarbi gyvybinėms tarpfazinėms ir mitozinėms ląstelių funkcijoms. Be to, paklitakselis skatina mikrotubulių pluošto formavimąsi viso ląstelės gyvavimo ciklo metu ir skatina mikrotubulių astrosferų formavimąsi vykstant mitozai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas atviras, atsitiktinių imčių, daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo 789 moterys, kurioms buvo diagnozuotas atsinaujinęs epitelinis kiaušidžių vėžys, pirminis pilvaplėvės vėžys ir kiaušidžių vėžys, siekiant palyginti Apealea (micelių pavidalo paklitakselį), skiriamą derinyje su karboplatina, ir tirpiklyje ištirpintą paklitakselį, skiriamą kartu su karboplatina. Pacientės buvo gydomos kas tris savaites, iš viso šešis ciklus – arba Apealea po 250 mg/m², atliekant 1 valandos trukmės intraveninę infuziją (N = 391), arba tirpiklyje ištirpintu paklitakseliu, po 175 mg/m², atliekant 3 valandų trukmės infuziją (N = 391). Abiejose gydymo grupėse praėjus 30 minučių po paklitakselio infuzijos buvo atliekama karboplatinės infuzija.

Pacientės buvo stratifikuojamos pagal recidyvą (pirmą arba antrą) ir CA125 vertes. Tada abiejose gydymo grupėse pacienčių, kurios buvo gydomos po pirmo arba antro recidyvo epizodo, dalis buvo tokia pati (76 % pacienčių – po pirmo recidyvo epizodo, 24 % – po antro). Pacientėms, kurioms iki tyrimo buvo nustatyta ≥ 2 laipsnio neuropatija arba rimti medicininės rizikos veiksniai, susiję su pagrindinėmis organų sistemomis, nebuvo leista dalyvauti tyrime. Vidutinis pacienčių amžius abiejose gydymo grupėse buvo 56 metai (jų amžius svyravo nuo 26 iki 81 metų). Daugumos į tyrimą įtrauktų pacienčių fizinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 1 arba 0 (≥ 96 %), panašiomis dalimis abiejose gydymo grupėse. Tik kelių pacienčių fizinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 2.

Atliekant klinikinį tyrimą, šeši gydymo ciklai micelių pavidalo paklitakseliu gydytų pacientų grupėje taikyti 81 % pacienčių, tirpiklyje ištirpintu paklitakseliu gydytų pacienčių grupėje – 87 % pacienčių. Atitinkamas vidutinis ciklų kiekis (min; max) šiose dviejose grupėse buvo atitinkamai 6 (1;12) ir 6 (1;9).

Prieš tirpiklyje ištirpinto paklitakselio, micelių pavidalo paklitakselio ir karboplatinos infuzijas pacientams taikyta premedikacija, kaip apibendrinta toliau pateiktoje 3 lentelėje. Gydomi micelių pavidalo paklitakseliu prieš paklitakselio infuziją premedikacijos taikyti nereikėjo.

3 lentelė. Pacienčių, kurioms prieš paklitakselio arba karboplatinos infuziją arba apskritai taikyta premedikacija, dalis (saugumo tyrimo populiacija)

Premedikacijos rūšis	Apealea (N = 391)			Paklitakselis (ištirpintas tirpiklyje) (N = 391)		
	Iš viso	Paklitakselis	Karboplatina	Iš viso	Paklitakselis	Karboplatina
Kortikosteroidai	43 %	6 %	39 %	99 %	97 %	15 %
Antihistamininiai vaistiniai preparatai	19 %	4 %	16 %	85 %	85 %	9 %
H ₂ blokatoriai	5 %	2 %	2 %	90 %	90 %	1 %
Antiemetikai ir pykinimą slopinantys vaistiniai preparatai	87 %	8 %	81 %	92 %	38 %	63 %

Atliekant šį tyrimą, 35 % pacienčių micelių pavidalo paklitakselio grupėje ir 30 % tirpiklyje ištirpinto paklitakselio grupės pacienčių dėl neutropenijos paskirtas granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (GKSF). Vidutinio ciklų kiekio mediana taikant paklitakselio/karboplatinos gydymą pacientams, kuriems paskirtas GKSF, buvo 6 abiejose grupėse. Vidutinio ciklų kiekio mediana skiriant GKSF buvo 3 (1;6) ir vidutinė vertė – 3,1 abiejose grupėse.

Pagrindiniai veiksmingumo rodikliai buvo išgyvenimo trukmė iki ligai progresuojant (ITLP) ir bendra išgyvenimo trukmė (BIT) kaip pagrindinė vertinamoji baigtis. ITLP buvo vertinama taikant kompiuterinės tomografijos būdu gautų vaizdų koduoto vertinimo metodą pagal atsako į solidinių navikų gydymą vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.0 versiją.

Statistiškai reikšmingų ITLP arba BIT skirtumų tarp šių dviejų gydymo grupių nenustatyta. Neprastesnio poveikio ITLP analizė buvo atlikta protokole apibrėžtoje (PA) populiacijoje naudojant iš anksto apibrėžtą ne prastesnio poveikio ribą. Neprastesnio poveikio ITLP kriterijus buvo įvykdytas, kai vienpusio 97,5 % pasikliautinojo intervalo (PI) viršutinio rėžio riba, vertinant susijusias rizikos santykio vertes, siekė mažiau nei 1,2. Neprastesnio poveikio BIT kriterijus buvo įvykdytas PA populiacijoje, kai protokole apibrėžtoje populiacijoje vienpusio 97,5 % PI viršutinio rėžio riba, vertinant susijusias rizikos santykio vertes, siekė mažiau nei 1,185 (4 lentelė; 1 ir 2 diagramos). Numatytoje gydyti (angl. *intention-to-treat*, ITT) populiacijoje (n = 789) rizikos santykis ITLP ir BIT

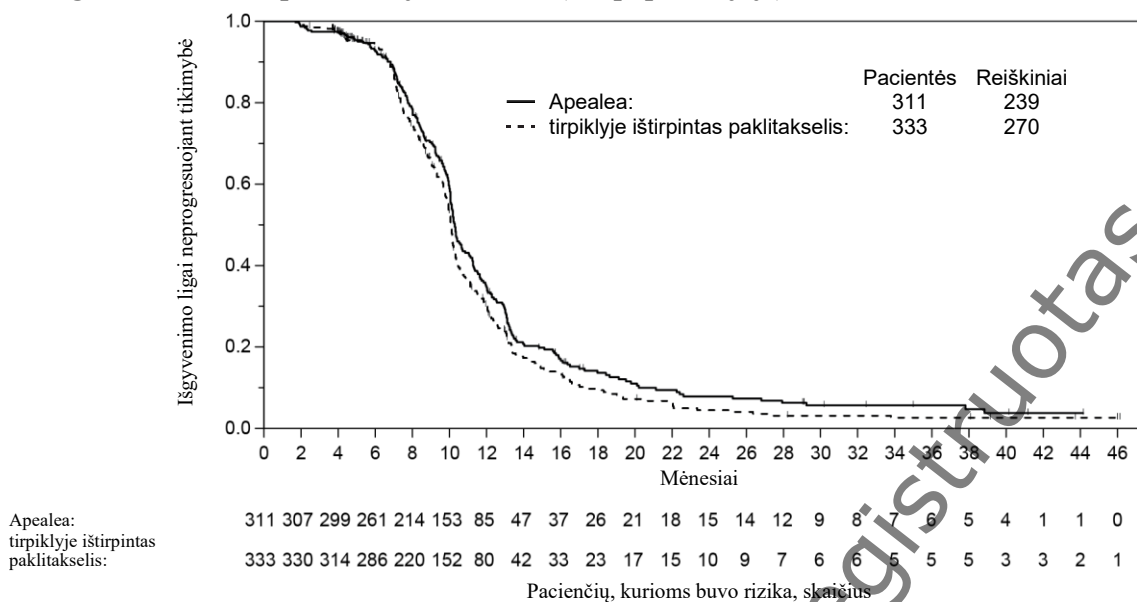
buvo atitinkamai 0,85 (95 % PI: 0,72;1,00) ir 1,02 (95 % PI: 0,85;1,22). Taigi neprastesnis poveikis BIT nustatytas ITT populiacijoje, bet ne BIT. Tuo metu, kai buvo analizuojami BIT duomenys, buvo mirę 56 % micelių pavidalo paklitakseliu gydytų pacienčių, palyginti su 60 % tirpiklyje ištirpintu paklitakseliu gydytų pacienčių grupe (ITT populiacija).

4 lentelė. Neprastesnio poveikio pagal ITLP ir BIT analizė, atlikta atsitiktinių imčių tyrime dalyvaujančioms pacientėms, sergančioms atsinaujinusiū epiteliniu kiaušidžių vėžiu, pirminiu pilvaplėvės vėžiu ir kiaušintakių vėžiu (PA populiacija)^a

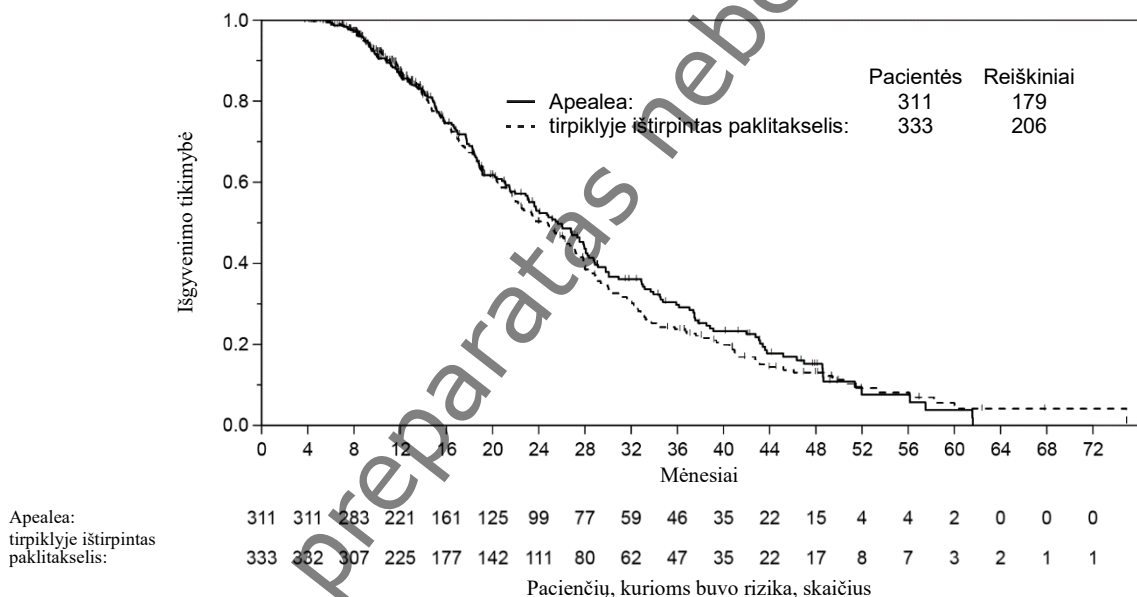
	Apealea Q3W 250 mg/m² + karboplatina (N = 311)	Tirpiklyje ištirpintas paklitakselis Q3W 175 mg/m² + karboplatina (N = 333)
<i>Išgyvenimo trukmė iki ligai progresuojant (nepriklausoma peržiūra)</i>		
Mirtis arba progresavimas, n (%)	239 (77 %)	270 (81 %)
Laiko iki mirties arba ligos progresavimo mediana [mėnesiais] (95 % PI)	10,3 (10,1;10,7)	10,1 (9,9;10,2)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,86 (0,72;1,03)	
<i>Bendra išgyvenimo trukmė</i>		
Mirčių skaičius, n (%)	179 (58 %)	206 (62 %)
Laiko iki mirties mediana [mėnesiais] (95 % PI)	25,7 (22,9;28,1)	24,8 (21,7;27,1)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,95 (0,78;1,16)	

^a Pirminė populiacija ne prastesnio poveikio analizėje buvo iš anksto apibrėžta kaip PA populiacija

1 diagrama. ITLP Kaplano–Mejerio kreivė (PA populiacijoje)



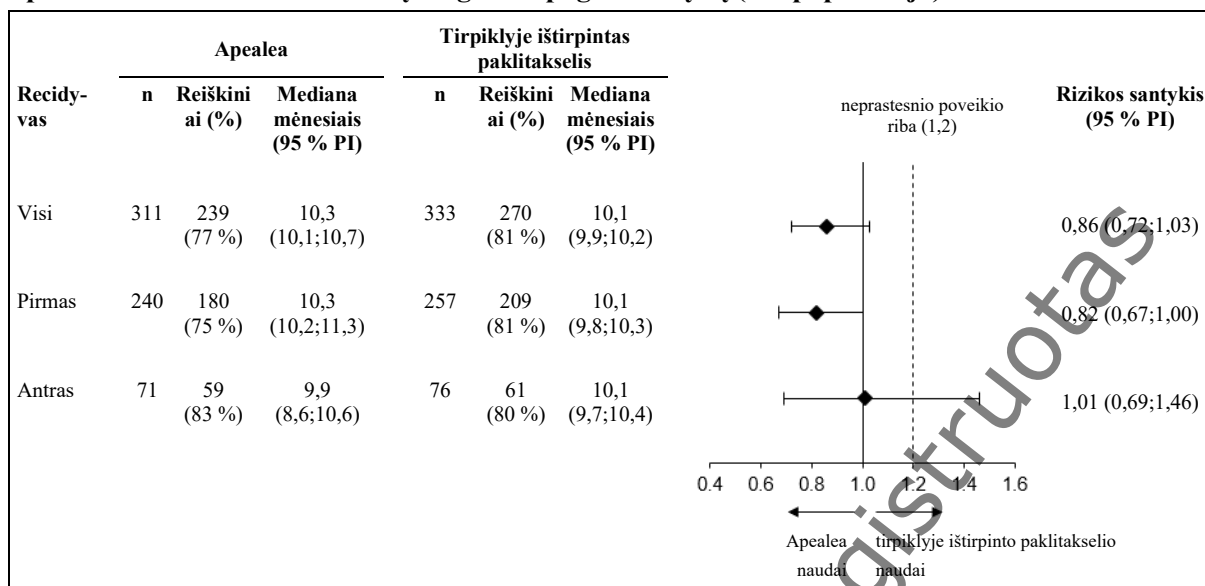
2 diagrama. BIT Kaplano–Mejerio kreivė (PA populiacijoje)



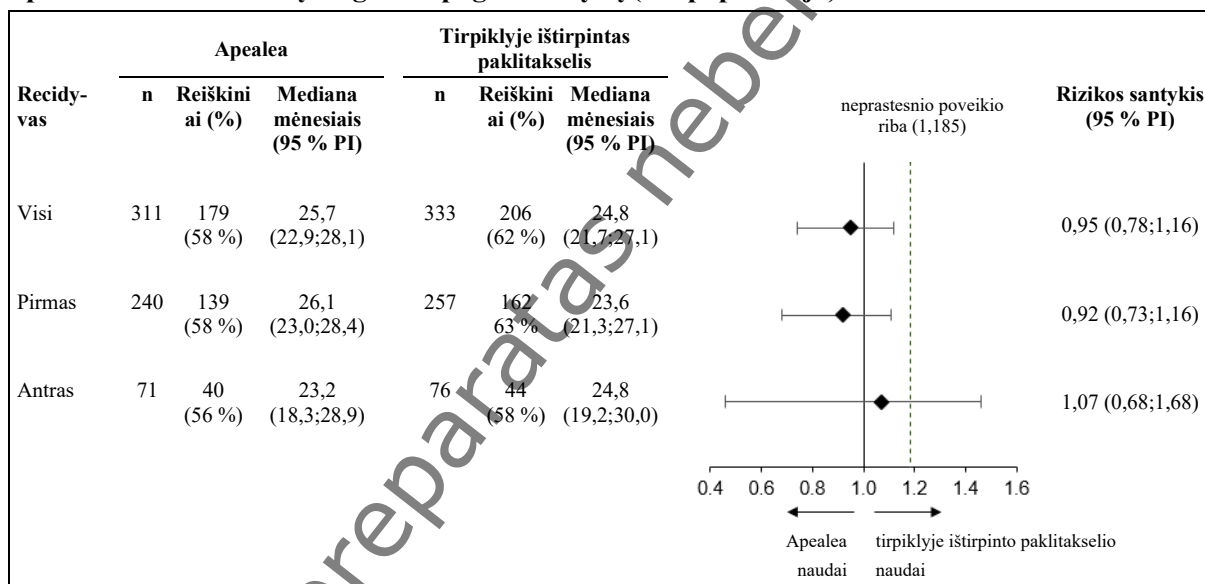
Post-hoc pogrupių analizė pagal recidyvą

Atliktos papildomos pogrupių analizės, siekiant ištirti veiksmingumą pagal recidyvą (pirmą ir antrą) PA ir ITT populiacijoje. ITLP ir BIT rezultatai PA populiacijoje apibendrinami 3 ir 4 pav.

3 pav. ITLP ir BIT metaanalizių diagrama pagal recidyvą (PA populiacija)



4 pav. BIT metaanalizių diagrama pagal recidyvą (PA populiacija)



ITT populiacijoje ITLP rizikos santykis pacientų, kuriems buvo pirmas recidyvas ir antras recidyvas, pogrupiuose buvo atitinkamai 0,80 (95 % PI: 0,66;0,97] ir 1,04 mėnesio (95 % PI: 0,74;1,47). BIT rizikos santykis pacientų, kuriems buvo pirmas ir antras recidyvas, buvo 0,98 (95 % PI: 0,79;1,21] ir 1,18 mėnesio (95 % PI: 0,79;1,75). Taigi pacientų, kuriems buvo pirmas recidyvas, pogrupio rezultatai atitiko bendros populiacijos rezultatus, taip pat nustatyta ITLP pranašumas vartojant Apealea.

Saugumo duomenys, gauti lyginant gydymo Apealea (micelių pavidalo paklitakselio) ir karboplatinės deriniu bei tirpiklyje ištirpinto paklitakselio ir karboplatinės deriniu rezultatus, pateikti 4.8 skyriuje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Apealea tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis kiaušidžių karcinomos (išskyrus raudoniosios karcinomos ir lytinių ląstelių navikus), pilvaplovės karcinomos (išskyrus blastomas ir sarkomas) ir kiaušintakių karcinomos (išskyrus raudoniosios karcinomos ir lytinių ląstelių navikus) gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Apealea (micelių pavidalo paklitakselio) farmakokinetinės charakteristikos leidžia manyti, kad, kai šis vaistinis preparatas leidžiamas į veną, paklitakselis iš preparato tuoj pat atpalaiduojamas į kraują. Paklitakselio farmakokinetinės savybės buvo tiriamos 22 pacientams, kuriems buvo diagnozuoti solidiniai navikai, per 1 valandą į veną sulašinus Apealea ($90\text{--}275\text{ mg/m}^2$). Be to, atliekant tyrimą pagal kryžminio tyrimo modelį, buvo lyginama bendra ir laisvojo paklitakselio koncentracija plazmoje po 1 valandos trukmės infuzijos, kurios metu buvo sulašinta 260 mg/m^2 Apealea, ir po 1 valandos trukmės infuzijos, kurios metu buvo sulašinta tokia pati prie albumino prijungto paklitakselio dozė. Po šių dviejų preparatų infuzijos bendra paklitakselio koncentracija plazmoje buvo panaši. Nustatyta, kad sulašinus prie albumino prijungto paklitakselio ir Apealea, laisvojo paklitakselio lygis plazmoje, t. y. farmakologiškai aktyvaus paklitakselio koncentracija organizme, yra biologiškai ekvivalentiška ($C_{\max}$ ir AUC). Remiantis negausiais duomenimis nustatyta, kad $C_{\max}$ ir AUC didėjo didinant dozę po 1 valandą trukusios Apealea infuzijos dozėmis $150\text{--}275\text{ mg/m}^2$. Dozės ir koncentracijos tiesinio pobūdžio nustatyti nebuvo galima, nes tarp skirtingų tiriamųjų nustatytas didelis kintamumas.

Pasiskirstymas

Paklitakselis vienodai pasiskirsto į plazmą ir kraują, kaip aprašyta paskelbtoje *in vitro* tyrimų informacijoje. Po Apealea infuzijos vidutinė laisvoji paklitakselio dalis (ld) laikui bėgant svyravo nuo 5,2 iki 4,3 %. Tai atitinka vidutinę ld po prie albumino prijungto paklitakselio infuzijos, kuri laikui bėgant svyravo nuo 5,5 iki 4,5 %.

Nustatyta, kad paklitakselis jungiasi tiek prie albumino, tiek prie α_1 -rūgšties glikoproteino, bet kiti prisijungiantys baltymai, kaip antai lipoproteinai, gali būti svarbūs. Nėra pranešimų apie veikliąsias medžiagas, kurios galėtų išstumti prie baltymų prisijungusį paklitakselį, taip pat, atsižvelgiant į nedidelę paklitakselio molinę koncentraciją plazmoje, mažai tikėtina, kad jis galėtų išstumti kitas veikliąsias medžiagas. Remiantis paskelbtais moksliniais straipsniais, iš *in vitro* tyrimų duomenų matyti, kad kraujyje esantis cimetidinas, ranitidinas, deksametazonas ir difenhidraminas neturi įtakos paklitakselio jungimuisi prie baltymų. *In vitro* tyrimais nustatyta, kad paklitakselis yra įtekėjimo baltymų nešiklių OATP1B3 ir OATP1A2 substratas.

Apealea infuzijos metu ir ją užbaigus, paklitakselis sparčiai palieka plazmos skyrių ir jo pasiskirstymo pusinis laikas yra maždaug 0,6 valandos. Taigi, pasiskirstymo etapas iš esmės baigiasi praėjus 2 valandoms po infuzijos pabaigos. Vaistinis preparatas ekstensyviai pasiskirsto audiniuose ir jo pasiskirstymo tūris galutinės eliminacijos etape yra maždaug 155 l/m^2 , o tai atitinka maždaug 280 l vidutinio paciento, kurio kūno paviršiaus plotas yra $1,8\text{ m}^2$, kūne. Taigi, eliminacijos etape tik maždaug 1 % organizme esančio paklitakselio yra plazmoje.

Biotransformacija ir eliminacija

Galutinis paklitakselio pusinis laikas po Apealea infuzijos tarp tiriamųjų skyrėsi maždaug 5-kartus ir svyravo nuo 5 iki 23 valandų. Bendras plazmos klirensas taip pat skyrėsi maždaug 5 kartus ir svyravo nuo 8 iki 41 l/val . Manoma, kad didelį klirenso kintamumą tarp skirtingų pacientų lemia skirtingas kepenų fermentų aktyvumas.

Duomenys apie paklitakselio biotransformaciją ir eliminaciją pateikti paskelbtuose tyrimuose; paklitakselis daugiausia pašalinamas iš organizmo vykstant jo metabolizmui kepenyse ir jam išsiskiriant į tulžį. Pagrindinis paklitakselio metabolitas yra 6α -hidroksipaklitakselis. Kiti metabolitai yra $3'$ - p -hidroksipaklitakselis ir $6\alpha,3'$ - p -dihidroksipaklitakselis. Šių metabolitų susidarymą katalizuoja CYP2C8 ir CYP3A4. Farmakologiškai veiklių metabolitų nerasta. *In vitro* ir *in vivo* tyrimais įrodyta, kad paklitakselis yra išteklėjimo baltymo P-glikoproteino substratas. Pagrindinis iš paklitakselio susidariusios medžiagos pašalinimo iš žmogaus organizmo būdas – su išmatomis, pagrindinė medžiaga – 6α -hidroksipaklitakselis. Per inkstus pašalinama maža paklitakselio dalis, t. y. mažiau nei 15 % dozės.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Apealea klinikinių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Atlikus populiacinį farmakokinetinį tyrimą, kurio metu buvo naudojamas prie albumino prijungtas paklitakselis, įrodyta, kad paklitakselio eliminacijos greitis pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, organizme (bendras bilirubinas $> 1 - \leq 1,5 \times \text{VNR}$) atitinka normos ribas. Tačiau esant vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimui (bendras bilirubinas $> 1,5 - \leq 3 \times \text{VNR}$) ir sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui (bendras bilirubinas $> 3 - \leq 5 \times \text{VNR}$) pacientų organizme paklitakselio eliminacijos greitis buvo atitinkamai 22 % arba 26 % mažesnis. Palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija nesutrikusi, pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi ir bendras bilirubinas $> 1,5 \times \text{VNR}$, organizme vidutinis paklitakselio AUC yra maždaug 20 % didesnis. Sutrikusi kepenų funkcija neturi įtakos vidutinei paklitakselio C_{max} . Duomenų apie paklitakselio farmakokinetiką pacientų, kurių bendras bilirubinas $> 5 \times \text{VNR}$, organizme nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija

Apealea klinikinių tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta (dozavimo rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje). Kadangi per inkstus pašalinama maža paklitakselio dalis, šios grupės pacientų plazmoje neturėtų susidaryti didesnė paklitakselio koncentracija. Atlikus populiacinį farmakokinetinį tyrimą, kurio metu buvo naudojamas prie albumino prijungtas paklitakselis, įrodyta, kad paklitakselio eliminacijos greitis pacientų, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, organizme (kreatinino klirensas $> 30 - \leq 90 \text{ ml/min}$) panašus į jo eliminacijos greitį pacientų, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, organizme. Informacijos apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{GFG} < 30 \text{ ml/min}$), nėra.

Amžiaus, lyties, rasės ir kūno dydžio įtaka

Amžiaus, lyties ir kūno dydžio poveikio Apealea eliminacijai analizės neatlikta. Tačiau paskelbta informacija apie populiacinį farmakokinetinį tyrimą su 168 pacientais (86 vyrai ir 82 moterys), kurie buvo gydomi tirpiklyje ištirpintu paklitakseliu. Vidutiniškai paklitakselio eliminacijos greitis vyrų organizme buvo 20 % didesnis, nei moterų. Kalbant apie amžių, naudojant populiacijos modelį, paklitakselio eliminacijos greitis su kiekvienu paciento amžiaus dešimtmečiu sumažėja maždaug 5 % (palyginti su tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus 56 metų mediana). Taigi, eliminacijos greitis 86 metų paciento organizme yra 14 % mažesnis, nei 56 metų paciento. Be to, nustatyta, kad paklitakselio eliminacijos greitis didėja didėjant kūno dydžiui. Pagal modelį nustatyta, kad kūno paviršiaus plotui padidėjus 0,2 m², paklitakselio eliminacijos greitis padidėja 9 %. Informacijos apie tai, ar paklitakselio eliminacija skiriasi skirtingos rasės pacientų organizme, yra labai mažai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Mutagenėzė, kancerogenezė, sumažėjęs vaisingumas

