

Medicamento já não autorizado

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Apealea 60 mg pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 60 mg de paclitaxel.

Após reconstituição, cada ml de solução contém 1 mg de paclitaxel (micelar).

Excipientes com efeito conhecido

Um frasco para injetáveis contém 3,77 mg (0,164 mmol) de sódio. Após reconstituição, cada ml de solução contém até um máximo de, aproximadamente, 3,60 mg (0,157 mmol) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

Pó amarelo-esverdeado a amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Apealea em associação com carboplatina é indicada para o tratamento de doentes adultas com a primeira recidiva de cancro epitelial do ovário sensível a platina, cancro peritoneal primário e cancro das trompas de Falópio (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Apealea deve ser administrado apenas sob a supervisão de um oncologista qualificado em unidades especializadas na administração de agentes citotóxicos. Não deve ser permutado com outras formulações de paclitaxel.

Posologia

A dose recomendada de Apealea é 250 mg/m² área de superfície corporal (ASC), administrada sob a forma de perfusão intravenosa durante 1 hora, seguida de carboplatina a cada três semanas, durante seis ciclos. A dose recomendada de carboplatina é de AUC = 5–6 mg/ml×min.

Ajustes e atrasos da dose durante o tratamento

As doentes com neutropenia (contagem de neutrófilos < 1,5 × 10⁹/l), neutropenia febril ou trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100 × 10⁹/l) durante o tratamento devem adiar o ciclo de tratamento seguinte até a contagem de neutrófilos recuperar para ≥ 1,5 × 10⁹/l e as plaquetas recuperarem para ≥ 100 × 10⁹/l. Em relação a Apealea, devem ser consideradas reduções da dose inicialmente de 50 mg/m² e adicionalmente de 25 mg/m² para ciclos subsequentes (ver Tabela 1).

Em caso de neutropenia febril ou baixa contagem de plaquetas (< 75 × 10⁹/l), a dose de carboplatina deve ser reduzida em 1 unidade AUC nos ciclos de tratamento a seguir à recuperação. Para a utilização apropriada de carboplatina, o prescriptor é aconselhado a consultar igualmente a informação de prescrição da carboplatina.

As reduções e/ou atrasos da dose devem ser considerados em resultado de qualquer reação adversa clinicamente significativa, como apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Atraso do tratamento e reduções do nível da dose no caso de reações medicamentosas adversas

Observação ^a	Atraso do ciclo seguinte de Apealea/carboplatina	Dose de Apealea em ciclos subsequentes (mg/m ²) ^b
Toxicidade hematológica^b		
contagem de neutrófilos < $1,5 \times 10^9/l$ ou contagem de plaquetas < $100 \times 10^9/l$ ou neutropenia febril	Suspender o tratamento até à recuperação	Dose padrão: 250 <u>Possíveis reduções da dose:</u> Primeira redução do nível da dose: 200 Segunda redução do nível da dose: 175
Doenças do sistema nervoso		
neuropatia sensorial periférica de grau ≥ 2 ou neuropatia motora de grau ≥ 2	Suspender o tratamento até à recuperação para < grau 2	<u>Redução da dose:</u> Primeira redução do nível da dose: 200 <u>Possível redução da dose:</u> Segunda redução do nível da dose: 175
Todas as outras reações adversas		
Qualquer toxicidade de grau 4	Descontinuar o tratamento	
Qualquer toxicidade de grau 3 exceto náusea, vômitos e diarreia	Suspender o tratamento até resolução dos sintomas para grau ≤ 1	<u>Possíveis reduções da dose:</u> Primeira redução do nível da dose: 200 Segunda redução do nível da dose: 175

^a O grau da reação adversa é definido de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]).

^b A dose de carboplatina deve ser reduzida em 1 unidade AUC para ciclos de tratamento após a ocorrência de neutropenia febril ou baixa contagem de plaquetas (< $75 \times 10^9/l$).

Populações especiais

Compromisso hepático

As doentes com insuficiência hepática ligeira (bilirrubina total > 1 a $\leq 1,5 \times$ limite superior do normal (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) $\leq 10 \times$ LSN) podem ser tratadas com as mesmas doses das doentes com função hepática normal.

No caso de doentes com insuficiência hepática moderada a grave (bilirrubina total > $1,5$ a $\leq 5 \times$ LSN e AST $\leq 10 \times$ LSN), recomenda-se uma redução de 20% na dose. A dose reduzida pode ser aumentada para a dose administrada em doentes com função hepática normal se a doente estiver a tolerar o tratamento há pelo menos dois ciclos (ver secções 4.4 e 5.2).

Para as doentes com bilirrubina total $> 5 \times \text{LSN}$ ou AST $> 10 \times \text{LSN}$, não existem dados suficientes para permitir recomendações sobre a dose (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

As doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada (taxa de filtração glomerular (TFG) de 89–60 ml/min ou TFG 59–30 ml/min, respetivamente) podem ser tratadas com Apealea sem modificação da dose. As doentes com insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min) não devem ser tratadas com paclitaxel (ver secção 5.2).

Idosos

Não são recomendadas reduções adicionais da dose em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, além das recomendadas para todas as doentes.

Das 391 doentes com cancro do ovário no estudo com distribuição aleatória que receberam Apealea em associação com carboplatina, 13% tinham entre 65 e 74 anos de idade. Neste número limitado de doentes, foram observadas reações como anorexia, fadiga, mialgia, artralgia, neuropatia sensorial periférica e diarreia com mais frequência em comparação com doentes com menos de 65 anos de idade. Estão disponíveis dados limitados sobre a utilização em doentes ≥ 75 anos (2% das doentes no estudo).

Doentes não-caucasianas

Existem dados limitados sobre Apealea em doentes não caucasianas e os dados atuais são insuficientes para recomendar ajustes adicionais da dose (ver secção 4.4). Caso se observe neuropatia, seguir as recomendações de redução da dose na Tabela 1.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de paclitaxel na população pediátrica para as indicações de cancro epitelial do ovário, cancro peritoneal primário e cancro das trompas de Falópio. A segurança e eficácia de Apealea em crianças e adolescentes com idade entre 0 e 17 anos não foram estabelecidas.

Método de administração

Apealea destina-se a administração por via intravenosa.

Após reconstituição do pó, a solução para perfusão é uma solução transparente, amarela-esverdeada. A solução deve ser administrada por perfusão intravenosa durante aproximadamente uma hora (120–140 gotas/min). Devem ser utilizados conjuntos de administração que contenham um filtro para líquidos, em poliamida, de 15 μm . É importante lavar o conjunto de perfusão e o cateter/cânula antes e após a administração utilizando a solução para reconstituição, de modo a evitar a administração acidental no tecido circundante e a garantir a administração da dose completa.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4).

Amamentação (ver secção 4.6).

Contagem de neutrófilos na situação basal $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hematologia

O paclitaxel causa mielossupressão (principalmente neutropenia). A neutropenia é uma reação adversa dependente da dose e limitadora da dose. Por conseguinte, devem ser realizados hemogramas completos frequentes durante o tratamento com Apealea. No estudo principal, cerca de um terço das doentes receberam fator de estimulação das colónias de granulócitos (GCSF) para tratar a neutropenia, pelo que os médicos devem ponderar se os casos individuais poderão obter benefícios com GCSF. As doentes não devem ser tratadas com ciclos subsequentes até recuperação dos neutrófilos para $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e das plaquetas para $\geq 100 \times 10^9/l$. As doentes com baixa contagem de neutrófilos devem ser informadas do risco acrescido de infeções. O risco de mielossupressão é aumentado devido à utilização em associação com carboplatina. Em caso de mielossupressão, devem seguir-se as recomendações da dose para Apealea e carboplatina (ver secção 4.2).

Neuropatia

A neuropatia sensorial periférica e a neuropatia periférica são reações adversas muito frequentes. Na neuropatia sensorial ou motora de grau ≥ 2 de acordo com os CTCAE, suspender o tratamento até resolução para $< \text{grau } 2$, seguido de uma redução da dose em todos os ciclos subsequentes (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

As doentes com insuficiência hepática não foram estudadas com Apealea, mas podem apresentar risco acrescido de toxicidade, particularmente de mielossupressão. Por conseguinte, a administração em doentes com insuficiência hepática definida como bilirrubina total > 1 a $5 \times \text{LSN}$ e $\text{AST} \leq 10 \times \text{LSN}$ (ver secção 4.2) deve ser realizada com precaução e estas doentes devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto ao aumento da insuficiência hepática e da mielossupressão. As doentes com bilirrubina total $> 5 \times \text{LSN}$ ou $\text{AST} > 10 \times \text{LSN}$ não devem ser tratadas com paclitaxel.

Sintomas gastrointestinais

As reações adversas gastrointestinais são muito frequentes. Se as doentes tiverem náuseas, vômitos e diarreia após a administração de Apealea, podem ser tratadas com antieméticos e/ou agentes antidiarreicos. A pré-medicação poderá ser considerada em doentes que sofreram previamente sintomas gastrointestinais quando estavam a receber tratamento com medicamentos citotóxicos.

