

ANNESS 1

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Apealea 60 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wieħed fih 60 mg ta' paclitaxel.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni fih 1 mg ta' paclitaxel (miċellari).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kunnett wieħed fih 3.77 mg (0.164 mmol) sodium. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni fih sa madwar 3.60 mg (0.157 mmol) sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab aħdar fl-isfar għal isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Apealea flimkien ma' carboplatin huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti bl-ewwel rikaduta ta' kanċer tal-ovarji epiteljali sensittiv għall-platinu, kanċer peritoneali primarju u kanċer tat-tubu fallopjan (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Apealea għandu jingħata biss taħt is-supervizzjoni ta' onkoloġista kwalifikat f'unitajiet speċjalizzati fl-ghoti ta' sustanzi ċitotossici. Dan m'għadux jiġi sostitwit b'formulazzjonijiet oħra li fihom paclitaxel.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Apealea hija 250 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) mogħtija bħala infużjoni għal-vini għal siegħa segwita minn carboplatin kull tliet ġimgħat għal sitt ċikli. Id-doża rakkomandata ta' carboplatin hija AUC = 5–6 mg/mL×min.

Agġustamenti fid-doża u dewmien waqt it-trattament

Pazjenti li jesperjenzaw newtrogenija (għadd tan-newtrofili < 1.5 × 10⁹/L), newtrogenija bid-deni jew tromboċitopenja (għadd tal-pjastrini < 100 × 10⁹/L) waqt it-trattament għandhom ikollhom iċ-ċiklu ta' trattament li jmiss ittardjat sakemm l-għadd tan-newtrofili jirkupra għal ≥ 1.5 × 10⁹/L u l-pjastrini jirkupraw għal ≥ 100 × 10⁹/L. Għal Apealea, tnaqqis fid-doża ta' inizjalment 50 mg/m² u addizzjonalment 25 mg/m² għandu jiġi kkunsidrat għal korsijiet sussegwenti (ara Tabella 1).

F'każ ta' newtrogenija bid-deni jew għadd baxx tal-pjastrini (< 75 × 10⁹/L), id-doża ta' carboplatin għandha titnaqqas b'unità 1 ta' AUC fiċ-ċikli ta' trattament wara l-irkupru. Għal użu xieraq ta' carboplatin, huwa rakkomandat li min se jippreskrivih jikkonsulta l-informazzjoni tal-preskrizzjoni għal carboplatin ukoll.

Tnaqqis fid-doża u/jew dewmien għandu jiġi kkunsidrat bħala riżultat ta' kwalunkwe reazzjoni avversa klinikament sinifikanti kif ippreżentat f'Tabella 1.

Tabella 1. Dewmien fit-trattament u tnaqqis fil-livell tad-doża għal reazzjonijiet avversi għal mediċina

Osservazzjoni ^a	Dewmien taċ-ċiklu li jmiss Apealea/carboplatin	Doża ta' Apealea għal korsijiet sussegwenti (mg/m ²) ^b
<i>Tossiċità ematoloġika^b</i>		
għadd tan-newtrofili < $1.5 \times 10^9/L$ jew għadd tal-pjastrini < $100 \times 10^9/L$ jew newtopenija bid-deni	Waqqaf it-trattament sal-irkupru	Doża standard: 250 <u>Tnaqqis possibbli fid-doża:</u> L-ewwel tnaqqis fil-livell tad- doża: 200 It-tieni tnaqqis fil-livell tad- doża: 175
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		
newropatija sensorja periferika ta' grad ≥ 2 jew newropatija motorika ta' grad ≥ 2	Waqqaf it-trattament sal-irkupru għal < grad 2	<u>Tnaqqis fid-doża:</u> L-ewwel tnaqqis fil-livell tad- doża: 200 <u>Tnaqqis possibbli fid-doża:</u> It-tieni tnaqqis fil-livell tad- doża: 175
<i>Ir-reazzjonijiet avversi l-oħra kollha</i>		
Kwalunkwe toossiċità ta' grad 4	Waqqaf it-trattament	
Kwalunkwe toossiċità ta' grad 3 hliet nawjsa, rimettar u dijarea	Waqqaf it-trattament sakemm is-sintomi jffiequ għal grad ≤ 1	<u>Tnaqqis possibbli fid-doża:</u> L-ewwel tnaqqis fil-livell tad- doża: 200 It-tieni tnaqqis fil-livell tad- doża: 175

^a Il-grad tar-reazzjoni avversa huwa definit skont il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE).

^b Id-doża ta' carboplatin għandha titnaqqas b'unità 1 ta' AUC għal ċikli ta' trattament wara l-okkorrenza ta' newtopenija bid-deni jew għadd baxx tal-pjastrini (< $75 \times 10^9/L$).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (bilirubina totali > 1 sa $\leq 1.5 \times$ limitu ta' fuq tan-normal (ULN) u aspartate aminotransferase (AST) $\leq 10 \times$ ULN) jistgħu jiġu ttrattati bl-istess doži bħal pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali.

Għal pazjenti b'indeboliment moderat sa sever (bilirubina totali > 1.5 sa $\leq 5 \times$ ULN u AST $\leq 10 \times$ ULN), huwa rakkomandat tnaqqis ta' 20 % fid-doża. Id-doża mnaqqsa tista' tiżdied għad-doża għal pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali jekk il-pazjent ikun qed jittollera t-trattament għal tal-inqas żewġ ċikli (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Għal pazjenti b'bilirubina totali $> 5 \times \text{ULN}$ jew AST $> 10 \times \text{ULN}$, m'hemmx biżżejjed data biex jiġu permessi rakkomandazzjonijiet għad-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Pazjenti b'funzjoni tal-kliewi indebolita b'mod hafif jew moderat (rata tal-filtrazzjoni glomerulari (GFR) 89–60 mL/min jew GFR 59–30 mL/min, rispettivament) jistgħu jiġu ttrattati b'Apealea mingħajr modifikazzjoni fid-doża. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (GFR $< 30 \text{ mL/min}$) m'għandhomx jiġu ttrattati b'paclitaxel (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Għal pazjenti ta' 65 sena jew aktar mhu rakkomandat l-ebda tnaqqis addizzjonali fid-doża, flief dak għall-pazjenti kollha.

Mit-391 pazjent b'kanċer tal-ovarji fl-istudju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali li rċevew Apealea flimkien ma' carboplatin, 13 % kellhom bejn 65 u 74 sena. F'dan in-numru limitat ta' pazjenti, ġew osservati anoressija, gheja, mijalgija, artralġja, newropatija sensorja periferika, u dijarea b'mod aktar frekwenti meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar minn 65 sena. Hemm data limitata disponibbli dwar l-użu f'pazjenti ta' ≥ 75 sena (2 % tal-pazjenti fl-istudju).

Pazjenti mhux Kawkasi

Hemm data limitata ta' Apealea f'pazjenti mhux Kawkasi u d-data attwali mhijiex biżżejjed biex jiġu rakkomandati aġġustamenti fid-doża addizzjonali (ara sezzjoni 4.4). Jekk tiġi osservata newropatija, segwi r-rakkomandazzjonijiet għat-tnaqqis fid-doża f'Tabella 1.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' paclitaxel fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjonijiet ta' kanċer tal-ovarji epiteljali, kanċer peritoneali primarju u kanċer tat-tubu fallopjan. S'issa ma ġewx stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja ta' Apealea fit-tfal u fl-adolesxenti li għandhom 0–17-il sena.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Apealea huwa għal użu għal ġol-vini.

Wara r-rikostituzzjoni tat-trab, is-soluzzjoni għall-infużjoni hija soluzzjoni ċara, hadra fl-isfar. Is-soluzzjoni għandha tingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini għal madwar siegħa (120–140 qatra/min). Għandhom jintużaw settijiet tal-ġhoti li fihom filtru tal-fluwidu ta' polyamide ta' 15 μm . Huwa importanti li tiffilaxxa s-sett tal-infużjoni u l-kateter/kannula qabel u wara l-ġhoti billi tuża s-soluzzjoni għar-rikostituzzjoni sabiex tevita għoti aċċidentali fit-tessut ta' madwar u sabiex tiżgura l-ġhoti tad-doża sħiħa.

Għal istruzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva severa għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Għadd ta' newtrofili fil-linja bażi $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ematoloġija

Paclitaxel jikkawża majelosoppressjoni (primarjament newtopenija). Newtopenija hija reazzjoni avversa li tiddependi mid-doża u hija limitata mid-doża. Għalhekk, għandu jsir għadd ta' ċelluli sħiħ tad-demmi frekwenti waqt trattament b' Apealea. Fl-istudju pivotali, madwar terz tal-pazjenti rċevew fattur stimolanti tal-kolonja tal-granuloċiti (GCSF) biex tiġi ttrattata n-newtopenija u t-tobba għandhom jikkunsidraw jekk każijiet individwali jistgħu jibbenifikaw minn GCSF. Il-pazjenti m'għandhomx jiġu ttrattati b'ċikli sussegwenti sakemm in-newtrofili jirkupraw għal $\geq 1.5 \times 10^9/L$ u l-pjastrini jirkupraw għal $\geq 100 \times 10^9/L$. Pazjenti b'għadd tan-newtrofili baxx għandhom jiġu mġarrfa dwar ir-riskju miżjud ta' infezzjonijiet. Ir-riskju ta' majelosoppressjoni jiżdied minhabba l-użu kombinat ma' carboplatin. Fil-każ ta' majelosoppressjoni, għandhom jiġu segwiti rakkomandazzjonijiet għad-doża għal Apealea kif ukoll għal carboplatin (ara sezzjoni 4.2).

Newropatija

Newropatija sensorja periferika u newropatija periferika huma reazzjonijiet avversi komuni ħafna. Għal newropatija sensorja jew motorika ta' CTCAE grad ≥ 2 , waqqaf it-trattament sa riżoluzzjoni għal < grad 2, segwita minn tnaqqis fid-doża għall-korsijiet sussegwenti kollha (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma ġewx studjati b' Apealea iżda jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' tossiċità, b'mod partikolari minn majelosoppressjoni. L-ghoti f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied definit b'ħala bilirubina totali > 1 sa $\leq 5 \times ULN$ u AST $\leq 10 \times ULN$ (ara sezzjoni 4.2) għandu jsir b'kawtela u għalhekk dawn għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib fir-rigward ta' indeboliment tal-fwied miżjud u majelosoppressjoni. Pazjenti li jkollhom bilirubina totali $> 5 \times ULN$ jew AST $> 10 \times ULN$ m'għandhomx jiġu ttrattati b'paclitaxel.

Sintomi gastrointestinali

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali huma komuni ħafna. Jekk il-pazjenti jesperjenzaw nawsja, rimettar u dijarea wara l-ghoti ta' Apealea, dawn jistgħu jiġu ttrattati b'antiemetiċi u/jew sustanzi kontra d-dijarea. Il-premedikazzjoni tista' tiġi kkunsidrata f'pazjenti li preċedement esperjenzaw sintomi gastrointestinali meta kienu qed jiġu ttrattati bi prodotti mediċinali ċitotossiċi.

Reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni

Reazzjonijiet lokali fis-sit tal-infużjoni huma komuni ħafna waqt l-infużjonijiet ta' Apealea. Ir-reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni osservati jinkludu wġiġh, flebite, telf ta' kulur ħmura, edema u raxx. Dawn ir-reazzjonijiet huma aktar komuni fl-ewwel infużjoni u jistgħu jitjiebu billi titnaqqas ir-rata tal-infużjoni. Pazjenti li jesperjenzaw uġiġh sever jew reazzjonijiet ohra għall-infużjoni ta' Apealea huma rakkomandati li jitqiesu għal kateter fil-vini ċentrali. Għandha tittiehed attenzjoni sabiex jiġi evitat għoti aċċidentali fit-tessut tal-madwar waqt l-ghoti ġol-vini. Jekk iseħħ xi sinjal ta' injezzjoni ekstrasvazali, hu azzjoni immedjata: waqqaf l-infużjoni, iġbed il-fluwidu mill-kateter/kannula qabel titneħħa l-labra, infuża l-parti affettwata b'salina sterili jew soluzzjoni ta' Ringer lattata jew aċetata u mmonitorja l-parti mill-qrib. Sabiex tevita għoti aċċidentali fit-tessut tal-madwar u sabiex tiżgura l-ghoti ġol-vini tad-doża sħiħa, ifflaxxa s-sett tal-infużjoni u l-kateter/kannula qabel kif ukoll wara l-ghoti.

Sensittività eċċessiva

Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatati ma' Apealea huma ħfief għal moderati u jseħħu prinċipalment b'ħala disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda, disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata, iżda ġew irrappurtati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji inkluż xokk anafilattiku. Sintomi ħfief bħal fwawar jew reazzjonijiet tal-ġilda ma jehtigux

interruzzjoni tat-terapija. Każijiet moderati jistgħu jehtiegu premedikazzjoni b'kortikosterojdi, antistamini u/jew antagonisti ta' H_2 għaċ-ċikli ta' trattament li jmiss. Reazzjonijiet severi, bħal ipotensjoni li jehtiegu trattament, dispnea li tehtieġ bronkodilaturi, anġjoedema jew urtikarija ġeneralizzata jehtiegu twaqqif immedjat ta' paclitaxel u bidu ta' trattament sintomatiku. Pazjenti li jesperjenzaw reazzjonijiet severi m'għandhomx jerġgħu jinbdew b'paclitaxel. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib waqt it-trattament, b'mod partikolari dawk il-pazjenti li preċedentement baw minn reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva bi kwalunkwe formulazzjoni ta' taxane.

L-inċidenza vera, is-severità u ż-żmien għall-bidu ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva minhabba Apealea ma setgħux jiġu stabbiliti waqt l-iżvilupp kliniku minhabba t-trattament ikkombinat ma'carboplatin. Reazzjonijiet imdewma relatati ma' paclitaxel li jseħħu waqt jew wara l-infuzjoni ta' carboplatin ma jistgħux jiġu esklużi.

Alopeċja

Alopeċja hija reazzjoni avversa komuni hafna u sseħħ kmieni fit-trattament. Din jista' jkollha impatt sinifikanti fuq id-dehra u l-kwalità tal-ħajja tal-pazjenti u l-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar il-probabbiltà ta' dan l-effett avvers u dwar x'miżuri jistgħu jkunu disponibbli biex inaqqas, pereżempju l-użu ta' kappi keshin. Fi studji b'Apealea, 45 % tal-pazjenti rrapurtaw alopeċja waqt it-terapija.

Kardjotossicità

Insuffiċjenza kardijaka giet osservata f'xi pazjenti li rċevew Apealea. F'xi whud mill-każijiet, il-pazjenti kienu preċedentement ġew esposti għal prodotti mediċinali kardjotossiċi bħal doxorubicin jew kellhom storja kardijaka sottostanti. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' avvenimenti kardijaċi.

Pazjenti ta' 65 sena u aktar

Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fit-tollerabbiltà globali bejn il-grupp ta' età ta' 65–74 sena u pazjenti iżgħar. Hemm data limitata disponibbli dwar l-użu f'pazjenti ta' ≥ 75 sena. Fid-dawl ta' dan, u tal-potenzjal għal fragilità u komorbiditajiet, pazjenti anzjani għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Razza

Hemm data limitata dwar l-użu ta' Apealea f'nisa pazjenti mhux Kawkasi. Madankollu, studji f'pazjenti bil-kanċer tas-sider li ġew ittrattati b'reġimens li fihom paclitaxel jindikaw riskju miżjud possibbli ta' newropatja f'pazjenti mhux Kawkasi (ara sezzjoni 4.2).

Eċċipjenti

Meta jiġi rikostitwit, dan il-prodott mediċinali fiha sa madwar 1.6 g sodium għal kull doża (0.9 g/m^2 BSA; 3.6 mg għal kull mL), ekwivalenti għal 80% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju biex jevalwa l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra bejn Apealea u prodotti mediċinali oħra.

Il-metaboliżmu ta' paclitaxel jiġi katalizzat, parzjalment, miċ-ċitokromu P450 isoenzimi CYP2C8 u CYP3A4 (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata kawtela meta paclitaxel jinġhata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jinibixxu jew CYP2C8 jew CYP3A4 (eż. ketoconazole u antifungali ta' imidazole oħra, erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir, u nelfinavir) għax it-tossicità ta' paclitaxel tista' tiżdied minhabba

esponiment oghla għal paclitaxel. L-ghoti ta' paclitaxel flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jinibixxu jew CYP2C8 jew CYP3A4 (eż. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz, nevirapine) mhuwiex rakkomandat għax l-effikaċja tista' tiġi kompromessa minhabba l-esponimenti aktar baxxi għal paclitaxel.

Apealea fih taħlita ta' żewġ derivattivi ta' retinoic acid bħala eċċipjenti. Studji *in vitro* bl-użu ta' mikrożomi tal-bniedem urew li dawn id-derivattivi għandhom attività inibitorja fuq CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, u sa livell inqas fuq CYP2D6. Fin-nuqqas ta' studji *in vivo* li jindirizzaw l-inibizzjoni ta' CYP2B6 u CYP2C9, l-użu konkomitanti ta' Apealea u sustanzi metabolizzati primarjament minn dawn l-enzimi CYP għandu jiġi eżerċitat b'kawtela.

Apealea huwa indikat biex jintuża flimkien ma' carboplatin (ara sezzjoni 4.1). L-ewwel għandu jingħata Apealea, imbagħad carboplatin. Abbażi ta' data mil-letteratura, mhija mistennija l-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament rilevanti bejn paclitaxel u carboplatin.

Ġiet osservata interazzjoni farmakokinetika klinikament rilevanti bejn paclitaxel u cisplatin. Meta paclitaxel jingħata qabel cisplatin, il-profil tas-sigurtà ta' paclitaxel ibbażat fuq solvent ikun konsistenti ma' dak irrappurtat għal użu b'sustanza waħda. Meta paclitaxel ibbażat fuq solvent ingħata wara cisplatin, il-pazjenti wrew majelosoppressjoni aktar profonda u tnaqqis ta' madwar 20 % fit-tnehhija ta' paclitaxel. Effett simili jista' jiġi antiċipat għal Apealea (paclitaxel miċellari). Pazjenti ttrattati b'paclitaxel u cisplatin jista' jkollhom riskju miżjud ta' insufficjenza tal-kliwi meta mqabbel ma' cisplatin waħdu f'kanċers ġinekologiċi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal sitt xhur wara.

Tqala

Hemm data limitata ħafna dwar l-użu ta' paclitaxel f'nisa tqal. Paclitaxel huwa suspettat li jikkawża difetti fit-twelid serji meta jingħata waqt it-tqala. Studji f'annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Paclitaxel m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta l-kondizzjoni klinika tkun teħtieġ dan it-trattament.

Treddigh

Paclitaxel hu eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba r-reazzjonijiet avversi serji potenzjali fi tfal li jkunu qed jitreddghu, Apealea m'għandux jingħata waqt it-treddigh. It-treddigh għandu jjeqaf tul it-terapija.

Fertilità

Studji f'annimali li kienu qed jiġu ttrattati b'paclitaxel urew fertilità mnaqqsa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Apealea għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Apealea jista' jikkawża reazzjonijiet avversi bħal gheja (komuni ħafna) u sturdament (komuni) li jistgħu jaffettwaw il-hila biex issuq jew thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ma jsuqux jew jużaw magni jekk iħossuhom għajjenin jew sturduti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti l-aktar komuni assoċjati mal-użu ta' Apealea huma newtropenija, disturbi gastrointestinali, newropatija periferika, artralġja/mijalgija, u reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni. Madwar 86 % tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi.

Tabella b'lista tar-reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa elenkati f'Tabella 2 hija definita skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla bl-aktar serju l-ewwel segwit minn dawk anqas serji.

Tabella 2 telenka r-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-ġħoti ta' Apealea flimkien ma' carboplatin osservati fi studju kliniku (N = 391) u reazzjonijiet avversi minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Dawn tal-aħħar jistghu jiġu attribwiti għal paclitaxel, ikun xi jkun il-kors tat-trattament.

Tabella 2. Elenkar ta' reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Terminu Ppreferut
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<i>Mhux komuni:</i>	Sepsis, aġress, pulmonite, influwenza, infezzjoni virali fl-apparat respiratorju, herpes simplex, ċellulite fis-sit tal-infużjoni, tonsillite, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni tal-ġilda, ċistite
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	<i>Mhux komuni:</i>	Uġiġ metastiku
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<i>Komuni ħafna:</i> <i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Newtropenija ^a Newtropenija bid-deni ^a , lewkopenija ^a , tromboċitopenija ^a , granulocitopenija, anemija ^a Koagulazzjoni intravaskulari mxerrda ^a , panċitopenija, ematotossicità, koagulopatija
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Sensittività eċċessiva Xokk anafilattiku, sensittività eċċessiva għal medicina
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<i>Komuni ħafna:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Anoressija Iponatremija, ipokalimja, ipomagnesemija, deidrazzjoni, nuqqas ta' aptit
Disturbi psikjatriċi	<i>Mhux komuni:</i>	Dipressjoni, insonnija, ansjetà

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Terminu Ppreferut
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni</i> <i>ħafna:</i> <i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Newropatija sensorja periferika ^{a,b} , newropatija periferika ^{a,b} Ipoesteżija, sturdament, paresteżija, newropatija motorika periferika, disgewżja, uġigh ta' ras Status epilepticus, koma, aċcident ċerebrovaskulari, newropatija sensorimotorika periferika, letargija, ipotonija, newrotossicità, polinewropatija, polinewropatija f' marda malinna, sensazzjoni ta' ħruq, sonnolenza, disturb konjittiv, paraliżi tal-wiċċ, enċefalopatija, idroċefalu
Disturbi fl-ghajnejn	<i>Mhux komuni:</i>	Vista mċajpra, irritazzjoni tal-ghajnejn, skumdità fl-ghajnejn, zieda fid-dmugh
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	<i>Mhux komuni:</i>	Vertigo, truxija, disturb fil-parti ta' ġewwa tal-widna, tinnitu
Disturbi fil-qalb	<i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Angina pectoris, takikardija Attakk tal-qalb, insuffiċjenza kardijaka kronika, ċijanożi, fibrillazzjoni atrijsjali, takikardija tas-sinus, palpitazzjonijiet, bradikardija tas-sinus
Disturbi vaskulari	<i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Ipotensjoni, fwawar, flebite, uġigh fil-vini, iperemija Kollass ċirkolatorju, trombożi venuża, vaskulite, trombożi, ipertensjoni, trombożi profonda tal-vini, limfoedema, flebite superfiċjali, tromboflebite, ċaqliq fil-pressjoni tad-demm, emorraġija, angjopatija, fwawar ta' shana, pallidità
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Dispnea, kongestjoni nażali Insuffiċjenza respiratorja, epistassi, sogħla, rinorea, uġigh orofaringeali, disturb faringeali, asfissija, bronkospazmu, disfonija, rinite allergika, sogħla allergika, skumdità orofaringeali
Disturbi gastrointestinali	<i>Komuni</i> <i>ħafna:</i> <i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Dijarea ^a , nawsja ^a , rimettar ^a Uġigh addominali, stitikezza, uġigh addominali fin-naħa ta' fuq, flatulenza, ħalq xott, stomatite Distensjoni addominali, gastrite, skumdità addominali, uġigh addominali fin-naħa t' isfel, dispepsja, fikaloma, disturb funzjonali intestinali, fsada ġingivali, ematoċezja, paresteżija orali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<i>Mhux komuni:</i>	Epatite, disturb fil-fwied

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Terminu Ppreferut
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	<i>Komuni hafna:</i> <i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i> <i>Mhux magħruf:</i>	Alopecja ^a Eritema, raxx, ħakk, urtikarja Anġjoedema, raxx ġeneralizzat, telf ta' kulur tal-ġilda, iperidrozi, raxx papulari, dermatite bulluza, nefha fil-wiċċ, disturb tal-pigmentazzjoni, ġilda xotta, għaraq kiesaħ, livedo retikulari, disturb tad-difer, ħakk allergiku, disturb tal-ġilda Sindrome ta' ertrodisesteziya palmar-plantar ^c
Disturbi muskuloskeletalni u tat-tessuti konnettivi	<i>Komuni hafna:</i> <i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Artralġja ^a , mijalġija ^a Ugħigh fid-dahar, ugħigh fl-għadam, ugħigh muskuloskeletalni, dgħufija muskolari, ugħigh f'estremitajiet Emartrozi, skumdità muskuloskeletalni, sensazzjoni ta' toqol
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka	<i>Mhux komuni:</i>	Ażotemija
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	<i>Mhux komuni:</i>	Emorraġija vaginali, ugħigh fil-pelvis, ugħigh fis-sider
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<i>Komuni hafna:</i> <i>Komuni:</i> <i>Mhux komuni:</i>	Astenija ^a , għeja ^a , reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni ^{a,d} Edema periferika, ugħigh, deni, skumdità fis-sider, ipertermija, edema fil-wiċċ Mewt, insuffiċjenza ta' ħafna organi, edema, ugħigh fis-sit tal-ġhoti, emorraġija fis-sit tal-kateter, edema fis-sit tal-kateter, nefha lokali, edema ġeneralizzata, ernja, ugħigh fis-sider, mard bħall-influenza, edema lokalizzata, ipotermija, sirdat, tħoss is-sħana
Investigazzjonijiet	<i>Mhux komuni:</i>	Żieda fl-alalanineamintotrasferase

^a Ara Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

^b Tista' tippersisti għal aktar minn 6 xhur minn meta jitwaqqaf paclitaxel.^c

^c Kif irrapportat fis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' paclitaxel.

^d Tinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin: ugħigh fis-sit tal-infuzjoni, flebite fis-sit tal-infuzjoni, reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni, skulurament fis-sit tal-infuzjoni, eritema fis-sit tal-infuzjoni, estravażazzjoni fis-sit tal-infuzjoni, infjammazzjoni fis-sit tal-infuzjoni, edema fis-sit tal-infuzjoni, paresteziya fis-sit tal-infuzjoni, irritazzjoni fis-sit tal-infuzjoni, u raxx fis-sit tal-infuzjoni.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fl-istudju kliniku pivotali, il-pazjenti ġew ittrattati jew b'Apealea (paclitaxel miċellari) b'doża ta' 250 mg/m² flimkien ma' carboplatin jew b'paclitaxel ibbażat fuq solvent b'doża ta' 175 mg/m² flimkien ma' carboplatin (N = 391 f'kull ferġha). B'mod globali, kien hemm rati oghla ta' reazzjonijiet avversi serji b'paclitaxel miċellari (41 %) milli b'paclitaxel ibbażat fuq solvent (27 %). Fiż-żewġ gruppi, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi serji kienu tossiċitajiet ematoloġiċi. Ma kien hemm l-ebda differenza fil-punteġġ tal-prestazzjoni tal-Grupp Onkoloġiku Kooperattiv tal-Lvant

(ECOG) bejn iż-żewġ gruppi ta' studju fi kwalunkwe żmien waqt jew wara t-trattament (prinċipalment punteġġ 0 jew 1).

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Kważi l-pazjenti kollha ttrattati b'Apealea kellhom newtrogenija ta' xi grad, 79 % tal-pazjenti kollhom grad 3 jew 4. Newtrogenija bħala reazzjoni avversa serja seħħet f'29 % tal-pazjenti u newtrogenija bid-deni seħħet fi 3 % tal-pazjenti. Newtrogenija giet riżolta għal $\geq 1.5 \times 10^9/L$ qabel il-kors ta' trattament li jmiss. Kważi l-pazjenti kollha esperjenzaw anemija, tnaqqis fl-għadd tal-pjastrini u tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm ta' kwalunkwe grad waqt il-perjodu ta' trattament (98 %, 93 % u 98 %, rispettivament). Anemija bħala reazzjoni avversa serja seħħet f'5 % tal-pazjenti, tromboċitopenja u lewkopenija fi 3 % u 6 % tal-pazjenti, rispettivament.

Bi tqabbil mal-pazjenti li rċevew paclitaxel ibbażat fuq solvent, kien hemm aktar pazjenti fil-grupp li rċevew paclitaxel miċellari li esperjenzaw tossiċitajiet ematoloġiċi bi grad 3 u 4. Newtrogenija seħħet f'79 % u 66 %, lewkopenija fi 53 % u 34 %, tromboċitopenja fi 18 % u 10 %, u anemija f'24 % u 14 % tal-pazjenti fil-fergħat ta' trattament li qed jirċievu jew paclitaxel miċellari jew paclitaxel ibbażat fuq solvent, rispettivament.

Giet irrappurtata koagulazzjoni intravaskulari mxerrda (DIC), spiss f'assoċjazzjoni ma' sepsis jew insuffiċjenza ta' ħafna organi.

Disturbi gastrointestinali

Nawsja (38 %), rimettar (22 %) u dijarea (15 %) kienu fost ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati bl-aktar mod komuni fl-istudju.

Disturbi fis-sistema nervuża

Newropatiji periferika (inkluż it-termini ppreferuti newropatija periferika, newropatija motorika periferika, newropatija sensimotorja periferali, newropatija sensorja periferika, polineuropatija, u polineuropatija f'marda malinna) ġew irrappurtati f'29 % tal-pazjenti u kienu l-aktar (98 %) ħfief sa moderati (CTCAE grad ≤ 2). Iż-żmien medju għall-bidu kien 53 jum mill-ewwel doża. Newropatija sensorja periferika rappreżentat ir-reazzjoni l-aktar komuni u giet irrappurtata f'16 % tal-pazjenti. Reazzjonijiet assoċjati ohra ġew irrappurtati f'10 % tal-pazjenti u kienu l-aktar (98 %) ħfief sa moderati (CTCAE grad ≤ 2). Paresteżija u ipoesteżija kienu l-aktar komuni. Matul l-istudju pivotali, 46 % tan-newropatiji periferika kif ukoll il-maġġoranza (78 %) tar-reazzjonijiet assoċjati ġew riżolti. Id-dipendenza mid-doża tal-frekwenza u tas-severità tan-newrotossicità ma gietx studjata għal Apealea, iżda giet osservata għal formulazzjonijiet ohra ta' paclitaxel f'indikazzjonijiet ohra. Barra minn hekk, intwera li newropatiji periferali jistgħu jipersistu għal aktar minn 6 xhur minn meta jitwaqqaf paclitaxel.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva relatati ma' Apealea kienu ħfief sa moderati (ara sezzjoni 4.4). Il-frekwenza ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva relatati ma' paclitaxel kienet simili fiż-żewġ gruppi (5 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu paclitaxel miċellari u 7 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu paclitaxel ibbażat fuq solvent), waqt li giet osservata frekwenza oghla ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva relatati ma' carboplatin fil-grupp li kien qed jirċievi paclitaxel miċellari (12 % vs 7 %). Bħala riżultat tat-trattament ikkombinat, mhuwiex possibbli li jiġi determinat jekk din l-osservazzjoni hijiex minhabba Apealea jew minhabba fatturi ohra, u reazzjonijiet imdewma relatati ma' paclitaxel ma jistgħux jiġu esklużi.

Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda

Alopeċja giet osservata f'45 % tal-pazjenti u kienet f'daqqa fil-bidu. Telf ta' xagħar qawwi ta' ≥ 50 % huwa mistenni għall-maġġoranza tal-pazjenti li jesperjenzaw alopeċja.

Disturbi muskuloskeletalni u tat-tessuti konnettivi

Artralġja seħħet fi 19 % tal-pazjenti u mijalġja f'10 %.

Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Astenija u gheja kienu komuni hafna u sehew fi 23 % u 11 % tal-pazjenti, rispettivament.

Reazzjonijiet fis-sit tal-infuzjoni, bhal ughigh, flebite, u eritema kienu osservati fi 12% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Kien hemm aktar rapporti ta' wghigh fis-sit tal-infuzjoni fil-grupp li kien qed jirrive paclitaxel micellari meta mqabbel mal-grupp ittrattat b'paclitaxel ibbażat fuq solvent (8 % u 1 %, rispettivament).

Esperjenza addizzjonali minn studji klinici

Apealea ngħata bhala monoterapija f'total ta' 132 pazjent b'dozi li jvarjaw bejn 90 mg/m² f'regimen ta' 3 gimghat għal dozi kull gimgha ta' 250 mg/m² għal diversi indikazzjonijiet. Abbażi tad-data kombinata minn studji ta' monoterapija, reazzjonijiet avversi komuni hafna u dawk ta' interess speċjali kienu li ġejjin: newtopenija (45 %), gheja (37 %), lewkopenija (33 %), alopeċja (30 %), nawsja (27 %), reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni^a (23 %), newropatija sensorja periferika (20 %), dijarea (17 %), astenija (15 %), deni (12 %), stitikezza (12 %), artralġja (12 %), paresteżija (11 %), ughigh (11 %), rimettar (9 %), mijalġija (9 %), newropatija motorika periferika (5 %), newropatija (5 %), newropatija periferika (5 %), tromboċitopenja (4 %), newtopenija bid-deni (2 %), sepsis (2 %), takikardija (2 %), flebite (2 %), trombozi (2 %).

^a Tinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin: flebite fis-sit tal-infuzjoni, infużjoni fis-sit tal-infuzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, eritema fis-sit tal-infuzjoni, ekstravażazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni, edema fis-sit tal-injezzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' paclitaxel. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib. It-trattament għandu jiġi iffukat lejn it-tossiċitajiet antiċipati magħguri, li huma nawsja, rimettar, dijarea, majelosoppressjoni, newropatija sensorja periferika u newropatija periferika.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Karatteristiċi farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, taxanes, Kodiċi ATC: L01CD01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Paclitaxel huwa sustanza antimikrotubula li tippromwovi l-għbir ta' mikrotubuli minn dimeri tat-tubulina u tistabbilizza l-mikrotubuli billi tipprevjeni d-depolimerizzazzjoni. L-istabilizzazzjoni tirriżulta fl-inibizzjoni tal-organizzazzjoni mill-għdid dinamika normali tan-netwerk tal-mikrotubuli li hija essenzjali għal interfazi importanti u funzjonijiet ċellulari mitotiċi. Barra minn hekk, paclitaxel jinduċi formazzjoni raggruppata ta' mikrotubuli fiċ-ċiklu taċ-ċelluli kollu u jinduċi formazzjoni aster tal-mikrotubulu waqt il-mitozi.

Effikaċja klinika u sigurtà

Twettag studju miftuħ, fejn il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali, multicentriku f'789 mara b'kanċer tal-ovarji epiteljali rikorrenti, kanċer peritoneali primarju u kanċer tat-tubu fallopjan biex jiġi mqabbel Apealea (paclitaxel micellar) flimkien ma' carboplatin ma' paclitaxel ibbażat fuq solvent flimkien ma' carboplatin. Il-pazjenti ġew ittrattati kull tliet ġimgħat għal sitt ċikli, jew b'Apealea 250 mg/m² mogħti bħala infużjoni ġol-vini għal siegħa (N = 391) jew b'paclitaxel ibbażat fuq solvent 175 mg/m² mogħti bħala infużjoni għal tliet sigħat (N = 391). L-infużjoni ta' paclitaxel ġiet segwita minn carboplatin wara intervall ta' 30 minuta fiż-żewġ ferġhat ta' trattament.

Il-pazjenti kienu stratifikati skont ir-rikaduta (l-ewwel jew it-tieni) u l-valuri ta' CA125. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti ttrattati fl-ewwel jew fit-tieni rikaduta mbagħad kien indaqs fiż-żewġ gruppi ta' trattament (76 % ġew ittrattati fl-ewwel rikaduta u 24 % fit-tieni rikaduta). Pazjenti li kellhom newropatija preeżistenti ta' grad ≥ 2 jew fatturi ta' riskju mediku serju li jinvolve xi waħda mis-sistemi tal-organi maġġuri ma thallewx jidhlu fl-istudju. L-età medja kienet 56 sena fiż-żewġ gruppi ta' trattament (medda 26–81). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li rreġistraw fl-istudju kellhom status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1 (≥ 96 %), fi proporzjonijiet simili bejn il-ferġhat ta' trattament. Ftit pazjenti biss kellhom status tal-prestazzjoni ECOG ta' 2.

Fl-istudju kliniku, il-proporzjon ta' pazjenti li rċevew sitt ċikli ta' trattament kien 81 % fil-grupp ittrattat b'paclitaxel micellari u 87 % fil-grupp li rċieva paclitaxel ibbażat fuq solvent. In-numru medjan korrispondenti ta' ċikli (min;mass) għaž-żewġ gruppi kien 6 (1;12) u 6 (1;9), rispettivament.

Il-pazjenti rċevew premedikazzjoni qabel l-infużjoni ta' paclitaxel ibbażat fuq solvent, paclitaxel micellari u carboplatin kif jidher fil-qosor fit-Tabella 3 hawn taht. Il-premedikazzjoni ma kinitx mandatarja qabel l-infużjoni ta' paclitaxel micellari.

Tabella 3. Proporzjonijiet ta' pazjenti li rċevew premedikazzjoni qabel l-infużjoni ta' paclitaxel jew carboplatin jew globali (popolazzjoni ta' sigurtà)

Tip ta' premedikazzjoni	Apealea (N = 391)			Paclitaxel (ibbażat fuq solvent) (N = 391)		
	Globali	Paclitaxel	Carboplatin	Globali	Paclitaxel	Carboplatin
Kortikosteroidi	43 %	6 %	39 %	99 %	97 %	15 %
Antistamini	19 %	4 %	16 %	85 %	85 %	9 %
Antagonisti ta' H ₂	5 %	2 %	2 %	90 %	90 %	1 %
Antiemetiċi u antinawsjanti	87 %	8 %	81 %	92 %	38 %	63 %

Fl-istudju, 35 % tal-pazjenti fil-grupp ta' paclitaxel micellari u 30 % tal-pazjenti fil-grupp ta' paclitaxel ibbażat fuq solvent, rispettivament, irċevew GCSF biex jittrattaw newtrogenja. In-numru medjan ta' ċikli bit-trattament b'paclitaxel/carboplatin għall-pazjenti li rċevew GCSF kien 6 fiż-żewġ gruppi. In-numru medjan ta' ċikli bl-għoti ta' GCSF kien 3 (1;6) u l-valur medju kien 3.1, kull wieħed fiż-żewġ gruppi.

Il-kejl ewlieni tal-effikaċja kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u sopravivenza globali (OS). Il-PFS bħala l-punt finali primarju ġiet evalwata permezz ta' valutazzjoni blinded ta' immaġni ta' tomografija kompjuterizzata permezz tal-Kriterji ta' Evalwazzjoni ta' Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST) 1.0.

Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fil-PFS jew fil-OS bejn iż-żewġ ferġhat ta' trattament. Saret analiżi ta' nuqqas ta' inferjorità għall-PFS fil-popolazzjoni skont il-protokoll (PP, *per-protocol*) b'marġni ta' nuqqas ta' inferjorità speċifikata minn qabel. Il-kriterju ta' nuqqas ta'

inferjorità ntlaħaq għall-PFS bil-limitu superjuri ta' 97.5 % intervall ta' kunfidenza (CI) minn naħa waħda għall-proporzjon ta' periklu assoċjat li jkun inqas minn 1.2. Il-kriterju ta' nuqqas ta' inferjorità ntlaħaq għal OS fil-popolazzjoni PP bil-limitu superjuri ta' 97.5 % CI minn naħa waħda għall-proporzjon ta' periklu assoċjat li jkun inqas minn 1.185 (Tabella 4; Figuri 1 u 2). Fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, *intention-to-treat*) (n = 789), il-proporzjonijiet ta' periklu għal PFS u OS kienu 0.85 (95 % CI: 0.72;1.00) u 1.02 (95 % CI: 0.85;1.22), rispettivament. Għaldaqstant, in-nuqqas ta' inferjorità gie muri fil-popolazzjoni ITT għal PFS, iżda mhux għal OS. Meta saret l-analiżi tad-data ta' OS, 56 % tal-pazjenti fil-grupp ittrattati b'paclitaxel miċellari kienu mietu meta mqabbla ma' 60 % fil-grupp ittrattati b'paclitaxel ibbażat fuq solvent (popolazzjoni ITT).

Tabella 4. Analizi ta' nuqqas ta' inferjorità fuq PFS u OS fi prova fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji epiteljali rikorrenti, kanċer peritoneali primarju u kanċer tat-tubu fallopjan (popolazzjoni PP)^a

	Apealea Q3W 250 mg/m² + carboplatin (N = 311)	Paclitaxel ibbażat fuq solvent Q3W 175 mg/m² + carboplatin (N = 333)
<i>Sopravivenza mingħajr progressjoni (analizi indipendenti)</i>		
Mewt jew progressjoni, n (%)	239 (77 %)	270 (81 %)
Żmien medjan għal mewt jew progressjoni tal-marda [xhur] (95 % CI)	10.3 (10.1;10.7)	10.1 (9.9;10.2)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.86 (0.72;1.03)	
<i>Sopravivenza globali:</i>		
Numru ta' mwiet, n (%)	179 (58 %)	206 (62 %)
Żmien medjan għal mewt [xhur] (95 % CI)	25.7 (22.9;28.1)	24.8 (21.7;27.1)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.95 (0.78;1.16)	

^a Il-popolazzjoni primarja fl-analiżi tan-nuqqas ta' inferjorità kienet definita minn qabel bħala l-popolazzjoni PP

Figura 1. Kurva ta' Kaplan-Meier ta' PFS (popolazzjoni PP)

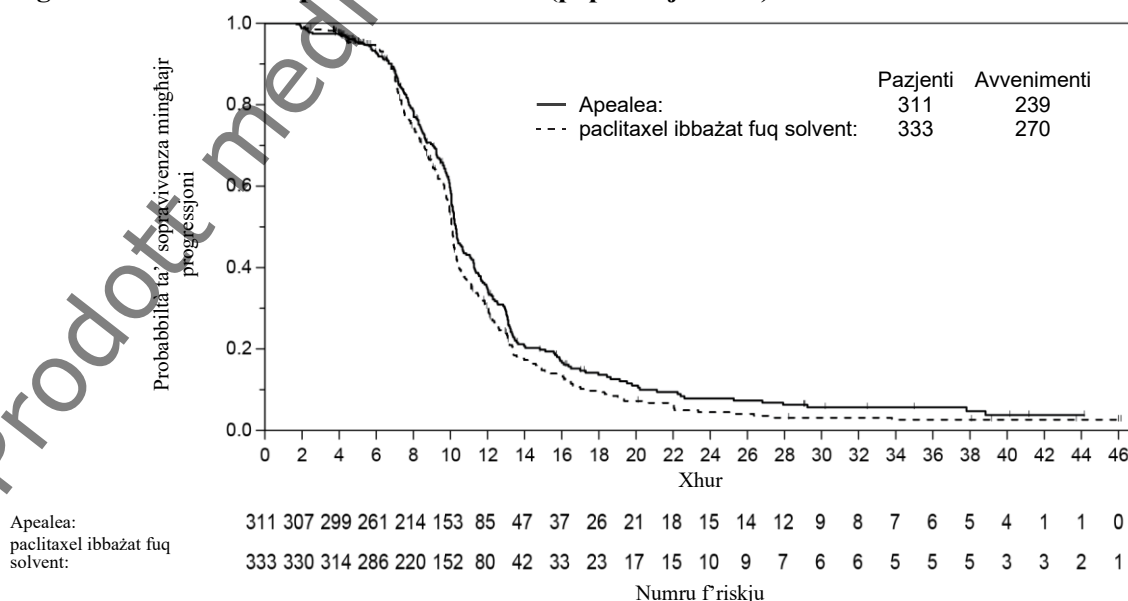
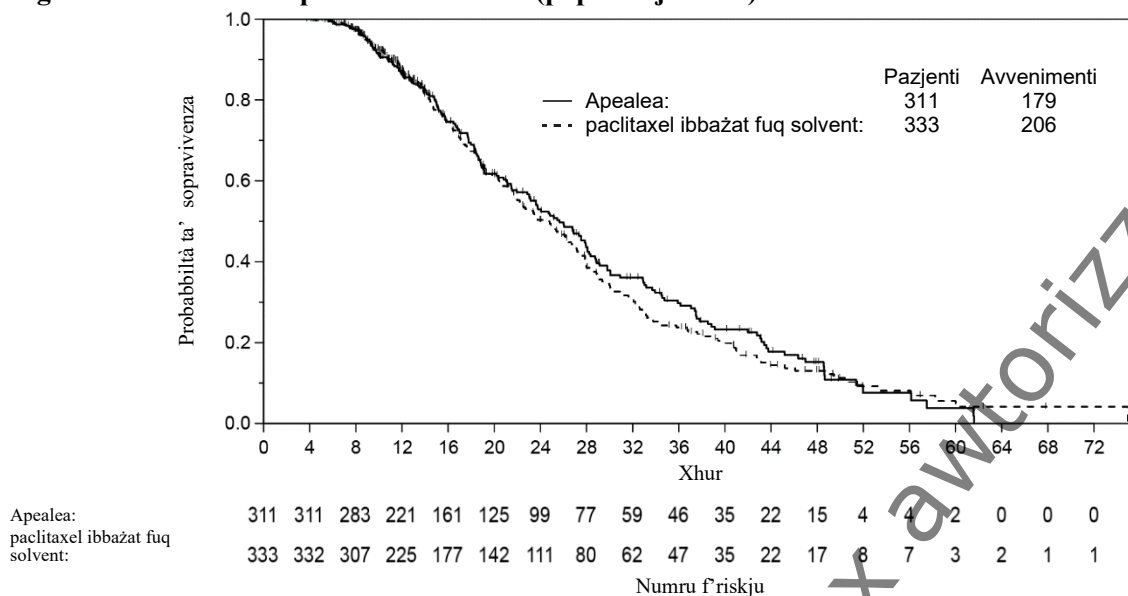


Figura 2. Kurva ta' Kaplan-Meier ta' OS (popolazzjoni PP)



Analiżi post-hoc ta' sottogrupp skont ir-rikaduta

Twettqu analiżi addizzjonali tas-sottogrupp biex tiġi investigata l-effikaċja skont ir-rikaduta (l-ewwel u t-tieni) fil-popolazzjoni PP u ITT. Ir-riżultati tal-PFS u l-OS fil-popolazzjoni PP huma miġbura fil-qosor fil-Figuri 3 u 4.