Atlikus *in vitro* tyrimus, kurių metu naudotos skirtingos ląstelių sistemos, nustatyta, kad paklitakselis yra klastogeniška medžiaga, sukelianti chromosomų aberacijas ir mikrobranduolių bei DNR pažeidimus. Chromosomų aberacijų taip pat nustatyta atliekant *in vivo* tyrimus su pelėmis ir beždžionėmis. Atlikus Ames testą arba kininio žiurkėno kiaušidžių / hipoksantino-guanino fosforiboziltransferazės (CHO/HGPRT) genų mutacijos analizę, mutageninio paklitakselio poveikio nenustatyta. Kancerogeninio paklitakselio poveikio tyrimų neatlikta. Tačiau, atsižvelgiant į paklitakselio veikimo mechanizmą ir įrodytą genotoksinį poveikį, jis gali būti kancerogeniškas. Mažesnėmis nei žmonėms skirta terapinė dozė žiurkėms naudotas paklitakselis siejamas su sumažėjusiu vaisingumu ir toksiniu poveikiu vaisiui. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimais nustatyta, kad paklitakselis turi negrįžtamą toksinį poveikį vyrų reprodukcinės sistemos organams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

N-(all-trans-retinol)-L-cistino rūgšties metilesterio natrio druska
N-(13-cis-retinol)-L-cistino rūgšties metilesterio natrio druska
Natrio hidroksidas (skirtas pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Paruoštas vaistinis preparatas

Esant 2 °C–8 °C temperatūrai, nuo šviesos apsaugotas naudojamas tirpalas 24 valandas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus Ringerio laktato ir acetato tirpale bei 4 valandas esant 2 °C–8 °C temperatūrai natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpale. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant, nebent flakonas atidaromas ir vaistinis preparatas ruošiamas nekeliant mikrobiologinės taršos rizikos. Jeigu vaistinis preparatas nevartojamas tuoj pat, už jo saugojimo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsakingas vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidrus I tipo stiklo flakonas su silikonu padengtu butilkaučiuko kamščiu, sandarinamuoju aliuminio dangteliu ir plastikiniu nuplėšiamu gaubteliu; jame yra milteliai, kurių kiekis atitinka 60 mg paklitakselio.

Pakuotės dydis – 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Su vaistinio preparato infuzija susijusios atsargumo priemonės

Paklitakselis yra antinavikinis vaistinis preparatas, todėl, kaip ir tvarkant kitus galimai toksiškus junginius, tvarkant Apealea reikia būti atsargiems. Rekomenduojama dėvėti pirštines, apsauginius akinius ir apsauginius drabužius. Tirpalui patekus ant odos, tą vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Tirpalui patekus ant gleivinės, ją reikia kruopščiai praplauti vandeniu. Ruošti Apealea ir suleisti jį pacientui į veną turėtų tik tvarkyti citotoksines medžiagas gerai išmokyti darbuotojai. Nėščioms ir žindančioms darbuotojoms negalima tvarkyti Apealea. Paruošto vaistinio preparato negalima skiesti.

Vaistinio preparato ruošimas

Apealea tiekiamas sterilių miltelių, kuriuos prieš vartojimą reikia paruošti, forma. Viename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg paklitakselio micelinių nanodalelių forma. Paruoštas infuzinis tirpalas yra skaidrus žalsvai geltonos spalvos tirpalas.

Viso ruošimo proceso metu vaistinį preparatą reikia saugoti nuo tiesioginės ir (arba) ryškios šviesos. (Paruoštą) vaistinį preparatą galima tik trumpą laiką tvarkyti nuo šviesos neapsaugotoje vietoje.

Ruošiant Apealea tirpalą, galima naudoti tik vieną iš šių rinkoje platinamų ruošimui tinkamų tirpalų:

- infuzijai tinkamą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalą;
- infuzijai tinkamą Ringerio laktato tirpalą;
- infuzijai tinkamą Ringerio acetato tirpalą.

Ringerio laktato arba acetato tirpalo pH turi būti 5,0–7,5, o priimtina kalcio ir magnio jonų koncentracija nurodyta toliau (5 lentelė).

5 lentelė. Priimtina kalcio ir magnio jonų koncentracija tirpalui ruošti tinkamuose Ringerio laktato ir acetato tirpaluose

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

* Tirpaluose, kuriuose yra Ca²⁺ ir Mg²⁺, bendra Ca²⁺ ir Mg²⁺ koncentracija turėtų būti 1,0-3,5 mmol/l.

Apealea reikia ruošti naudojant vieną iš trijų ruošimui tinkamų tirpalų, atliekant šiuos veiksmus:

- a. Paimkite norimą kiekį flakonų iš šaldytuvo. Milteliai turėtų būti žalsvai geltonos arba geltonos spalvos. Jeigu spalva pakitusi (oranžinė), flakoną išmeskite. Kad vaistinis preparatas būtų kambario temperatūros, flakonai turėtų maždaug 15-20 minučių pastovėti nuo šviesos apsaugotoje vietoje, ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- b. Dėl neigiamo slėgio flakone, prieš suleidžiant tirpalo vaistiniam preparatui paruošti ir jį leidžiant, būtina išlyginti slėgį adata. Naudodami sterilių švirkštą, į flakoną suleiskite 60 ml tirpalo vaistiniam preparatui paruošti. Tirpalą reikia suleisti per maždaug vieną minutę, adatą nukreipus į vidinę flakono sienelę, o ne tiesiai į miltelius, nes, priešingu atveju, susidarys putos.
- c. Laikydami flakoną stačiai, pasukiojite jį maždaug 20 sekundžių. Nekratykite flakono, kad kuo mažiau putotų.
- d. Apsaugokite jį nuo šviesos ir palikite pastovėti 3-5 minutes.
- e. Laikydami flakoną stačiai, vėl pasukiojite jį maždaug 20 sekundžių, tada penkis kartus švelniai jį apverskite. Nekratykite.
- f. Toliau sukiokite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Jei norite taikyti kitą būdą, flakoną galima įstatyti į maišyklę ir sukuti iki 20 minučių, jį apsaugojus nuo šviesos (orbitalinio maišymo režimas, 200–250 apsisukimų per minutę). Nuo c iki f etapai turėtų trukti ne ilgiau kaip 30 minučių.
- g. Tirpalas turėtų būti skaidrus ir žalsvai geltonos spalvos be matomų dalelių ar nuosėdų. Pastebėjus dalelių, nuosėdų, spalvos pakitimų (oranžinė) ar opališkumą, tirpalą reikia pašalinti.
- h. Suleiskite reikiamą paruošto Apealea kiekį į tuščią, sterilių etilenvinilo acetato (EVA) maišelį. Įsitikinkite, kad tirpalas yra skaidrus ir ant EVA infuzinio maišelio užmaukite nuo šviesos apsaugantį maišelį.

Įrodytas suderinamumas su infuzijos rinkiniais, pagamintais iš PVC be DEHP (t. y. polivinilchlorido be plastifikatoriaus di-(2-etilheksil) ftalato). Tačiau neįrodytas suderinamumas su infuzijos rinkiniais, kurių sudėtyje yra DEHP. Reikia naudoti infuzijos rinkinius su poliamidiniu 15 µm skysčio filtru.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1292/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. lapkričio 20 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo(-ų), atsakingo (-ų) už vaisto serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apealea 60 mg milteliai infuziniam tirpalui
paklitakselis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename miltelių flakone yra 60 mg paklitakselio.

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg paklitakselio (micelių pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos *N-(all-trans-retinol)-L-cistino rūgšties metilesterio natrio druska*, *N-(13-cis-retinol)-L-cistino rūgšties metilesterio natrio druska*, natrio hidroksidas. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui.

1 flakonas.

5. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas: vaistą ruoškite atsargiai.

Apealea negalima vartoti pakaitomis su kitais paklitakselio vaistais.

8. TINKAMUMO DATA

Tinka iki

Paruoštas vaistas: vartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vienkartinio vartojimo flakonas.

Tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1292/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18.	UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
-----	---

PC
SN
NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apealea 60 mg milteliai infuziniam tirpalui
paklitakselis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 60 mg paklitakselio.

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg paklitakselio (micelių pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos *N*-(*all-trans*-retinol)-L-cistino rūgšties metilesterio natrio druska, *N*-(13-*cis*-retinol)-L-cistino rūgšties metilesterio natrio druska, natrio hidroksidas. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui.

1 flakonas.

5. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas

Apealea negalima vartoti pakaitomis su kitais paklitakselio vaistais.

8. TINKAMUMO DATA

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Inceptua AB

Bromma, Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/18/1292/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Apealea 60 mg milteliai infuziniam tirpalui paklitakselis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Apealea ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Apealea
3. Kaip Apealea skiriamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Apealea
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Apealea ir kam jis vartojamas

Apealea – tai vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos paklitakselio; jis priskiriamas prie vadinamųjų taksanų grupės vaistų. Paklitakselis veikia arba stabdo greitai besidauginančių ląstelių, kaip antai naviko ląstelių, augimą.

Apealea, kuris skiriamas kartu su kitu vaistu, vadinamu karboplatina, **gydomi** toliau nurodyti suaugusiųjų **vėžiniai susirgimai**:

- epitelinis kiaušidžių vėžys – moters organizme kiaušialąstes gaminančio organo kiaušidės vėžys;
- pirminis pilvaplėvės vėžys – ląstelių, kuriomis padengta ertmė tarp pilvo sienos ir vidaus organų, vėžys;
- kiaušintakių (kiaušidės ir gimdą jungiančių vamzdelių) vėžys.

Šis vaistas skiriamas kai kiti vaistai neveiksmingi.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Apealea

Apealea vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija paklitakseliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- žindymo laikotarpiu;
- jeigu prieš pradedant gydymą baltųjų kraujo ląstelių neutrofilų kiekis yra mažesnis nei $1,5 \times 10^9/l$.

Pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui, jeigu abejojate, ar jums aktualus kuris nors iš pirmiau minėtų teiginių.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, **prieš pradėdant lašinti Apealea**, jeigu:

- sutrikusi jūsų kepenų, inkstų arba širdies funkcija.
Apealea nerekomenduojamas pacientams, kurių kepenų arba inkstų funkcija yra sunkiai sutrikusi;
- praeityje taikant gydymą nuo vėžio, pasireiškė pykinimas, vėmimas ir viduriavimas.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu **gydymo laikotarpiu** jums pasireikštų:

- karščiavimas, skausmas, šaltkrėtis, silpnumas arba kiti infekcijos požymiai;
- stiprus pykinimas, vėmimas arba viduriavimas;
- sunkios reakcijos infuzijos vietoje;
- alerginė reakcija;
- tirpulis, dilgčiojimas, dygsėjimas, liečiamos vietos jautrumas arba raumenų silpnumas.

Pasireiškus bent vienam iš šių simptomų, Jums gali reikėti papildomų vaistų. Gydytojas gali norėti atidėti tolesnį gydymą Apealea vėlesniam laikui arba sumažinti jo dozę.

Pasiteiraukite savo gydytojo arba slaugytojo apie plaukų slinkimą ir ką būtų galima padaryti, siekiant jo išvengti.

Jūs būsite atidžiai stebimi gydymo laikotarpiu:

- Jums bus reguliariai atliekami kraujo tyrimai, siekiant užtikrinti, kad Jums saugu tęsti gydymą;
- stebima, ar atliekant infuziją Jums nepasireiškia alerginės reakcijos simptomai, kaip antai:
 - infuzijos vietos paraudimas ir patinimas
 - sumažėjęs kraujospūdis;
 - kvėpavimo sunkumai;
 - veido pabrinkimas.

Vaikai ir paaugliai

Apealea nerekomenduojamas vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes vaisto poveikis šios amžiaus grupės pacientams neištirtas.

Kiti vaistai ir Apealea

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš pradėdant lašinti Apealea, ypač jeigu vartojate:

- ketokonazolą arba kitų vaistų, kuriais gydamos grybelinės infekcijos;
- eritromiciną, rifampiciną – vaistus nuo bakterinių infekcijų;
- fluoksetiną – vaistą nuo depresijos;
- gemfibrozilį – vaistą riebalų kiekiui kraujyje sumažinti;
- klopidoogrelį – vaistą, kuris vartojamas siekiant sumažinti trombų susidarymo tikimybę;
- cimetidiną – vaistą skrandžio rūgštingumui mažinti;
- efavirenzą, nevirapiną, ritonavirą, sakvinavirą, indinavirą, nelfinavirą – vaistus, kuriais gydoma ŽIV infekcija;
- karbamazepiną, fenitoiną – vaistus, kuriais gydoma epilepsija ir tam tikros skausmo būklės;
- cisplatiną – vaistą, kuriuo gydomas vėžys.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba žindote, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Apealea **nerekomenduojama vartoti nėštumo laikotarpiu**, nes paklitakselis gali sukelti sunkius apsigimimus. Gydomo Apealea laikotarpiu ir šešis mėnesius po gydymo pabaigos pastoti galinčios pacientės turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Gydymo Apealea laikotarpiu **nebežindykite**, nes paklitakselis išsiskiria į motinos pieną ir gali pakenkti vaikui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Apealea gali sukelti tokius šalutinio poveikio reiškinius, kaip nuovargis ar svaigulys, kurie gali pakenkti jūsų gebėjimui vairuoti arba valdyti mechanizmus. Jeigu Jums pasireikštų šie simptomai, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Apealea sudėtyje yra natrio.

Vienoje paruošto vaisto dozėje yra ne daugiau kaip maždaug 1,6 g natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 80 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip Apealea skiriamas

Gydytojas arba slaugytojas sulašina Apealea į veną (atliekama šio vaisto infuzija). Ši procedūra užtruks maždaug vieną valandą. Vaisto dozė priklauso nuo kūno paviršiaus ploto (apskaičiuojama pagal paciento ūgį ir svorį) ir kraujo tyrimų rezultatų. Įprastinė dozė yra 250 mg/m² kūno paviršiaus ploto, ji lašinama į veną kas tris savaites ir atliekama iki šešių tokių procedūrų.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu Jums pasireiškė bent vienas iš toliau nurodytų reiškinių.

- **Labai dažni** šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**):
 - rankų ir kojų nervų sutrikimas, dėl kurio pasireiškia dilgčiojimas, tirpulis arba deginantis skausmas, kuris, nutraukus gydymą paklitakseliu, gali išlikti ilgiau nei 6 mėnesius.
- **Dažni** šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**)
 - karščiavimas;
 - raumenų silpnumas, mėšlungis arba spazmai;
 - alerginės reakcijos, kaip antai kvėpavimo sunkumai, apalpinimas, veido patinimas, niežėjimas, visą kūną apimantis karščio pojūtis, šaltkrėtis, ypač atliekant infuziją. Retais atvejais šios reakcijos gali išsivystyti į alerginį šoką.

Kiti šalutiniai reiškiniai ir jų dažnis

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**):

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių neutrofilų kiekis;
- sumažėjęs apetitas;
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas;
- plaukų slinkimas;
- sąnarių arba raumenų skausmas arba nemalonūs pojūčiai;
- silpnumas, nuovargis;
- reakcijos infuzijos vietoje, kaip antai skausmas, uždegimas, odos spalvos pakitimas, paraudimas, patinimas, dilgčiojimas, išbėrimas, kraujavimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10** asmenų)

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių leukocitų ir granulocitų kiekis;
- sumažėjęs kraujo plokštelių trombocitų arba raudonųjų kraujo ląstelių kiekis;
- sumažėjęs odos jautrumas;
- neįprasti pojūčiai ant odos arba burnoje, kaip antai dilgčiojimas, deginimo pojūtis, dygsėjimas arba tirpulis;
- svaigulys arba sukimosi pojūtis;
- sutrikęs skonio pojūtis;
- galvos skausmas;
- padažnėjęs širdies plakimas;
- skausmas arba nemalonūs pojūčiai krūtinės srityje;
- sumažėjęs kraujospūdis, veido ir kaklo paraudimas, venų uždegimas, venų skausmas, padidėjęs kraujo srautas į kai kurias kūno dalis;
- kvėpavimo sunkumai, nosies užsikimšimas;
- skausmas pilvo srityje, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis;
- burnos sausmė, burnos gleivinės uždegimas;
- odos paraudimas, išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė;
- skausmas, pvz., rankų, kojų, krūtų arba naviko srityje;
- nugaros skausmas, kaulų skausmas;
- kulkšnių, pėdų, veido arba pirštų patinimas.

Nedažni (gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100** asmenų):

- kraujo užkrėtimas;
- pūliai įvairiuose kūno audiniuose;
- plaučių uždegimas, gripas, tonzilių uždegimas;
- paprastoji pūslelinė (virusinė infekcija), virusinės kvėpavimo takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcija, šlapimo pūslės uždegimas;
- odos infekcijos, įskaitant infekcijas infuzijos vietoje;
- sutrikę organizme veikiantys krešėjimo mechanizmai;
- baltųjų ir raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų stoka;
- sumažėjęs kalio, magnio arba natrio kiekis kraujyje;
- pernelyg gausus vandens kiekio organizme netekimas (dehidracija);
- alerginės reakcijos į kitus vaistus, pvz., peniciliną;
- depresija, nemiga, nerimas;
- epilepsijos priepuolis, trunkantis ilgiau kaip penkias minutes, arba daugiau kaip vienas priepuolis per penkias minutes;
- koma, stiprus mieguistumas, mieguistumas ir (arba) nereagavimas į aplinką;
- sumažėjęs raumenų tonusas, veido paralyžius;
- toksinis poveikis nervų sistemai;
- pažintinės funkcijos sutrikimas (kai sunku galvoti arba mąstyti, sunku atsiminti);
- galvos smegenų pažeidimas, patologinis skysčių kaupimasis galvos smegenyse;
- insultas;
- miglotas matymas, nemalonūs pojūčiai akyse arba jų sudirginimas, ašarojimas;
- kurtumas, vidinės ausies sutrikimas, spengimas ausyse;
- kraujagyslių sutrikimai, kaip antai:
 - trombų susidarymas;
 - kraujagyslių uždegimas;
 - vandens kaupimasis audiniuose dėl užsikimšusios limfagyslės;
 - karščio bangos;
 - kraujavimas;
- širdies sustojimas, širdies nepakankamumas;
- pamėlusios lūpos arba oda;
- širdies ritmo sutrikimas, sukeliantis nereguliarių viršutinių širdies kamerų veikimą;

- savo širdies plakimo jautimas (palpitacijos), sulėtėjęs širdies plakimas;
- kraujotakos nepakankamumas;
- padidėjęs kraujospūdis, kraujospūdžio pokyčiai, odos blyškumas;
- plaučių nepakankamumas, kvėpavimo takų susiaurėjimas;
- nenormalaus kvėpavimo sukeltas didelis deguonies trūkumas;
- negalėjimas išstarti garsus;
- nosies kraujavimas, alerginis nosies gleivinės uždegimas, varvanti nosis;
- kosulys;
- burnos ir ryklės skausmas arba nemalonūs pojūčiai, ryklės sutrikimas, dantenų kraujavimas;
- skrandžio gleivinės uždegimas, nemalonūs pojūčiai pilvo srityje arba pilvo pūtimas, skausmas apatinėje pilvo dalyje;
- virškinimo sutrikimas, žarnyno funkcijos sutrikimas, labai sukietėjusios išmatos, išmatos su krauju;
- kepenų uždegimas arba funkcijos sutrikimas, padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje;
- skausmingas sunkus giliųjų odos audinių patinimas, daugiausia veido srityje;
- odos spalvos pakitimas, pigmentacijos sutrikimas;
- odos uždegimas su pūslėmis;
- pagausėjęs prakaitavimas, šaltas prakaitas;
- sausa oda, nagų sutrikimas;
- kraujavimas į sąnari;
- sunkumo pojūtis kojose;
- daugybinis organų nepakankamumas, dėl kurio pacientas gali mirti;
- skysčių kaupimosi sukeltas audinių patinimas;
- išvarža;
- karščio pojūtis;
- sumažėjusi kūno temperatūra;
- kraujavimas iš makšties;
- itin didelė azoto junginių koncentracija kraujyje.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- delnų ir padų paraudimas ir patinimas, dėl kurio gali pradėti luptis oda.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Apealea

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Flakono etiketėje ir ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaisto galiojimas baigiasi paskutinę nurodyto mėnesio dieną.

Neatidarytas flakonas: Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidarius Apealea rekomenduojama suvartoti nedelsiant.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Apealea sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra paklitakselis. Viename flakone yra 60 mg paklitakselio. Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg paklitakselio (micelių pavidalu).
 - Pagalbinės medžiagos yra:
 - *N-(all-trans-retinol)-L-cistino rūgšties metilesterio natrio druska*,
 - *N-(13-cis-retinol)-L-cistino rūgšties metilesterio natrio druska*,
 - natrio hidroksidas (skirtas pH koreguoti).
- Žr. 2 skirsnį „Apealea sudėtyje yra natrio“.

Apealea išvaizda ir kiekis pakuotėje

Apealea tiekiamas žalsvai geltonų arba geltonų miltelių forma, stikliniame flakone su guminiu kamščiu ir sandarinamuoju aliuminio dangteliu.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 stiklinis flakonas su milteliais, kurių kiekis atitinka 60 mg paklitakselio.

Registruotojas ir gamintojas

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Švedija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotoją.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Su vaistinio preparato infuzija susijusios atsargumo priemonės

Paklitakselis yra antinavikinis vaistinis preparatas, todėl, kaip ir tvarkant kitus galimai toksiškus junginius, tvarkant Apealea reikia būti atsargiems. Rekomenduojama dėvėti pirštines, apsauginius akinius ir apsauginius drabužius. Tirpalui patekus ant odos, tą vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Tirpalui patekus ant gleivinės, ją reikia kruopščiai praplauti vandeniu. Ruošti Apealea ir suleisti jį pacientui į veną turėtų tik tvarkyti citotoksines medžiagas gerai išmokyti darbuotojai. Neščioms ir žindančioms darbuotojoms negalima tvarkyti Apealea. Paruošto vaistinio preparato negalima skiesti.

Vaistinio preparato ruošimas

Apealea tiekiamas sterilių miltelių, kuriuos prieš vartojimą reikia paruošti, forma. Viename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg paklitakselio micelinių nanodalelių forma. Paruoštas infuzinis tirpalas yra skaidrus žalsvai geltonos spalvos tirpalas.

Viso ruošimo proceso metu vaistinį preparatą reikia saugoti nuo tiesioginės ir (arba) ryškios šviesos. (Paruoštą) vaistinį preparatą galima tik trumpą laiką tvarkyti nuo šviesos neapsaugotojo vietoje.

Ruošiant Apealea tirpalą, galima naudoti tik vieną iš šių rinkoje platinamų ruošimui tinkamų tirpalų:

- infuzijai tinkamą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalą;
- infuzijai tinkamą Ringerio laktato tirpalą;

- infuzijai tinkamą Ringerio acetato tirpalą.

Ringerio laktato arba acetato tirpalo pH turi būti 5,0–7,5, o priimtina kalcio ir magnio jonų koncentracija nurodyta toliau (1 lentelė).

1 lentelė. Priimtina kalcio ir magnio jonų koncentracija tirpalui ruošti tinkamuose Ringerio laktato ir acetato tirpaluose

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

* Tirpaluose, kuriuose yra Ca²⁺ ir Mg²⁺, bendra Ca²⁺ ir Mg²⁺ koncentracija turėtų būti 1,0–3,5 mmol/l.

Apealea reikia ruošti naudojant vieną iš trijų ruošimui tinkamų tirpalų, atliekant šiuos veiksmus:

1. Paimkite norimą kiekį flakonų iš šaldytuvo. Milteliai turėtų būti žalsvai geltonos arba geltonos spalvos. Jeigu spalva pakitusi (oranžinė), flakoną išmeskite. Kad vaistinis preparatas būtų kambario temperatūros, flakonai turėtų maždaug 15–20 minučių pastovėti nuo šviesos apsaugotoje vietoje, ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
2. Dėl neigiamo slėgio flakone, prieš suleidžiant tirpalo preparatui paruošti ir leidžiant, būtina išlyginti slėgį adata. Naudodami sterilų švirkštą, į flakoną suleiskite 60 ml tirpalo preparatui paruošti. Tirpalą reikia suleisti per maždaug vieną minutę, adatą nukreipus į vidinę flakono sienelę, o ne tiesiai į miltelius, nes, priešingu atveju, susidarys putos.
3. Laikydami flakoną stačią, pasukiokite jį maždaug 20 sekundžių. Nekratykite flakono, kad kuo mažiau putotų.
4. Apsaugokite jį nuo šviesos ir palikite pastovėti 3–5 minutes.
5. Laikydami flakoną stačią, vėl pasukiokite jį maždaug 20 sekundžių, tada penkis kartus švelniai jį apverskite.
6. Toliau sukiokite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Jei norite taikyti kitą būdą, flakoną galima įstatyti į maišyklę ir sukuti iki 20 minučių, jį apsaugojus nuo šviesos (orbitalinio maišymo režimas; 20–250 apsisukimų per minutę). Darbas nuo 3 iki 6 etapo turėtų trukti ne ilgiau kaip 30 minučių.
7. Tirpalas turėtų būti skaidrus ir žalsvai geltonos spalvos be matomų dalelių ar nuosėdų. Pastebėjus dalelių, nuosėdų, spalvos pakitimų (oranžinė) ar opališkumą, tirpalą reikia pašalinti.
8. Suleiskite reikiamą paruošto Apealea kiekį į tuščią, sterilų etilenvinilo acetato (EVA) maišelį. Įsitikinkite, kad tirpalas yra skaidrus ir ant EVA infuzinio maišelio užmaukite nuo šviesos apsaugantį maišelį.

Paruošto tirpalo tinkamumo laikas

Esant 2 °C–8 °C temperatūrai, nuo šviesos apsaugotas vartojamas tirpalas 24 valandas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus Ringerio laktato ir acetato tirpale bei 4 valandas esant 2 °C–8 °C temperatūrai natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpale. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia vartoti ne delsiant, nebent flakonas atidaromas ir vaistinis preparatas ruošiamas nekeliant mikrobiologinės taršos rizikos. Jeigu vaistinis preparatas nevartojamas tuoj pat, už jo saugojimo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsakingas vartotojas.

Infuzija į veną

Įrodytas suderinamumas su infuzijos rinkiniais, pagamintais iš PVC be DEHP (t. y. polivinilchlorido be plastifikatoriaus di-(2-etilheksil) ftalato). Tačiau neįrodytas suderinamumas su infuzijos rinkiniais, kurių sudėtyje yra DEHP. Reikia naudoti infuzijos rinkinius su poliamidiniu 15 µm skysčio filtru. Svarbu prieš leidžiant ir suleidus vaistinį preparatą, infuzijos rinkinį ir kateterį (kaniulę) praplauti tirpalu, kuris naudotas ruošiant vaistinį preparatą, kad vaistinio preparato nepatektų į greta esančius audinius ir pacientui būtų suleista visa vaistinio preparato dozė.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.