Reações associadas à perfusão

As reações locais no local da perfusão são muito frequentes durante as perfusões de Apealea. As reações observadas no local da perfusão incluem dor, flebite, descoloração, vermelhidão, edema e erupção cutânea. Essas reações são mais frequentes na primeira perfusão e podem ser melhoradas com a redução da velocidade de perfusão. As doentes que apresentam dor intensa ou outras reações à perfusão de Apealea são recomendadas para colocação de cateter venoso central. Devem tomar-se precauções para evitar a administração accidental no tecido circundante durante a administração intravenosa. Se ocorrerem sinais de extravasamento da injeção, tome medidas imediatas: interrompa a perfusão, aspire o líquido do cateter/cânula antes de retirar a agulha, lave a área afetada com solução salina ou solução de lactato ou acetato de Ringer e monitorize cuidadosamente a área. De modo a evitar a administração accidental no tecido circundante e a garantir a administração da dose completa, lave o conjunto de perfusão e o cateter/cânula antes e após a administração.

Hipersensibilidade

A maioria das reações de hipersensibilidade relacionadas com Apealea são ligeiras a moderadas e ocorrem principalmente na forma de afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, perturbações gerais e alterações no local de administração, mas foram relatadas reações de hipersensibilidade graves incluindo choque anafilático. Sintomas menores como rubor ou reações cutâneas não requerem interrupção da terapêutica. Casos moderados podem requerer pré-medicação com corticosteroides, anti-histamínicos e/ou antagonistas H_2 nos seguintes ciclos de tratamento. Reações graves como hipotensão necessitando de tratamento, dispneia necessitando de broncodilatadores, angioedema ou urticária generalizada requerem a descontinuação imediata de paclitaxel e a iniciação de tratamento sintomático. As doentes que tiverem reações graves não devem ser tratadas novamente com paclitaxel. As doentes devem ser cuidadosamente observadas durante o tratamento, principalmente aquelas que sofreram previamente reações de hipersensibilidade com qualquer formulação de taxanos.

Durante o desenvolvimento clínico, não foi possível estabelecer a verdadeira incidência, gravidade e tempo até ao início de reações de hipersensibilidade devido a Apealea por causa do tratamento de associação com carboplatina. Não se pode excluir a ocorrência de reações tardias relacionadas com paclitaxel durante ou após a perfusão de carboplatina.

Alopecia

A alopecia é uma reação adversa muito frequente e ocorre na fase inicial do tratamento. Pode ter um impacto acentuado na autoimagem e na qualidade de vida das doentes e estas devem ser aconselhadas sobre a probabilidade deste efeito adverso e que medidas poderão estar disponíveis para o atenuar como, por exemplo, o uso de toucas hipotérmicas. Em estudos com Apealea, 45% das doentes relatou alopecia durante a terapêutica.

Cardiotoxicidade

Tem sido observada insuficiência cardíaca em doentes a receber Apealea. Em alguns casos, as doentes tinham sido previamente expostas a medicamentos cardiotóxicos como a doxorrubicina ou tinham historial cardíaco subjacente. Estas doentes devem ser cuidadosamente monitorizadas pelos médicos quanto à ocorrência de acontecimentos cardíacos.

Doentes com idade igual ou superior a 65 anos

Não se verificaram diferenças acentuadas em termos de tolerabilidade geral entre o grupo etário dos 65–74 anos e doentes mais novas. Estão disponíveis dados limitados sobre a utilização em doentes ≥ 75 anos. Em vista disso e do potencial para debilidade e comorbilidades, as doentes idosas devem ser cuidadosamente monitorizadas.

Raça

Existem dados limitados sobre a utilização de Apealea em doentes não caucasianas. No entanto, estudos em doentes com cancro da mama tratadas com regimes que contêm paclitaxel indicam um possível risco acrescido de neuropatia em doentes não caucasianas (ver secção 4.2).

Excipientes

Quando reconstituído, este medicamento contém até um máximo de, aproximadamente, 1,6 g de sódio por dose (0,9 g/m² ASC; 3,6 mg por ml), equivalente a 80% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos para avaliar as interações medicamentosas entre Apealea e outros medicamentos.

O metabolismo do paclitaxel é catalisado, em parte, pelas isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450 (ver secção 5.2). Por conseguinte, deve ter-se cuidado ao administrar paclitaxel concomitantemente com medicamentos conhecidos por inibir a CYP2C8 ou a CYP3A4 (p. ex., cetoconazol e outros antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir) porque a toxicidade de paclitaxel pode aumentar devido a uma maior exposição ao paclitaxel. A administração concomitante de paclitaxel com medicamentos conhecidos por induzir a CYP2C8 ou a CYP3A4 (p. ex., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina) não é recomendada porque a eficácia pode ser comprometida devido a exposições baixas ao paclitaxel.

Apealea contém uma mistura de dois derivados do ácido retinoico como excipientes. Estudos *in vitro* utilizando microssomas humanos demonstraram que estes derivados têm uma atividade inibidora da CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, e em menor grau da CYP2D6. Na ausência de estudos *in vivo* que abordem a inibição da CYP2B6 e da CYP2C9, a utilização concomitante de Apealea e de substâncias metabolizadas primariamente por estas enzimas CYP deve ser feita com precaução.

Apealea é indicado para ser utilizado em associação com carboplatina (ver secção 4.1). Apealea deve ser administrado primeiro, seguido da carboplatina. Com base nos dados da literatura, não se prevê qualquer interação farmacocinética clinicamente relevante entre paclitaxel e carboplatina.

Foi observada interação farmacocinética clinicamente relevante entre paclitaxel e cisplatina. Quando paclitaxel é administrado antes da cisplatina, o perfil de segurança do paclitaxel à base de solvente é consistente com o relatado para a utilização em monoterapia. Quando o paclitaxel à base de solvente foi administrado a seguir à cisplatina, os doentes mostraram uma mielossupressão mais profunda e uma diminuição de aproximadamente 20% na eliminação de paclitaxel. Prevê-se um efeito similar para Apealea (paclitaxel micelar). As doentes tratadas com paclitaxel e cisplatina podem apresentar risco acrescido de insuficiência renal, em comparação com cisplatina em monoterapia em cânceres ginecológicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até seis meses após o tratamento.

Gravidez

Existem dados muito limitados sobre a utilização de paclitaxel em mulheres grávidas. Suspeita-se que Paclitaxel cause defeitos congénitos quando administrado durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Paclitaxel não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico exija este tratamento.

Amamentação

Paclitaxel é excretado no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes, Apealea é contraindicado durante a amamentação. A amamentação deve ser descontinuada durante todo o tratamento.

Fertilidade

Estudos em animais tratados com paclitaxel demonstraram diminuição da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Apealea sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são moderados. Apealea pode causar reações adversas como fadiga (muito frequente) e tonturas (frequente) que podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. As doentes devem ser avisadas para não conduzir nem utilizar máquinas se se sentirem cansadas ou tontas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas clinicamente significativas mais frequentes associadas com a utilização de Apealea são a neutropenia, doenças gastrointestinais, neuropatia periférica, artralgia/mialgia e reações no local da perfusão. Aproximadamente 86% das doentes sofreram reações adversas.

Tabela de reações adversas

A frequência dos efeitos indesejáveis enumerados na Tabela 2 é definida utilizando a seguinte convenção:

muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\,000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

A Tabela 2 enumera as reações adversas associadas com a administração de Apealea em associação com carboplatina observadas num estudo clínico ($N=391$) e as reações adversas observadas na experiência pós-introdução no mercado. Estas últimas podem ser atribuídas ao paclitaxel, independentemente do regime de tratamento.

Tabela 2. Lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Termo preferencial
Infeções e infestações	<i>Pouco frequentes:</i>	Sepsia, abscesso, pneumonia, gripe, infeção viral do trato respiratório, herpes simples, celulite no local da perfusão, tonsilite, infeção do trato urinário, infeção cutânea, cistite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	<i>Pouco frequentes:</i>	Dor metastática
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>Muito frequentes:</i> <i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Neutropenia ^a Neutropenia febril ^a , leucopenia ^a , trombocitopenia ^a , granulocitopenia, anemia ^a Coagulação intravascular disseminada ^a , pancitopenia, hematotoxicidade, coagulopatia
Doenças do sistema imunitário	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Hipersensibilidade Choque anafilático, hipersensibilidade ao medicamento

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Termo preferencial
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Muito frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Anorexia Hiponatremia, hipocalemia, hipomagnesemia, desidratação, diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	<i>Pouco frequentes:</i>	Depressão, insónia, ansiedade
Doenças do sistema nervoso	<i>Muito frequentes:</i> <i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Neuropatia sensorial periférica ^{a,b} , neuropatia periférica ^{a,b} Hipoestesia, tonturas, parastesia, neuropatia motora periférica, disgeusia, cefaleia Estado de mal epilético, coma, acidente cerebrovascular, neuropatia sensorimotora periférica, letargia, hipotonia, neurotoxicidade, polineuropatia, polineuropatia na doença oncológica, sensação de ardor, sonolência, distúrbio cognitivo, paralisia facial, encefalopatia, hidrocefalo
Afeções oculares	<i>Pouco frequentes:</i>	Visão desfocada, irritação ocular, desconforto ocular, aumento da lacrimação
Afeções do ouvido e do labirinto	<i>Pouco frequentes:</i>	Vertigens, surdez, perturbação do ouvido interno, zumbido
Cardiopatias	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Angina de peito, taquicardia Paragem cardíaca, insuficiência cardíaca crónica, cianose, fibrilação auricular, taquicardia sinusal, palpitações, bradicardia sinusal
Vasculopatias	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Hipotensão, rubor, flebite, dor nas veias, hiperemia Colapso circulatório, trombose venosa, vasculite, trombose, hipertensão, trombose venosa profunda, linfodema, flebite superficial, tromboflebite, flutuação da pressão sanguínea, hemorragia, angiopatia, afrontamentos, palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Dispneia, congestão nasal Insuficiência respiratória, epistaxe, tosse, rinorreia, dor orofaríngea, distúrbio faríngeo, asfixia, broncospasmo, disfonia, rinite alérgica, tosse alérgica, desconforto orofaríngeo

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Termo preferencial
Doenças gastrointestinais	<i>Muito frequentes:</i> <i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Diarreia ^a , náuseas ^a , vômitos ^a Dor abdominal, obstipação, dor abdominal no quadrante superior, flatulência, boca seca, estomatite Distensão abdominal, gastrite, desconforto abdominal, dor abdominal no quadrante inferior, dispepsia, fecaloma, perturbação da função intestinal, hemorragia gengival, hematoquécia, parestesia oral
Afeções hepatobiliares	<i>Pouco frequentes:</i>	Hepatite, distúrbio hepático
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Muito frequentes:</i> <i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i> <i>Desconhecida</i>	Alopecia ^a Eritema, erupção cutânea, prurido, urticária Angioedema, erupção cutânea generalizada, descoloração cutânea, hiperidrose, erupção cutânea papular, dermatite bolhosa, edema facial, distúrbio da pigmentação, pele seca, suor frio, livedo reticular, distúrbio ungueal, prurido alérgico, distúrbio cutâneo Entrodisestesia palmo-plantar ^c
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>Muito frequentes:</i> <i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Artralgia ^a , mialgia ^a Dor nas costas, dor nos ossos, dor musculoesquelética, fraqueza muscular, dor nas extremidades Hemartrose, desconforto musculoesquelético, Sensação de peso
Doenças renais e urinárias	<i>Pouco frequentes:</i>	Azotemia
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<i>Pouco frequentes:</i>	Hemorragia vaginal, dor pélvica, dor na mama
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Muito frequentes:</i> <i>Frequentes:</i> <i>Pouco frequentes:</i>	Astenia ^a , fadiga ^a , reação no local da perfusão ^{a,d} Edema periférico, dor, pirexia, desconforto torácico, hipertermia, edema facial Morte, falha de vários órgãos, edema, dor no local de administração, hemorragia no local do cateter, edema no local do cateter, inchaço local, edema generalizado, hérnia, dor torácica, doença tipo gripe, edema localizado, hipotermia, arrepios, sensação de calor
Exames complementares de diagnóstico	<i>Pouco frequentes:</i>	Aumento da aspartato aminotransferase

^a Ver Descrição de reações adversas selecionadas.

^b Pode persistir mais de 6 meses após a descontinuação do paclitaxel.^c

^c Conforme notificado na vigilância pós-introdução no mercado do paclitaxel.

^d Inclui os seguintes termos preferidos: dor no local da perfusão, flebite local da perfusão, reação no local da perfusão, descoloração no local da perfusão, eritema no local da perfusão, extravasamento no local da perfusão, inflamação no local da perfusão, edema no local da perfusão, parestesia no local da perfusão, irritação no local da perfusão e erupção cutânea no local da perfusão.

Descrição das reações adversas selecionadas

No estudo clínico principal, as doentes foram tratadas com Apealea (paclitaxel micelar) na dose de 250 mg/m² em associação com carboplatina ou com paclitaxel à base de solvente na dose de 175 mg/m² em associação com carboplatina (N = 391 em cada braço). Globalmente, verificaram-se taxas mais elevadas de reações adversas graves com paclitaxel micelar (41%) do que com paclitaxel à base de solvente (27%). Em ambos os grupos, a maioria das reações adversas graves foram toxicidades hematológicas. Não se verificaram diferenças na pontuação de desempenho do Grupo Oncológico Cooperativo do Leste (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]) entre os dois grupos do estudo, em qualquer altura, durante ou após o tratamento (pontuação sobretudo de 0 ou 1).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Quase todas as doentes tratadas com Apealea apresentavam algum grau de neutropenia, sendo que 79% das doentes tinham grau 3 ou 4. A neutropenia como reação adversa grave ocorreu em 29% das doentes e a neutropenia febril ocorreu em 3% das doentes. A neutropenia melhorou para $\geq 1,5 \times 10^9/l$ antes do ciclo de tratamento seguinte. Quase todas as doentes tiveram anemia, diminuição da contagem de plaquetas e diminuição da contagem de glóbulos brancos, de qualquer grau, durante o período de tratamento (98%, 93% e 98%, respetivamente). A anemia como reação adversa grave ocorreu em 5% das doentes, e a trombocitopenia e leucopenia em 3% e 6% das doentes, respetivamente.

Em comparação com as doentes a receber paclitaxel à base de solvente, houve mais doentes no grupo de paclitaxel micelar com toxicidades hematológicas de grau 3 e 4. A neutropenia ocorreu em 79% e 66%, a leucopenia em 53% e 34%, a trombocitopenia em 18% e 10%, e a anemia em 24% e 14% das doentes nos braços de tratamento que receberam paclitaxel micelar ou paclitaxel à base de solvente, respetivamente.

Foi relatada coagulação intravascular disseminada (CID), muitas vezes em associação com sépsis ou falha de vários órgãos.

Doenças gastrointestinais

As náuseas (38%), vômitos (22%) e diarreia (15%) estavam entre as reações adversas relatadas com mais frequência no estudo.

Doenças do sistema nervoso

As neuropatias periféricas (incluindo os termos preferidos de neuropatia periférica, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorio-motora periférica, neuropatia sensorial periférica, polineuropatia e polineuropatia na doença oncológica) foram relatadas em 29% das doentes e foram sobretudo (98%) ligeiras a moderadas (CTCAE de grau ≤ 2). O tempo médio até ao início foi de 53 dias a partir da primeira dose. A neuropatia sensorial periférica representou a reação mais frequente e foi relatada em 16% das doentes. Outras reações associadas foram relatadas em 10% das doentes e foram sobretudo (98%) ligeiras a moderadas (CTCAE de grau ≤ 2). A parestesia e a hipoestesia foram as reações mais frequentes. Durante o decorrer do estudo principal, 46% das neuropatias periféricas, bem como a maioria (78%) das reações associadas ficaram resolvidas. A frequência e gravidade da neurotoxicidade dependente da dose não foram estudadas relativamente ao Apealea, mas foram observadas para outras formulações de paclitaxel noutras indicações. Além disso, foi demonstrado que as neuropatias periféricas podem persistir mais de 6 meses após a descontinuação do paclitaxel.

Reações de hipersensibilidade

A maioria das reações de hipersensibilidade relacionadas com Apealea foram ligeiras a moderadas (ver secção 4.4). A frequência das reações de hipersensibilidade associadas ao paclitaxel foi semelhante em ambos os grupos (5% dos doentes que receberam paclitaxel micelar e 7% nos que receberam paclitaxel à base de solvente), enquanto foi observada uma maior frequência de reações de hipersensibilidade associadas à carboplatina no grupo que recebeu paclitaxel micelar (12% contra 7%). Como resultado do tratamento combinado, não é possível determinar se esta observação se deve

ao Apealea ou a outros fatores, sendo que as reações tardias relacionadas com paclitaxel não podem ser excluídas.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

A alopecia foi observada em 45% das doentes e teve um início abrupto. Prevê-se queda de cabelo acentuada de $\geq 50\%$ para a maioria das doentes que sofrem alopecia.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

A artralgia ocorreu em 19% das doentes e a mialgia em 10%.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

A astenia e a fadiga foram muito frequentes e ocorreram em 23% e 11% das doentes, respetivamente. Reações no local da perfusão, como dor, flebite e eritema, foram observadas em 12% das doentes (ver secção 4.4).

Houve mais relatos de dor no local da perfusão no grupo que recebeu paclitaxel micelar em comparação com o grupo tratado com paclitaxel à base de solvente (8% e 1%, respetivamente).

Experiência adicional decorrente de estudos clínicos

Apealea foi administrado em monoterapia num total de 132 doentes em doses que variaram entre 90 mg/m² num regime de 3 semanas e doses semanais de 250 mg/m² para várias indicações. Com base nos dados combinados de estudos com monoterapia, as reações adversas muito frequentes e as reações de interesse especial foram as seguintes: neutropenia (45%), fadiga (37%), leucopenia (33%), alopecia (30%), náusea (27%), reação no local da perfusão^a (23%), neuropatia sensorial periférica (20%), diarreia (17%), astenia (15%), pirexia (12%), obstipação (12%), artralgia (12%), parestesia (11%), dor (11%), vômitos (9%), mialgia (9%), neuropatia motora periférica (5%), neuropatia (5%), neuropatia periférica (5%), trombocitopenia (4%), neuropatia febril (2%), sépsis (2%), taquicardia (2%), flebite (2%), trombose (2%).

^a Inclui os seguintes termos preferidos: flebite no local da perfusão, dor no local da perfusão, reação no local da injeção, inflamação no local da injeção, eritema no local da injeção, extravasamento no local da injeção, reação no local da injeção, edema no local da injeção.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não se conhece qualquer antídoto para a sobredosagem com paclitaxel. Na eventualidade de uma sobredosagem, a doente deve ser rigorosamente monitorizada. O tratamento deve ser direcionado para as toxicidades principais previstas, que são a náusea, vômitos, diarreia, mielossupressão, neuropatia sensorial periférica e neuropatia periférica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, taxanos, código ATC: L01CD01

Mecanismo de ação

O paclitaxel é um agente antimicrotúbulos que promove a agregação de microtúbulos de dímeros de tubulina e estabiliza os microtúbulos ao impedir a despolimerização. A estabilização resulta na inibição da reorganização dinâmica normal da rede de microtúbulos que é essencial para funções celulares de interfase e mitóticas vitais. Adicionalmente, o paclitaxel induz a formação de grupos de microtúbulos ao longo do ciclo celular e induz a formação de ásteres de microtúbulos durante a mitose.

Eficácia e segurança clínicas

Um estudo aberto, aleatorizado e multicêntrico foi realizado em 789 mulheres com cancro epitelial do ovário recorrente, cancro peritoneal primário e cancro das trompas de Falópio para comparar Apealea (paclitaxel micelar) em associação com carboplatina com paclitaxel à base de solvente em combinação com carboplatina. As doentes foram tratadas a cada três semanas, durante seis ciclos, com Apealea 250 mg/m² administrado como perfusão intravenosa durante 1 hora (N = 391) ou com paclitaxel à base de solvente 175 mg/m² administrado como perfusão durante 3 horas (N = 391). A perfusão de paclitaxel foi seguida de uma de carboplatina após um intervalo de 30 minutos nos dois braços de tratamento.

As doentes foram estratificadas com base na recidiva (primeira ou segunda) e nos valores de CA125. As proporções de doentes tratadas na primeira ou segunda recidiva foram então iguais em ambos os grupos de tratamento (76% foram tratadas na primeira recidiva e 24% na segunda recidiva). Não foi autorizada a entrada no estudo às doentes com neuropatia pré-existente de grau ≥ 2 ou fatores de risco clínico graves, envolvendo qualquer um dos principais sistemas de órgãos. A idade média foi de 56 anos em ambos os grupos de tratamento (intervalo 26-81). A maioria das doentes incluídas no estudo apresentavam um estado de desempenho ECOG de 0 ou 1 ($\geq 96\%$), em proporções semelhantes entre os braços de tratamento. Apenas algumas doentes apresentavam um estado de desempenho ECOG de 2.

No estudo clínico, a proporção de doentes que recebeu seis ciclos de tratamento foi de 81% no grupo tratado com paclitaxel micelar e de 87% no grupo que recebeu paclitaxel à base de solvente. A mediana do número de ciclos (mín.;máx.) correspondente para os dois grupos foi 6 (1;12) e 6 (1;9), respetivamente.

As doentes receberam pré-medicação antes da perfusão de paclitaxel à base de solvente, paclitaxel micelar e carboplatina como mostrado na Tabela 3 a seguir. A pré-medicação não foi obrigatória antes da perfusão de paclitaxel micelar.

Tabela 3. Proporção de doentes que receberam pré-medicação antes da perfusão de paclitaxel ou carboplatina ou total (população de segurança)

Tipo de pré-medicação	Apealea (N = 391)			Paclitaxel (à base de solvente) (N = 391)		
	Total	Paclitaxel	Carboplatina	Total	Paclitaxel	Carboplatina
Corticosteroides	43%	6%	39%	99%	97%	15%
Anti-histamínicos	19%	4%	16%	85%	85%	9%
Antagonistas H ₂	5%	2%	2%	90%	90%	1%
Antieméticos e antinauseantes	87%	8%	81%	92%	38%	63%

No estudo, 35% das doentes no grupo de paclitaxel micelar e 30% no grupo de paclitaxel à base de solvente, respetivamente, receberam GCSF para tratar a neutropenia. O número médio de ciclos com

tratamento com paclitaxel/carboplatina nos doentes a receber GCSF foi de 6 nos dois grupos. O número médio de ciclos com administração de GPSC foi de 3 (1;6) e o valor médio de 3,1, nos dois grupos.

As medidas de princípio de eficácia foram a sobrevivência livre de progressão (SLP) e a sobrevivência global (SG). A SLP enquanto desfecho final primário foi determinada através da avaliação em ocultação de imagens de tomografia computadorizada utilizando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [RECIST]*) 1.0.

Não se verificou qualquer diferença estatisticamente significativa na SLP ou na sobrevivência global entre os dois braços de tratamento. Foi realizada uma análise de não-inferioridade na população de acordo com o protocolo (PP) em relação a PFS com uma margem de não-inferioridade pré-especificadas. O critério de não inferioridade foi cumprido para SLP sendo o limite superior do intervalo de confiança (IC) de 97,5% unilateral para a taxa de risco associada inferior a 1,2. O critério de não inferioridade foi cumprido para SG na população PP, sendo o limite superior do IC de 97,5% unilateral para a taxa de risco associada inferior a 1,185 (Tabela 4; Figuras 1 e 2). Na população com intenção de tratar (ITT) (n = 789), as taxas de risco para SLP e SG foram de 0,85 (IC de 95%: 0,72; 1,00) e de 1,02 (IC de 95%: 0,85; 1,22), respetivamente. Por conseguinte, a não-inferioridade foi exibida na população ITT para SLP, embora não para a SG. A análise dos dados de SG revelou a ocorrência de morte em 56% das doentes no grupo tratado com paclitaxel micelar, em comparação com 60% no grupo tratado com paclitaxel à base de solvente (população ITT).

Tabela 4. Análise de não-inferioridade em SLP e SG num ensaio aleatorizado em doentes com cancro epitelial do ovário recorrente, cancro peritoneal primário e cancro das trompas de Falópio (população PP)^a

	Apealea Q3W 250 mg/m ² + carboplatina (N = 311)	Paclitaxel à base de solvente Q3W 175 mg/m ² + carboplatina (N = 333)
<i>Sobrevivência livre de progressão (revisão independente):</i>		
Óbito ou progressão, n (%)	239 (77%)	270 (81%)
Mediana de tempo até ao óbito ou progressão da doença [meses] (IC de 95%)	10,3 (10,1; 10,7)	10,1 (9,9; 10,2)
Taxa de risco (IC de 95%)	0,86 (0,72; 1,03)	
<i>Sobrevivência global</i>		
Número de óbitos, n (%)	179 (58%)	206 (62%)
Mediana de tempo até ao óbito [meses] (IC de 95%)	25,7 (22,9; 28,1)	24,8 (21,7; 27,1)
Taxa de risco (IC de 95%)	0,95 (0,78; 1,16)	

^aA população primária em análise de não-inferioridade foi predefinida como população PP

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de SLP (população PP)

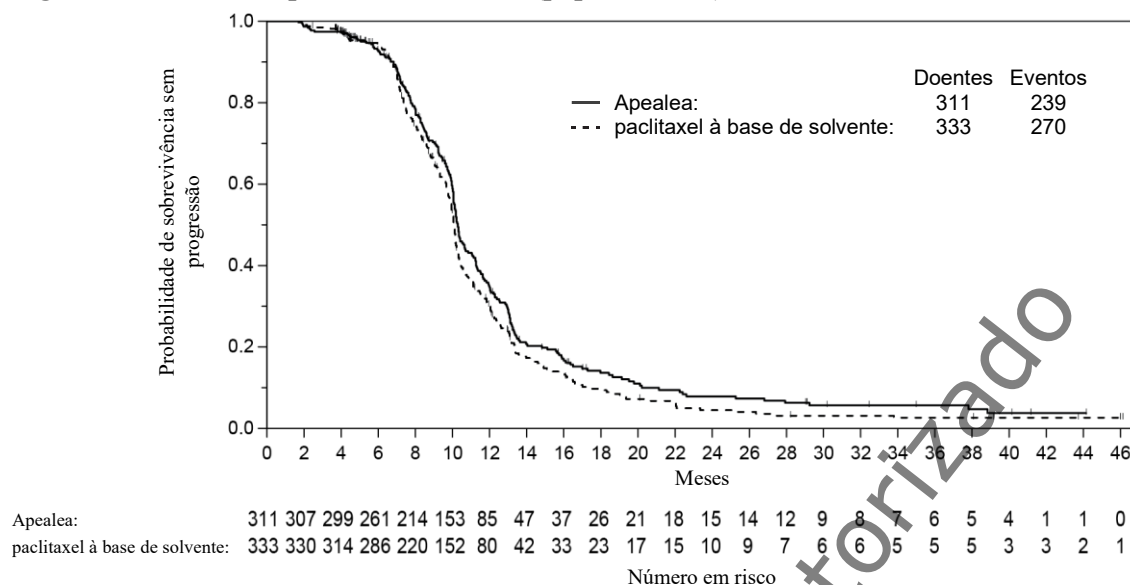
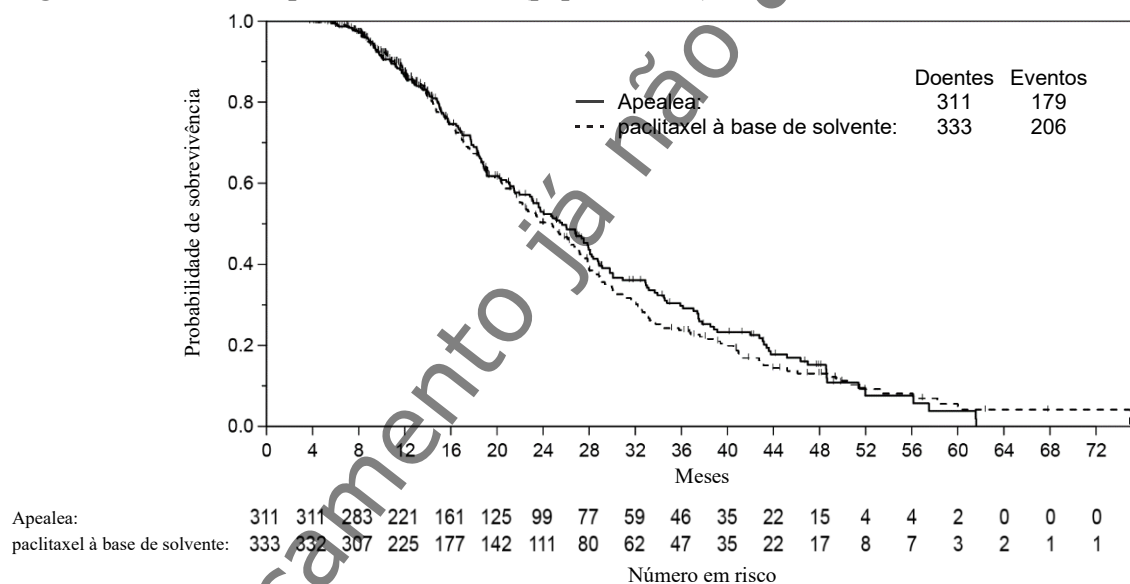


Figura 2 Curva de Kaplan-Meier da SG (população PP)



Análise por recidiva do subgrupo post-hoc

Foram realizadas análises adicionais de subgrupo para investigar a eficácia por recidiva (primeira e segunda) na população PP e ITT. Os resultados da SLP e SG na população PP estão resumidos nas Figuras 3 e 4.

Figura 3. Gráfico em floresta para SLP por recidiva (população PP)

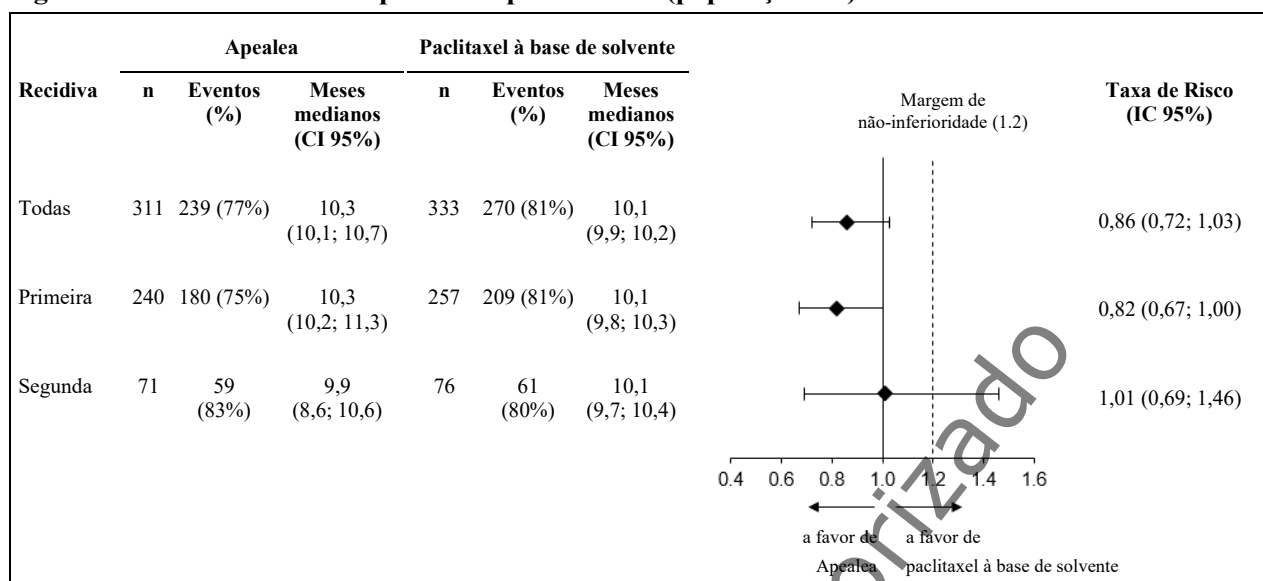
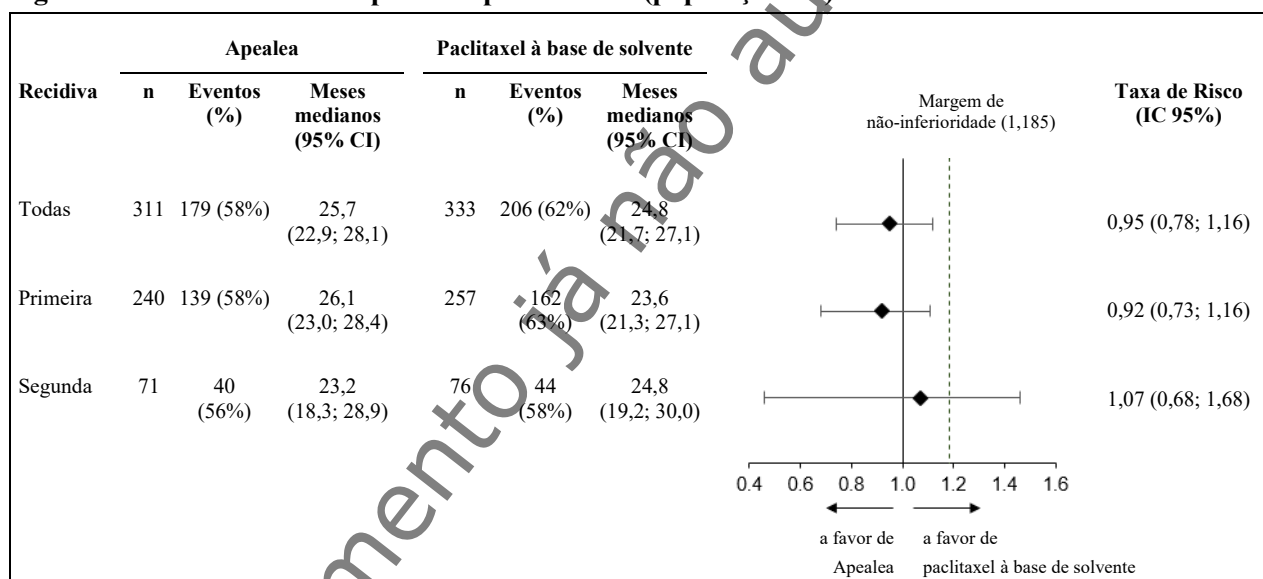


Figura 4. Gráfico de floresta para SG por recidiva (população PP)



Na população ITT, as taxas de risco para SLP nos subgrupos de doentes com primeira e segunda recidiva foram de 0,80 (IC 95%: 0,66; 0,97) e de 1,04 (IC 95%: 0,74; 1,47), respetivamente. As taxas de risco para SG em doentes com a primeira e a segunda recidivas foram de 0,98 (IC 95%: 0,79; 1,21) e de 1,18 (IC 95%: 0,79; 1,75), respetivamente. Assim, os resultados no subgrupo de doentes com primeira recidiva são consistentes com os resultados na população em geral e, além disso, houve indicação de benefício de SLP para Apealea.

Para os dados de segurança que comparam os resultados do tratamento de associação com Apealea (paclitaxel micelar)/carboplatina e paclitaxel à base de solvente/carboplatina, ver secção 4.8.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Apealea em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do carcinoma do ovário (excluindo rabinomiossarcoma e tumores das células germinativas), carcinoma peritoneal (excluindo blastomas e sarcomas) e carcinoma das trompas de Falópio (excluindo rabinomiossarcoma e tumores das células germinativas) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Quando Apealea (paclitaxel micelar) é administrado intravenosamente, o seu perfil farmacocinético sugere que a formulação liberta imediatamente paclitaxel para o sangue. A farmacocinética de paclitaxel foi estudada em 22 doentes com tumores sólidos após perfusões de 1 hora de Apealea (níveis de dose de 90 a 275 mg/m²). Além disso, um estudo com um desenho de transição comparou as concentrações plasmáticas de paclitaxel totais e não ligadas após uma perfusão de 1 hora de Apealea 260 mg/m² com as concentrações após 1 hora de perfusão de paclitaxel ligado a albumina na mesma dose. Os níveis plasmáticos totais de paclitaxel foram semelhantes após a perfusão das duas formulações. Os níveis plasmáticos de paclitaxel não ligado, ou seja, a concentração que representa paclitaxel farmacologicamente ativo no organismo, demonstraram ser equivalentes (C_{max} e AUC) após a administração de paclitaxel ligado a albumina e Apealea. Com base em dados limitados, a C_{max} e AUC aumentaram com a dose após perfusões de 1 hora de Apealea em doses que variaram entre 150 e 275 mg/m². Não foi possível comprovar a linearidade da dose devido à grande variabilidade interindividual observada.

Distribuição

O paclitaxel é distribuído de igual modo entre o plasma e o sangue como descrito em dados *in vitro* publicados. A média da fração não ligada (f_{nl}) de paclitaxel variou entre 5,2% e 4,3% ao longo do tempo após a perfusão de Apealea. Isto esteve em concordância com a f_{nl} média após a perfusão de paclitaxel ligado a albumina que variou entre 5,5% e 4,5% ao longo do tempo.

Foi relatada ligação de paclitaxel a albumina e α_1 -glicoproteína ácida, mas outras proteínas de ligação como as lipoproteínas podem ser importantes. Não existem relatos de substâncias ativas capazes de deslocar o paclitaxel ligado a proteínas, nem o paclitaxel é um candidato provável a deslocador de outras substâncias ativas devido à sua baixa concentração molar no plasma. Com base na literatura publicada, estudos *in vitro* indicam que a presença de cimetidina, ranitidina, dexametasona ou difenhidramina não afeta a ligação de paclitaxel às proteínas. O paclitaxel *in vitro* revelou ser um substrato para as proteínas do transportador de influxo OATP1B3 e OATP1A2.

Durante e após a perfusão de Apealea, o paclitaxel deixa rapidamente o plasma com uma semivida de distribuição de cerca de 0,6 horas. Por conseguinte, a fase de distribuição fica essencialmente concluída 2 horas após o fim da perfusão. A distribuição nos tecidos é extensiva, com um volume de distribuição na fase de eliminação terminal de cerca de 155 l/m² correspondendo a cerca de 280 l para uma doente média com uma área de superfície corporal de 1,8 m². Por conseguinte, só cerca de 1% do paclitaxel no organismo está localizado no plasma durante a fase de eliminação.

Biotransformação e eliminação

A semivida terminal de paclitaxel após a perfusão de Apealea variou cerca de 5 vezes entre as doentes, em 5–23 horas. Do mesmo modo, a depuração plasmática total variou cerca de 5 vezes entre 8 a 41 l/hora. Pensa-se que a elevada variabilidade interindividual na depuração seja uma consequência da variabilidade na atividade das enzimas hepáticas.

A biotransformação e eliminação de paclitaxel foram relatadas em estudos publicados; o paclitaxel é eliminado sobretudo por metabolismo hepático e excreção biliar. O principal metabolito do paclitaxel é o 6 α -hidroxipaclitaxel. Os outros metabolitos são o 3'-*p*-hidroxipaclitaxel e o 6 α ,3'-*p*-di-hidroxipaclitaxel. A formação destes metabolitos é catalisada pelas isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4. Não foram detetados metabolitos farmacologicamente ativos. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o paclitaxel é um substrato para a proteína de efluxo P-glicoproteína. A principal via de excreção do material derivado do paclitaxel nos humanos é as fezes, onde o 6 α -hidroxipaclitaxel constitui o principal material. A excreção renal representa uma parte inferior, de menos de 15% da dose.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos clínicos com Apealea em doentes com insuficiência hepática (ver secções 4.2 e 4.4). Um estudo de farmacocinética da população com paclitaxel ligado à albumina demonstrou que as doentes com insuficiência hepática ligeira (bilirrubina total > 1 a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$) apresentam uma taxa de eliminação no intervalo normal. Em contrapartida, as doentes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5$ a $\leq 3 \times \text{LSN}$) e insuficiência hepática grave (bilirrubina total > 3 a $\leq 5 \times \text{LSN}$) apresentaram uma redução de 22% ou 26% na taxa de eliminação do paclitaxel, respetivamente. Em comparação com as doentes com função hepática normal, as doentes com insuficiência hepática com bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ apresentam um aumento na AUC média do paclitaxel de aproximadamente 20%. A insuficiência hepática não tem qualquer efeito na $C_{\text{máx}}$ média do paclitaxel. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis para doentes com bilirrubina total $> 5 \times \text{LSN}$.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos clínicos com Apealea em doentes com insuficiência renal (ver secção 4.2 para recomendações de dose). Dado que a eliminação renal é uma via de importância secundária para paclitaxel, não se prevê um aumento dos níveis plasmáticos neste grupo de doentes. Um estudo de farmacocinética da população com paclitaxel ligado à albumina demonstrou que as doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina ≥ 30 a < 90 ml/min) apresentam uma taxa de eliminação semelhante à de doentes com função renal normal. Não existe informação relativamente a doentes com insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min).

Efeitos da idade, género, raça e compleição corporal

Não foram realizadas análises sobre o efeito da idade, género ou compleição corporal na eliminação de Apealea. No entanto, foi relatado um estudo de farmacocinética da população com 168 doentes (86 homens e 82 mulheres) tratados com paclitaxel à base de solvente. Em média, a taxa de eliminação de paclitaxel foi 20% superior nos homens em comparação com as mulheres. Em relação à idade, o modelo da população indicou um declínio de aproximadamente 5% na taxa de eliminação do paclitaxel para cada aumento de 10 anos na idade, em comparação com a idade mediana de 56 anos do estudo. Isto representou um declínio de 14% num doente de 86 anos de idade em comparação com um doente de 56 anos. Além disso, foi demonstrado que a taxa de eliminação do paclitaxel aumentou com o aumento da compleição corporal. O modelo indicou que um aumento de $0,2 \text{ m}^2$ na ASC conduziria a um aumento de 9% na taxa de eliminação. Existe muito pouca informação disponível sobre se a eliminação de paclitaxel é diferente entre as raças.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Mutagenese, carcinogénese, compromisso da fertilidade

Estudos *in vitro* utilizando diferentes sistemas celulares demonstraram que o paclitaxel é clastogénico e induz aberrações cromossómicas, danos nos micronúcleos e no ADN. As aberrações cromossómicas também foram detetadas em estudos *in vivo* em ratos e macacos. O paclitaxel revelou ser desprovido de atividade mutagénica no teste Ames ou no ensaio de mutação genética com ovário de hamster chinês/hipoxantina-guanina fosforibosil transferase (CHO/HGPRT). A atividade carcinogénica de paclitaxel não foi estudada. No entanto, o paclitaxel é potencialmente carcinogénico com base no seu mecanismo de ação e demonstrou atividade genotóxica. O paclitaxel em doses inferiores à dose terapêutica nos humanos foi associado com baixa fertilidade e toxicidade fetal em ratas. Os estudos de toxicidade de dose repetida demonstraram efeitos tóxicos, não reversíveis nos órgãos reprodutores masculinos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sal sódico do éster metílico do ácido cisteico *N*-(*all-trans*-retinoil)-L

Sal sódico do éster metílico do ácido cisteico *N*-(*13-cis*-retinoil)-L

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

3 anos.

Após reconstituição

Foi demonstrada a estabilidade química e física durante a utilização por 24 horas a 2 °C e 8 °C em solução de lactato de Ringer e de acetato de Ringer e durante 4 horas, entre 2 °C a 8 °C, em solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), quando protegido da luz. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura e reconstituição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação e as condições durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis em vidro transparente de tipo I com uma rolha de borracha butílica revestida com silicone, um selo de alumínio e uma tampa de plástico flip-off, contendo pó equivalente a 60 mg de paclitaxel.

Dimensão da embalagem: 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções de administração

O paclitaxel é um medicamento antineoplásico e tal como com outros compostos potencialmente tóxicos, Apealea deve ser manuseado com precaução. É recomendado o uso de luvas, óculos de proteção e roupa de proteção. Se a solução entrar em contacto com a pele, esta deve ser lavada imediatamente com bastante sabão e água. Se entrar em contacto com as membranas mucosas, estas devem ser exaustivamente irrigadas com água. Apealea só deve ser preparado e administrado por pessoal com formação adequada no manuseamento de agentes citotóxicos. As mulheres grávidas e a amamentar não devem manusear Apealea. O medicamento reconstituído não deve ser diluído.

Reconstituição do medicamento

Apealea é fornecido na forma de pó estéril para reconstituição antes da utilização. Após a reconstituição, a solução contém 1 mg/ml de paclitaxel formulado como nanopartículas micelares. A solução reconstituída para perfusão é uma solução transparente, amarela-esverdeada.

Proteger da luz direta e/ou luz brilhante ao longo do processo de preparação. O medicamento (reconstituído) só suporta um manuseamento de curta duração na ausência de proteção contra a luz.

Reconstituir Apealea apenas utilizando uma das seguintes soluções de reconstituição comercialmente disponíveis;

- Solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para perfusão;
- Solução de lactato de Ringer, adequada para perfusão;
- Solução de acetato de Ringer, adequada para perfusão.

O pH da solução de lactato ou de acetato de Ringer deve estar no intervalo de 5,0 a 7,5, e as concentrações iônicas de cálcio e magnésio aceitáveis são indicadas a seguir (Tabela 5).

Tabela 5. Concentrações iônicas aceitáveis para o cálcio e magnésio nas soluções de lactato e acetato de Ringer adequadas para reconstituição

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

* As soluções que contêm Ca²⁺ e Mg²⁺ devem ter uma concentração total (combinada) de Ca²⁺ e Mg²⁺ dentro do intervalo de 1,0 a 3,5 mmol/l.

Apealea deve ser reconstituída utilizando uma das três soluções adequadas para reconstituição e de acordo com os seguintes passos:

- Retire o número pretendido de frascos para injetáveis do frigorífico. O pó deve apresentar-se amarelo-esverdeado a amarelo. Em caso de descoloração (laranja), descarte o frasco para injetáveis. Para atingir a temperatura ambiente, deixe os frascos para injetáveis repousar protegidos da luz durante aproximadamente 15 a 20 minutos, a uma temperatura não superior a 25 °C.
- Devido à pressão negativa no frasco para injetáveis, a pressão deve ser equilibrada utilizando uma agulha antes e durante a injeção da solução para reconstituição. Utilizando uma seringa estéril, injete 60 ml de solução para reconstituição por frasco para injetáveis. A solução deve ser injetada durante aproximadamente um minuto contra a parede interna do frasco para injetáveis e não diretamente para o pó, dado que isso resultaria na formação de espuma.
- Rode o frasco para injetáveis na posição vertical durante aproximadamente 20 segundos. Para manter a formação de espuma reduzida ao mínimo, não agite o frasco para injetáveis.
- Proteja da luz e deixe o frasco para injetáveis repousar durante três a cinco minutos.
- Rode de novo o frasco para injetáveis na posição vertical durante aproximadamente 20 segundos, depois inverta-o suavemente cinco vezes. Não agite.
- Continue a rodar o frasco para injetáveis até o pó ficar completamente dissolvido. Em alternativa, o frasco para injetáveis pode ser colocado num agitador e rodado durante no máximo 20 minutos, ao mesmo tempo que é protegido da luz (padrão de agitação orbital; 200–250 rpm). Os passos c a f não devem demorar mais do que 30 minutos.
- A solução deve ser transparente e amarela-esverdeada sem partículas ou precipitados visíveis. Se forem observadas partículas, precipitados, descoloração (laranja) ou opalescência, a solução deve ser descartada.
- Injete a quantidade necessária de Apealea reconstituído num saco de acetato de etileno-vinil (AEV) estéril, vazio. Certifique-se de que a solução está límpida e coloque um saco de proteção contra a luz por cima do saco de perfusão de AEV.

Foi demonstrada a compatibilidade com conjuntos de administração de PVC sem DEHP (ou seja, cloreto de polivinilo sem o plastificante di-(2-etil-hexil) ftalato). No entanto, não foi demonstrada a compatibilidade com conjuntos de administração contendo DEHP. Devem ser utilizados conjuntos de administração que contenham um filtro para líquidos, em poliamida, de 15 µm.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1292/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de novembro de 2018

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suécia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- a pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Apealea 60 mg pó para solução para perfusão
paclitaxel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um frasco de pó contém 60 mg de paclitaxel.

Após reconstituição, cada ml de solução contém 1 mg de paclitaxel (micelar).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sal sódico do éster metílico do ácido cisteico *N*-(*all-trans*-retinoil)-L, sal sódico do éster metílico do ácido cisteico *N*-(*13-cis*-retinoil)-L, hidróxido de sódio. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com cuidado.

Apealea não deve ser permutado com outras formulações de paclitaxel.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após reconstituição: usar imediatamente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Frasco para injetáveis de administração única

Eliminar de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1292/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Apealea 60 mg pó para solução para perfusão
paclitaxel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um frasco de pó contém 60 mg de paclitaxel.

Após reconstituição, cada ml de solução contém 1 mg de paclitaxel (micelar).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sal sódico do éster metílico do ácido cisteico *N*-(*all-trans*-retinoil)-L, sal sódico do éster metílico do ácido cisteico *N*-(*13-cis*-retinoil)-L, hidróxido de sódio. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

Apealea não deve ser permutado com outras formulações de paclitaxel.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Inceptua AB
Bromma, Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1292/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Apealea 60 mg pó para solução para perfusão paclitaxel

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Apealea e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Apealea
3. Como é administrado Apealea
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Apealea
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Apealea e para que é utilizado

Apealea é um medicamento anticancerígeno que contém a substância ativa paclitaxel, que pertence a um grupo de medicamentos denominado taxanos. O paclitaxel afeta ou interrompe o crescimento de células de divisão rápida, como as células tumorais.

Apealea é usado para **tratar** os seguintes cancros nos adultos, em associação com outro medicamento chamado carboplatina:

- cancro epitelial do ovário – um cancro do ovário, o órgão que produz os óvulos da mulher;
- cancro peritoneal primário – um cancro das células que revestem o espaço entre a parede do abdómen e os órgãos internos;
- cancro das trompas de Falópio (a ligação entre os ovários e o útero).

É utilizado quando outras terapêuticas não funcionaram.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Apealea

Não utilize Apealea:

- se tem alergia ao paclitaxel ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a amamentar
- se tem uma contagem de glóbulos brancos, denominados de neutrófilos, inferior a $1,5 \times 10^9/l$ antes do início da terapêutica

Fale com o seu médico ou enfermeiro se não tem a certeza se alguma das situações acima se aplica a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro **antes de lhe ser administrado Apealea, se tiver:**

- função hepática, renal ou cardíaca diminuída
Apealea não é recomendado para doentes com função hepática ou renal gravemente diminuída.
- tido anteriormente náuseas, vômitos e diarreia durante tratamentos oncológicos

Contacte imediatamente o seu médico se **durante o tratamento** desenvolver:

- febre, dor, arrepios, fraqueza ou outros sinais de infeção
- náuseas, vômitos ou diarreia intensos
- reações graves no local de perfusão
- uma reação alérgica
- dormência, formigueiro ou sensação de picadas, sensibilidade ao toque ou fraqueza muscular

Pode necessitar de medicamentos adicionais se desenvolver qualquer um destes sintomas. O seu médico pode decidir adiar os restantes tratamentos com Apealea ou reduzir a dose.

Pergunte ao seu médico ou enfermeiro sobre a queda de cabelo e o que pode fazer para a evitar.

Será monitorizada atentamente durante o tratamento:

- através de análises ao sangue regulares para assegurar que é seguro para si continuar o tratamento
- quanto a sintomas de reação alérgica durante a perfusão, como:
 - vermelhidão e inchaço no local da perfusão
 - tensão arterial baixa
 - dificuldades em respirar
 - edema facial

Crianças e adolescentes

Apealea não é recomendado para crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade, já que o medicamento não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Apealea

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Apealea, se estiver a utilizar:

- cetoconazol ou outros medicamentos para tratar infeções fúngicas
- eritromicina, rifampicina: medicamentos para tratar infeções bacterianas
- fluoxetina: um medicamento para o tratamento da depressão
- gemfibrozil: um medicamento para baixar as gorduras no sangue
- clopidogrel: um medicamento que reduz a probabilidade de desenvolver coágulos sanguíneos
- cimetidina: um medicamento para reduzir o ácido estomacal
- efavirenz, nevirapina, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir: medicamentos para tratar a infeção pelo VIH
- carbamazepina, fenitoína: medicamentos para tratar a epilepsia e determinadas condições dolorosas
- cisplatina: um medicamento para tratar o cancro

Gravidez e amamentação

Informe o seu médico antes do tratamento se está grávida, pensa estar grávida ou está a amamentar.

Apealea **não é recomendado durante a gravidez**, uma vez que paclitaxel pode causar defeitos congênitos graves. As doentes que possam engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até seis meses após o tratamento com Apealea.

Pare a amamentação enquanto estiver a ser tratada, dado que o paclitaxel passa para o leite materno e pode ser nocivo para a criança.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Apealea pode causar efeitos indesejáveis como cansaço ou tonturas que podem reduzir a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Não conduza nem utilize máquinas se tiver estes sintomas.

Apealea contém sódio

Após reconstituição, este medicamento contém até um máximo de aproximadamente 1,6 g de sódio (componente do sal para cozinhar) por dose. Isto equivale a 80% da ingestão diária máxima de sódio recomendada para um adulto.

3. Como é administrado Apealea

Apealea é administrado a si por um médico ou enfermeiro lentamente gota a gota (perfusão) lento numa veia. A administração demorará cerca de uma hora. A dose baseia-se na sua área de superfície corporal (calculada a partir da sua altura e peso) e dos resultados das análises sanguíneas. A dose habitual é 250 mg/m² de área de superfície corporal, administrada a cada três semanas durante, no máximo, seis tratamentos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos:

- **Muito frequentes** (podem afetar **mais de 1 em cada 10** pessoas):
 - doença nervosa nos braços e pernas, que causa formigueiro, dormência ou dor com sensação de ardor, que pode persistir mais de 6 meses após a descontinuação do paclitaxel
- **Frequentes** (podem afetar **até 1 em cada 10** pessoas):
 - febre;
 - fraqueza muscular, câibras ou espasmos
 - reações alérgicas, como dificuldades em respirar, desmaio, inchaço do rosto, comichão, sensação de calor, arrepios, particularmente durante a perfusão. Em casos raros, estes podem conduzir a choque alérgico grave.

Outros efeitos indesejáveis e suas frequências incluem:

Muito frequentes (podem afetar **mais de 1 em cada 10** pessoas):

- nível baixo de glóbulos brancos denominados de neutrófilos
- falta de apetite
- diarreia, náuseas, vômitos
- queda de cabelo
- dor ou desconforto articular ou muscular
- fraqueza, cansaço

- reações no local da perfusão como dor, inflamação, descoloração, vermelhidão, inchaço, formigueiro, erupção cutânea, hemorragia

Frequentes (podem afetar **até 1 em cada 10** pessoas):

- nível baixo de glóbulos brancos denominados de leucócitos e granulócitos
- nível baixo de plaquetas ou glóbulos vermelhos no sangue
- diminuição do sentido do tato ou da sensibilidade
- sensação anormal como formigueiro, ardor, picadas ou dormência da pele ou na boca
- tontura ou sensação de ver tudo a andar à roda
- alterações do paladar
- dores de cabeça
- batimento cardíaco rápido
- dor ou desconforto no peito
- pressão arterial baixa, rubor, inflamação na veia, dor na veia, aumento do fluxo sanguíneo para algumas partes do corpo
- dificuldades a respirar, congestão nasal
- dor abdominal, obstipação, flatulência
- boca seca, inflamação do revestimento interior da boca
- vermelhidão da pele, erupção cutânea, comichão, urticária
- dor por exemplo nos braços, pernas, mamas ou no local do tumor
- dor nas costas, dor nos ossos
- inchaço dos tornozelos, pés, rosto ou dedos

Pouco frequentes (podem afetar **até 1 em cada 100** pessoas):

- envenenamento do sangue
- pus nos tecidos corporais
- inflamação pulmonar, gripe, inflamação das amígdalas
- herpes simples (uma infecção viral), infecções virais das vias aéreas
- infecção do trato urinário, inflamação da bexiga
- infecções da pele, incluindo infecções no local da perfusão
- distúrbio dos mecanismos de coagulação do sangue no corpo
- falta de glóbulos brancos e vermelhos, e de plaquetas sanguíneas
- níveis baixos de potássio, magnésio ou sódio
- perda excessiva de água (desidratação)
- reações alérgicas a outros medicamentos como a penicilina
- depressão, insônia, ansiedade
- ataque epilético com duração superior a cinco minutos ou mais de um ataque em cinco minutos
- coma, sentir muito sono e/ou não reagir
- tônus muscular fraco, paralisia facial
- toxicidade para o sistema nervoso
- distúrbio cognitivo (dificuldade a raciocinar ou a processar os pensamentos, dificuldade em lembrar-se)
- lesão cerebral, acumulação anormal de líquido no cérebro
- AVC
- visão desfocada, desconforto ou irritação ocular, olhos lacrimejantes
- surdez, distúrbio do ouvido interno, zumbidos nos ouvidos
- distúrbios nos vasos sanguíneos, como:
 - formação de coágulos sanguíneos
 - inflamação dos vasos sanguíneos
 - acumulação de água nos tecidos devido a bloqueio dos vasos linfáticos
 - afrontamentos
 - hemorragia
- paragem cardíaca, insuficiência cardíaca
- lábios ou pele azulados

- distúrbio do ritmo cardíaco que causa atividade rápida irregular nas câmaras superiores do coração
- sentir o batimento cardíaco (palpitações), batimento cardíaco lento
- insuficiência venosa
- pressão arterial alta, alterações da pressão arterial, palidez
- insuficiência pulmonar, estreitamento das vias aéreas
- falta de oxigênio grave, decorrente de respiração anormal
- dificuldade em produzir sons de voz
- hemorragia nasal, inflamação alérgica no interior do nariz, corrimento nasal
- tosse
- dor e desconforto na boca e garganta, distúrbio da garganta, sangramento das gengivas
- inflamação do revestimento do estômago, desconforto ou inchaço abdominal, dor abdominal no quadrante inferior
- indigestão, perturbação do funcionamento intestinal, fezes muito duras, fezes com sangue
- inflamação ou distúrbio hepático, elevação das enzimas hepáticas no seu sangue
- inchaço grave doloroso das camadas cutâneas profundas, sobretudo no rosto
- descoloração da pele, distúrbio da pigmentação
- inflamação da pele com bolhas
- aumento da sudorese, suores frios
- pele seca, distúrbio ungueal
- hemorragia numa articulação
- sensação de peso nas pernas
- falha de vários órgãos que pode resultar em morte
- inchaço dos tecidos causado por excesso de líquido
- hérnia
- sensação de calor
- temperatura corporal baixa
- hemorragia vaginal
- níveis anormalmente elevados de compostos sanguíneos azotados

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- vermelhidão e inchaço das palmas das mãos ou plantas dos pés, o que pode causar descamação da pele

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Apealea

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frasco para injetáveis antes da abertura: Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Depois de aberto, recomenda-se que Apealea seja utilizado imediatamente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Apealea

- A substância ativa é o paclitaxel. Um frasco para injetáveis contém 60 mg de paclitaxel. Após preparação, cada mililitro de solução contém 1 mg de paclitaxel (micelar).
- Os outros componentes são:
 - Sal sódico do éster metílico do ácido cisteico *N*-(*all-trans*-retinoil)-L
 - Sal sódico do éster metílico do ácido cisteico *N*-(13-*cis*-retinoil)-L
 - Hidróxido de sódio (para ajuste do pH).Ver a secção 2 «Apealea contém sódio».

Qual o aspeto de Apealea e conteúdo da embalagem

Apealea é fornecido na forma de um pó amarelo-esverdeado a amarelo num frasco para injetáveis em vidro com uma rolha de borracha e um selo de alumínio.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis com pó equivalente a 60 mg de paclitaxel.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Este folheto informativo foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Precauções de administração

O paclitaxel é um medicamento antineoplásico e tal como com outros compostos potencialmente tóxicos, Apealea deve ser manuseado com precaução. É recomendado o uso de luvas, óculos de proteção e roupa de proteção. Se a solução entrar em contacto com a pele, esta deve ser lavada imediatamente com bastante sabão e água. Se entrar em contacto com as membranas mucosas, estas devem ser exaustivamente irrigadas com água. Apealea só deve ser preparado e administrado por pessoal com formação adequada no manuseamento de agentes citotóxicos. As mulheres grávidas e a amamentar não devem manusear Apealea. O medicamento reconstituído não deve ser diluído.

Reconstituição do medicamento

Apealea é fornecido na forma de pó estéril para reconstituição antes da utilização. Após a reconstituição, a solução contém 1 mg/ml de paclitaxel formulado como nanopartículas micelares. A solução reconstituída para perfusão é uma solução transparente, amarela-esverdeada.

Proteger da luz direta e/ou luz brilhante ao longo do processo de preparação. O medicamento (reconstituído) só suporta um manuseamento de curta duração na ausência de proteção contra a luz.

Reconstituir Apealea apenas utilizando uma das seguintes soluções de reconstituição comercialmente disponíveis:

- Solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para perfusão;
- Solução de lactato de Ringer, adequada para perfusão;
- Solução de acetato de Ringer, adequada para perfusão.

O pH da solução de lactato de Ringer ou de acetato de Ringer deve estar no intervalo de 5,0 a 7,5, e as concentrações iônicas de cálcio e magnésio aceitáveis são indicadas a seguir (Tabela 1).

Tabela 1. Concentrações iônicas aceitáveis para o cálcio e magnésio nas soluções de lactato e acetato de Ringer adequadas para reconstituição

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

* As soluções que contêm Ca²⁺ e Mg²⁺ devem ter uma concentração total (combinada) de Ca²⁺ e Mg²⁺ dentro do intervalo de 1,0 a 3,5 mmol/l.

Apealea deve ser reconstituída utilizando uma das três soluções adequadas para reconstituição e de acordo com os seguintes passos:

1. Retire o número pretendido de frascos para injetáveis do frigorífico. O pó deve apresentar-se amarelo-esverdeado a amarelo. Em caso de descoloração (laranja), descarte o frasco para injetáveis. Para atingir a temperatura ambiente, deixe os frascos para injetáveis repousar protegidos da luz durante aproximadamente 15 a 20 minutos, a uma temperatura não superior a 25 °C.
2. Devido à pressão negativa no frasco para injetáveis, a pressão deve ser equilibrada utilizando uma agulha antes e durante a injeção da solução para reconstituição. Utilizando uma seringa estéril, injete 60 ml de solução para reconstituição por frasco para injetáveis. A solução deve ser injetada durante, aproximadamente, um minuto contra a parede interna do frasco para injetáveis e não diretamente para o pó, dado que isso resultaria na formação de espuma.
3. Rode o frasco para injetáveis na posição vertical durante, aproximadamente, 20 segundos. Para manter a formação de espuma reduzida ao mínimo, não agite o frasco para injetáveis.
4. Proteja da luz e deixe o frasco para injetáveis repousar durante três a cinco minutos.
5. Rode de novo o frasco para injetáveis na posição vertical durante, aproximadamente, 20 segundos, depois inverta-o suavemente cinco vezes. Não agite.
6. Continue a rodar o frasco para injetáveis até o pó ficar completamente dissolvido. Em alternativa, o frasco para injetáveis pode ser colocado num agitador e rodado durante no máximo 20 minutos, ao mesmo tempo que é protegido da luz (padrão de agitação orbital; 200-250 rpm). Os passos 3 a 6 não devem demorar mais do que 30 minutos.
7. A solução deve ser transparente e amarela-esverdeada sem partículas ou precipitados visíveis. Se forem observadas partículas, precipitados, descoloração (laranja) ou opalescência, a solução deve ser descartada.
8. Injete a quantidade necessária de Apealea reconstituído num saco de acetato de etileno-vinil (AEV) estéril, vazio. Certifique-se de que a solução está límpida e coloque um saco de proteção contra a luz por cima do saco de perfusão de AEV.

Prazo de validade após reconstituição

Foi demonstrada a estabilidade química e física durante a utilização por 24 horas a 2 °C e 8 °C em solução de lactato de Ringer e de acetato de Ringer e durante 4 horas, entre 2 °C a 8 °C numa solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), quando protegido da luz. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura e reconstituição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação e as condições durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Administração por via intravenosa

Foi demonstrada a compatibilidade com conjuntos de administração de PVC sem DEHP (ou seja, cloreto de polivinilo sem o plastificante di-(2-etil-hexil) ftalato). No entanto, não foi demonstrada a compatibilidade com conjuntos de administração contendo DEHP. Devem ser utilizados conjuntos de administração que contenham um filtro para líquidos, em poliamida, de 15 µm. É importante lavar o conjunto de perfusão e o cateter/cânula antes e após a administração utilizando a solução para reconstituição, de modo a evitar a administração acidental no tecido circundante e a garantir a administração da dose completa.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Medicamento já não autorizado