Figura 3. Forest plot għal PFS skont ir-rikaduta (popolazzjoni PP)

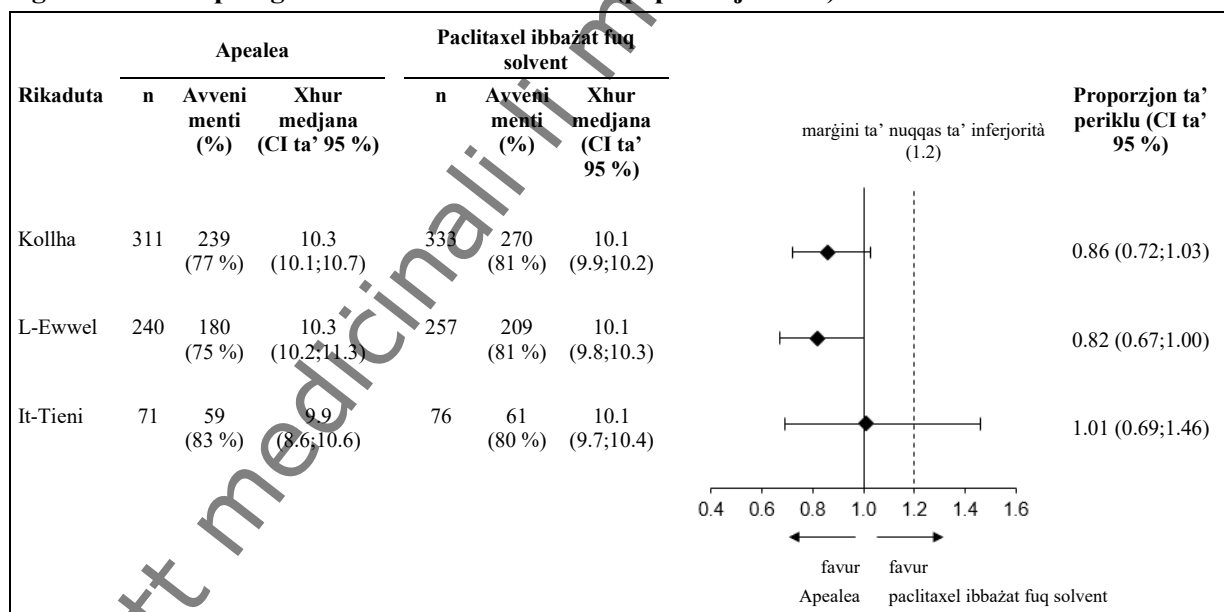
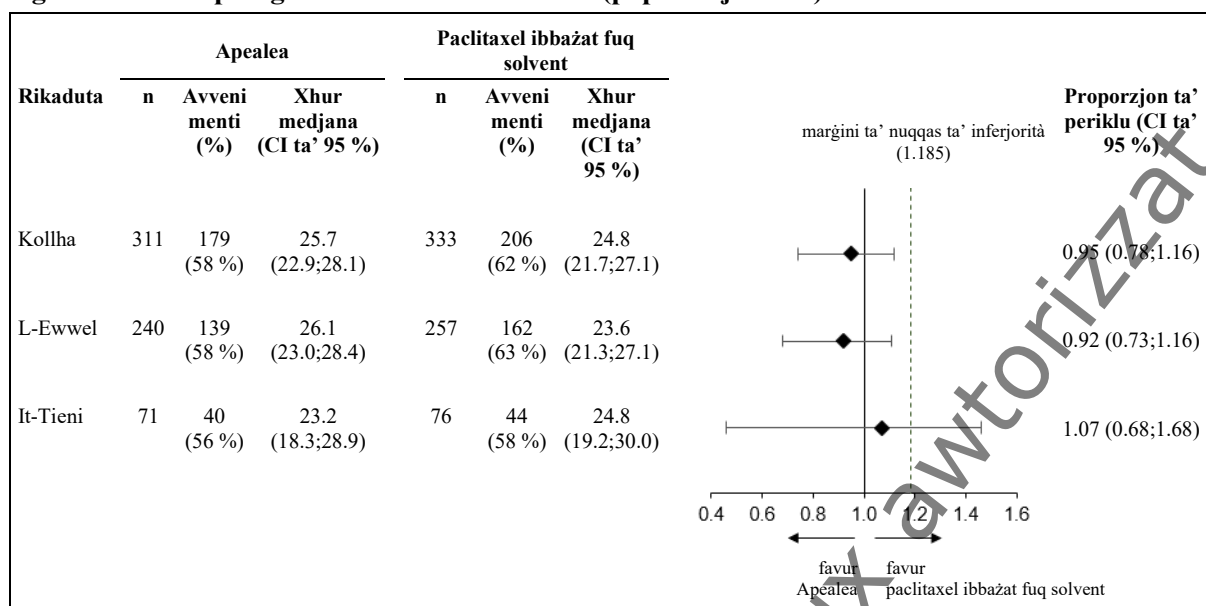


Figura 4. Forest plot għal OS skont ir-rikaduta (popolazzjoni PP)



Fil-popolazzjoni ITT, il-proporzjonijiet ta' periklu għal PFS fis-sottogruppi ta' pazjenti bl-ewwel rikaduta u t-tieni rikaduta kienu 0.80 (CI ta' 95 %: 0.66;0.97) u 1.04 (CI ta' 95 %: 0.74;1.47), rispettivament. Il-proporzjonijiet ta' periklu għal OS f'pazjenti bl-ewwel rikaduta u t-tieni rikaduta kienu 0.98 (CI ta' 95 %: 0.79;1.21) u 1.18 (CI ta' 95 %: 0.79;1.75), rispettivament. Għalhekk, ir-riżultati fis-sottogruppi ta' pazjenti bl-ewwel rikaduta huma konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni globali u barra dan, kien hemm indikazzjoni ta' benefiċċju ta' PFS għal Apealea.

Għal data dwar is-sigurtà li tqabbel ir-riżultati ta' trattament ikkombinat b' Apealea (paclitaxel miċellari)/carboplatin u paclitaxel ibbażat fuq solvent/carboplatin, ara sezzjoni 4.8.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b' Apealea f'kull subsett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' karċinoma tal-ovarji (eskluz rābdomijosarkoma u tumuri taċ-ċellula ġerminali), karċinomi peritoneali (eskluz blastomi u sarkomi) u karċinoma tat-tubu fallopjan (eskluz rābdomijosarkoma u tumuri taċ-ċellula ġerminali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Meta Apealea (paclitaxel miċellari) jingħata ġol-vini, il-profil farmakokinetiku tiegħu jissuggerixxi li l-formulazzjoni immedjatament tirrilaxxa paclitaxel fid-demm. Il-farmakokinetika ta' paclitaxel ġiet studjata fi 22 pazjent b' tumuri solidi wara infużjonijiet ta' siegħa ta' Apealea (livelli tad-doża ta' 90 sa 275 mg/m²). Barra minn hekk, studju bi tfassil inkroċjat qabbel konċentrazzjonijiet totali u mhux marbuta ta' paclitaxel fil-plażma wara infużjoni ta' siegħa ta' Apealea 260 mg/m² ma' dawg wara infużjoni ta' siegħa ta' paclitaxel marbut ma' albumina bl-istess doża. Il-livelli totali ta' paclitaxel fil-plażma kienu simili wara infużjoni taż-żewġ formulazzjonijiet. Il-livelli ta' paclitaxel mhux marbut fil-plażma, jiġifieri, il-konċentrazzjoni li tirrappreżenta paclitaxel attiv farmakoloġikament fil-ġisem intwerew li kienu bijoekwivalenti (C_{max} u AUC) wara l-ghoti ta' paclitaxel marbut ma' albumina u Apealea. Abbażi ta' data limitata, is- C_{max} u l-AUC żdiedu bid-doża wara infużjonijiet ta' siegħa ta' Apealea b'doži li jvarjaw minn 150 sa 275 mg/m². Il-linearità tad-doża ma setgħetx tiġi żgurata peress li għet osservata varjabbiltà interindividwali kbira.

Distribuzzjoni

Paclitaxel jiġi distribwit b'mod indaq bejn il-plażma u d-demm kif deskritt f'data *in vitro* ippubblikata. Il-frazzjoni mhux marbuta medja ta' paclitaxel (fu) varjat bejn 5.2 % u 4.3 % maż-żmien wara l-infuzjoni ta' Apealea. Dan kien bi qbil mal-fu medju wara infuzjoni ta' paclitaxel marbut ma' albumina li varja bejn 5.5 % u 4.5 % maż-żmien.

Ġie rrapportat irbit ta' paclitaxel ma' kemm albumina kif ukoll glikoproteina ta' α_1 -acid, iżda proteini tal-irbit oħra bħal lipoproteini jistgħu jkunu importanti. M'hemm l-ebda rapport ta' sustanzi attivi li jistgħu jispjazzaw paclitaxel marbut mal-proteina, u paclitaxel lanqas m'għandu probabbiltà li jispjazzaw sustanzi attivi oħra minhabba l-koncentrazzjonijiet molar baxxi tiegħu fil-plażma. Abbażi tal-letteratura ppubblikata, studji *in vitro* jindikaw li l-preżenza ta' cimetidine, ranitidine, dexamethasone, jew diphenhydramine ma taffettwax l-irbit mal-proteina ta' paclitaxel. Paclitaxel intwera *in vitro* li huwa substrat għall-proteini tat-trasportatur tal-influss OATP1B3 u OATP1A2.

Waqt u wara l-infuzjoni ta' Apealea, paclitaxel jitlaq malajr mill-kompartiment tal-plażma b'half life ta' distribuzzjoni ta' madwar 0.6 sigħat. Għalhekk, il-fażi ta' distribuzzjoni tkun essenzjalment sħiħa sagħtejn wara tmien l-infuzjoni. Id-distribuzzjoni tat-tessut hija estensiva, b'volum ta' distribuzzjoni fuq il-fażi ta' eliminazzjoni terminali ta' madwar 155 L/m² li jikkorrispondi għal madwar 280 L għal pazjent medju b'erja tas-superfċje tal-ġisem ta' 1.8 m². Għalhekk, madwar 1 % biss tal-paclitaxel fil-ġisem jitqiegħed fil-plażma waqt il-fażi ta' eliminazzjoni.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Il-half life terminali terminali ta' paclitaxel wara infuzjoni ta' Apealea varjat madwar 5 darbiet bejn l-individwi, 5–23 siegħa. Bl-istess mod, it-tnehhija totali tal-plażma varjat madwar 5 darbiet minn 8 sa 41 L/siegħa. Il-varjabbiltà interindividwali għolja fit-tnehhija hija maħsuba li hija konsegwenza ta' varjabbiltà fl-attività tal-enzimi tal-fwied.

Il-bijotrasformazzjoni u l-eliminazzjoni ta' paclitaxel ġew irrappurtati fi studji ppubblikati; paclitaxel jiġi eliminat prinċipalment minn metabolizmu tal-fwied u eskrezzjoni biljari. Il-metabolit ewlieni ta' paclitaxel huwa 6 α -hydroxypaclitaxel. Metaboliti oħra huma 3'-*p*-hydroxypaclitaxel u 6 α ,3'-*p*-dihydroxypaclitaxel. Il-formazzjoni ta' dawn il-metaboliti tiġi kkatalizzata minn CYP2C8 u CYP3A4. Ma nstab l-ebda metabolit attiv farmakoloġikament. Studji *in vitro* u *in vivo* wrew li paclitaxel huwa substrat għall-proteina tal-effluss P-glikoproteina. Ir-rota ewlenija tal-eskrezzjoni ta' materjal derivat minn paclitaxel fil-bnedmin hija l-ippurgar, fejn 6 α -hydroxypaclitaxel jikkostitwixxi l-materjal ewlieni. Eskrezzjoni mill-kliwi tammonta għal parti żgħira, inqas minn 15 % tad-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Ma sar l-ebda studju kliniku f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied b'Apealea (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Studju tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni b'paclitaxel marbut ma' albumina wera li pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (bilirubina totali > 1 sa $\leq 1.5 \times \text{ULN}$) għandhom rata ta' eliminazzjoni fil-medda normali. B'kuntrast, pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina totali > 1.5 sa $\leq 3 \times \text{ULN}$) u b'indeboliment tal-fwied sever (bilirubina totali > 3 sa $\leq 5 \times \text{ULN}$) kellhom tnaqqis ta' 22 % jew 26 % fir-rata ta' eliminazzjoni ta' paclitaxel, rispettivament. Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali, pazjenti indeboliti fil-fwied b'bilirubina totali > 1.5 $\times \text{ULN}$ għandhom żieda fl-AUC medja ta' paclitaxel ta' madwar 20 %. L-indeboliment tal-fwied m'għandu l-ebda effett fuq is-C_{max} medja ta' paclitaxel. M'hemmx data farmakokinetika disponibbli għal pazjenti b'bilirubina totali > 5 $\times \text{ULN}$.

Indeboliment tal-kliwi

Ma sar l-ebda studju kliniku f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi b'Apealea (ara sezzjonijiet 4.2 għal rakkomandazzjonijiet tad-doża). Peress li l-eliminazzjoni mill-kliwi hija passagg minuri għal paclitaxel, f'dan il-grupp ta' pazjenti mhumix mistennija livelli fil-plażma miżjudi. Studju tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni b'paclitaxel marbut ma' albumina wera li pazjenti b'indeboliment

tal-kliwi hafif u moderat (tnehhija tal-kreatinina ≥ 30 sa < 90 mL/min) għandhom rata ta' eliminazzjoni simili għal dik ta' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali. Hemm informazzjoni nieqsa għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (GFR < 30 mL/min).

Effetti tal-età, tas-sess, tar-razza u tad-daqs tal-ġisem

Ma saret l-ebda analiżi tal-effett tal-età, tas-sess jew tad-daqs tal-ġisem fuq l-eliminazzjoni ta' Apealea. Madankollu, ġie rrapportat studju tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' 168 pazjent (86 irġiel u 82 nisa) ittrattati b'paclitaxel ibbażat fuq solvent. Bħala medja, ir-rata ta' eliminazzjoni ta' paclitaxel kienet 20 % oġhla fl-irġiel meta mqabbel man-nisa. Fir-rigward tal-età, il-mudell tal-popolazzjoni indika tnaqqis ta' madwar 5 % fir-rata ta' eliminazzjoni ta' paclitaxel għal kull żieda ta' 10 snin fl-età meta mqabbel mal-età medjana ta' 56 sena tal-istudju. Dan ammonta għal tnaqqis ta' 14 % f'pazjent ta' 86 sena meta mqabbel ma' wiehied ta' 56 sena. Barra minn hekk, intwera li r-rata ta' eliminazzjoni ta' paclitaxel żdiedet iktar kemm żdied id-daqs tal-ġisem. Il-mudell indika li żieda ta' 0.2 m² fil-BSA twassal għal żieda ta' 9 % fir-rata ta' eliminazzjoni. Hemm ftit ferm informazzjoni disponibbli dwar jekk l-eliminazzjoni ta' paclitaxel tvarjax bejn ir-razez.

5.3 Data preklinika dwar is-sigurtà

Mutaġeneżi, karċinogeneżi, indeboliment tal-fertilità

Studji *in vitro* permezz ta' sistemi ta' ċelluli differenti wrew li paclitaxel huwa klastoġeniku billi jinduci aberrazzjonijiet kromożomiċi, mikronuklei u ħsara fid-DNA. L-aberrazzjonijiet kromożomiċi ġew identifikati wkoll fi studji *in vivo* fil-ġrieden u fix-xadini. Paclitaxel kien nieqes minn attività mutaġenika fit-test Ames jew fl-assaġġ ta' mutazzjoni tal-gene tal-ovarju tal-ħamster Ĉiniż/ipoksantina-gwanina fosforibożil trasferazi (CHO/HGPRT). L-attività karċinoġenika ta' paclitaxel ma ġietx studjata. Madankollu, paclitaxel huwa potenzjalment karċinoġeniku bbażat fuq il-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu u wera attività ġenotossika. Paclitaxel f'dożi iktar baxxi mid-doża terapewtika tal-bniedem ġie asoċjat ma' fertilità baxxa u tossiċitajiet fil-fetu fil-firien. Studji ta' effett tossiku minn dozi ripetuti juru effetti tossiċi mhux reversibbli fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

N-(all-trans-retinoyl)-L-cysteic acid methyl ester sodium salt
N-(13-cis-retinoyl)-L-cysteic acid methyl ester sodium salt
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawm imsemmija f'sezzjoni 6.6

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Wara r-rikostituzzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C f'soluzzjoni lattata u aċetata ta' Ringer u għal 4 sigħat f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C f'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride meta jiġi protett mid-dawl. Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament, sakemm il-metodu ta' ftuħ u ta' rikostituzzjoni ma jipperkludix ir-

riskji ta' kontaminazzjoni mikrobijoloġika. Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ ċar tat-tip I b'tapp tal-gomma butyl miksi bis-silikon, siġill tal-aluminju u tapp tat-tip flip-off tal-plastik li fih trab ekwivalenti għal 60 mg ta' paclitaxel.

Daqs tal-pakkett: Kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Prekawzjonijiet għall-ġhoti

Paclitaxel huwa prodott mediċinali antineoplastiku u bħal kull kompost potenzjalment tossiku ieħor, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta jiġi mmaniġġjat Apealea. Huwa rakkomandat l-użu ta' ingwanti, gogils u lbies protettivi. Jekk is-soluzzjoni tiġi f'kuntatt mal-ġilda, il-ġilda għandha tinhasel immedjament u sew bis-sapun u bl-ilma. Jekk tiġi f'kuntatt ma' membrani mukużi, il-membrani għandhom jiġu fflaxxjati sew bl-ilma. Apealea għandu jiġi ppreparat u jingħata biss minn personal imħarreg b'mod xieraq fl-immaniġġjar ta' sustanzi ċitotossiċi. Membri tal-personal li jkunu tqal u qed iredgħu m'għandhomx jimmaniġġjaw Apealea. Il-prodott rikostitwit m'għandhux jiġi dilwit.

Rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali

Apealea jiġi fornuta bħala trab sterili għar-rikostituzzjoni qabel l-użu. Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni fiha 1 mg/mL ta' paclitaxel formulat bħala nanopartikuli micellari. Is-soluzzjoni għall-infużjoni rikostitwita hija soluzzjoni ċara, safra tagħti fl-aħdar.

Ipproteġi minn dawl dirett u/jew qawwi matul il-proċess kollu tal-preparazzjoni. Il-prodott (rikostitwit) jista' jiflaħ biss immaniġġjar għal perjodu qasir meta jkun hemm nuqqas ta' protezzjoni mid-dawl.

Irrikostitwixxi Apealea biss billi tuża waħda mis-soluzzjonijiet għar-rikostituzzjoni disponibbli kummerċjalment:

- soluzzjoni xierqa għall-infużjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride;
- soluzzjoni lattata ta' Ringer xierqa għall-infużjoni;
- soluzzjoni aċetata ta' Ringer xierqa għall-infużjoni.

Il-pH tas-soluzzjoni lattata jew aċetata ta' Ringer trid tkun fil-medda ta' 5.0 sa 7.5, u konċentrazzjonijiet ta' jone aċċetabbli ta' calcium u magnesium huma elenkati hawn taht (Tabella 5).

Tabella 5. Konċentrazzjonijiet ta' jone aċċetabbli għal calcium u magnesium f'soluzzjonijiet ta' Ringer lattati jew xierqa għar-rikostituzzjoni

Jone	Medda (mmol/L)
Ca ²⁺	1.0–3.5*
Mg ²⁺	0.0–2.5*

* Soluzzjonijiet li fihom kemm Ca²⁺ kif ukoll Mg²⁺ għandu jkollhom konċentrazzjoni totali (kombinata) ta' Ca²⁺ u Mg²⁺ fil-medda ta' 1.0 sa 3.5 mmol/L.

Apealea għandu jiġi rikostitwit billi tintuża wahda mit-tliet soluzzjonijiet xierqa għar-rikostituzzjoni u skont il-passi li ġejjin:

- a. Hu n-numru mixtieq ta' kunjetti mill-frigġ. It-trab għandu jkun isfar jagħti fl-aħdar għal isfar. F'każ ta' skulurament (oranjjo), armi l-kunjett. Sabiex jilhqgħu temperatura ambjentali, halli l-kunjetti jibqgħu protetti mid-dawl għal madwar 15 sa 20 minuta f'temperatura mhux 'il fuq minn 25 °C.
- b. Minhabba l-pressjoni negattiva fil-kunjett, il-pressjoni għandha tiġi ekwibrata permezz ta' labra qabel u waqt l-injezzjoni tas-soluzzjoni għar-rikostituzzjoni. Billi tuża siringa sterili, injetta 60 mL ta' soluzzjoni għar-rikostituzzjoni għal kull kunjett. Is-soluzzjoni għandha tiġi injettata fuq medda ta' madwar minuta lejn il-ġenb ta' ġewwa tal-kunjett u mhux direttament fuq it-trab peress li dan jirriżulta f'ragħwa.
- c. Waqt li żżommu wieqaf, ċaqlaq il-kunjett għal madwar 20 sekonda. Sabiex kemm jista' jkun tillimita il-formazzjoni tar-ragħwa, thawwadx il-kunjett.
- d. Ipproteġi mid-dawl u halli l-kunjett joqgħod għal tlieta sa hames minuti.
- e. Erga' ċaqlaq il-kunjett waqt li żżommu f'pożizzjoni wieqfa għal madwar 20 sekonda, imbagħad bil-galbu aqilbu ta' taħt fuq għal hames darbiet. Thawwadx.
- f. Komplu ċaqlaq il-kunjett sakemm it-trab jinhall kompletament. B'mod alternattiv, il-kunjett jista' jitqiegħed fuq shaker u jiddawwar sa 20 minuta, filwaqt li jiġi protett mid-dawl (mudell ta' thawwid orbitali; 200–250 rpm). Passi c sa f m'għandhom idumu aktar minn 30 minuta.
- g. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u safra taġti fl-aħdar mingħajr frak jew preċipitati li jidhru. Jekk jiġi osservati frak, preċipitati, skulurament (oranjjo) jew opalexxenza, is-soluzzjoni għandha tintrema.
- h. Injetta l-ammont meħtieġ ta' Apealea rikostitwit f'borża ta' ethylene-vinyl acetate (EVA) sterili vojta. Kun ċert li s-soluzzjoni tkun ċara u poġġi borża li tipproteġi mid-dawl fuq il-borża tal-infużjoni EVA.

Intweriet kompatibbiltà ma' settijiet tal-ġoti magħmula minn PVC mingħajr DEHP (jiġifieri polyvinyl chloride mingħajr il-plastifikant di-(2-ethylhexyl) phthalate). Madankollu, ma ntwerietx kompatibbiltà ma' settijiet tal-ġoti li fihom DEHP. Għandhom jintużaw settijiet tal-ġoti li fihom filtru tal-fluwidu ta' polyamide ta' 15 µm.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1292/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Novembru 2018
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli mill-hruġ tal-lott

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
L-Iżvezja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi ta' aġġornament dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fil-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċji u r-riskji jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Apealea 60 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
paclitaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wiehed ta' trab fih 60 mg paclitaxel.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni fih 1 mg ta' paclitaxel (micellari).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: *N*-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteic acid methyl ester sodium salt, *N*-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteic acid methyl ester sodium salt, sodium hydroxide. Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu għal gol-vini.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: immaniġġja b'attenzjoni.

Apealea m'għandux jintuza minflok formulazzjonijiet oħra ta' paclitaxel.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Wara r-rikostituzzjoni: uża immedjatament.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kunjett għal użu ta' darba

Armi skont kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1292/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

Prodott medidinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Apealea 60 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
paclitaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wiehed ta' trab fih 60 mg paclitaxel.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni fih 1 mg ta' paclitaxel (micellari).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: *N*-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteic acid methyl ester sodium salt, *N*-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteic acid methyl ester sodium salt, sodium hydroxide. Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu għal gol-vini.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

Apealea m'għandux jintuża minflok formulazzjonijet ohra ta' paclitaxel.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi friġġ.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Inceptua AB

Bromma, l-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1292/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Apealea 60 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni paclitaxel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Apealea u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Apealea
3. Kif jingħata Apealea
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Apealea
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Apealea u għal xiex jintuża

Apealea huwa medicina kontra l-kancer li fih is-sustanza attiva paclitaxel, li tappartjeni għal grupp ta' medicini msejha taxanes. Paclitaxel jaffettwa jew iwaqqaf it-tkabbir ta' ċelluli li jinqasmu malajr, bħal ċelluli tat-tumur.

Apealea jintuża biex **jitratta l-kancers** li ġejjin fl-adulti, flimkien ma' medicina oħra msejha carboplatin:

- kancer tal-ovarji epiteljali – kancer tal-ovarju, l-organu li jipproduci ċ-ċelluli tal-bajda tal-mara
- kancer peritoneali primarju – kancer taċ-ċelluli li jiksu l-ispazju bejn il-hajt taż-zaqq u l-organi interni
- kancer tat-tubi fallopijani (kif jingħaqdu l-ovarji mal-utru)

Dan jintuża meta terapija oħra ma jkunux hadmu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Apealea

Tihux Apealea jekk inti:

- allergiku għal paclitaxel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- qed tredde
- għandek għadd ta' ċelluli bojod tad-demmi msejha newtrofili taht $1.5 \times 10^9/L$ qabel il-bidu tat-terapija

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek, jekk ikollok xi dubju jekk kwalunkwe waħda minn ta' hawn fuq tapplikax għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek **qabel tinghata** Apealea jekk ghandek:

- funzjoni tal-fwied, tal-kliewi jew tal-qalb imnaqqsa
Apealea mhuwiex irrakommandat ghal pazjenti b'funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi mnaqqsa severament.
- precedentement kellek dardir, rimettar u dijarea waqt trattament ta' kanċer

Ikkuntattja lit-tabib immedjatament, jekk **waqt it-trattament** tiżviluppa:

- deni, uġiġh, sirdat, dgħjufija jew sinjali oħra ta' infezzjoni
- dardir, rimettar jew dijarea severi
- reazzjonijiet severi fis-sit tal-infuzjoni
- reazzjoni allergika
- tnefnim, tingiż, sensazzjoni ta' tingiż, sensittività għal mess jew dgħjufija fil-muskoli

Jaf tkun tehtiegħ mediċini addizzjonali jekk tiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sintomi. It-tabib tieghek jaf ikun jixtieq iwaqqaf għal xi żmien aktar it-trattament b'Apealea jew inaqqas id-doża.

Staqs li tabib jew lill-infermier tieghek dwar telf ta' xagħar u x'jista' jsir biex tevita.

Inti ser tiġi osservat mill-qrib waqt it-trattament:

- testijiet tad-demem regolari sabiex jiġi żgurat li huwa sigur għalik biex tkompli t-trattament
- sintomi ta' reazzjoni allergika waqt l-infuzjoni, bħal:
 - ħmura u nefha fis-sit tal-infuzjoni
 - pressjoni tad-demem baxxa
 - diffikultajiet biex tiehu n-nifs
 - nefha tal-wiċċ

Tfal u adolexxenti

Apealea mhuwiex irrakommandat għal tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena peress li ma giex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Apealea

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek qabel tinghata Apealea jekk qed tuża:

- ketoconazole, jew mediċini oħra biex jittrattaw infezzjonijiet fungali
- erythromycin, rifampicin: mediċini biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi
- fluoxetine: mediċina biex tittratta d-dipressjoni
- gemfibrozil: mediċina biex tbaxxi x-xaħam fid-demem
- clopidogrel: mediċina li tnaqqas il-probabbiltà li jkollok koagulazzjoni tad-demem
- cimetidine: mediċina biex tnaqqas l-aċidu fl-istonku
- efavirenz, nevirapine, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir: mediċini biex jittrattaw infezzjoni tal-HIV
- carbamazepine, phenytoin: mediċini biex jittrattaw epilessija u ċerti kondizzjonijiet ta' wġiġh
- cisplatin: mediċina biex tittratta l-kanċer

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tieghek qabel it-trattament jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tredda'.

L-użu ta' Apealea **mhuw rakkomandat waqt it-tqala**, peress li paclitaxel jista' jikkawża effetti serji fit-twelid. Pazjenti li jistghu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Apealea u għal sitt xhur wara.

Waqqaf it-treddigh waqt li qed tiġi ttrattata, peress li paclitaxel jgħaddi fil-ħalib tas-sider tal-bniedem u jista' jagħmel hsara lit-tifel/tifla.

Sewqan u thaddim ta' magni

Apealea jista' jikkawża effetti sekondarji bħal għeja jew sturdament li jistgħu jnaqqsu l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Issuqx jew thaddimx magni jekk għandek dawn is-sintomi.

Apealea fih is-sodium

Wara r-rikostituzzjoni, din il-medicina fiha sa madwar 1.6 g sodium (komponent ta' melh tat-tisjir) f'kull doża. Dan huwa ekwivalenti għal 80% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif jingħata Apealea

Apealea jingħatalek minn tabib jew infermier permezz ta' dripp bil-mod (infużjoni) go vina. Dan ser jieħu madwar siegħa. Id-doża tiġi bbażata fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek (li tinħadem mit-tul u mill-piż tiegħek) u r-riżultat tat-testijiet tad-demem. Id-doża tas-soltu hija 250 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem li tingħata kull tliet ġimgħat sa massimu ta' sitt kuri.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tinnota xi waħda minn dawn li ġejjin:

- **Komuni hafna** (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10):
 - disturb tan-nervituri fid-dirgħajn u fir-riglejn, li jikkawża tingiż, tnevmim jew uġiġħ bil-hruq, li jista' jipersisti għal aktar minn 6 xhur minn meta jitwaqqaf paclitaxel
- **Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):
 - deni
 - dgħjufija, bughawwiġ jew spażmi fil-muskoli
 - reazzjonijiet allergiċi, bħal diffikultajiet biex tieħu n-nifs, sturdament, nefħa tal-wieċ, ħakk, thoss is-shana, sirdat, b'mod partikolari waqt l-infużjoni tiegħek. B'mod mhux komuni dawn jistgħu jwasslu għal xokk allergiku sever.

Effetti sekondarji oħra u l-frekwenzi tagħhom jinkludu:

Komuni hafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demem imsejha newtrofili
- nuqqas ta' aptit
- dijarea, dardir, rimettar
- telf ta' xagħar
- uġiġħ jew skumdità fil-ġogi jew fil-muskoli
- dgħjufija, għeja
- reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni bħal uġiġħ, infjammazzjoni, skulurament, ħmura, nefħa, tingiż, raxx, fsada

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demem imsejha lewkoċiti u granuloċiti
- livell baxx ta' pjastrini tad-demem jew ċelluli ħomor tad-demem

- nuqqas ta' sens tal-mess jew sensazzjoni
- sensazzjoni anormali bhal tingiż, ħruq, tingiż jew tnefnim tal-ġilda jew fil-ħalq
- sturdament jew thossok qed iddur
- disturbi fit-togħma
- uġiġħ ta' ras
- taħbit tal-qalb mghaġġel
- uġiġħ jew skumdità fis-sider
- pressjoni tad-demmm baxxa, fwawar, infjammazzjoni fil-vini, uġiġħ fil-vini, żieda fil-fluss tad-demmm lejn xi partijiet tal-ġisem
- diffikultajiet biex tiehu n-nifs, kongestjoni nażali
- uġiġħ addominali, stitikezza, gass
- ħalq xott, infjammazzjoni tal-kisja ta' ġewwa tal-ħalq
- ħmura tal-ġilda, raxx, ħakk, ħorriqija
- uġiġħ pereżempju fid-dirġajjn, fir-riglejn, fis-sider jew fis-sit tat-tumur
- uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-ghadam
- nefha tal-ghiekiesi, tas-saqajn, tal-wiċċ jew tas-swaba'

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- avvelenament tad-demmm
- materja fit-tessut tal-ġisem
- infjammazzjoni fil-pulmun, influwenza, infjammazzjoni fit-tunsilli
- herpes simplex (infezzjoni virali), infezzjonijiet virali fil-passaġġi tal-arja
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina
- infezzjonijiet tal-ġilda, inkluż infezzjonijiet fis-sit tal-infużjoni
- mekkaniżmu tal-koagulazzjoni tad-demmm b'disturb fil-ġisem
- nuqqas ta' ċelluli bojod u ħomor tad-demmm, u pjastrini tad-demmm
- livelli baxxi ta' potassium, magnesium jew sodium
- telf eċċessiv ta' ilma (deidrazzjoni)
- reazzjonijiet allergiċi għal mediċini oħra, bhal penicillina
- dipressjoni, nuqqas ta' rqad, ansjetà
- aċċessjoni epilettika li ddum iktar minn ħames minuta jew aktar minn aċċessjoni waħda f'ħames minuti
- koma, thossok ħafna bi nġhas, tongħos u/jew ma tirrispondix ħafna
- ton tal-muskolu baxx, paralizi tal-wiċċ
- tossiċità għas-sistema nervuża
- disturb konjittiv (diffikultà biex taħseb jew tipproċessa l-ħsibijiet, diffikultà biex tiftakar)
- ħsara fil-moħħ, akkumulazzjoni anormali ta' fluwidu fil-moħħ
- puplesija
- vista mċajpra, skumdità jew irritazzjoni fl-ghajjn, ghajnejn idemmghu
- truxija, disturb fil-parti ta' ġewwa tal-widna, ċempil fil-widnejn
- disturbi tal-vażi, bhal:
 - formazzjoni ta' emboli tad-demmm
 - infjammazzjoni tal-vessikoli tad-demmm
 - akkumulazzjoni ta' ilma fit-tessut minhabba vessikoli tal-limf mblukkat
 - fwawar ta' shana
 - fsada
- attakk tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb
- xufftejn jew ġilda jagħtu fil-blu
- disturb tar-ritmu tal-qalb li jikkawża attività rapida irregolari fil-kompartimenti ta' fuq tal-qalb
- thoss it-taħbit tal-qalb tiegħek (palpitazzjonijiet), taħbit tal-qalb bil-mod
- insuffiċjenza taċ-ċirkolazzjoni tad-demmm
- pressjoni tad-demmm għolja, tibdil fil-pressjoni tad-demmm, tkun pallida
- insuffiċjenza tal-pulmun, djuqija tal-passaġġi tal-arja
- nuqqas sever ta' ossiġenu, li jirriżulta minn teħid tan-nifs anormali

- diffikultà biex tipproduci hsejjes tal-lehen
- tinfaraġ, infjammazzjoni allergika fl-immieher, iqattar imniehrek
- sogħla
- uġiġ jew skumdità fil-ħalq u fil-grizmejn, disurb tal-grizmejn, ħanek bi fsada
- infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku, skumdità jew nefha addominali, uġiġ addominali fin-naha t'isfel
- indigestjoni, disturb tal-funzjoni tal-imsaren, ippurgar iebes ħafna, ippurgar bid-demm
- infjammazzjoni jew disturb tal-fwied, żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demm tiegħek
- nefha severa u b'uġiġ tas-saffi tal-ġilda fil-fond, prinċipalment fil-wieċ
- skulurament tal-ġilda, disturb tal-pigmentazzjoni
- infjammazzjoni tal-ġilda b'infafet
- żieda fl-gharaq, gharaq kiesaħ
- ġilda xotta, disturb tad-difer
- fsada f'gog
- sensazzjoni ta' toqol fir-riglejn
- insuffiċjenza ta' bosta organi li tista' twassal għal mewt
- nefha tat-tessut ikkawżata minn eċċess ta' fluwidu
- ftuq
- thoss is-shana
- temperatura tal-ġisem baxxa
- fsada vaginali
- livelli għoljin b'mod anormali ta' komposti li fihom nitroġenu fid-demm

Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- ħmura u nefha tal-wieċ ta' idejk jew tal-qieġ ta' saqajk li jistghu jwasslu sabiex il-ġilda tiegħek titqaxxar

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Apealea

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjett mhux miftuh: Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Ladarba jinfetħ, Apealea huwa rrakkomandat li jintuża immedjatament.

Kull fdal tal-medicina li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu r-rekwiziti lokali. Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Apealea

- Is-sustanza attiva hi paclitaxel. Kunjett wiehed fih 60 mg ta' paclitaxel. Wara l-preparazzjoni, kull millilitru ta' soluzzjoni fih 1 mg ta' paclitaxel (micellari).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - *N*-(all-trans-retinoyl)-L-cysteic acid methyl ester sodium salt
 - *N*-(13-cis-retinoyl)-L-cysteic acid methyl ester sodium salt
 - sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)Ara sezzjoni 2 "Apealea fih is-sodium".

Kif jidher Apealea u l-kontenut tal-pakkett

Apealea jiġi fornuta bħala trab isfar jagħti fl-aħdar għal isfar f'kunjett tal-ħġieġ b' tapp tal-gomma u b'siġill tal-aluminju.

Kull kartuna fiha kunjett tal-ħġieġ 1 bi trab ekwivalenti għal 60 mg ta' paclitaxel.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
L-Iżvezja

Għal kwalunkwe informazzjoni dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Prekawzjonijiet għall-ghoti

Paclitaxel huwa prodott medikinali antineoplastiku u bħal kull kompost potenzjalment tossiku iehor, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta jiġi mmaniġġjat Apealea. Huwa rakkomandat l-użu ta' ingwanti, goggles u libies protettivi. Jekk is-soluzzjoni tiġi f'kuntatt mal-ġilda, il-ġilda għandha tinhasel immedjament u sew bis-sapun u bl-ilma. Jekk tiġi f'kuntatt ma' membrani mukużi, il-membrani għandhom jiġu fflaxxjati sew bl-ilma. Apealea għandu jiġi ppreparat u jingħata biss minn personal imharreġ b'mod xieraq fl-immaniġġjar ta' sustanzi ċitotossici. Membri tal-personal li jkunu tqal u qed iredgħu m'għandhomx jimmaniġġjaw Apealea. Il-prodott rikostitwit m'għandhux jiġi dilwit.

Rikostituzzjoni tal-prodott medikinali

Apealea jiġi fornuta bħala trab sterili għar-rikostituzzjoni qabel l-użu. Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni fiha 1 mg/mL ta' paclitaxel formulat bħala nanopartikuli micellari. Is-soluzzjoni għall-infużjoni rikostitwita hija soluzzjoni ċara, safra taġhti fl-aħdar.

Ipoteġi minn dawl dirett u/jew qawwi matul il-proċess kollu tal-preparazzjoni. Il-prodott (rikostitwit) jista' jiflaħ biss immaniġġjar għal perjodu qasir meta jkun hemm nuqqas ta' protezzjoni mid-dawl.

Irrikostitwixxi Apealea biss billi tuża waħda mis-soluzzjonijiet għar-rikostituzzjoni disponibbli kummerċjalment:

- soluzzjoni xierqa għall-infużjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride;
- soluzzjoni lattata ta' Ringer xierqa għall-infużjoni;
- soluzzjoni aċetata ta' Ringer xierqa għall-infużjoni.

Il-pH tas-soluzzjoni lattata jew aċetata ta' Ringer trid tkun fil-medda ta' 5.0 sa 7.5, u konċentrazzjonijiet ta' jone aċċetabbli ta' calcium u magnesium huma elenkati hawn taħt (Tabella 1).

Tabella 1. Konċentrazzjonijiet ta' jone aċċetabbli għal calcium u magnesium f'soluzzjonijiet ta' Ringer lattati jew xierqa għar-rikostituzzjoni

Jone	Medda (mmol/L)
Ca ²⁺	1.0–3.5*
Mg ²⁺	0.0–2.5*

* Soluzzjonijiet li fihom kemm Ca²⁺ kif ukoll Mg²⁺ għandu jkollhom konċentrazzjoni totali (kombinata) ta' Ca²⁺ u Mg²⁺ fil-medda ta' 1.0 sa 3.5 mmol/L.

Apealea għandu jiġi rikostitwit billi tintuża waħda mit-tliet soluzzjonijiet xierqa għar-rikostituzzjoni u skont il-passi li ġejjin:

1. Hu n-numru mixtieq ta' kunjetti mill-frigġ. It-trab għandu jkun isfar jagħti fl-aħdar għal isfar. F'każ ta' skulurament (oraġġjo), armi l-kunjett. Sabiex jiġi temperatura ambjentali, halli l-kunjetti jibqgħu protetti mid-dawl għal madwar 15 sa 20 minuta f'temperatura mhux 'il fuq minn 25 °C.
2. Minhabba l-pressjoni negattiva fil-kunjett, il-pressjoni għandha tiġi ekwilibrata permezz ta' labra qabel u waqt l-injezzjoni tas-soluzzjoni għar-rikostituzzjoni. Billi tuża siringa sterili, injetta 60 mL ta' soluzzjoni għar-rikostituzzjoni għal kull kunjett. Is-soluzzjoni għandha tiġi injettata għal madwar minuta lejn il-ġenb ta' ġewwa tal-kunjett u mhux direttament fuq it-trab peress li dan jirriżulta f'ragħwa.
3. Waqt li żżommu wieqaf, ċaqlaq il-kunjett għal madwar 20 sekonda. Sabiex kemm jista' jkun tillimita il-formazzjoni tar-ragħwa, thawwadx il-kunjett.
4. Ipproteġi mid-dawl u halli l-kunjett joqgħod għal tlieta sa hames minuti.
5. Erga' ċaqlaq il-kunjett waqt li żżommu f'pożizzjoni wieqfa għal madwar 20 sekonda, imbagħad bil-galbu aqilbu ta' taħt fuq għal hames darbiet. Thawwadx.
6. Kompli ċaqlaq il-kunjett sakemm it-trab jinhall kompletament. B'mod alternattiv, il-kunjett jista' jitqiegħed fuq shaker u jiddawwar sa 20 minuta, filwaqt li jiġi protett mid-dawl (mudell ta' thawwid orbitali; 200–250 rpm). Passi 3 sa 6 m'għandhom idumu aktar minn 30 minuta.
7. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u safra tagħti fl-aħdar mingħajr frak jew preċipitati li jidhru. Jekk jiġi osservati frak, preċipitati, skulurament (oraġġjo) jew opalexxenza, is-soluzzjoni għandha tintrema.
8. Injetta l-ammont meħtieġ ta' Apealea rikostitwit f'borża ta' ethylene-vinyl acetate (EVA) sterili vojta. Kun ċert li s-soluzzjoni tkun ċara u poġġi borża li tipproteġi mid-dawl fuq il-borża tal-infużjoni EVA.

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara r-rikostituzzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C f'soluzzjoni lattata u aċetata ta' Ringer u għal 4 sigħat f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C f'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride meta jiġi protett mid-dawl. Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement, sakemm il-metodu ta' ftuħ u ta' rikostituzzjoni ma jipperkludix ir-riskji ta' kontaminazzjoni mikrobijologika. Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet huma r-responsabbiltà tal-utent.

Għoti ġol-vini

Intweriet kompatibbiltà ma' settijiet tal-ġoti magħmula minn PVC mingħajr DEHP (jiġifieri polyvinyl chloride mingħajr il-plastifikant di-(2-ethylhexyl) phthalate). Madankollu, ma ntwerietx kompatibbiltà ma' settijiet tal-ġoti li fihom DEHP. Għandhom jintużaw settijiet tal-ġoti li fihom

filtru tal-fluwidu ta' polyamide ta' 15 μm . Huwa importanti li tiffilaxxja s-sett tal-infużjoni u l-kateter/kannula qabel u wara l-ġhoti billi tuża s-soluzzjoni għar-rikostituzzjoni sabiex tevita għoti aċċidentali fit-tessut ta' madwar u sabiex tiżgura l-ġhoti tad-doża sħiħa.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat