

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Apealea 60 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén flacon bevat 60 mg paclitaxel.

Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 1 mg paclitaxel (micellair).

Hulpstoffen met bekend effect

Eén flacon bevat 3,77 mg (0,164 mmol) natrium. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing maximaal ongeveer 3,60 mg (0,157 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Groengeel tot geel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Apealea in combinatie met carboplatine is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een eerste recidief van platinagevoelige epitheliale eierstokkanker, primaire buikvlieskanker en eileiderkanker (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Apealea mag alleen onder toezicht van een gekwalificeerde oncoloog worden toegediend op afdelingen die zijn gespecialiseerd in de toediening van cytotoxische middelen. Het middel mag niet worden uitgewisseld met andere paclitaxelformuleringen.

Dosering

De aanbevolen dosis Apealea is 250 mg/m² lichaamsoppervlak toegediend via intraveneuze infusie gedurende 1 uur, gevolgd door carboplatine om de drie weken gedurende zes cycli. De aanbevolen dosis carboplatine is AUC = 5–6 mg/ml×min.

Dosisaanpassingen en -opschortingen tijdens behandeling

Bij patiënten met neutropenie (neutrofielentelling $<1,5 \times 10^9/l$), febriele neutropenie of trombocytopenie (bloedplaatjestelling $<100 \times 10^9/l$) tijdens behandeling dient de eerstvolgende behandelingscyclus te worden uitgesteld totdat de neutrofielentelling is hersteld tot $\geq 1,5 \times 10^9/l$ en de bloedplaatjestelling is hersteld tot $\geq 100 \times 10^9/l$. Bij Apealea dienen dosisverlagingen van initieel 50 mg/m² en additioneel 25 mg/m² te worden overwogen voor verdere kuren (zie tabel 1).

In het geval van febriele neutropenie of een lage bloedplaatjestelling ($<75 \times 10^9/l$) dient de dosis carboplatine in de behandelingscycli na herstel met 1 AUC-eenheid te worden verlaagd. Voor correct gebruik van carboplatine wordt de voorschrijver geadviseerd om ook de voorschrijfinformatie voor carboplatine te raadplegen.

Er dienen dosisverlagingen en/of -opschortingen te worden overwogen bij eventuele klinisch significante bijwerkingen zoals weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Behandelingssuïtstel en dosisverlaging vanwege bijwerkingen

Observatie ^a	Uitstel van volgende cyclus Apealea/carboplatine	Apealedosis voor daaropvolgende kuren (mg/m ²) ^b
Hematologische toxiciteit^b		
Neutrofielentelling $<1,5 \times 10^9/l$ of bloedplaatjestelling $<100 \times 10^9/l$ of febriele neutropenie	Behandeling staken tot herstel	Standaarddosis: 250 <u>Mogelijke dosisverlagingen:</u> Eerste dosisverlaging: 200 Tweede dosisverlaging: 175
Zenuwstelselaandoeningen		
perifere sensorische neuropathie van graad ≥ 2 of motorische neuropathie van graad ≥ 2	Behandeling staken tot herstel tot $<$ graad 2	<u>Dosisverlaging:</u> Eerste dosisverlaging: 200 <u>Mogelijke dosisverlaging:</u> Tweede dosisverlaging: 175
Alle andere bijwerkingen		
Elke graad 4-toxiciteit	Behandeling stopzetten	
Elke graad 3-toxiciteit, met uitzondering van misselijkheid, braken en diarree	Behandeling staken totdat symptomen zijn verminderd tot graad ≤ 1	<u>Mogelijke dosisverlagingen:</u> Eerste dosisverlaging: 200 Tweede dosisverlaging: 175

^a De graad van de bijwerking wordt bepaald volgens *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

^b De dosis carboplatine dient voor behandelingscycli met 1 AUC-eenheid te worden verlaagd na het optreden van febriele neutropenie of lage bloedplaatjestelling ($<75 \times 10^9/l$).

Bijzondere populaties

Leverinsufficiëntie

Patiënten met lichte leverinsufficiëntie (totaalbilirubine >1 tot $\leq 1,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) en aspartaataminotransferase (ASAT) $\leq 10 \times$ ULN) kunnen worden behandeld met dezelfde dosis als patiënten met een normale leverfunctie.

Voor patiënten met matige tot ernstige insufficiëntie (totaal bilirubine $>1,5$ tot $\leq 5 \times$ ULN en ASAT $<10 \times$ ULN) wordt een dosisverlaging van 20% aangeraden. De verlaagde dosis kan worden verhoogd naar de dosis voor patiënten met een normale leverfunctie als de patiënt de behandeling gedurende ten minste twee cycli verdraagt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Voor patiënten met totaalbilirubine $>5 \times$ ULN of ASAT $>10 \times$ ULN zijn er onvoldoende gegevens. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Patiënten met licht of matig verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFS) respectievelijk 89–60 ml/min of 59–30 ml/min) kunnen met Apealea worden behandeld zonder dosisaanpassing. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFS <30 ml/min) mogen niet worden behandeld met paclitaxel (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Naast die voor alle patiënten, worden geen verdere dosisverlagingen aanbevolen voor patiënten van 65 jaar en ouder.

Van de 391 patiënten met eierstokkanker in de gerandomiseerde studie die Apealea in combinatie met carboplatine kregen, was 13% tussen de 65 en 74 jaar oud. Bij dit beperkte aantal patiënten werden anorexie, vermoeidheid, myalgie, artralgie, perifere sensorische neuropathie en diarree vaker waargenomen dan bij patiënten jonger dan 65 jaar. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over gebruik bij patiënten ≥ 75 jaar (2% van de patiënten in de studie).

Niet-Kaukasische patiënten

Er zijn beperkte gegevens over Apealea bij niet-Kaukasische patiënten en de huidige gegevens zijn ontoereikend om aanvullende dosisaanpassingen aan te bevelen (zie rubriek 4.4). Als neuropathie wordt waargenomen moeten de dosisverlagingaanbevelingen in tabel 1 worden gevolgd.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Apealea bij pediatrische patiënten voor de indicaties epitheliale eierstokkanker, primaire buikvlieskanker en eileiderkanker. De veiligheid en werkzaamheid van Apealea bij kinderen en adolescenten van 0–17 jaar oud is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Apealea is bedoeld voor intraveneus gebruik.

Na reconstitutie van het poeder wordt een heldere, groengele oplossing voor infusie verkregen. De oplossing wordt toegediend via intraveneuze infusie gedurende ongeveer één uur (120–140 druppels/min). Er dienen toedieningssets met een polyamide vloeistoffilter van 15 μm te worden gebruikt. Het is belangrijk om de infusieset en de katheter/canule vóór en na de toediening met behulp van de oplossing voor reconstitutie te spoelen om onbedoelde toediening in het omliggende weefsel te vermijden en om toediening van de volledige dosis te garanderen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Ernstige overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Neutrofielentelling bij baseline $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hematologie

Paclitaxel veroorzaakt myelosuppressie (voornamelijk neutropenie). Neutropenie is een dosisafhankelijke en dosisbeperkende bijwerking. Daarom dienen frequent volledige bloedceltellingen te worden uitgevoerd tijdens behandeling met Apealea. In de centrale studie kreeg ongeveer een derde van de patiënten granulocytenkoloniestimulerende factor (G-CSF) om neutropenie te behandelen en klinici dienen te overwegen of individuele gevallen baat kunnen hebben bij G-CSF. De cycli mogen pas worden voortgezet als bij de patiënt de neutrofielen zijn hersteld tot $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ en bloedplaatjes zijn hersteld tot $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. Patiënten met een lage neutrofielentelling dienen op de hoogte te worden gebracht van het verhoogde risico op infecties. Het risico op myelosuppressie is door het gebruik in combinatie met carboplatine verhoogd. In het geval van myelosuppressie dienen de aanbevelingen voor dosisaanpassing voor Apealea en voor carboplatine te worden opgevolgd (zie rubriek 4.2).

Neuropathie

Perifere sensorische neuropathie en perifere neuropathie zijn zeer vaak voorkomende bijwerkingen. Bij sensorische of motorische neuropathie van CTCAE-graad ≥ 2 dient de behandeling te worden gestaakt tot herstel tot <graad 2, gevolgd door een dosisverlaging voor alle volgende kuren (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Patiënten met leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht met Apealea, maar lopen mogelijk een verhoogd risico op toxiciteit, met name als gevolg van myelosuppressie. Toediening bij patiënten met leverinsufficiëntie (gedefinieerd als totaalbilirubine >1 tot $\leq 5 \times \text{ULN}$ en ASAT $\leq 10 \times \text{ULN}$, zie rubriek 4.2) dient daarom met voorzichtigheid plaats te vinden en deze patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op toegenomen leverinsufficiëntie en myelosuppressie. Patiënten met totaalbilirubine $>5 \times \text{ULN}$ of ASAT $>10 \times \text{ULN}$ mogen niet worden behandeld met paclitaxel.

Gastro-intestinale symptomen

Gastro-intestinale bijwerkingen komen zeer vaak voor. Als patiënten na de toediening van Apealea last krijgen van misselijkheid, braken en diarree kunnen ze worden behandeld met antiBRAAK- en/of antidiarreemiddelen. Er kan premedicatie worden overwogen bij patiënten die eerder gastro-intestinale symptomen hebben ondervonden tijdens behandeling met cytotoxische geneesmiddelen.

Infusiegerelateerde reacties

Lokale reacties op de infusieplaats komen zeer vaak voor tijdens Apealea-infusies. De waargenomen reacties op de infusieplaats omvatten pijn, flebitis, verkleuring, roodheid, oedeem en huiduitslag. Deze reacties doen zich vaker voor bij de eerste infusie en kunnen worden verminderd door de infusiesnelheid te verlagen. Bij patiënten die ernstige pijn of andere reacties op de infusie van Apealea ondervinden wordt aangeraden plaatsing van een centrale intraveneuze katheter te overwegen. Voorzichtigheid is geboden om onbedoelde toediening tijdens intraveneuze toediening in het omliggende weefsel te vermijden. Bij tekenen van extravasale injectie dient onmiddellijk actie te worden ondernomen: beëindig de infusie, aspireer vloeistof uit de katheter/canule voordat de naald wordt teruggetrokken, infundeer het betreffende gebied met steriele zoutoplossing of Ringer-lactaatoplossing of Ringer-acetaatoplossing en controleer het gebied nauwlettend. Om onbedoelde toediening in het omliggende weefsel te vermijden en om intraveneuze toediening van de volledige dosis te garanderen, moeten de infusieset en de katheter/canule zowel vóór als na de toediening worden gespoeld.

Overgevoeligheid

De meeste overgevoeligheidsreacties in verband met Apealea zijn licht tot matig van aard en treden voornamelijk op als huid- en onderhuidaandoeningen, algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen, maar er zijn ook ernstige overgevoeligheidsreacties en anafylactische shock gemeld. Lichte symptomen zoals blozen of huidreacties vergen geen onderbreking van de therapie. Matige gevallen vereisen mogelijk premedicatie met corticosteroïden, antihistaminica en/of H_2 -antagonisten voor de volgende behandelingscycli. Ernstige reacties, zoals hypotensie waarvoor behandeling noodzakelijk is, dyspneu die bronchodilatoria vereist, angio-oedeem of gegeneraliseerde urticaria vereisen onmiddellijke stopzetting van paclitaxel en initiatie van symptomatische behandeling. Patiënten die ernstige reacties ondervinden, mogen niet opnieuw aan paclitaxel worden blootgesteld. Patiënten dienen tijdens behandeling nauwlettend te worden geobserveerd, met name de patiënten die eerder bij gebruik van een taxaanformulering last hebben gehad van overgevoeligheidsreacties.

De daadwerkelijke incidentie, ernst en tijd tot aanvang van overgevoeligheidsreacties als gevolg van Apealea konden tijdens de klinische ontwikkeling niet worden vastgesteld vanwege de combinatiebehandeling met carboplatine. Er kan niet worden uitgesloten dat er tijdens of na infusie van carboplatine vertraagde reacties in verband met paclitaxel optreden.

Haaruitval

Haaruitval is een zeer vaak voorkomende bijwerking en treedt in een vroeg stadium van de behandeling op. Haaruitval kan een aanzienlijke impact op het zelfbeeld en de levenskwaliteit van de patiënt hebben en patiënten moeten worden ingelicht over de kans op deze bijwerking en over de maatregelen die kunnen worden genomen om deze te beperken, bijvoorbeeld door gebruik te maken van 'cold caps' (voor hoofdhuidkoeling). In studies met Apealea meldde 45% van de patiënten haaruitval tijdens therapie.

Cardiotoxiciteit

Er is hartfalen waargenomen bij sommige patiënten die Apealea kregen. In sommige van de gevallen waren de patiënten eerder blootgesteld aan cardiotoxische geneesmiddelen zoals doxorubicine of hadden een onderliggende cardiale voorgeschiedenis. Artsen moeten deze patiënten nauwgezet controleren op het optreden van cardiale voorvallen.

Patiënten van 65 jaar en ouder

Er was geen duidelijk verschil in algemene verdraagbaarheid tussen de leeftijdsgroep van 65–74 jaar en jongere patiënten. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over gebruik bij patiënten van ≥ 75 jaar. Om deze reden, en vanwege de kans op kwetsbaarheid en comorbiditeit, dienen oudere patiënten nauwlettend te worden gemonitord.

Ras

Er zijn slechts beperkte gegevens over het gebruik van Apealea bij niet-Kaukasische patiënten. Studies bij borstkankerpatiënten die met paclitaxel bevattende middelen werden behandeld, wijzen echter op een mogelijk verhoogd risico op neuropathie bij niet-Kaukasische patiënten (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Na reconstitutie bevat dit geneesmiddel maximaal ongeveer 1,6 g natrium per dosis (0,9 g/m² lichaamsoppervlak; 3,6 mg per ml), overeenkomend met 80% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen studies uitgevoerd om interacties tussen Apealea en andere geneesmiddelen te evalueren.

Het metabolisme van paclitaxel wordt (deels) gekatalyseerd door de cytochroom-P450-iso-enzymen CYP2C8 en CYP3A4 (zie rubriek 5.2). Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer paclitaxel tegelijk wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C8 of CYP3A4 remmen (bijv. ketoconazol en andere antischimmelmiddelen op basis van imidazol, erytromycine, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir en nelfinavir), omdat de toxiciteit van paclitaxel mogelijk verhoogd is door een hogere blootstelling aan paclitaxel. Het tegelijk toedienen van paclitaxel met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C8 of CYP3A4 induceren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, efavirenz, nevirapine) wordt niet aangeraden, omdat de werkzaamheid verminderd kan zijn vanwege een lagere blootstelling aan paclitaxel.

Apealea bevat een mengsel van twee retinoïnezuur-derivaten als hulpstoffen. *In-vitro*-studies met menselijke microsomen hebben laten zien dat deze derivaten een remmend effect hebben op CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en in mindere mate op CYP2D6. Vanwege het ontbreken van *in-vivo*-studies naar

remming van CYP2B6 en CYP2C9 dient gelijktijdig gebruik van Apealea en stoffen die voornamelijk door deze CYP-enzymen worden gemetaboliseerd met voorzichtigheid plaats te vinden.

Apealea is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met carboplatine (zie rubriek 4.1). Apealea dient eerst te worden toegediend, daarna carboplatine. Op basis van de literatuurgegevens wordt geen klinisch relevante farmacokinetische interactie tussen paclitaxel en carboplatine verwacht.

Er is klinisch relevante farmacokinetische interactie waargenomen tussen paclitaxel en cisplatine. Wanneer paclitaxel vóór cisplatine wordt toegediend, komt het veiligheidsprofiel van paclitaxel op oplosmiddelbasis overeen met wat bij gebruik als monotherapie is gemeld. Toen paclitaxel op oplosmiddelbasis na cisplatine werd toegediend, was bij patiënten sprake van een sterkere myelosuppressie en een afname in paclitaxel-klaring van ongeveer 20%. Een vergelijkbaar effect is te verwachten voor Apealea (paclitaxel micellair). Patiënten die met paclitaxel en cisplatine worden behandeld hebben mogelijk een verhoogd risico op nierfalen ten opzichte van patiënten die alleen met cisplatine worden behandeld bij gynaecologische kankervormen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende zes maanden daarna.

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van paclitaxel bij zwangere vrouwen. Er wordt vermoed dat paclitaxel ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaakt bij toediening tijdens de zwangerschap. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Paclitaxel mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Paclitaxel wordt in de moedermelk uitgescheiden. Vanwege potentiële ernstige bijwerkingen bij zuigelingen is Apealea gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding. Borstvoeding moet tijdens de gehele behandeling worden stopgezet.

Vruchtbaarheid

Uit onderzoek bij dieren die werden behandeld met paclitaxel is verminderde vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Apealea heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Apealea kan bijwerkingen zoals vermoeidheid (zeer vaak) en duizeligheid (vaak) veroorzaken die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden. Patiënten moet worden geadviseerd geen voertuig te besturen of machines te bedienen als ze zich vermoeid of duizelig voelen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende klinisch significante bijwerkingen die zijn geassocieerd met het gebruik van Apealea, zijn neutropenie, maag-darmstelselaandoeningen, perifere neuropathie, artralgie/myalgie en reacties op de infusieplaats. Ongeveer 86% van de patiënten ondervond bijwerkingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van de in tabel 2 vermelde bijwerkingen is als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

In tabel 2 zijn bijwerkingen gepaard met de toediening van Apealea in combinatie met carboplatine vermeld die zijn waargenomen in een klinische studie (N = 391) en bijwerkingen uit postmarketingervaring. Die laatste kunnen worden toegeschreven aan paclitaxel, ongeacht het behandelingsregime.

Tabel 2. Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Soms:</i>	sepsis, abces, pneumonie, griep, virale luchtweginfectie, herpes simplex, cellulitis op de infusieplaats, tonsillitis, urineweginfectie, huidinfectie, cystitis
Benigne, maligne en niet-gespecificeerde neoplasmata (incl. cysten en poliepen)	<i>Soms:</i>	metastatische pijn
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> <i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	neutropenie ^a febriele neutropenie ^a , leukopenie ^a , trombocytopenie ^a , granulocytopenie, anemie ^a diffuse intravasculaire stolling ^a , pancytopenie, hematotoxiciteit, coagulopathie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	Overgevoeligheid anafylactische shock, overgevoeligheid voor geneesmiddel
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Zeer vaak:</i> <i>Soms:</i>	anorexie hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, dehydratie, verminderde eetlust
Psychische stoornissen	<i>Soms:</i>	depressie, insomnie, angstgevoelens
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> <i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	perifere sensorische neuropathie ^{a,b} , perifere neuropathie ^{a,b} hypo-esthesie, duizeligheid, paresthesie, perifere motorische neuropathie, dysgeusie, hoofdpijn status epilepticus, coma, cerebrovasculair accident, perifere sensorimotorische neuropathie, lethargie, hypotonie, neurotoxiciteit, polyneuropathie, polyneuropathie bij kwaadaardige ziekte, branderig gevoel, slaperigheid, cognitieve stoornis, gezichtsverlamming, encefalopathie, hydrocefalus
Oogaandoeningen	<i>Soms:</i>	wazig zien, oogirritatie, ongemak aan het oog, verhoogde traanproductie

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>Soms:</i>	vertigo, doofheid, binnenooraandoening, tinnitus
Hartaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	angina pectoris, tachycardie hartstilstand, chronisch hartfalen, cyanose, atriumfibrillatie, sinustachycardie, hartkloppingen, sinusbradycardie
Bloedvataandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	hypotensie, blozen, flebitis, aderpijn, hyperemie circulatoire collaps, veneuze trombose, vasculitis, trombose, hypertensie, diepe veneuze trombose, lymfoedeem, oppervlakkige flebitis, tromboflebitis, bloeddrukschommeling, hemorragie, angiopathie, opvliegers, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	dyspneu, neusverstopping ademhalingsfalen, epistaxis, hoesten, rinorroe, orofaryngeale pijn, farynxaandoening, asfyxie, bronchospasme, dysfonie, allergische rinitis, allergisch hoesten, orofaryngeaal ongemak
Maag-darmstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> <i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	diarree ^a , misselijkheid ^a , braken ^a buikpijn, constipatie, pijn in de bovenbuik, flatulentie, droge mond, stomatitis opgezette buik, gastritis, buikklachten, pijn in de onderbuik, dyspepsie, fecaloom, darmfunctiestoornis, bloedend tandvles, hematochezie, orale paresthesie
Lever- en galaandoeningen	<i>Soms:</i>	hepatitis, leverstoornis
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> <i>Vaak:</i> <i>Soms:</i> <i>Niet bekend:</i>	alopecia ^a erytheem, huiduitslag, pruritus, urticaria angio-oedeem, gegeneraliseerde huiduitslag, huidverkleuring, hyperhidrose, papuleuze huiduitslag, dermatitis bullosa, gezwollen gezicht, pigmentatiestoornis, droge huid, koud zweet, livedo reticularis, nagelaandoening, allergische pruritus, huidaandoening Hand-voetsyndroom ^c
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> <i>Vaak:</i> <i>Soms:</i>	artralgie ^a , myalgie ^a rugpijn, botpijn, pijn aan botten en spieren, spierzwakte, pijn in extremiteit hemartrose, ongemak in botten en spieren, een zwaar gevoel
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms:</i>	azotemie
Aandoeningen van de geslachtsorganen en borst	<i>Soms:</i>	vaginale hemorragie, bekkenpijn, borstpijn

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak:</i>	asthenie ^a , vermoeidheid ^a , reactie op de infusieplaats ^{a,d}
	<i>Vaak:</i>	perifeer oedeem, pijn, koorts, ongemak in de borstkas, hyperthermie, gezichtsoedeem
	<i>Soms:</i>	overlijden, multiorgaanfalen, oedeem, pijn op de toedieningsplaats, hemorragie op de katheterplaats, oedeem op de katheterplaats, lokale zwelling, gegeneraliseerd oedeem, hernia, pijn in de borstkas, griepachtig ziektebeeld, gelokaliseerd oedeem, hypothermie, koude rillingen, warm gevoel
Onderzoeken	<i>Soms:</i>	verhoogde concentratie alanineaminotransferase

^a Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'.

^b Kan langer dan 6 maanden na stopzetting van paclitaxel aanhouden.^c

^c Zoals gerapporteerd in het postmarketingonderzoek naar paclitaxel.

^d Omvat de volgende voorkeurstermen: pijn op de infusieplaats, flebitis op de infusieplaats, reactie op de infusieplaats, verkleuring op de infusieplaats, erytheem op de infusieplaats, extravasatie op de infusieplaats, ontsteking op de infusieplaats, oedeem op de infusieplaats, paresthesie op de infusieplaats, irritatie op de infusieplaats en huiduitslag op de infusieplaats.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In de centrale klinische studie werden patiënten behandeld met Apealea (paclitaxel micellair) in een dosis van 250 mg/m² in combinatie met carboplatine of met paclitaxel op oplosmiddelbasis in een dosis van 175 mg/m² in combinatie met carboplatine (N = 391 in elke arm). Over het geheel genomen was het percentage ernstige bijwerkingen bij paclitaxel micellair (41%) hoger dan bij paclitaxel in oplosmiddel (27%). In beide groepen betroffen de meeste ernstige bijwerkingen hematologische toxiciteiten. Er waren geen verschillen in score op de functionele status volgens de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) tussen de twee studiegroepen op enig moment tijdens of na de behandeling (voornamelijk score 0 of 1).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Bijna alle patiënten die met Apealea werden behandeld hadden een graad van neutropenie, 79% van de patiënten had graad 3 of 4. Neutropenie als ernstige bijwerking trad op bij 29% van de patiënten en febriele neutropenie trad op bij 3% van de patiënten. Neutropenie herstelde tot $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vóór de volgende behandelingskuur. Bij bijna alle patiënten was sprake van anemie, verminderde bloedplaatjestelling en verminderde witte bloedceltelling van een bepaalde graad tijdens de behandelingsperiode (respectievelijk 98%, 93% en 98%). Anemie als ernstige bijwerking trad op bij 5% van de patiënten, trombocytopenie en leukopenie bij respectievelijk 3% en 6% van de patiënten.

In vergelijking met de patiënten die paclitaxel op oplosmiddelbasis kregen, waren er in de groep die paclitaxel micellair kreeg meer patiënten die hematologische toxiciteiten van graad 3 en 4 ondervonden. In de behandelingsarmen met paclitaxel micellair of paclitaxel op oplosmiddelbasis trad respectievelijk neutropenie bij 79% en 66%, leukopenie bij 53% en 34%, trombocytopenie bij 18% en 10%, en anemie bij 24% en 14% van de patiënten op.

Er is melding gemaakt van diffuse intravasculaire stolling (DIS), vaak in verband met sepsis of multiorgaanfalen.

Maag-darmstelselaandoeningen

Misselijkheid (38%), braken (22%) en diarree (15%) behoorden tot de vaakst gemelde bijwerkingen in de studie.

Zenuwstelselaandoeningen

Perifere neuropathieën (betreft de voorkeurstermen perifere neuropathie, perifere motorische neuropathie, perifere sensomotorische neuropathie, perifere sensorische neuropathie, polyneuropathie en polyneuropathie bij kwaadaardige ziekte) werden gemeld bij 29% van de patiënten en waren voornamelijk (98%) licht tot matig (CTCAE-graad ≤ 2). De gemiddelde tijd tot aanvang was 53 dagen vanaf de eerste dosis. Perifere sensorische neuropathie was de meest voorkomende bijwerking en werd gemeld bij 16% van de patiënten. Andere geassocieerde reacties werden gemeld bij 10% van de patiënten en waren voornamelijk (98%) licht tot matig (CTCAE-graad ≤ 2). Paresthesie en hypoesthesie kwamen het vaakst voor. Tijdens het verloop van de centrale studie verdween 46% van de perifere neuropathieën en de meerderheid (78%) van de daarmee verband houdende reacties. De dosisafhankelijkheid van frequentie en ernst van neurotoxiciteit werd bij Apealea niet onderzocht, maar is bij andere paclitaxelformuleringen bij andere indicaties waargenomen. Verder is aangetoond dat perifere neuropathieën langer kunnen aanhouden dan 6 maanden na stopzetting van paclitaxel.

Overgevoelighedsreacties

De meeste overgevoelighedsreacties in verband met Apealea waren licht tot matig (zie rubriek 4.4). De frequentie van paclitaxel-gerelateerde overgevoelighedsreacties was in beide groepen vergelijkbaar (5% van de patiënten die paclitaxel micellair kregen en 7% van de patiënten die paclitaxel op oplosmiddelbasis kregen), terwijl een hogere frequentie van carboplatine-gerelateerde overgevoelighedsreacties werd waargenomen in de groep die paclitaxel micellair kreeg (12% vs. 7%). Als gevolg van de gecombineerde behandeling is het niet mogelijk om te bepalen of deze waarneming wordt veroorzaakt door Apealea of door andere factoren, en kunnen vertraagde reacties in verband met paclitaxel niet worden uitgesloten.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Alopecia werd waargenomen bij 45% van de patiënten en begon abrupt. Bij de meest patiënten die last krijgen van alopecia wordt $\geq 50\%$ haarverlies verwacht.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Bij 19% van de patiënten trad artralgie op en bij 10% van de patiënten trad myalgie op.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Asthenie en vermoeidheid kwamen zeer vaak voor en traden respectievelijk bij 23% en 11% van de patiënten op. Reacties op de infusieplaats, zoals pijn, flebitis en erytheem, werden bij 12% van de patiënten waargenomen (zie rubriek 4.4).

Er waren meer meldingen van pijn op de infusieplaats in de groep die paclitaxel micellair kreeg dan in de groep die met paclitaxel op oplosmiddelbasis werd behandeld (respectievelijk 8% en 1%).

Verdere ervaringen uit klinische studies

Apealea is als monotherapie toegediend bij in totaal 132 patiënten. Dit gebeurde in doses variërend van 90 mg/m² volgens een schema van drie weken tot wekelijkse doses van 250 mg/m² voor verschillende indicaties. Op basis van de gecombineerde gegevens uit monotherapie-studies waren de volgende bijwerkingen zeer gebruikelijk of van bijzonder belang: neutropenie (45%), vermoeidheid (37%), leukopenie (33%), alopecia (30%), misselijkheid (27%), reactie op de infusieplaats^a (23%), perifere sensorische neuropathie (20%), diarree (17%), asthenie (15%), pyrexie (12%), constipatie (12%), artralgie (12%), paresthesie (11%), pijn (11%), braken (9%), myalgie (9%), perifere motorische neuropathie (5%), neuropathie (5%), perifere neuropathie (5%), trombocytopenie (4%), febriele neutropenie (2%), sepsis (2%), tachycardie (2%), flebitis (2%), trombose (2%).

^a Omvat de volgende voorkeurstermen: flebitis op de infusieplaats, pijn op de infusieplaats, reactie op de injectieplaats, ontsteking op de injectieplaats, erytheem op de infusieplaats, extravasatie op de injectieplaats, reactie op de infusieplaats, oedeem op de injectieplaats.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend voor overdosering van paclitaxel. In geval van overdosering moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd. De behandeling dient te zijn gericht op de belangrijkste verwachte toxiciteiten: misselijkheid, braken, diarree, myelosuppressie, perifere sensorische neuropathie en perifere neuropathie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antineoplastische middelen, taxanen, ATC-code: L01CD01

Werkingsmechanisme

Paclitaxel is een antimicrotubulair middel dat de aanmaak van microtubuli vanuit tubuline-dimeren bevordert en microtubuli stabiliseert door depolymerisatie te voorkomen. Stabilisatie resulteert in remming van de normale dynamische reorganisatie van het microtubulinetwerk dat essentieel is voor vitale interfase en mitotische celfuncties. Daarnaast induceert paclitaxel de vorming van microtubulibundels tijdens de gehele celcyclus en de vorming van astrale microtubuli tijdens mitose.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een open, gerandomiseerde, multicentrische studie werd uitgevoerd bij 789 vrouwen met recidiverende epitheliale eierstokkanker, primaire buikvlieskanker en eileiderkanker voor vergelijking van Apealea (paclitaxel micellair) in combinatie met carboplatine ten opzichte van paclitaxel op oplosmiddelbasis in combinatie met carboplatine. Patiënten werden gedurende zes cycli elke drie weken behandeld, ofwel met Apealea 250 mg/m² toegediend via een 1 uur durende intraveneuze infusie (N = 391), ofwel met paclitaxel op oplosmiddelbasis 175 mg/m² toegediend via een 3 uur durende infusie (N = 391). De paclitaxel-infusie werd in beide behandelingsarmen gevolgd door carboplatine na een tussenpauze van 30 minuten.

Patiënten werden gestratificeerd op basis van recidief (eerste of tweede) en CA125-waarden. Het percentage patiënten dat bij eerste of tweede recidief werd behandeld was vervolgens in beide behandelingsgroepen gelijk (76% werd bij eerste recidief en 24% werd bij tweede recidief behandeld). Patiënten met pre-existente neuropathie van graad ≥ 2 of ernstige medische risicofactoren met betrekking tot één van de belangrijke orgaansystemen mochten niet aan de studie deelnemen. De gemiddelde leeftijd was in beide behandelingsgroepen 56 jaar (bereik 26–81). De meeste voor de studie ingeschreven patiënten hadden een functionele status volgens ECOG van 0 of 1 ($\geq 96\%$), in vergelijkbare percentages verdeeld over de behandelingsarmen. Slechts een paar patiënten hadden een functionele status volgens ECOG van 2.

In de klinische studie was het percentage patiënten dat zes behandelingscycli kreeg 81% in de groep die werd behandeld met paclitaxel micellair en 87% in de groep die paclitaxel op oplosmiddelbasis kreeg. Het corresponderende mediane aantal cycli (min;max) voor de twee groepen was respectievelijk 6 (1;12) en 6 (1;9).

Voorafgaand aan de infusie met paclitaxel op oplosmiddelbasis, paclitaxel micellair en carboplatine kregen de patiënten premedicatie zoals aangegeven in tabel 3 hieronder. Premedicatie was niet verplicht voorafgaand aan infusie met paclitaxel micellair.

Tabel 3. Percentage patiënten dat voorafgaand aan infusie van paclitaxel of carboplatine premedicatie kreeg, of totaal (veiligheidspopulatie)

Type premedicatie	Apealea (N = 391)			Paclitaxel (op oplosmiddelbasis) (N = 391)		
	Totaal	Paclitaxel	Carboplatine	Totaal	Paclitaxel	Carboplatine
Corticosteroïden	43%	6%	39%	99%	97%	15%
Antihistaminica	19%	4%	16%	85%	85%	9%
H ₂ -antagonisten	5%	2%	2%	90%	90%	1%
Anti-emetica en middelen tegen misselijkheid	87%	8%	81%	92%	38%	63%

In de studie kreeg respectievelijk 35% van de patiënten in de groep met paclitaxel micellair en 30% van de patiënten in de groep met paclitaxel op oplosmiddelbasis GCSF om neutropenie te behandelen. Het mediane aantal cycli met paclitaxel-/carboplatinebehandeling voor patiënten die GCSF kregen, bedroeg in beide groepen 6. In beide groepen bedroeg het mediane aantal cycli met toediening van GCSF 3 (1;6) en de gemiddelde waarde 3.1.

De voornaamste graadmeters voor de werkzaamheid waren progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS). PFS als het primaire eindpunt werd geëvalueerd via geblindeerde beoordeling van computertomografiebeelden aan de hand van *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) 1.0.

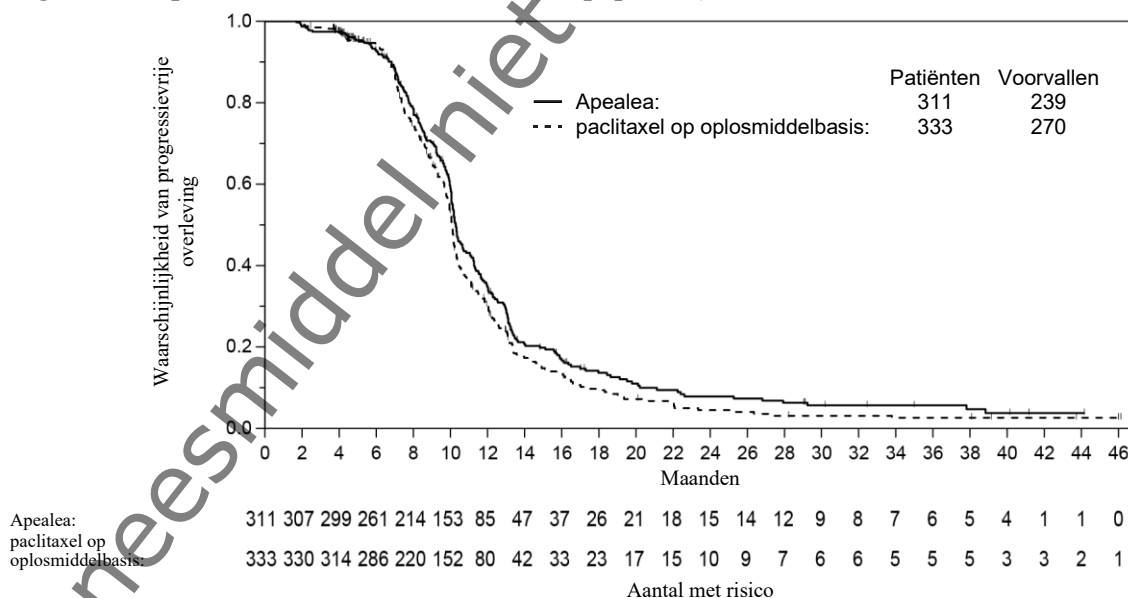
Er was geen statistisch significant verschil in progressievrije overleving (PFS) of totale overleving (OS) tussen de twee behandelingsarmen. Er werd een non-inferioriteitsanalyse voor PFS uitgevoerd onder de *per-protocol*-populatie (PP-populatie), met een vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarge. Aan het non-inferioriteitscriterium werd voor PFS voldaan, waarbij de bovengrens van het eenzijdige 97,5% betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de betreffende hazardratio minder dan 1,2 was. Aan het non-inferioriteitscriterium werd voor OS voldaan in de PP-populatie, waarbij de bovengrens van het eenzijdige 97,5%-BI voor de betreffende hazardratio minder dan 1,185 was (tabel 4; figuur 1 en 2). In de *intention-to-treat* (ITT)-populatie (n = 789) waren de hazardratio's voor PFS en OS respectievelijk 0,85 (95%-BI: 0,72;1,00) en 1,02 (95%-BI: 0,85;1,22). In de ITT-populatie werd dus non-inferioriteit aangetoond voor PFS, maar niet voor OS. Ten tijde van de analyse van de OS-gegevens was 56% van de patiënten in de groep die met paclitaxel micellair werd behandeld overleden, vergeleken met 60% in de groep die werd behandeld met paclitaxel op oplosmiddelbasis (ITT-populatie).

Tabel 4. Non-inferioriteitsanalyses voor PFS en OS in een gerandomiseerde studie bij patiënten met recidiverende epitheliale eierstokkanker, primaire buikvlieskanker en eileiderkanker (PP-populatie)^a

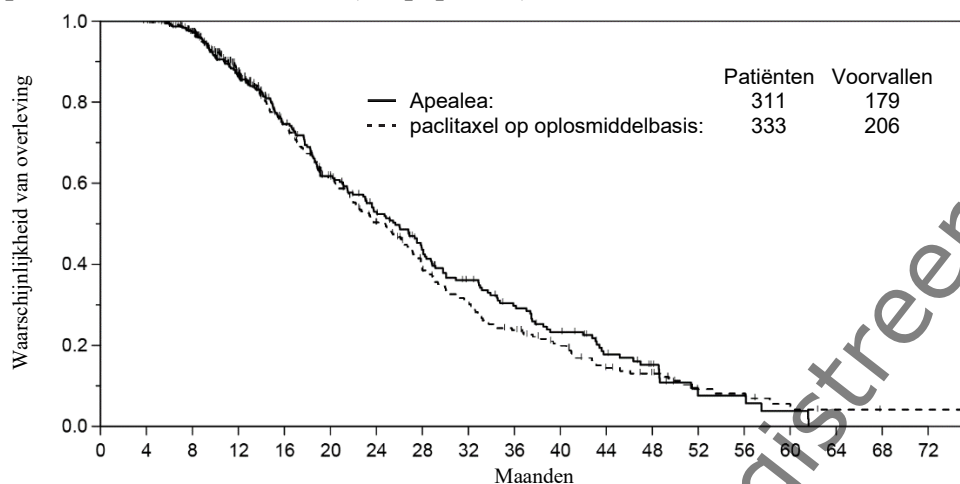
	Apealea Om de 3 weken 250 mg/m² + carboplatine (N = 311)	Paclitaxel op oplosmiddelbasis Om de 3 weken 175 mg/m² + carboplatine (N = 333)
<i>Progressievrije overleving (onafhankelijke beoordeling)</i>		
Overlijden of progressie, n (%)	239 (77%)	270 (81%)
Mediane tijd tot overlijden of ziekteprogressie [in maanden] (95%-BI)	10,3 (10,1;10,7)	10,1 (9,9;10,2)
Hazardratio (95%-BI)	0,86 (0,72;1,03)	
<i>Totale overleving</i>		
Aantal gevallen van overlijden, n (%)	179 (58%)	206 (62%)
Mediane tijd tot overlijden [in maanden] (95%-BI)	25,7 (22,9;28,1)	24,8 (21,7;27,1)
Hazardratio (95%-BI)	0,95 (0,78;1,16)	

^a Primaire populatie in non-inferioriteitsanalyse was vooraf gedefinieerd als de PP-populatie

Figuur 1. Kaplan-Meiercurve m.b.t. PFS (PP-populatie)



Figuur 2. Kaplan-Meiercurve m.b.t. OS (PP-populatie)



Apealea:
paclitaxel op
oplosmiddelbasis:

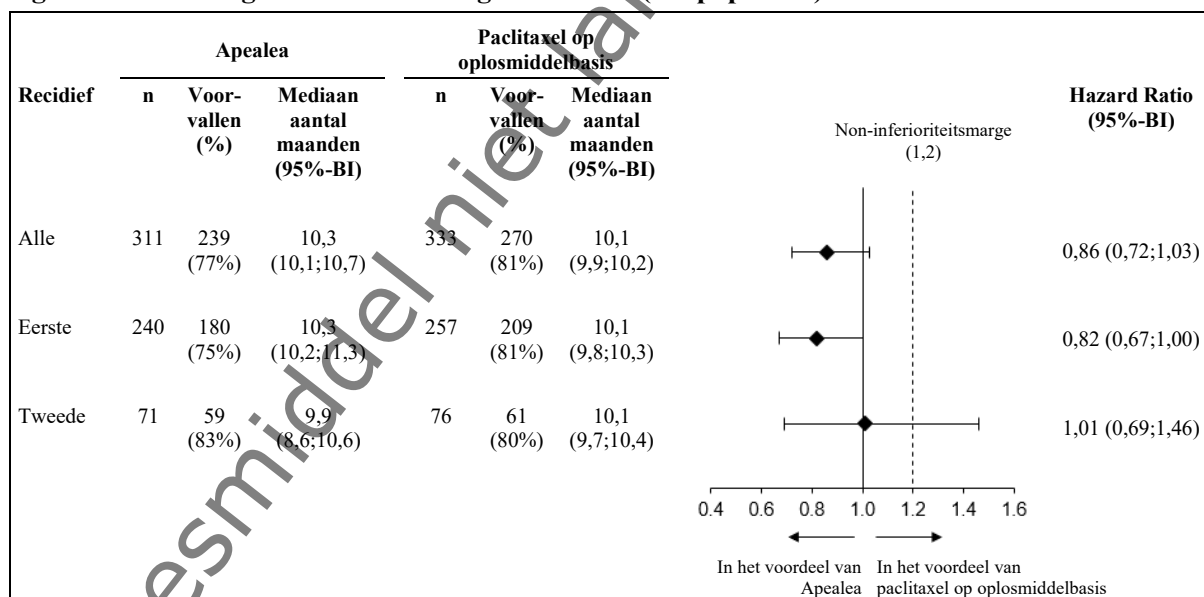
311	311	283	221	161	125	99	77	59	46	35	22	15	4	4	2	0	0	0
333	332	307	225	177	142	111	80	62	47	35	22	17	8	7	3	2	1	1

Aantal met risico

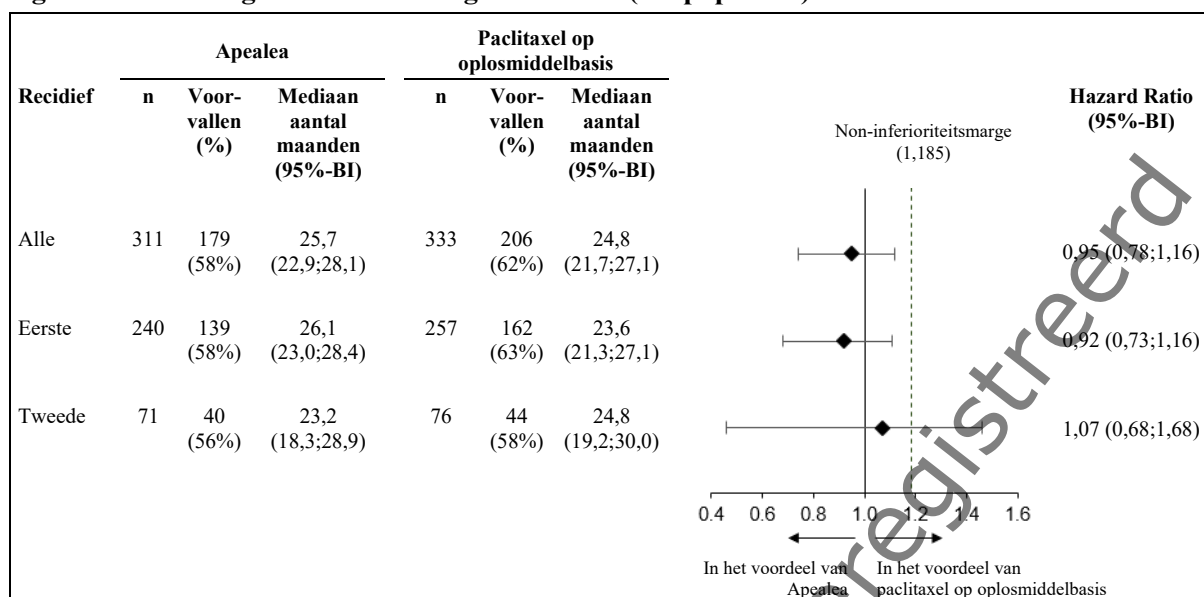
Post-hoc subgroepanalyse volgens recidief

Er werden aanvullende subgroepanalyses uitgevoerd voor onderzoek naar de werkzaamheid volgens recidief (eerste en tweede) in de PP- en de ITT-populatie. De resultaten voor PFS en OS in de PP-populatie worden samengevat in figuur 3 en 4.

Figuur 3. Boomdiagram voor PFS volgens recidief (PP-populatie)



Figuur 4. Boomdiagram voor OS volgens recidief (PP-populatie)



In de ITT-populatie waren de hazardratio's voor PFS in de subgroepen van patiënten met eerste recidief en tweede recidief respectievelijk 0,80 (95%-BI: 0,66;0,97) en 1,04 (95%-BI: 0,74;1,47). De hazardratio's voor OS bij patiënten met eerste en tweede recidief waren respectievelijk 0,98 (95%-BI: 0,79;1,21) en 1,18 (95%-BI: 0,79;1,75). Bijgevolg komen de resultaten in de subgroep van patiënten met eerste recidief overeen met de resultaten in de totale populatie en was er voor Apealea bovendien bewijs van voordeel bij PFS.

Voor veiligheidsgegevens waarbij de resultaten van combinatiebehandeling met Apealea (paclitaxel micellair)/carboplatine en paclitaxel op oplosmiddelbasis/carboplatine worden vergeleken, zie rubriek 4.8.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Apealea in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van eierstokcarcinoom (met uitzondering van rabdomyosarcoom en kiemceltumoren), buikvliescarcinoom (met uitzondering van blastomen en sarcomen) en eileidercarcinoom (met uitzondering van rabdomyosarcoom en kiemceltumoren) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Wanneer Apealea (paclitaxel micellair) intraveneus wordt toegediend, duidt het farmacokinetische profiel erop dat de formulering paclitaxel onmiddellijk aan het bloed afgeeft. De farmacokinetiek van paclitaxel werd bij 22 patiënten met solide tumoren onderzocht na 1 uur durende infusies van Apealea (dosisniveaus van 90 tot 275 mg/m²). Daarnaast werden bij een studie met een crossover-opzet de totale en ongebonden paclitaxelconcentraties in plasma na een 1 uur durende infusie van Apealea 260 mg/m² vergeleken met deze concentraties na een 1 uur durende infusie van albumine-gebonden paclitaxel in dezelfde dosis. De totale plasmaconcentraties van paclitaxel waren na infusie van de twee formuleringen vergelijkbaar. Er werd aangetoond dat de plasmaconcentratie ongebonden paclitaxel, d.w.z. de concentratie die farmacologisch actieve paclitaxel in het lichaam vertegenwoordigt, na toediening van albumine-gebonden paclitaxel en Apealea bio-equivalent ($C_{\max}$ en AUC) was. Op basis van beperkte gegevens namen $C_{\max}$ en AUC met de dosis toe na 1 uur durende infusies van Apealea in doses variërend van 150 tot 275 mg/m². De dosislineariteit kon niet met zekerheid worden vastgesteld aangezien een grote interindividuele variabiliteit werd waargenomen.

Distributie

Paclitaxel wordt gelijkelijk gedistribueerd tussen plasma en bloed, zoals is beschreven in gepubliceerde *in-vitro*-gegevens. De gemiddelde ongebonden fractie van paclitaxel (*fu*) varieerde na Apealea-infusie in de tijd tussen 5,2% en 4,3%. Dit was in overeenstemming met de gemiddelde *fu* na infusie van albumine-gebonden paclitaxel, die in de tijd varieerde tussen 5,5% en 4,5%.

Er is melding gemaakt van binding van paclitaxel aan zowel albumine als α_1 -zuurglycoproteïne, maar andere bindende eiwitten zoals lipoproteïnen zouden ook belangrijk kunnen zijn. Er zijn geen meldingen over werkzame stoffen die in staat zijn om eiwitgebonden paclitaxel te verplaatsen, noch is paclitaxel een waarschijnlijke kandidaat als verplaatser van andere werkzame stoffen, gezien de lage molaire concentraties in plasma. Op basis van de gepubliceerde literatuur geven *in-vitro*-studies aan dat de aanwezigheid van cimetidine, ranitidine, dexamethason of difenhydramine de eiwitbinding van paclitaxel niet beïnvloedt. Er is *in vitro* aangetoond dat paclitaxel een substraat is voor de influx-transporteiwitten OATP1B3 en OATP1A2.

Tijdens en na infusie van Apealea verlaat paclitaxel het plasmacompartiment snel, met een distributiehelfwaardetijd van ongeveer 0,6 uur. Zodoende is de distributiefase 2 uur na het einde van de infusie in wezen voltooid. De weefseldistributie is uitgebreid, met een distributievolume in de terminale eliminatiefase van ongeveer 155 l/m², wat correspondeert met ongeveer 280 l voor een gemiddelde patiënt met een lichaamsoppervlak van 1,8 m². Zodoende bevindt zich slechts ongeveer 1% van de paclitaxel in het lichaam in plasma tijdens de eliminatiefase.

Biotransformatie en eliminatie

De terminale halfwaardetijd van paclitaxel na Apealea-infusie varieerde met een factor 5 tussen de proefpersonen, 5–23 uur. Ook de totale plasmaklaring varieerde met een factor 5 van 8 tot 41 l/uur. Er wordt aangenomen dat de hoge interindividuele variabiliteit in klaring een gevolg is van de variabiliteit in leverenzymactiviteit.

De biotransformatie en eliminatie van paclitaxel zijn gerapporteerd in gepubliceerde studies; paclitaxel wordt voornamelijk geëlimineerd via levermetabolisme en biliare excretie. De belangrijkste metaboliet van paclitaxel is 6 α -hydroxypaclitaxel. Andere metabolieten zijn 3'-*p*-hydroxypaclitaxel en 6 α ,3'-*p*-dihydroxypaclitaxel. De vorming van deze metabolieten wordt gekatalyseerd door CYP2C8 en CYP3A4. Er is geen farmacologische actieve metaboliet gevonden. *In-vitro*- en *in-vivo*-studies hebben aangetoond dat paclitaxel een substraat is voor het efflux-eiwit P-glycoproteïne. De belangrijkste excretieroute voor van paclitaxel afgeleid materiaal bij mensen is de feces, waarbij 6 α -hydroxypaclitaxel het hoofdmateriaal vormt. Renale excretie vertegenwoordigt slechts een klein deel, minder dan 15% van de dosis.

Bijzondere populaties

Leverinsufficiëntie

Er zijn met Apealea geen klinische studies bij patiënten met leverinsufficiëntie uitgevoerd (zie rubriek 4.2 en 4.4). Een farmacokinetische populatiestudie met albumine-gebonden paclitaxel toonde aan dat patiënten met lichte leverinsufficiëntie (totaalbilirubine >1 tot $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) een eliminatiesnelheid binnen het normale bereik hebben. Daarentegen was bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (totaalbilirubine >1,5 tot $\leq 3 \times \text{ULN}$) en ernstige leverinsufficiëntie (totaalbilirubine >3 tot $\leq 5 \times \text{ULN}$) sprake van een afname in eliminatiesnelheid van paclitaxel met respectievelijk 22% en 26%. In vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie is bij patiënten met leverinsufficiëntie met totaalbilirubine >1,5 $\times \text{ULN}$ sprake van een toename in gemiddelde paclitaxel-AUC van ongeveer 20%. Leverinsufficiëntie heeft geen effect op de gemiddelde C_{max} van paclitaxel. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met totaalbilirubine >5 $\times \text{ULN}$.

Nierinsufficiëntie

Er zijn met Apealea geen klinische studies bij patiënten met nierinsufficiëntie uitgevoerd (zie rubriek 4.2 voor dosisaanbevelingen). Aangezien renale eliminatie voor paclitaxel een minder belangrijke route is, worden geen verhoogde plasmaconcentraties verwacht in deze patiëntengroep. Een farmacokinetische populatiestudie met albumine-gebonden paclitaxel toonde aan dat patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 tot < 90 ml/min) een eliminatiesnelheid hebben die vergelijkbaar is met die van patiënten met een normale nierfunctie. Er ontbreekt informatie over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFS < 30 ml/min).

Effecten van leeftijd, geslacht, ras en lichaamsgrootte

Er is geen analyse uitgevoerd m.b.t. het effect van leeftijd, geslacht of lichaamsgrootte op de eliminatie van Apealea. Er is echter melding gemaakt van een farmacokinetische populatiestudie onder 168 patiënten (86 mannen en 82 vrouwen) die met paclitaxel op oplosmiddelbasis werden behandeld. De eliminatiesnelheid van paclitaxel was bij mannen gemiddeld 20% hoger dan bij vrouwen. Met betrekking tot leeftijd gaf het populatiemodel een afname van ongeveer 5% in de eliminatiesnelheid van paclitaxel aan voor elke leeftijdstoename van 10 jaar in vergelijking met de mediane leeftijd van 56 jaar in de studie. Dit kwam neer op een afname van 14% bij een patiënt van 86 jaar tegenover een patiënt van 56 jaar. Verder is aangetoond dat de snelheid van paclitaxel-eliminatie bij toenemende lichaamsgrootte toenam. Het model gaf aan dat een toename van $0,2 \text{ m}^2$ in lichaamsoppervlak zou leiden tot een toename van 9% in eliminatiesnelheid. Er is zeer weinig informatie beschikbaar over een verschil van eliminatie van paclitaxel tussen rassen.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Mutagenese, carcinogenese, verminderde vruchtbaarheid

In-vitro-studies waarbij verschillende celsystemen werden gebruikt hebben aangetoond dat paclitaxel clastogeen is en chromosomale afwijkingen, micronucleï en DNA-schade induceert. Chromosomale afwijkingen zijn ook gedetecteerd bij *in-vivo*-studies bij muizen en apen. Paclitaxel vertoonde geen mutagene activiteit bij de Ames-test of bij de *Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase* (CHO/HGPRT) genmutatie-assay. De carcinogene activiteit van paclitaxel is niet onderzocht. Paclitaxel is echter potentieel carcinogeen op basis van het werkingsmechanisme en de aangetoonde genotoxische activiteit. Paclitaxel in geringere dan de voor mensen therapeutische doses werd bij ratten geassocieerd met lage vruchtbaarheid en foetale toxiciteit. Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering hebben niet-reversibele, toxische effecten op de mannelijke voortplantingsorganen aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

N-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteïnezuur methylester natriumzout
N-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteïnezuur methylester natriumzout
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Ongeopende flacon

3 jaar.

Na reconstitutie

Chemische en fysische stabiliteit na opening is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C in Ringer-lactaatoplossing en -acetaatoplossing en gedurende 4 uur bij 2 °C tot 8 °C in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) (bij bescherming tegen licht). Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode voor het openen en reconstitueren het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de bewaarcondities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast (2 °C – 8 °C).

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon van helder type I-glas met een siliconen-gecoate stop van butylrubber, een aluminium verzegeling en een plastic flip-offdop die poeder bevat dat gelijkwaardig is aan 60 mg paclitaxel.

Verpakkingsgrootte: 1 flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorzorgsmaatregelen m.b.t. toediening

Paclitaxel is een antineoplastisch geneesmiddel en voorzichtigheid is geboden bij het hanteren van Apealea, net als bij andere potentieel toxische verbindingen. Het gebruik van handschoenen, een veiligheidsbril en beschermende kleding wordt aangeraden. Als de oplossing met de huid in aanraking komt, moet de huid onmiddellijk grondig met water en zeep worden gewassen. Als de oplossing met slijmvliezen in aanraking komt, dienen de slijmvliezen grondig met water te worden gespoeld. Apealea mag alleen worden bereid en toegediend door personeel dat op de juiste wijze is getraind in het hanteren van cytotoxische middelen. Personeel dat zwanger is of borstvoeding geeft mag Apealea niet hanteren. Het gereconstitueerde product mag niet worden verdund.

Reconstitutie van het geneesmiddel

Apealea wordt geleverd als een steriel poeder voor reconstitutie. Na reconstitutie bevat de oplossing 1 mg/ml paclitaxel geformuleerd als micellaire nanodeeltjes. De gereconstitueerde oplossing voor infusie is een heldere, groengele oplossing.

Tijdens het gehele bereidingsproces tegen direct en/of fel licht beschermen. Het (gereconstitueerde) product is zonder bescherming tegen licht slechts kort bestand tegen hantering.

Reconstitutie van Apealea mag alleen plaatsvinden met behulp van een van de volgende in de handel verkrijgbare oplossingen voor reconstitutie:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing die geschikt is voor infusie;
- Ringer-lactaatoplossing die geschikt is voor infusie;
- Ringer-acetaatoplossing die geschikt is voor infusie.

De pH van de Ringer-lactaatoplossing of -acetaatoplossing moet binnen het bereik van 5,0 tot 7,5 liggen, en aanvaardbare ionenconcentraties van calcium en magnesium zijn hieronder vermeld (tabel 5).

Tabel 5. Aanvaardbare ionenconcentraties voor calcium en magnesium in Ringer-lactaat en -acetaatoplossingen die geschikt zijn voor reconstitutie

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

* Oplossingen die zowel Ca²⁺ als Mg²⁺ bevatten dienen een totale (gecombineerde) concentratie van Ca²⁺ en Mg²⁺ binnen het bereik van 1,0 tot 3,5 mmol/l te hebben.

Apealea moet worden gereconstitueerd met behulp van een van de drie geschikte oplossingen voor reconstitutie en volgens de onderstaande stappen:

- Haal het gewenste aantal flacons uit de koelkast. Het poeder dient groengeel tot geel te zijn. In geval van (oranje) verkleuring mag de flacon niet worden gebruikt. Om de flacons op kamertemperatuur te laten komen, laat u de flacons tegen licht beschermd ongeveer 15 tot 20 minuten staan bij een temperatuur die niet boven 25 °C ligt.
- Vanwege negatieve druk in de flacon moet de druk vóór en gedurende injectie van de oplossing voor reconstitutie met een naald in evenwicht worden gebracht. Injecteer met behulp van een steriele spuit 60 ml oplossing voor reconstitutie per flacon. De oplossing dient gedurende ongeveer één minuut naar de binnenwand van de flacon te worden geïnjecteerd. De oplossing mag niet rechtstreeks op het poeder worden gespoten aangezien dit in schuimvorming zal resulteren.
- Draai de flacon gedurende ongeveer 20 seconden rechtop rond. Om schuimvorming tot een minimum te beperken, mag u de flacon niet schudden.
- Bescherm de flacon tegen licht en laat deze gedurende drie tot vijf minuten staan.
- Draai de flacon nogmaals gedurende ongeveer 20 seconden rechtop rond en keer deze vervolgens voorzichtig vijf keer om. Niet schudden.
- Blijf de flacon ronddraaien totdat het poeder volledig is opgelost. De flacon kan ook op een schudder worden geplaatst en gedurende maximaal 20 minuten worden rondgedraaid terwijl de flacon tegen licht wordt beschermd (orbitaal schudpatroon; 200–250 rpm). Stap c tot en met f mogen niet langer dan 30 minuten duren.
- De oplossing dient helder en groengeel te zijn zonder zichtbare deeltjes of neerslag. Als deeltjes, neerslag, (oranje) verkleuring of opalescentie worden waargenomen, moet de oplossing worden geëlimineerd.
- Injecteer de vereiste hoeveelheid gereconstitueerd Apealea in een lege, steriele zak van ethyleenvinylacetaat (EVA). Controleer of de oplossing helder is en plaats een tegen licht beschermende zak over de infuuszak van EVA.

Er is compatibiliteit aangetoond met toedieningssets gemaakt van DEHP-vrij PVC (d.w.z. polyvinylchloride zonder de weekmaker di-(2-ethylhexyl)ftalaat). Compatibiliteit met DEHP-bevattende toedieningssets is echter niet aangetoond. Er dienen toedieningssets met een polyamide vloeistoffilter van 15 µm te worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1292/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2018

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Zweden

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Apealea 60 mg poeder voor oplossing voor infusie
paclitaxel

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén flacon poeder bevat 60 mg paclitaxel.

Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 1 mg paclitaxel (micellair).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: *N*-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteïnezuur methylester natriumzout, *N*-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteïnezuur methylester natriumzout, natriumhydroxide. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie

1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: voorzichtig hanteren.

Apealea mag niet worden uitgewisseld met andere paclitaxelformuleringen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na reconstitutie: direct gebruiken.

9. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN

Bewaren in de koelkast.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Flacon voor eenmalig gebruik

Vernietigen overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1292/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
-----	--

PC
SN
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET OP DE FLACON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Apealea 60 mg poeder voor oplossing voor infusie
paclitaxel

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén flacon poeder bevat 60 mg paclitaxel.

Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 1 mg paclitaxel (micellair).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: *N*-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteïnezuur methylester natriumzout, *N*-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteïnezuur methylester natriumzout, natriumhydroxide. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie

1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

Apealea mag niet worden uitgewisseld met andere paclitaxelformuleringen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Bewaren in de koelkast.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Inceptua AB
Bromma, Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1292/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Apealea 60 mg poeder voor oplossing voor infusie paclitaxel

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Apealea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Apealea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Apealea is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof paclitaxel bevat. Paclitaxel behoort tot de groep van geneesmiddelen met de naam taxanen. Paclitaxel beïnvloedt of stopt de groei van cellen die zich snel delen, zoals tumorcellen.

Apealea wordt (in combinatie met een ander geneesmiddel, carboplatine) bij volwassenen gebruikt voor het **behandelen** van de volgende vormen van **kanker**:

- epitheliale eierstokkanker – kanker van de eierstokken, de organen die bij een vrouw de eicellen produceren
- primaire buikvlieskanker – kanker van de cellen die de ruimte tussen de buikwand en de inwendige organen bekleeden
- kanker van de eileiders (de verbinding tussen de eierstokken en de baarmoeder)

Het middel wordt gebruikt wanneer andere therapieën niet hebben gewerkt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding.
- Uw aantal witte bloedcellen met de naam neutrofielen bedraagt minder dan $1,5 \times 10^9/l$ voordat de therapie begint.

Als u twijfelt of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, praat dan met uw arts of verpleegkundige.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige **voordat u dit middel krijgt toegediend** als:

- u een verminderde lever-, nier- of hartfunctie heeft.
Apealea wordt niet aanbevolen voor patiënten met een ernstig verminderde lever- of nierfunctie;
- u eerder last heeft gehad van misselijkheid, braken en diarree tijdens uw antikankerbehandeling.

Neem onmiddellijk contact met uw arts op als **u tijdens behandeling** last krijgt van:

- koorts, pijn, koude rillingen, zwakte of andere tekenen van infectie;
- ernstige misselijkheid, braken of diarree;
- ernstige reacties op de infusieplaats;
- een allergische reactie;
- gevoelloosheid, tintelingen, prikkend gevoel, gevoeligheid voor aanraking of spierzwakte.

U heeft mogelijk extra geneesmiddelen nodig als u één of meer van deze verschijnselen ontwikkelt. Het kan zijn dat uw arts verdere behandeling met Apealea wil uitstellen of de dosis wil verlagen.

Vraag uw arts of verpleegkundige naar haaruitval en wat er kan worden gedaan om dit te vermijden.

U zult tijdens de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd:

- via regelmatige bloedtests om te garanderen dat het voor u veilig is om met de behandeling door te gaan;
- op verschijnselen van een allergische reactie tijdens de infusie, zoals:
 - roodheid en zwelling op de infusieplaats;
 - lage bloeddruk;
 - ademhalingsmoeilijkheden;
 - opzwellen van het gezicht.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Apealea wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren onder de 18 jaar, omdat het middel bij deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Apealea nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Vertel het uw arts of verpleegkundige voordat u Apealea krijgt toegediend in het bijzonder als u gebruikmaakt van:

- ketoconazol, of andere geneesmiddelen voor het behandelen van schimmelinfecties;
- erytromycine, rifampicine: geneesmiddelen voor het behandelen van bacteriële infecties;
- fluoxetine: een geneesmiddel voor het behandelen van depressie;
- gemfibrozil: een geneesmiddel voor het verlagen van bloedvetten;
- clopidogrel: een geneesmiddel dat de kans op het ontstaan van bloedstolsels vermindert;
- cimetidine: een geneesmiddel voor het verminderen van maagzuur;
- efavirenz, nevirapine, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir: geneesmiddelen voor het behandelen van hiv-infectie;
- carbamazepine, fenytoïne: geneesmiddelen voor het behandelen van epilepsie en bepaalde pijnandoeningen;
- cisplatine: een geneesmiddel voor de behandeling van kanker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Apealea wordt **niet aanbevolen tijdens de zwangerschap**, aangezien paclitaxel ernstige geboortefwijkingen kan veroorzaken. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Apealea en gedurende zes maanden daarna.

Stop met het geven van borstvoeding terwijl u wordt behandeld, aangezien paclitaxel in de moedermelk terechtkomt en schadelijk voor de zuigeling kan zijn.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Apealea kan bijwerkingen zoals vermoeidheid of duizeligheid veroorzaken die uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen kunnen verminderen. Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als u deze verschijnselen heeft.

Apealea bevat natrium

Na reconstitutie bevat dit geneesmiddel maximaal ongeveer 1,6 g natrium (bestanddeel van keukenzout) per dosis. Dit komt overeen met 80% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Apealea wordt door een arts of verpleegkundige via een langzame indruppeling (druppelinfusie) in een ader bij u toegediend. Dit zal ongeveer één uur duren. De dosis is gebaseerd op uw lichaamsoppervlak (berekend aan de hand van uw lengte en gewicht) en bloedtestresultaten. De gebruikelijke dosering is 250 mg/m² lichaamsoppervlak, wat elke drie weken gedurende maximaal zes behandelingen wordt toegediend.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u één of meer van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Zeer vaak** (komen voor bij **meer dan 1 op 10** gebruikers):
 - zenuwaandoening in armen en benen, die tintelingen, gevoelloosheid of brandende pijn veroorzaakt, die langer dan 6 maanden na stopzetting van paclitaxel kan aanhouden.
- **Vaak** (komen voor bij **minder dan 1 op 10** gebruikers):
 - koorts;
 - spierzwakte, spierkrampen of spierspasmen;
 - allergische reacties, zoals ademhalingsmoeilijkheden, flauwvallen, zwelling van het gezicht, jeuk, een warm gevoel, koude rillingen, met name tijdens de infusie. Deze kunnen soms leiden tot een ernstige allergische shock.

Andere bijwerkingen en de frequenties ervan zijn onder andere:

Zeer vaak (komen voor bij **meer dan 1 op 10** gebruikers):

- laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen);
- gebrek aan eetlust;
- diarree, misselijkheid, braken;
- haaruitval;
- pijn of ongemak in gewrichten of spieren;

- zwakte, vermoeidheid;
- reacties op de infusieplaats zoals pijn, ontsteking, verkleuring, roodheid, zwelling, tintelingen, huiduitslag, bloedingen.

Vaak (komen voor bij **minder dan 1 op 10** gebruikers):

- laag aantal witte bloedcellen (leukocyten en granulocyten);
- lage concentratie bloedplaatjes of rode bloedcellen;
- verminderd tastvermogen of gevoel;
- abnormale gevoelswaarneming zoals tintelingen, brandend gevoel, prikkend gevoel of gevoelloosheid in de huid of in de mond;
- duizeligheid of een draaierig gevoel;
- smaakstoornis;
- hoofdpijn;
- snelle hartslag;
- pijn of ongemak in de borstkas;
- lage bloeddruk, blozen, aderontsteking, aderpijn, toegenomen bloedtoevoer naar sommige delen van het lichaam;
- ademhalingsmoeilijkheden, neusverstopping;
- buikpijn, constipatie, winderigheid;
- droge mond, ontsteking van het mondslijmvlies;
- rood worden van de huid, huiduitslag, jeuk, netelroos;
- pijn (bijvoorbeeld in armen, benen, borst of op de plaats van de tumor);
- rugpijn, botpijn;
- zwelling van enkels, voeten, gezicht of vingers.

Soms (komen voor bij **minder dan 1 op 100** gebruikers):

- bloedvergiftiging;
- pus in lichaamsweefsel;
- longontsteking, griep, ontsteking van de keelamandelen;
- herpes simplex (een virale infectie), virale luchtweginfecties;
- urineweginfectie, blaasontsteking;
- huidinfecties, ook op de infusieplaats;
- verstoorde bloedstollingsmechanismen in het lichaam;
- tekort aan witte en rode bloedcellen en bloedplaatjes;
- lage concentratie kalium, magnesium of natrium;
- overmatig vochtverlies (uitdroging);
- allergische reacties op andere geneesmiddelen, zoals penicilline;
- depressie, slapeloosheid, angstgevoelens;
- epileptische aanval die langer dan vijf minuten duurt of meer dan één aanval binnen vijf minuten;
- coma, zeer slaperig gevoel, suf gevoel en/of nauwelijks reactie op prikkels;
- lage spierspanning, gezichtsverlamming;
- toxiciteit voor het zenuwstelsel;
- cognitieve stoornis (moeite met nadenken of het verwerken van gedachten, moeite met herinneren);
- hersenbeschadiging, abnormale vochtophoping in de hersenen;
- beroerte;
- wazig zien, ongemak of irritatie van oog, tranende ogen;
- doofheid, binnennooraandoening, oorsuizen;
- bloedvataandoeningen, zoals:
 - vorming van bloedstolsels;
 - ontsteking van de bloedvaten;
 - ophoping van vocht in weefsel vanwege geblokkeerd lymfevat;
 - opvliegers;

- bloedingen;
- hartstilstand, hartfalen;
- blauw getinte lippen of huid;
- hartritmestoornis die onregelmatige snelle activiteit in de bovenste hartcompartimenten veroorzaakt;
- hartkloppingen, langzame hartslag;
- falende bloedsomloop;
- hoge bloeddruk, bloeddrukveranderingen, bleekheid;
- longfalen, vernauwing van de luchtwegen;
- ernstig tekort aan zuurstof als gevolg van abnormale ademhaling;
- moeite met het produceren van stemgeluiden;
- neusbloeding, allergische ontsteking in de neus, loopneus;
- hoesten;
- pijn of ongemak in mond en keel, keelaandoening, bloedend tandvlees;
- ontsteking van het maagslijmvlies, ongemak in buik of opgezette buik, pijn in de onderbuik;
- indigestie, darmfunctiestoornis, zeer harde ontlasting, bloederige ontlasting;
- leverontsteking of -stoornis, verhoogde concentratie leverenzymen in uw bloed;
- pijnlijke ernstige zwelling van diepe huidlagen, voornamelijk in het gezicht;
- huidverkleuring, pigmentatiestoornis;
- huidontsteking met blaren;
- toegenomen zweten, koud zweet;
- droge huid, nagelaandoening;
- gewrichtsbloeding;
- een zwaar gevoel in de benen;
- multiorgaanfalen wat kan leiden tot overlijden;
- weefselzwelling als gevolg van overmatig vocht;
- hernia;
- een warm gevoel;
- lage lichaamstemperatuur;
- vaginale bloeding;
- abnormaal hoge concentratie stikstof bevattende verbindingen in het bloed.

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- roodheid en opzwellen van de handpalmen of voetzolen waardoor uw huid kan afschilferen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende flacon: Bewaren in een koelkast (2 °C – 8 °C). De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na opening is het advies om Apealea onmiddellijk te gebruiken.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komt ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is paclitaxel. Een flacon bevat 60 mg paclitaxel. Na bereiding bevat elke milliliter oplossing 1 mg paclitaxel (micellair).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - *N*-(*all-trans*-retinoyl)-L-cysteïnezuur methylester natriumzout
 - *N*-(13-*cis*-retinoyl)-L-cysteïnezuur methylester natriumzout
 - natriumhydroxide (voor pH-aanpassing).Zie rubriek 2 'Apealea bevat natrium'.

Hoe ziet Apealea eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Apealea wordt geleverd als groengeel tot geel poeder in een glazen flacon met een rubberen stop en aluminium verzegeling.

Elke doos bevat 1 glazen flacon met poeder, overeenkomend met 60 mg paclitaxel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Zweden

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Voorzorgsmaatregelen m.b.t. toediening

Paclitaxel is een antineoplastisch geneesmiddel en voorzichtigheid is geboden bij het hanteren van Apealea, net als bij andere potentieel toxische verbindingen. Het gebruik van handschoenen, een veiligheidsbril en beschermende kleding wordt aangeraden. Als de oplossing met de huid in aanraking komt, moet de huid onmiddellijk grondig met water en zeep worden gewassen. Als de oplossing met slijmvliesen in aanraking komt, dienen de slijmvliesen grondig met water te worden gespoeld. Apealea mag alleen worden bereid en toegediend door personeel dat op de juiste wijze is getraind in het hanteren van cytotoxische middelen. Personeel dat zwanger is of borstvoeding geeft mag Apealea niet hanteren. Het gereconstitueerde product mag niet worden verdund.

Reconstitutie van het geneesmiddel

Apealea wordt geleverd als een steriel poeder voor reconstitutie. Na reconstitutie bevat de oplossing 1 mg/ml paclitaxel geformuleerd als micellaire nanodeeltjes. De gereconstitueerde oplossing voor infusie is een heldere, groengele oplossing.

Tijdens het gehele bereidingsproces tegen direct en/of fel licht beschermen. Het (gereconstitueerde) product is zonder bescherming tegen licht slechts kort bestand tegen hantering.

Reconstitutie van Apealea mag alleen plaatsvinden met behulp van een van de volgende in de handel verkrijgbare oplossingen voor reconstitutie:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing die geschikt is voor infusie;
- Ringer-lactaatoplossing die geschikt is voor infusie;
- Ringer-acetaatoplossing die geschikt is voor infusie.

De pH van de Ringer-lactaatoplossing of -acetaatoplossing moet binnen het bereik van 5,0 tot 7,5 liggen, en de aanvaardbare ionenconcentraties van calcium en magnesium zijn hieronder vermeld (tabel 1).

Tabel 1. Aanvaardbare ionenconcentraties voor calcium en magnesium in Ringer-lactaat en -acetaatoplossingen die geschikt zijn voor reconstitutie

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

* Oplossingen die zowel Ca²⁺ als Mg²⁺ bevatten dienen een totale (gecombineerde) concentratie van Ca²⁺ en Mg²⁺ binnen het bereik van 1,0 tot 3,5 mmol/l te hebben.

Apealea moet worden gereconstitueerd met behulp van een van de drie geschikte oplossingen voor reconstitutie en volgens de onderstaande stappen:

1. Haal het gewenste aantal flacons uit de koelkast. Het poeder dient groengeel tot geel te zijn. In geval van (oranje) verkleuring mag de flacon niet worden gebruikt. Om de flacons op kamertemperatuur te laten komen, laat u de flacons tegen licht beschermd ongeveer 15 tot 20 minuten staan bij een temperatuur die niet boven 25 °C ligt.
2. Vanwege negatieve druk in de flacon moet de druk vóór en gedurende injectie van de oplossing voor reconstitutie met een naald in evenwicht worden gebracht. Injecteer met behulp van een steriele spuit 60 ml oplossing voor reconstitutie per flacon. De oplossing dient gedurende ongeveer één minuut naar de binnenwand van de flacon te worden geïnjecteerd. De oplossing mag niet rechtstreeks op het poeder worden gespoten aangezien dit in schuimvorming zal resulteren.
3. Draai de flacon gedurende ongeveer 20 seconden rechtop rond. Om schuimvorming tot een minimum te beperken, mag u de flacon niet schudden.
4. Bescherm de flacon tegen licht en laat deze gedurende drie tot vijf minuten staan.
5. Draai de flacon nogmaals gedurende ongeveer 20 seconden rechtop rond en keer deze vervolgens voorzichtig vijf keer om. Niet schudden.
6. Blijf de flacon ronddraaien totdat het poeder volledig is opgelost. De flacon kan ook op een schudder worden geplaatst en gedurende maximaal 20 minuten worden rondgedraaid terwijl de flacon tegen licht wordt beschermd (orbitaal schudpatroon; 200–250 rpm). Stap 3 tot en met 6 mogen niet langer dan 30 minuten duren.
7. De oplossing dient helder en groengeel te zijn zonder zichtbare deeltjes of neerslag. Als deeltjes, neerslag, (oranje) verkleuring of opalescentie worden waargenomen, moet de oplossing worden geëlimineerd.
8. Injecteer de vereiste hoeveelheid gereconstitueerd Apealea in een lege, steriele zak van ethyleenvinylacetaat (EVA). Controleer of de oplossing helder is en plaats een tegen licht beschermende zak over de infuuszak van EVA.

Houdbaarheid na reconstitutie

Chemische en fysische stabiliteit na opening is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C in Ringer-lactaatoplossing en -acetaatoplossing en gedurende 4 uur bij 2 °C tot 8 °C in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) (bij bescherming tegen licht). Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode voor het openen en reconstitueren het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de bewaarcondities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Intraveneuze toediening

Er is compatibiliteit aangetoond met toedieningssets gemaakt van DEHP-vrij PVC (d.w.z. polyvinylchloride zonder de weekmaker di-(2-ethylhexyl)ftalaat). Compatibiliteit met DEHP-bevattende toedieningssets is echter niet aangetoond. Er dienen toedieningssets met een polyamide vloeistoffilter van 15 µm te worden gebruikt. Het is belangrijk om de infusieset en de katheter/canule vóór en na de toediening met behulp van de oplossing voor reconstitutie te spoelen om onbedoelde toediening in het omliggende weefsel te vermijden en om toediening van de volledige dosis te garanderen.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd