

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Apealea 60 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține paclitaxel 60 mg.

După reconstituire, fiecare ml de soluție conține paclitaxel (micelar) 1 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Un flacon conține 3,77 mg (0,164 mmol) sodiu. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține până la aproximativ 3,60 mg (0,157 mmol) sodiu.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare galben-verzui spre galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Apealea în asociere cu carboplatina este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer ovarian epitelial sensibil la platină, cu cancer peritoneal primar și cu cancer al trompelor uterine la prima recidivă (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Apealea trebuie administrat doar sub supravegherea unui medic specialist oncolog în unități specializate în administrarea agenților citotoxici. Acesta nu trebuie înlocuit cu alte forme farmaceutice de paclitaxel.

Doze

Doza recomandată de Apealea este de 250 mg/m² suprafață corporală, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră urmată de carboplatină, o dată la trei săptămâni timp de șase cicluri. Doza recomandată de carboplatină este ASC = 5–6 mg/ml×minut.

Ajustări și amânări ale administrării dozei în timpul tratamentului

La pacientele care în timpul tratamentului prezintă neutropenie (număr de neutrofile < 1,5 × 10⁹/l), neutropenie febrilă sau trombocitopenie (număr de trombocite < 100 × 10⁹/l) ciclul următor de tratament trebuie întârziat până când numărul de neutrofile revine la ≥ 1,5 × 10⁹/l și trombocitele revin la ≥ 100 × 10⁹/l. Pentru Apealea, trebuie luate în considerare reduceri ale dozei, inițial de 50 mg/m² și suplimentar de 25 mg/m², pentru restul ciclurilor de tratament (vezi tabelul 1).

În cazul neutropeniei febrile sau al numărului scăzut de trombocite: (< 75 × 10⁹/l), doza de carboplatină trebuie redusă cu 1 unitate ASC în ciclurile de tratament ulterioare revenirii. Pentru utilizarea corespunzătoare a carboplatinei, se recomandă ca medicul prescriptor să consulte și informațiile de prescriere pentru carboplatină.

Reducerile și/sau întârzierile dozelor trebuie să fie avute în vedere ca răspuns la orice reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic astfel cum sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Amânarea tratamentului și reduceri ale dozei în caz de reacții adverse la medicament

Observație ^a	Amânarea următorului ciclu Apealea/carboplatină	Doza de Apealea pentru restul ciclurilor de tratament (mg/m ²) ^b
Toxicitate hematologică^b		
număr de neutrofile < $1,5 \times 10^9/l$ sau număr de trombocite < $100 \times 10^9/l$ sau neutropenie febrilă	Înteruperea tratamentului până la revenire	Doză standard: 250 <u>Reduceri posibile ale dozei:</u> Prima reducere a dozei: 200 A doua reducere a dozei: 175
Tulburări ale sistemului nervos		
neuropatie senzorială periferică de grad ≥ 2 sau neuropatie motorie de grad ≥ 2	Înteruperea tratamentului până la revenirea la un grad ≤ 2	<u>Reducerea dozei:</u> Prima reducere a dozei: 200 <u>Reducere posibilă a dozei:</u> A doua reducere a dozei: 175
Toate celelalte reacții adverse		
Orice toxicitate de gradul 4	Înteruperea tratamentului	
Orice toxicitate de gradul 3 cu excepția grețurilor, vărsăturilor și a diareii	Se întrerupe tratamentul până când simptomele se remit la un grad ≤ 1	<u>Reduceri posibile ale dozei:</u> Prima reducere a dozei: 200 A doua reducere a dozei: 175

^a Gradul reacției adverse este definit conform criteriilor terminologice comune pentru reacții adverse (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE).

^b Doza de carboplatină trebuie redusă cu 1 unitate ASC pentru ciclurile de tratament ulterioare apariției neutropeniei febrile sau a numărului scăzut de trombocite ($< 75 \times 10^9/l$).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală > 1 și $\leq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat-aminotransferaza (AST) $\leq 10 \times$ LSVN) pot fi tratați cu aceleași doze ca pacienții cu funcție hepatică normală.

Pentru pacienții cu insuficiență moderată până la severă (bilirubina totală $> 1,5$ și $\leq 5 \times$ LSVN și AST $\leq 10 \times$ LSVN), se recomandă o reducere a dozei cu 20 %. Doza redusă poate fi crescută la nivelul dozei pentru pacienții cu funcție hepatică normală dacă pacientul tolerează tratamentul timp de cel puțin două cicluri (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pentru pacienții cu bilirubina totală $> 5 \times$ LSVN sau cu AST $> 10 \times$ LSVN, nu există date suficiente pentru a permite recomandări privind dozele (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rată de filtrare glomerulară (RFG) 89–60 ml/minut sau, respectiv, RFG 59–30 ml/minut) pot fi tratați cu Apealea fără modificarea dozei. Pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut) nu trebuie tratați cu paclitaxel (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

La pacienții cu vârsta de 65 ani și peste nu se recomandă reduceri suplimentare ale dozelor, altele decât cele specifice tuturor pacienților.

Din cele 391 de paciente cu cancer ovarian din studiul randomizat cărora li s-a administrat Apealea în asociere cu carboplatină, 13 % aveau vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani. Anorexia, oboseala, mialgia, artralgia, neuropatia senzorială periferică și diareea au fost observate mult mai frecvent la acest număr limitat de paciente decât la pacientele cu vârsta sub 65 de ani. Datele disponibile privind utilizarea la pacientele ≥ 75 de ani (2 % dintre pacienții din cadrul studiului) sunt limitate.

Pacienți non-caucazieni

Există date limitate privind utilizarea Apealea la pacienții non-caucazieni, iar datele actuale sunt insuficiente pentru a recomanda ajustări suplimentare privind doza (vezi pct. 4.4). În cazul apariției neuropatiei, urmați recomandările privind reducerea dozei din tabelul 1.

Copii și adolescenți

Nu există utilizare relevantă a paclitaxelului la copii și adolescenți pentru indicațiile cancer ovarian epitelial, cancer peritoneal primar și cancer al trompelor uterine. Siguranța și eficacitatea Apealea la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Apealea este pentru administrare intravenoasă.

După reconstituirea pulberii, soluția perfuzabilă este o soluție limpede, de culoare galben-verzui. Soluția trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă cu durată de aproximativ o oră (120–140 picături/minut). Trebuie utilizate seturi de administrare care conțin în camera de picurare un filtru de 15 μm din poliamidă. Este important ca setul de perfuzie și cateterul/canula să fie spălate înainte și după administrare folosind soluția pentru reconstituire pentru a se evita administrarea accidentală în țesutul învecinat și pentru a se asigura administrarea dozei complete.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4).

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

Valori inițiale ale numărului de neutrofile $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hematologie

Paclitaxelul cauzează mielosupresie (în principal neutropenie). Neutropenia este o reacție adversă dependentă de doză și care limitează doza. Prin urmare, în timpul tratamentului cu Apealea trebuie realizată monitorizarea frecventă a numărului de celule sangvine. În studiul pivot, aproximativ unei treimi dintre pacienți li s-a administrat factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) pentru tratarea neutropeniei și medicii trebuie analizeze dacă pacienții individuali ar putea

beneficia de GCSF. Pacienții nu trebuie tratați cu ciclurile ulterioare până când neutrofilele nu revin la $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocitele nu revin la $\geq 100 \times 10^9/l$. Pacienții cu număr scăzut de neutrofile trebuie informați cu privire la riscul crescut de infecții. Riscul de mielosupresie este crescut din cauza utilizării în asociere cu carboplatina. În cazul mielosupresiei, trebuie urmate recomandările privind doza pentru Apealea, precum și pentru carboplatină (vezi pct. 4.2).

Neuropatie

Neuropatia senzorială periferică și neuropatia periferică sunt reacții adverse foarte frecvente. Pentru neuropatia senzorială sau motorie de grad CTCAE ≥ 2 , tratamentul trebuie întrerupt până la remiterea la un grad < 2 , urmată de o reducere a dozei pentru toate ciclurile ulterioare (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Utilizarea Apealea nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică, dar la aceștia poate exista un risc mai mare de toxicitate, mai ales de tipul mielosupresiei. Prin urmare, administrarea la pacienți cu insuficiență hepatică, definită ca valoare a bilirubinei totale > 1 și $\leq 5 \times \text{LSVN}$ și a AST $\leq 10 \times \text{LSVN}$ (vezi pct. 4.2) trebuie realizată cu precauție și aceștia trebuie atent monitorizați în ceea ce privește agravarea insuficienței hepatice și a mielosupresiei. Pacienții care au bilirubina totală $> 5 \times \text{LSVN}$ sau AST $> 10 \times \text{LSVN}$ nu trebuie tratați cu paclitaxel.

Simptome gastrointestinale

Reacțiile adverse gastrointestinale sunt foarte frecvente. Dacă pacienții prezintă greață, vărsături și diaree după administrarea Apealea, aceștia pot fi tratați cu antiemetice și/sau cu medicamente antidiareice. Premedicația poate fi avută în vedere la pacienții care au prezentat anterior simptome gastrointestinale când au fost tratați cu medicamente citotoxice.

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile locale la locul perfuziei sunt foarte frecvente în timpul perfuziilor cu Apealea. Reacțiile observate la locul perfuziei includ durere, flebită, decolorare, înroșire, edem și erupție cutanată. Aceste reacții sunt mai frecvente la prima perfuzie și pot fi ameliorate prin încetinirea vitezei de perfuzare. Pacienții care prezintă durere severă sau alte reacții asociate perfuziei cu Apealea se recomandă să fie avuți în vedere pentru cateterizarea venoasă centrală. Trebuie procedat cu grijă pentru a se evita administrarea accidentală în țesutul învecinat în timpul administrării intravenoase. Dacă apare orice semn de extravazare a soluției, acționați imediat: opriți perfuzia, aspirați lichidul din cateter/canulă înainte de scoaterea acului, perfuzați zona afectată cu soluție salină sterilă sau soluție Ringer lactat sau acetat și monitorizați atent zona. Pentru a preveni administrarea accidentală a țesutului învecinat și pentru a asigura administrarea completă a dozei, spălați setul de perfuzie și cateterul/canula înainte, precum și după administrare.

Hipersensibilitate

Cele mai multe reacții de hipersensibilitate asociate cu Apealea sunt ușoare până la moderate și apar în principal ca afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat, tulburări generale și la locul de administrare, dar au fost raportate și reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv șoc anafilactic. Simptomele minore, cum ar fi înroșirea feței sau reacții cutanate, nu necesită întreruperea terapiei. Cazurile moderate pot impune premedicație cu corticosteroizi, antihistaminice și/sau antagoniști ai H_2 pentru restul ciclurilor de tratament. Reacțiile severe, cum ar fi hipotensiunea arterială care necesită tratament, dispneea care necesită administrarea de bronhodilatatoare, angioedemul sau urticaria, impun întreruperea imediată a administrării paclitaxel și inițierea tratamentului simptomatic. Pacienților care prezintă reacții severe nu trebuie să li se readministreze paclitaxel. Pacienții trebuie atent monitorizați în timpul tratamentului, în special pacienții care au suferit anterior reacții de hipersensibilitate în asociere cu orice formă farmaceutică a unui taxan.

Adevărata incidență, severitate și durată până la debut a reacțiilor de hipersensibilitate cauzate de Apealea nu au putut fi stabilite în timpul dezvoltării clinice din cauza tratamentului asociat cu carboplatina. Nu poate fi exclusă apariția reacțiilor întârziate asociate cu paclitaxel în timpul sau după perfuzia cu carboplatină.

Alopecie

Alopecia este o reacție adversă foarte frecventă și apare la începutul tratamentului. Aceasta poate avea un impact semnificativ asupra imaginii de sine și a calității vieții pacientului și pacientul trebuie informat cu privire la probabilitatea de apariție a acestei reacții adverse și a măsurilor care ar putea fi disponibile pentru o diminua, de exemplu utilizarea căștilor de răcire. În studiile cu Apealea, 45 % din pacienți au raportat alopecie în timpul terapiei.

Cardiotoxicitate

Insuficiența cardiacă a fost observată la unii pacienți cărora li s-a administrat Apealea. În unele cazuri, pacienții fuseseră expuși anterior la medicamente cardiotoxice, cum ar fi doxorubicina, sau aveau antecedente cardiace preexistente. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție de către medici pentru depistarea apariției evenimentelor cardiace.

Pacienți cu vârsta de 65 de ani sau mai mult

Nu a existat o diferență semnificativă în tolerabilitatea generală între grupul cu vârste cuprinse între 65 și 74 de ani și cel al pacienților mai tineri. Datele disponibile privind utilizarea la pacienții ≥ 75 de ani sunt limitate. Având în vedere acest lucru și potențialul de fragilitate și comorbidități, pacienții în vârstă trebuie monitorizați cu atenție.

Rasă

Există date limitate privind utilizarea Apealea la pacienți non-caucazieni. Cu toate acestea, studiile pe pacienți cu cancer de sân tratați cu scheme care conțin paclitaxel indică un posibil risc crescut de neuropatie la pacienții non-caucazieni (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Când este reconstituit, acest medicament conține până la aproximativ 1,6 g sodiu pe doză (0,9 g/m² de suprafață corporală; 3,6 mg pe ml), echivalent cu 80 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost realizate studii pentru a evalua interacțiunile medicamentoase între Apealea și alte medicamente.

Metabolizarea paclitaxelului este parțial catalizată de izoenzimele CYP2C8 și CYP3A4 ale citocromului P450 (vezi pct. 5.2). Prin urmare, trebuie acționat cu prudență când se administrează paclitaxel în asociere cu medicamente cunoscute că inhibă CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol și alte antifungice imidazolice, eritromicină, fluoxetină, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidină, ritonavir, saquinavir, indinavir și nelfinavir) întrucât toxicitatea paclitaxelului poate crește din cauza expunerii mai mari la paclitaxel. Administrarea paclitaxelului concomitent cu medicamente cunoscute că induc CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fentoină, efavirenz, nevirapină) este contraindicată întrucât eficacitatea poate fi compromisă din cauza expunerii mai mici la paclitaxel.

Apealea conține ca excipienți un amestec de doi derivați ai acidului retinoic. Studiile *in vitro* care au utilizat microzomi umani au demonstrat că acești derivați au activitate inhibitorie asupra CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și într-o mai mică măsură asupra CYP2D6. În lipsa studiilor *in vivo* care să

urmărească inhibarea CYP2B6 și a CYP2C9, utilizarea concomitentă a Apealea și a substanțelor metabolizate în principal de aceste enzime CYP trebuie realizată cu prudență.

Apealea este indicat pentru utilizarea în asociere cu carboplatina (vezi pct. 4.1). Apealea trebuie administrat primul, iar apoi carboplatina. Pe baza datelor din literatura de specialitate, nu se preconizează nicio interacțiune farmacocinetică relevantă din punct de vedere clinic între paclitaxel și carboplatină.

A fost observată o interacțiune farmacocinetică relevantă din punct de vedere clinic între paclitaxel și cisplatină. Când paclitaxelul se administrează înaintea cisplatinei, profilul de siguranță al paclitaxelului pe bază de solvent este în concordanță cu cel raportat pentru utilizarea în monoterapie. Când paclitaxelul pe bază de solvent a fost administrat după cisplatină, pacienții au prezentat o mielosupresie mai accentuată și o scădere cu aproximativ 20 % a clearance-ului pentru paclitaxel. Un efect asemănător poate fi anticipat pentru Apealea (paclitaxel micelar). Pacienții tratați cu paclitaxel și cisplatină pot prezenta un risc crescut de insuficiență renală comparativ cu cisplatină administrată în monoterapie în cancerle ginecologice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de șase luni după acesta.

Sarcina

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea paclitaxelului la femeile gravide. Se suspectează faptul că paclitaxelul determină malformații grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Paclitaxelul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică impune acest tratament.

Alăptarea

Paclitaxelul se excretă în laptele uman. Din cauza posibilității apariției de reacții adverse grave la copiii alăptați la sân, Apealea este contraindicat în timpul alăptării. Alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului.

Fertilitatea

Studiile la animalele care au fost tratate cu paclitaxel au demonstrat o scădere a fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Apealea are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Apealea poate provoca reacții adverse, cum ar fi oboseală (foarte frecventă) și amețeală (frecventă), care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienților trebuie să li se recomande să nu conducă sau să folosească utilaje dacă se simt obosiți sau amețiți.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic asociate cu Apealea sunt neutropenie, tulburări gastrointestinale, neuropatie periferică, artralgie/mialgie și reacții la locul perfuziei. Aproximativ 86 % din pacienți au prezentat reacții adverse.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse enumerate în tabelul 2 este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 enumeră reacțiile adverse asociate cu administrarea Apealea în asociere cu carboplatină observate într-un studiu clinic (N = 391) și reacțiile adverse provenite din experiența ulterioară punerii pe piață. Cele din urmă pot fi atribuite paclitaxelului indiferent de schema de tratament.

Tabelul 2. Enumerarea reacțiilor adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen preferat
Infecții și infestări	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Sepsis, abces, pneumonie, gripă, infecții virale ale tractului respirator, herpes simplex, celulită la locul perfuziei, amigdalită, infecții ale tractului urinar, infecții cutanate, cistită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Dureri metastatice
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Foarte frecvente:</i> <i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Neutropenie ^a Neutropenie febrilă ^a , leucopenie ^a , trombocitopenie ^a , granulocitopenie, anemie ^a Coagulare intravasculară diseminată ^a , pancitopenie, hematotoxicitate, coagulopatie
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipersensibilitate Șoc anafilactic, hipersensibilitate la medicament
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Foarte frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Anorexie Hiponatremie, hipokaliemie, hipomagneziemie, deshidratare, scăderea poftei de mâncare
Tulburări psihice	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Depresie, insomnie, anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Foarte frecvente:</i> <i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Neuropatie senzorială periferică ^{a,b} , neuropatie periferică ^{a,b} Hipoestezie, amețală, parestezie, neuropatie motorie periferică, disgeuzie, cefalee Status epilepticus, comă, accident vascular cerebral, neuropatie senzitivo-motorie periferică, letargie, hipotonie, neurotoxicitate, polineuropatie, polineuropatie în boli tumorale, senzație de arsură, somnolență, tulburare cognitivă, paralizie facială, encefalopatie, hidrocefalie
Tulburări oculare	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Vedere încețoșată, iritație oculară, disconfort ocular, creșterea lacrimației

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen preferat
Tulburări acustice și vestibulare	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Vertij, surditate, tulburări ale urechii interne, acufene
Tulburări cardiace	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Angină pectorală, tahicardie Stop cardiac, insuficiență cardiacă cronică, cianozare, fibrilație atrială, tahicardie sinusală, palpitații, bradicardie sinusală
Tulburări vasculare	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipotensiune arterială, hiperemie facială, flebită, durere venoasă, hiperemie Colaps circulator, tromboză venoasă, vasculită, tromboză, hipertensiune arterială, tromboză venoasă profundă, limfoedem, flebită superficială, tromboflebită, fluctuații ale tensiunii arteriale, hemoragie, angiopatie, bufeuri, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Dispnee, congestie nazală Insuficiență respiratorie, epistaxis, tuse, rinoree, durere orofaringiană, tulburări faringiene, asfixie, bronhospasm, disfonie, rinită alergică, tuse alergică, disconfort orofaringian
Tulburări gastrointestinale	<i>Foarte frecvente:</i> <i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Diaree ^a , greață ^a , vărsături ^a Durere abdominală, constipație, durere abdominală în etajul superior, flatulență, xerostomie, stomatită Distensie abdominală, gastrită, disconfort abdominal, durere abdominală în etajul inferior, dispepsie, fecalom, tulburări funcționale intestinale, sângerare gingivală, hematochezie, parestezie orală
Tulburări hepatobiliare	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hepatită, tulburări hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Foarte frecvente:</i> <i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i> <i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Alopecie ^a Eritem, erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie Angioedem, erupții cutanate generalizate, decolorare cutanată, hiperhidroză, erupții cutanate papulare, dermatită buloasă, umflarea feței, tulburări de pigmentare, piele uscată, transpirații reci, livedo reticularis, afecțiuni ale unghiilor, prurit alergic, afecțiuni cutanate Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară ^c

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen preferat
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Foarte frecvente:</i> <i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Artralgie ^a , mialgie ^a Dorsalgie, dureri osoase, dureri musculo-scheletice, slăbiciune musculară, dureri la nivelul extremităților Hemartroză, disconfort musculo-scheletic, senzație de greutate
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Azotemie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hemoragie vaginală, durere pelviană, dureri la nivelul sânului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Foarte frecvente:</i> <i>Frecvente:</i> <i>Mai puțin frecvente:</i>	Astenie ^a , extenuare ^a , reacție la locul perfuziei ^{a,d} Edem periferic, durere, pirexie, disconfort toracic, hipertermie, edem facial Deces, insuficiență multiplă de organe, edem, durere la nivelul locului de administrare, hemoragie la locul inserției cateterului, edem la locul inserției cateterului, edem local, edem generalizat, hernie, durere toracică, boală asemănătoare gripei, edem localizat, hipotermie, frisoane, senzație de căldură
Investigații diagnostice	<i>Mai puțin frecvente:</i>	Valori crescute ale alanin-aminotransferazei

^a Vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

^b Poate persista după mai mult de 6 luni de la oprirea administrării paclitaxelului.^c

^c Conform raportărilor din supravegherea ulterioară punerii pe piață pentru paclitaxel.

^d Include următorii termeni preferați: durere la locul perfuziei, flebită la locul perfuziei, reacție la locul perfuziei, decolorare la locul perfuziei, eritem la locul perfuziei, extravazare la locul perfuziei, inflamație la locul perfuziei, edem la locul perfuziei, parestezie la locul perfuziei, iritație la locul perfuziei și erupție cutanată la locul perfuziei.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cadrul studiului clinic pivot, pacienții au fost tratați fie cu Apealea (paclitaxel micelar) la o doză de 250 mg/m² în asociere cu carboplatină, fie cu paclitaxel pe bază de solvent la o doză de 175 mg/m² în asociere cu carboplatină (N = 391 în fiecare braț). În general, s-a observat o frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave în asociere cu paclitaxelul micelar (41 %) decât în asociere cu paclitaxelul pe bază de solvent (27 %). În ambele grupuri, majoritatea reacțiilor adverse grave au fost toxicități hematologice. Nu au existat diferențe ale scorului de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Grupul estic de cooperare în domeniul oncologiei) între cele două grupuri de studiu în orice moment în timpul tratamentului sau după acesta (în principal un scor de 0 sau 1).

Tulburări hematologice și limfatice

Aproape toți pacienții tratați cu Apealea au avut un anumit grad de neutropenie, 79 % din pacienți au avut gradul 3 sau 4. Neutropenia ca reacție adversă gravă a apărut la 29 % din pacienți, iar neutropenia febrilă a apărut la 3 % din pacienți. Neutropenia s-a remis la $\geq 1,5 \times 10^9/l$ înainte de următorul ciclu de tratament. Aproape toți pacienții au prezentat anemie, scăderea numărului de trombocite și scăderea numărului de leucocite de orice grad în cursul perioadei de tratament (98 %, 93 % și, respectiv, 98 %). Anemia ca reacție adversă gravă a apărut la 5 % din pacienți, iar trombocitopenia și leucopenia la 3 % și, respectiv, 6 % din pacienți.

Comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat paclitaxel pe bază de solvent, în grupul căruia i s-a administrat paclitaxel micelar au fost mai mulți pacienți care au prezentat toxicități hematologice de gradele 3 și 4. Neutropenia a apărut la 79 % și la 66 %, leucopenia la 53 % și la 34 %, trombocitopenia la 18 % și la 10 % și anemia la 24 % și la 14 % din pacienții din brațele de tratament cărora li s-a administrat paclitaxel micelar sau, respectiv, paclitaxel pe bază de solvent.

A fost raportată coagulare intravasculară diseminată (CID), deseori în asociere cu sepsisul sau insuficiența multiplă de organ.

Tulburări gastrointestinale

Greața (38 %), vărsăturile (22 %) și diareea (15 %) au fost printre reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în studiu.

Tulburări ale sistemului nervos

Neuropatiile periferice (inclusiv termenii preferați neuropatie periferică, neuropatie motorie periferică, neuropatie senzitivo-motorie periferică, neuropatie senzorială periferică, polineuropatie și polineuropatie în boli tumorale) au fost raportate la 29 % din pacienți și au fost în general (98 %) forme ușoare până la moderate (grad CTCAE ≤ 2). Timpul mediu până la debut a fost de 53 de zile de la prima doză. Neuropatia senzorială periferică a reprezentat reacția cea mai frecventă și a fost raportată la 16 % din pacienți. Alte reacții asociate au fost raportate la 10 % din pacienți și au fost în general (98 %) forme ușoare până la moderate (grad CTCAE ≤ 2). Parestezia și hipoestezia au fost reacțiile cele mai frecvente. În cursul studiului pivot, 46 % din neuropatiile periferice, precum și majoritatea reacțiilor asociate (78 %) s-au remis. Dependența de doză a frecvenței și severității neurotoxicității nu a fost studiată pentru Apealea, dar a fost monitorizată pentru alte forme farmaceutice ale paclitaxelului în alte indicații. Mai mult, s-a demonstrat că neuropatiile periferice pot persista după mai mult de 6 luni de la oprirea administrării paclitaxelului.

Reacții de hipersensibilitate

Cele mai multe reacții de hipersensibilitate asociate cu Apealea au fost ușoare până la moderate (vezi pct. 4.4). Frecvența reacțiilor de hipersensibilitate asociate cu paclitaxelul au fost asemănătoare în ambele grupuri (5 % din pacienții cărora li s-a administrat paclitaxel micelar și 7 % din pacienții cărora li s-a administrat paclitaxel pe bază de solvent), deși s-a observat o frecvență mai mare a reacțiilor de hipersensibilitate asociate cu carboplatina la grupul căruia i s-a administrat paclitaxel micelar (12 % față de 7 %). Ca rezultat al tratamentului combinat, nu se poate stabili dacă această constatare este determinată de Apealea sau de alți factori și nu pot fi excluse reacțiile întârziate asociate cu paclitaxelul.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Alopecia a fost observată la 45 % din pacienți și a avut un debut brusc. La majoritatea pacienților care prezintă alopecie, este de așteptat o cădere pronunțată a părului (≥ 50 %).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Artralgia a apărut la 19 % din pacienți și mialgia la 10 %.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Astenia și oboseala au fost foarte frecvente și au apărut la 23 % și, respectiv, la 11 % din pacienți. Reacțiile la locul perfuziei, cum ar fi dureri, flebită și eritem, au fost observate la 12 % dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

Au existat mai multe raportări de durere la locul perfuziei în grupul căruia i s-a administrat paclitaxel micelar comparativ cu grupul tratat cu paclitaxel pe bază de solvent (8 % și, respectiv, 1 %).

Experiența suplimentară dobândită din studiile clinice

Apealea a fost administrat în monoterapie unui număr total de 132 de pacienți, în doze variind între 90 mg/m² într-un regim de 3 săptămâni, până la doze săptămânale de 250 mg/m² pentru diferite indicații. Pe baza datelor combinate obținute din studiile monoterapeutice, reacțiile adverse foarte frecvente și cele care prezintă un interes special au fost următoarele: neutropenie (45 %), oboseală (37 %), leucopenie (33 %), alopecie (30 %), greață (27 %), reacții la locul perfuziei^a (23 %), neuropatie senzorială periferică (20 %), diaree (17 %), astenie (15 %), pirexie (12 %), constipație (12 %), artralgie (12 %), parestezie (11 %), durere (11 %), vărsături (9 %), mialgie (9 %), neuropatie motorie periferică (5 %), neuropatie (5 %), neuropatie periferică (5 %), trombocitopenie (4 %), neutropenie febrilă (2 %), sepsis (2 %), tahicardie (2 %), flebită (2 %), tromboză (2 %).

^a Include următorii termeni preferați: flebită la locul perfuziei, durere la locul perfuziei, reacție la locul injectării, inflamație la locul injectării, eritem la locul perfuziei, extravazare la locul injectării, reacție la locul perfuziei, edem la locul injectării.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există antidot cunoscut pentru supradozajul cu paclitaxel. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Tratamentul trebuie îndreptat către toxicitățile majore anticipate, care sunt greața, vărsăturile, diareea, mielosupresia, neuropatia senzorială periferică și neuropatia periferică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, taxani, codul ATC: L01CD01

Mecanism de acțiune

Paclitaxelul este un medicament antimicrotubulic care stimulează gruparea microtubulilor din dimerii de tubulină și stabilizează microtubulii, împiedicând depolimerizarea. Stabilizarea determină inhibarea reorganizării dinamice normale a rețelei de microtubuli, esențială pentru funcțiile celulare vitale din interfază și mitoză. În plus, paclitaxelul induce formarea de mănunchiuri anormale de microtubuli pe tot parcursul ciclului celular și formarea de asteri de microtubuli în timpul mitozei.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu deschis, randomizat, multicentric a fost efectuat la 789 de femei cu cancer ovarian epitelial recurent, cancer peritoneal primar și cancer al trompelor uterine pentru a efectua o comparație între Apealea (paclitaxel micelar) în asociere cu carboplatină și paclitaxel pe bază de solvent în asociere cu carboplatină. Pacienții au fost tratați o dată la trei săptămâni timp de șase cicluri, fie cu Apealea 250 mg/m² administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră (N = 391), fie cu paclitaxel pe bază de solvent 175 mg/m² administrat sub formă de perfuzie cu durată de 3 ore (N = 391). Perfuzia de paclitaxel a fost urmată de carboplatină după un interval de 30 de minute în ambele brațe de tratament.

Pacienții au fost stratificați pe baza recăderii (prima sau a doua) și a valorilor CA125. Proporțiile de pacienți tratați la prima sau la a doua recădere au fost apoi egale în ambele grupuri de tratament (76 % au fost tratați la prima recădere și 24 % la a doua recădere). Pacienții care aveau neuropatie preexistentă de grad ≥ 2 sau factori de risc medical gravi, care implicau orice organ sau sistem major, nu au fost acceptați în studiu. Vârsta medie a fost 56 de ani în ambele grupuri de tratament (în intervalul 26–81). Majoritatea pacienților înrolați în studiu aveau un status de performanță ECOG de 0 sau 1 (≥ 96 %), în proporții similare între cele două brațe de tratament. Doar câțiva pacienți au avut statusul de performanță ECOG de 2.

În studiul clinic, proporția de pacienți cărora li s-au administrat șase cicluri de tratament a fost de 81 % în grupul tratat cu paclitaxel micelar și de 87 % în grupul care a primit paclitaxel pe bază de solvent. Numărul median corespunzător de cicluri (min;max) pentru cele două grupuri a fost de 6 (1;12) și, respectiv, 6 (1;9).

Pacienților li s-a administrat premedicație înainte de perfuzia cu paclitaxel pe bază de solvent, paclitaxel micelar și carboplatină, astfel cum este rezumată în tabelul 3 de mai jos. Premedicația nu a fost obligatorie înainte de perfuzia cu paclitaxel micelar.

Tabelul 3. Proporțiile de pacienți care au primit premedicație înainte de perfuzia cu paclitaxel sau carboplatină sau în general (populația la care s-a evaluat siguranța)

Tipul de premedicație	Apealea (N = 391)			Paclitaxel (pe bază de solvent) (N = 391)		
	General	Paclitaxel	Carboplatină	General	Paclitaxel	Carboplatină
Corticosteroizi	43 %	6 %	39 %	99 %	97 %	15 %
Antihistaminice	19 %	4 %	16 %	85 %	85 %	9 %
Antagoniști ai H ₂	5 %	2 %	2 %	90 %	90 %	1 %
Antiemetice și medicamente pentru combaterea stării de greață	87 %	8 %	81 %	92 %	38 %	63 %

În cadrul studiului, 35 % din pacienții din grupul tratat cu paclitaxel micelar și, respectiv, 30 % din pacienții din grupul tratat cu paclitaxel pe bază de solvent, au primit GCSF pentru tratarea neutropeniei. Numărul median de cicluri în cazul tratamentului cu paclitaxel/carboplatină pentru pacienții care au primit GCSF a fost 6 în ambele grupuri. Numărul median de cicluri în cazul administrării de GCSF a fost 3 (1;6), iar valoarea medie 3,1 în fiecare din cele două grupuri.

Principalii indicatori ai eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și supraviețuirea globală (SG). SFP, în calitate de criteriu de evaluare principal, a fost apreciată prin evaluarea în regim orb a imaginilor tomografiei computerizate folosind criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST) 1.0.

Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în SFP sau în SG între cele două brațe de tratament. A fost realizată o analiză de non-inferioritate pentru SFP la populația per protocol (PP), cu marja de non-inferioritate predefinită. Criteriul de non-inferioritate a fost îndeplinit pentru SFP, limita superioară a intervalului de încredere (ÎI) 97,5 % unilateral pentru riscul relativ asociat fiind mai mică de 1,2. Criteriul de non-inferioritate a fost îndeplinit pentru SG la populația PP, limita superioară a ÎI 97,5 % unilateral pentru riscul relativ asociat fiind mai mică de 1,185 (tabelul 4; figurile 1 și 2). La populația cu intenție de tratament (ITT) (n = 789), riscurile relative pentru SFP și SG au fost 0,85 (ÎI 95 %: 0,72;1,00) și, respectiv, 1,02 (ÎI 95 %: 0,85;1,22). Prin urmare, non-inferioritatea a fost demonstrată în populația ITT pentru SFP, dar nu pentru SG. La momentul analizării datelor privind SG, decesul survenise la 56 % dintre pacienții din grupul tratat cu paclitaxel micelar, comparativ cu 60 % dintre pacienții din grupul tratat cu paclitaxel pe bază de solvent (populația ITT).

Tabelul 4. Analizele de non-inferioritate pentru SFP și SG într-un studiu randomizat la pacienți cu cancer ovarian epitelial recurent, cancer peritoneal primar și cancer al trompelor uterine (populația PP)^a

	Apealea la 3 săpt., 250 mg/m ² + carboplatină (N = 311)	Paclitaxel pe bază de solvent la 3 săpt., 175 mg/m ² + carboplatină (N = 333)
Supraviețuirea fără progresia bolii (evaluare independentă)		
Deces sau progresie, n (%)	239 (77 %)	270 (81 %)
Timpul median până la deces sau până la progresia bolii [luni] (ÎÎ 95 %)	10,3 (10,1;10,7)	10,1 (9,9;10,2)
Risc relativ (ÎÎ 95 %)	0,86 (0,72;1,03)	
Supraviețuirea globală		
Număr de decese, n (%)	179 (58 %)	206 (62 %)
Timpul median până la deces [luni] (ÎÎ 95 %)	25,7 (22,9;28,1)	24,8 (21,7;27,1)
Risc relativ (ÎÎ 95 %)	0,95 (0,78;1,16)	

^a Populația principală din analiza de non-inferioritate a fost predefinită ca populație PP

Figura 1. Curba Kaplan-Meier a SFP (populația PP)

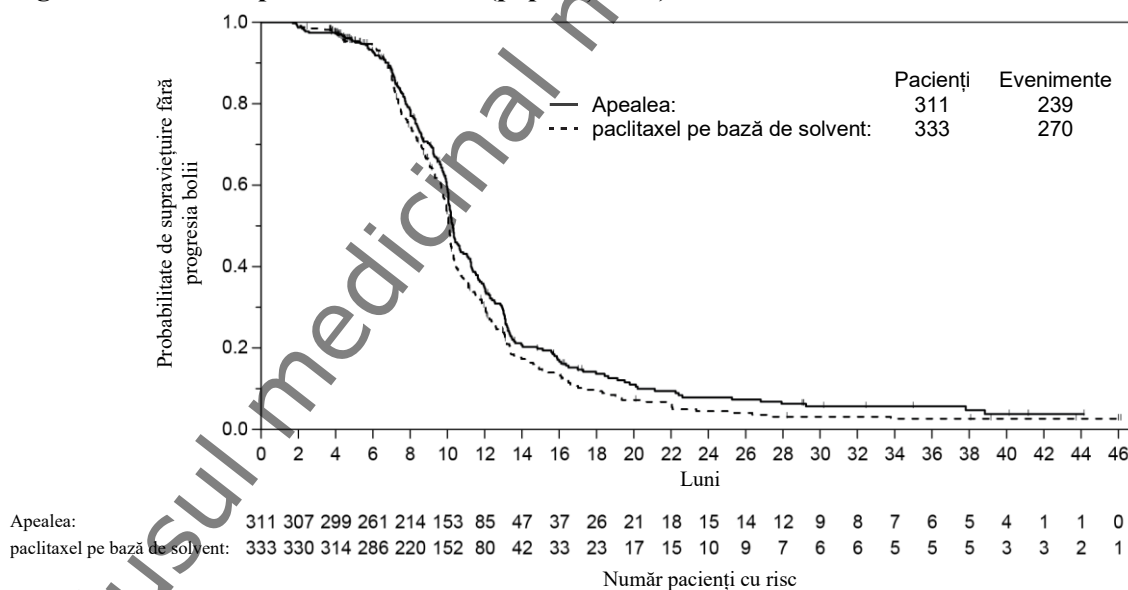
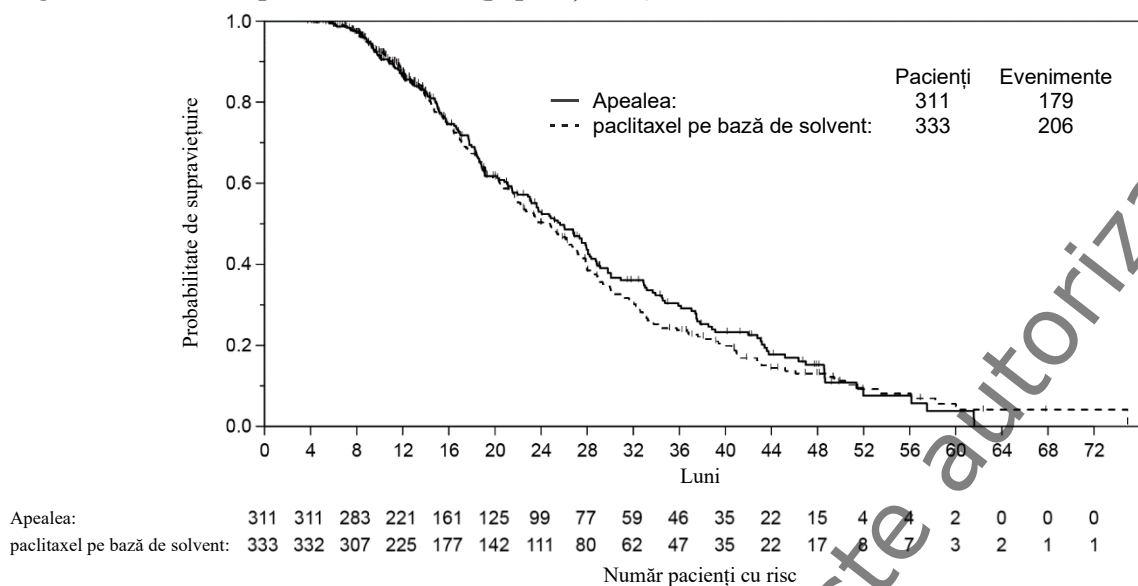


Figura 2. Curba Kaplan-Meier a SG (populația PP)



Analiza post-hoc pe subgrupe, în funcție de recădere

Au fost efectuate analize suplimentare pe subgrupe pentru a se investiga eficacitatea în funcție de recădere (prima și a doua) la populațiile PP și ITT. Rezultatele pentru SFP și SG la populația PP sunt rezumate în Figurile 3 și 4.

Figura 3. Grafic Forest pentru SFP în funcție de recădere (populația PP)

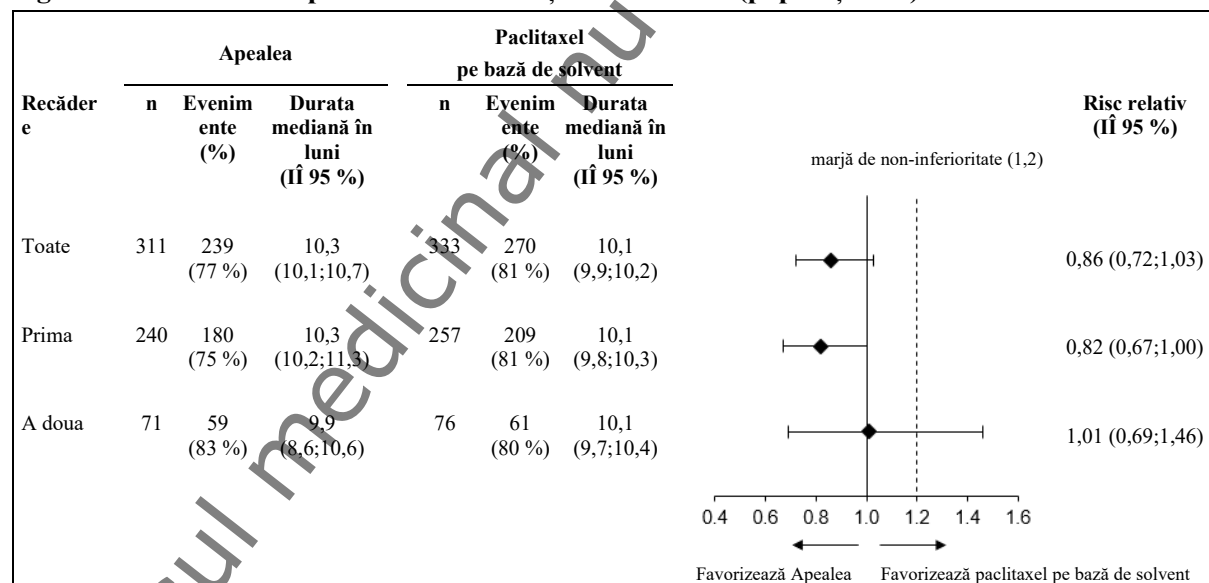
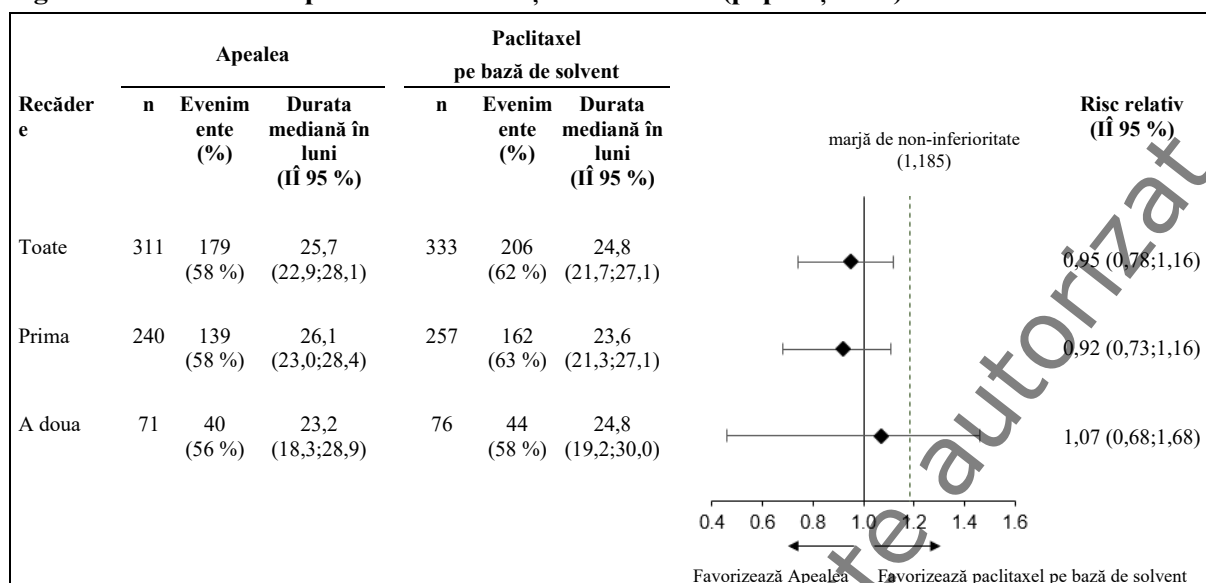


Figura 4. Grafic Forest pentru SG în funcție de recădere (populația PP)



La populația ITT, ratele de risc relativ pentru SFP în subgrupele de pacienți cu prima recădere și a doua recădere au fost de 0,80 (ÎI 95 %: 0,66;0,97), respectiv de 1,04 (ÎI 95 %: 0,74;1,47). Ratele de risc relativ pentru SG la pacienții cu prima recădere și a doua recădere au fost de 0,98 (ÎI 95 %: 0,79;1,21), respectiv de 1,18 (ÎI 95 %: 0,79;1,75). Astfel, rezultatele provenite de la subgrupa de pacienți cu prima recădere sunt în concordanță cu rezultatele constatate la populația generală și, în plus, au indicat un beneficiu privind SFP în favoarea Apealea.

Pentru datele privind siguranța care compară rezultatele tratamentului combinat cu Apealea (paclitaxel micelar)/carboplatină și paclitaxel pe bază de solvent carboplatină, vezi pct. 4.8.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Apealea la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul carcinomului ovarian (excluzând rhabdomyosarcomul și tumorile cu celule germinale), carcinomul peritoneal (excluzând blastoamele și sarcoamele) și carcinomul trompelor uterine (excluzând rhabdomyosarcomul și tumorile cu celule germinale) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Când Apealea (paclitaxel micelar) se administrează intravenos, profilul său farmacocinetic sugerează că forma farmaceutică eliberează imediat paclitaxelul în sânge. Farmacocinetica paclitaxelului a fost studiată la 22 de pacienți cu tumori solide după perfuzii cu durată de 1 oră cu Apealea (doze de 90 până la 275 mg/m²). În plus, un studiu încrucișat a comparat concentrațiile plasmatice totale și libere ale paclitaxelului după perfuzia cu durată de 1 oră cu Apealea 260 mg/m² cu cele după perfuzia de 1 oră cu paclitaxel legat de albumină la aceeași doză. Concentrațiile plasmatice totale ale paclitaxelului au fost asemănătoare după perfuzarea celor două forme farmaceutice. S-a demonstrat că concentrațiile plasmatice ale paclitaxelului liber, și anume concentrațiile care reprezintă paclitaxelul farmacologic activ din organism, sunt bioechivalente (C_{max} și ASC) după administrarea Apealea și a paclitaxelului legat de albumină. Având în vedere datele limitate, C_{max} și ASC au crescut odată cu doza după perfuzii cu durată de 1 oră cu Apealea în doze cuprinse între 150 și 275 mg/m². Nu s-a putut stabili liniaritatea dozelor întrucât s-a observat o variabilitate interindividuală importantă.

Distribuție

Paclitaxelul se distribuie în mod egal între plasmă și sânge, așa cum este descris de datele *in vitro* publicate. Fracția liberă medie de paclitaxel a variat în timp între 5,2 % și 4,3 % după perfuzia cu Apealea. Acest lucru a fost în concordanță cu fracția liberă medie după perfuzia cu paclitaxel legat de albumină care a variat în timp între 5,5 % și 4,5 %.

A fost raportată legarea paclitaxelului atât de albumină, cât și de α_1 -acid glicoproteină, dar poate fi importantă legarea de alte proteine, cum ar fi lipoproteinele. Nu există rapoartări nici că substanța activă ar putea substitui paclitaxelul legat de proteină, nici că paclitaxelul poate fi candidat ca substituent pentru alte substanțe active date fiind concentrațiile sale molare scăzute în plasmă. Pe baza literaturii de specialitate publicate, studiile *in vitro* indică faptul că prezența cimetidinei, ranitidinei, dexametazonei sau a difenhidraminei nu afectează legarea paclitaxelului de proteine. *In vitro*, paclitaxelul s-a dovedit a fi un substrat pentru proteinele transportoare de influx OATP1B3 și OATP1A2.

În timpul perfuziei cu Apealea și după aceasta, paclitaxelul părăsește rapid compartimentul plasmatic cu un timp de înjumătățire plasmatică prin distribuție de aproximativ 0,6 ore. Astfel, faza de distribuție se încheie practic la 2 ore după terminarea perfuziei. Distribuția tisulară este extensivă, cu un volum al distribuției în faza de eliminare terminală de aproximativ 155 l/m², echivalentul a aproximativ 280 l pentru un pacient mediu cu o suprafață corporală de 1,8 m². Astfel, numai aproximativ 1 % din paclitaxelul din organism se află în plasmă în timpul fazei de eliminare.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire terminal al paclitaxelului după perfuzia cu Apealea a variat de aproximativ 5 ori între subiecți, 5–23 ore. De asemenea, clearance-ul plasmatic total a variat de aproximativ 5 ori, de la 8 la 41 l/oră. Variabilitatea interindividuală mare a clearance-ului se consideră a fi o consecință a variabilității activității enzimelor hepatice.

Metabolizarea și eliminarea paclitaxelului au fost raportate în studiile publicate; paclitaxelul se elimină în principal prin metabolizare hepatică și excreție biliară. Principalul metabolit al paclitaxelului este 6 α -hidroxipaclitaxelul. Alți metaboliti sunt 3'-*p*-hidroxipaclitaxel și 6 α ,3'-*p*-dihidroxipaclitaxel. Formarea acestor metaboliti este catalizată de CYP2C8 și CYP3A4. Nu a fost identificat niciun metabolit farmacologic activ. Studiile *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că paclitaxelul este un substrat pentru proteina de eflux glicoproteina P. Calea principală de eliminare a substanțelor derivate din paclitaxel la om este prin fecale, în care 6 α -hidroxipaclitaxelul reprezintă substanța principală. Excreția renală este responsabilă pentru o proporție mică, mai puțin de 15 % din doză.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu au fost realizate studii clinice cu Apealea la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4). Un studiu farmacocinetic populațional cu paclitaxel legat de albumină a demonstrat că pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală > 1 și $\leq 1,5 \times$ LSVN) au o viteză de eliminare situată în intervalul normal. În schimb, pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 și $\leq 3 \times$ LSVN) și cei cu insuficiență hepatică severă (bilirubină totală > 3 și $\leq 5 \times$ LSVN) au avut o scădere a vitezei de eliminare a paclitaxelului de 22 % sau, respectiv, de 26 %. În comparație cu pacienții cu funcție hepatică normală, pacienții cu insuficiență hepatică cu bilirubina totală > 1,5 $\times$ LSVN prezintă o creștere a ASC medii a paclitaxelului de aproximativ 20 %. Insuficiența hepatică nu afectează valoarea medie a C_{max} a paclitaxelului. Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienții cu bilirubina totală > 5 $\times$ LSVN.

Insuficiență renală

Nu au fost realizate studii clinice cu Apealea la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind doza). Întrucât eliminarea renală este o cale minoră pentru paclitaxel, nu se așteaptă creșterea concentrațiilor plasmatice la acest grup de pacienți. Un studiu farmacocinetic populațional cu paclitaxel legat de albumină a demonstrat că pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 și < 90 ml/minut) au o viteză de eliminare asemănătoare cu cea a pacienților cu funcție renală normală. Lipsesc informațiile pentru pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut).

Efectele vârstei, sexului, rasei și mărimii corpului

Nu a fost realizată nicio analiză a efectului vârstei, sexului sau mărimii corpului asupra eliminării Apealea. Cu toate acestea, a fost raportat un studiu farmacocinetic populațional la 168 de pacienți (86 de bărbați și 82 de femei) tratați cu paclitaxel pe bază de solvent. În medie, viteza de eliminare a paclitaxelului a fost cu 20 % mai mare la bărbați decât la femei. În ceea ce privește vârsta, modelul populațional a indicat o scădere cu aproximativ 5 % a vitezei de eliminare a paclitaxelului cu fiecare creștere cu 10 ani a vârstei, comparativ cu vârsta mediană din studiu de 56 de ani. Aceasta a dus la o scădere cu 14 % la un pacient în vârstă de 86 de ani față de unul cu vârsta de 56 de ani. În plus, s-a demonstrat că viteza de eliminare a paclitaxelului a crescut odată cu creșterea mărimii corpului. Modelul a indicat că o creștere de $0,2 \text{ m}^2$ a suprafeței corporale a dus la o creștere cu 9 % a vitezei de eliminare. Sunt disponibile foarte puține informații care să indice dacă eliminarea paclitaxelului diferă între rase.

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutagenză, carcinogenză, afectarea fertilității

Studiile *in vitro* care au utilizat diferite sisteme celulare au demonstrat că paclitaxel este clastogen, inducând aberații cromozomiale, micronuclee și leziuni la nivelul ADN. Aberațiile cromozomiale au fost detectate și în studiile *in vivo* pe șoareci și pe maimuțe. Paclitaxelul nu a prezentat activitate mutagenă în testul Ames sau în testul pentru mutații genetice pe celule ovariene de hamster chinezesc/hipoxantin-guanină fosforibozil transferază [CHO/HGPRT (chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase)]. Activitatea carcinogenă a paclitaxelului nu a fost studiată. Cu toate acestea, pe baza mecanismului său de acțiune și a activității genotoxice demonstrate, paclitaxelul are potențial cancerigen. La doze sub doza terapeutică la om, paclitaxelul a fost asociat cu scăderea fertilității și toxicitatea fetală la șobolani. Studiile privind toxicitatea după doze repetate au demonstrat efecte toxice ireversibile asupra organelor de reproducere masculine.

6. PROPRIETĂȚILE FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

sarea de sodiu a esterului metilic al acidului N-(all-trans-retinol)-L-cisteic
sarea de sodiu a esterului metilic al acidului N-(13-cis-retinol)-L-cisteic
hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

După reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în curs de utilizare a fost demonstrată pentru 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C în soluție Ringer lactat și acetat și pentru 4 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), protejată de lumină. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazurilor în care metoda de deschidere și de reconstituire elimină riscurile de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele și condițiile de păstrare în cursul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a se feri de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă transparentă de tip I, închis cu dop din butilcauciuc acoperit cu silicon, o capsă din aluminiu și un capac de plastic detașabil care conține o cantitate de pulbere echivalentă cu 60 mg de paclitaxel.

Dimensiunea ambalajului: 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții pentru administrare

Paclitaxel este un medicament antineoplazic și, la fel ca în cazul altor compuși potențial toxici, trebuie acționat cu prudență când se manipulează Apealea. Se recomandă utilizarea mănușilor, ochelarilor și a îmbrăcămintei de protecție. Dacă soluția intră în contact cu pielea, aceasta trebuie spălată imediat și temeinic cu apă și săpun. Dacă intră în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate bine cu apă din abundență. Apealea trebuie preparat și administrat doar de personal instruit corespunzător în manipularea agenților citotoxici. Apealea nu trebuie manipulat de femeile gravide sau care alăptează din rândul personalului. Medicamentul reconstituit nu trebuie diluat.

Reconstituirea medicamentului

Apealea este furnizat sub formă de pulbere sterilă pentru reconstituire înainte de utilizare. După reconstituire, soluția conține paclitaxel 1 mg/ml sub formă de nanoparticule micelare. Soluția perfuzabilă reconstituită este o soluție limpede, de culoare galben-verzui.

Pe parcursul întregului proces de preparare, protejați de lumina directă și/sau strălucitoare. Medicamentul (reconstituit) poate rezista doar la manipularea de scurtă durată în absența protecției împotriva luminii.

Reconstituiți Apealea doar folosind una dintre următoarele soluții pentru reconstituire disponibile în comerț:

- soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) adecvată pentru perfuzie;
- soluție Ringer lactat adecvată pentru perfuzie;
- soluție Ringer acetat adecvată pentru perfuzie.

pH-ul soluției Ringer lactat sau acetat trebuie să se încadreze în intervalul 5,0–7,5, iar concentrațiile acceptabile ale ionilor de calciu și magneziu sunt prezentate mai jos (tabelul 5).

Tabelul 5. Concentrații acceptabile ale ionilor de calciu și magneziu în soluțiile Ringer lactat și acetat adecvate pentru reconstituire

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

* Soluțiile care conțin atât Ca²⁺, cât și Mg²⁺ trebuie să aibă o concentrație totală (combinată) de Ca²⁺ și Mg²⁺ în intervalul 1,0–3,5 mmol/l.

Apelea trebuie reconstituită utilizând oricare dintre cele trei soluții adecvate pentru reconstituire și conform următoarelor etape:

- Luați din frigider numărul dorit de flacoane. Pulberea trebuie să aibă o culoare galben-verzui spre galben. În caz de decolorare (portocaliu), aruncați flaconul. Pentru a ajunge la temperatura camerei, lăsați flacoanele să stea în poziție verticală, protejate de lumină, timp de aproximativ 15–20 de minute, la o temperatură care să nu depășească 25 °C.
- Din cauza presiunii negative din flacon, presiunea trebuie echilibrată cu un ac înainte și în timpul injectării soluției pentru reconstituire. Injectați 60 ml de soluție pentru reconstituire pe flacon, folosind o seringă sterilă. Soluția trebuie injectată în decurs de aproximativ un minut, fiind îndreptată spre peretele interior al flaconului și nu direct pe pulbere, întrucât aceasta va determina apariția spumei.
- Rotiți flaconul, în poziție verticală, timp de aproximativ 20 de secunde. Pentru a reduce la minim formarea spumei, nu agitați flaconul.
- Protejați-l de lumină și permiteți flaconului să stea în poziție verticală timp de trei-cinci minute.
- Rotiți flaconul din nou, în poziție verticală, timp de aproximativ 20 de secunde, apoi răsturnați-l ușor de cinci ori. Nu agitați.
- Continuați să rotiți flaconul până când pulberea este complet dizolvată. Alternativ, flaconul poate fi pus pe un agitator și rotit timp de până la 20 de minute, în tot acest timp fiind protejat de lumină (metodă de agitare orbitală; 200–250 rpm). Pașii c-f nu trebuie să dureze mai mult de 30 de minute.
- Soluția trebuie să fie limpede, de culoare galben-verzui, fără particule vizibile sau precipitate. Dacă se observă particule, precipitate, decolorare (portocaliu) sau opalescență, soluția trebuie aruncată.
- Injectați cantitatea necesară de Apelea reconstituită într-o pungă goală, sterilă din etilen vinil acetat (EVA). Asigurați-vă că soluția este limpede și puneți o pungă de protecție împotriva luminii peste punga pentru perfuzie din EVA.

A fost demonstrată compatibilitatea cu seturile de administrare realizate din PVC fără DEHP [adică policlorură de vinil fără plastifiant di-(2-etilhexil) ftalat]. Cu toate acestea, compatibilitatea cu seturile de administrare care conțin DEHP nu a fost demonstrată. Trebuie utilizate seturi de administrare care conțin în camera de picurare un filtru de 15 μm din poliamidă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1292/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 noiembrie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suedia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR-ului trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apealea 60 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
paclitaxel

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de pulbere conține paclitaxel 60 mg.

După reconstituire, fiecare ml de soluție conține paclitaxel (micelar) 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Sarea de sodiu a esterului metilic al acidului N-(all-trans-retinol)-L-cisteic, sarea de sodiu a esterului metilic al acidului N-(13-cis-retinol)-L-cisteic, hidroxid de sodiu. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: a se manipula cu precauție.

Apealea nu trebuie înlocuit cu alte forme farmaceutice de paclitaxel.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire: a se utiliza imediat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra flaconul în cutia exterioară, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Flacon de unică folosință

A se elimina în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1292/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18.	IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE
-----	--

PC
SN
NN

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETĂ FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apealea 60 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
paclitaxel

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de pulbere conține paclitaxel 60 mg.

După reconstituire, fiecare ml de soluție conține paclitaxel (micelar) 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Sarea de sodiu a esterului metilic al acidului N-(all-trans-retinol)-L-cisteic, sarea de sodiu a esterului metilic al acidului N-(13-cis-retinol)-L-cisteic, hidroxid de sodiu. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Apealea nu trebuie înlocuit cu alte forme farmaceutice de paclitaxel.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra flaconul în cutia exterioară, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Inceptua AB

Bromma, Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/18/1292/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Apealea 60 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă paclitaxel

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Apealea și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Apealea
3. Cum se administrează Apealea
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Apealea
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Apealea și pentru ce se utilizează

Apealea este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă paclitaxel, care aparține unei clase de medicamente numite taxani. Paclitaxelul afectează sau oprește creșterea celulelor cu diviziune rapidă, cum ar fi celulele tumorale.

Apealea se utilizează pentru **tratarea** următoarelor tipuri de **cancer** la adulți, în asociere cu un alt medicament numit carboplatină:

- cancer ovarian epitelial – un cancer al ovarelor, organul care produce ovulele unei femei;
- cancer peritoneal primar – un cancer al celulelor care căptușesc spațiul dintre peretele burții și organele interne;
- cancer al trompelor uterine (tuburile care leagă ovarele și uterul).

Medicamentul se utilizează atunci când alte tratamente nu au dat rezultate.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Apealea

Nu utilizați Apealea

- dacă sunteți alergic la paclitaxel sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă alăptați;
- dacă înainte de a începe tratamentul aveți numărul de celule sangvine albe numite neutrofile sub $1,5 \times 10^9/l$.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă nu sunteți sigur dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Apealea, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- dacă aveți funcție renală, hepatică sau cardiacă redusă
Apealea este contraindicat pentru pacienții cu funcție hepatică sau renală redusă sever.
 - dacă ați avut anterior greață, vărsături și diaree în timpul tratamentului împotriva cancerului
- Contactați imediat medicul dumneavoastră dacă **în timpul tratamentului** apar:
- febră, dureri, frisoane, slăbiciune sau alte semne de infecție;
 - greață, vărsături sau diaree severă;
 - reacții severe la locul perfuziei;
 - o reacție alergică;
 - senzație de amorțeală, furnicături, înțepături, sensibilitate la atingere sau slăbiciune musculară;

Dacă apar oricare dintre aceste simptome, poate fi necesar să luați alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate dori să amâne mai mult tratamentul cu Apealea sau să reducă doza.

Întrebați medicul sau asistenta medicală despre căderea părului și ce se poate face pentru a o evita.

În timpul tratamentului veți fi supravegheat cu atenție:

- prin analize regulate de sânge pentru a se asigura că este sigur să continuați tratamentul;
- pentru simptome de reacții alergice în timpul perfuziei, cum ar fi:
 - înroșire și umflare la locul perfuziei;
 - tensiune arterială mică;
 - dificultăți de respirație;
 - umflarea feței.

Copii și adolescenți

Apealea nu este recomandat pentru copii și adolescenți sub 18 ani deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Apealea împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Apealea dacă utilizați:

- ketoconazol sau alte medicamente pentru tratarea infecțiilor fungice;
- eritromicină, rifampicină: medicamente pentru tratarea infecțiilor bacteriene;
- fluoxetină: un medicament pentru tratarea depresiei;
- gemfibrozil: un medicament pentru reducerea cantității de grăsimi din sânge;
- clopidogrel: un medicament care reduce riscul de apariție a cheagurilor de sânge;
- cimetidină: un medicament pentru reducerea acidului gastric;
- efavirenz, nevirapină, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir: medicamente pentru tratarea infecției cu HIV;
- carbamazepină, fenitoină: medicamente pentru tratarea epilepsiei și a anumitor afecțiuni însoțite de durere;
- cisplatină: un medicament pentru tratarea cancerului.

Sarcina și alăptarea

Informați-vă medicul înainte de tratament dacă sunteți gravidă, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau dacă alăptați.

Apealea **este contraindicat în timpul sarcinii**, întrucât paclitaxelul poate cauza malformații grave. Pacientele care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Apealea și timp de șase luni după acesta.

Opriți alăptarea în timp ce sunteți tratată, întrucât paclitaxelul trece în laptele matern și poate fi dăunător pentru copil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Apealea poate provoca reacții adverse, cum ar fi oboseală și amețeală, care vă pot reduce capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă aveți aceste simptome.

Apealea conține sodiu

După reconstituire, acest medicament conține până la aproximativ 1,6 g de sodiu (componentă a sării de bucatărie) pe doză. Această cantitate echivalează cu 80 % din cantitatea zilnică maximă de sodiu recomandată pentru un adult.

3. Cum se administrează Apealea

Apealea vi se administrează de către un medic sau o asistentă medicală prin picurare lentă (perfuzie) într-o venă. Aceasta durează aproximativ o oră. Doza se stabilește în funcție de suprafața dumneavoastră corporală (stabilită în funcție de greutatea și înălțimea dumneavoastră) și de rezultatele analizelor de sânge. Doza obișnuită este de 250 mg/m² de suprafață corporală administrată o dată la trei săptămâni pe durata a până la șase tratamente.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele reacții:

- **Foarte frecvente** (pot afecta **mai mult de 1 persoană din 10**):
 - tulburări ale nervilor de la nivelul brațelor și al picioarelor, care produc furnicături, amorțeală sau durere cu caracter de arsură, care poate persista după mai mult de 6 luni de la oprirea administrării paclitaxelului.
- **Frecvente** (pot afecta **cel mult 1 persoană din 10**):
 - febră;
 - slăbiciune musculară, crampe sau spasme musculare;
 - reacții alergice, cum ar fi dificultăți de respirație, leșin, umflarea feței, mâncărimi, senzație de căldură, frisoane, în special în timpul perfuziei. Mai puțin frecvent, acestea pot duce la șoc alergic sever.

Alte reacții adverse și frecvențele lor includ:

Foarte frecvente (pot afecta **mai mult de 1 persoană din 10**):

- nivel scăzut al celulelor sangvine albe numite neutrofile;
- lipsa poftei de mâncare;
- diaree, greață, vărsături;
- căderea părului;

- durere sau disconfort muscular sau la nivelul articulațiilor;
- slăbiciune, oboseală;
- reacții la locul perfuziei, cum ar fi dureri, inflamație, decolorare, înroșire, umflare, furnicături, erupție cutanată, sângerare.

Frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- nivel scăzut al celulelor sangvine albe numite leucocite și granulocite;
- nivel scăzut al trombocitelor sau al celulelor sangvine roșii;
- reducerea simțului tactil sau a sensibilității;
- senzație anormală, cum ar fi furnicături, arsură, înțepături sau amorțeală, pe piele sau în gură;
- amețelă sau senzație de învârtire;
- modificări ale gustului;
- dureri de cap;
- bătăi rapide ale inimii;
- durere sau disconfort în piept;
- tensiune arterială mică, înroșirea feței, inflamație a venelor, durere venoasă, creșterea afluxului de sânge către anumite părți ale corpului;
- dificultăți de respirație, congestie nazală;
- durere abdominală, constipație, gaze;
- gură uscată, inflamarea mucoasei bucale;
- înroșirea pielii, erupție cutanată, mâncărimi, urticarie;
- dureri, de exemplu la nivelul brațelor, picioarelor, pieptului sau la locul tumorii;
- dureri de spate, dureri de oase;
- umflarea gleznelor, picioarelor, feței sau degetelor.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- infecția sângelui;
- puroi în țesuturile organismului;
- inflamație la nivelul plămânilor, gripă, inflamarea amigdalelor;
- herpes simplex (o infecție virală), infecții virale ale căilor respiratorii;
- infecții ale tractului urinar, inflamarea vezicii urinare;
- infecții ale pielii, inclusiv infecții la locul perfuziei;
- tulburarea mecanismului de coagulare a sângelui din organism;
- lipsa celulelor sangvine albe și roșii și a trombocitelor;
- niveluri sangvine scăzute de potasiu, magneziu sau sodiu;
- pierdere excesivă de apă (deshidratare);
- reacții alergice la alte medicamente, cum ar fi penicilina;
- depresie, insomnie, anxietate;
- criză epileptică cu durată mai mare de cinci minute sau mai multe crize în decurs de cinci minute;
- comă, senzație puternică de somnolență, moleșeală și/sau lipsă completă de reacție;
- tonus muscular scăzut, paralizie facială;
- toxicitate în sistemul nervos;
- tulburare cognitivă (dificultatea de a gândi sau de a procesa gânduri, probleme cu memoria);
- leziuni cerebrale, acumulare anormală de lichid în creier;
- accident vascular cerebral;
- vedere încețoșată, disconfort sau iritație oculară, lăcrimare excesivă;
- surditate, tulburări ale urechii interne, țuit în urechi;
- tulburări ale vaselor sangvine, cum ar fi:
 - formarea cheagurilor de sânge;
 - inflamarea vaselor sangvine;
 - acumularea apei în țesuturi din cauza blocării vaselor limfatice;
 - bufeuri;
 - sângerări;

- stop cardiac, insuficiență cardiacă;
- albăstrirea buzelor sau a pielii;
- tulburări de ritm cardiac care determină activitate neregulată și rapidă în camerele superioare ale inimii;
- perceperea bătailor inimii (palpitații), încetinirea bătailor inimii;
- scăderea volumului de sânge circulant;
- tensiune arterială mare, modificări ale tensiunii arteriale, paloare;
- insuficiență pulmonară, îngustarea căilor respiratorii;
- lipsă acută de oxigen, determinată de respirația anormală;
- dificultatea de a produce sunete vocale;
- sângerări nazale, inflamație alergică în interiorul nasului, rinoree;
- tuse;
- dureri sau disconfort în gât sau la nivelul gurii, probleme în gât, sângerarea gingiilor;
- inflamarea mucoasei stomacului, disconfort abdominal sau balonare, durere în partea de jos a abdomenului;
- indigestie, tulburarea funcției intestinale, scaune foarte tari, scaune cu sânge;
- inflamație sau tulburări ale ficatului, valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge;
- umflare puternică și dureroasă a straturilor subcutanate, în special la nivelul feței;
- decolorarea pielii, tulburări de pigmentare;
- inflamarea pielii însoțită de bășici;
- transpirație abundentă, transpirație rece;
- piele uscată, afecțiuni ale unghiilor;
- sângerare la nivelul unei articulații;
- senzație de greutate în picioare;
- insuficiență multiplă de organe care poate duce la deces;
- umflarea țesuturilor cauzată de lichidul în exces;
- hernie;
- senzație de căldură;
- temperatură corporală scăzută;
- sângerare vaginală;
- niveluri anormal de mari ale compușilor cu azot în sânge.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- înroșirea și umflarea palmelor sau tălpilor poate duce la exfolierea pielii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Apealea

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacon nedeschis: A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a se feri de lumină.

Odată deschis, Apealea se recomandă a fi utilizat imediat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Apealea

- Substanța activă este paclitaxel. Un flacon conține paclitaxel 60 mg. După preparare, fiecare mililitru de soluție conține paclitaxel (micelar) 1 mg.
 - Celelalte componente sunt:
 - sarea de sodiu a esterului metilic al acidului N-(all-trans-retinol)-L-cisteic
 - sarea de sodiu a esterului metilic al acidului N-(13-cis-retinol)-L-cisteic
 - hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
- Vezi pct. 2 „Apealea conține sodiu”.

Cum arată Apealea și conținutul ambalajului

Apealea este furnizat sub formă de pulbere de culoare galben-verzui spre galben, într-un flacon din sticlă cu un dop de cauciuc și sigiliu din aluminiu.

Fiecare cutie conține 1 flacon de sticlă cu o cantitate de pulbere echivalentă cu 60 mg de paclitaxel.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Suedia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Precauții pentru administrare

Paclitaxel este un medicament antineoplazic și, la fel ca în cazul altor compuși potențial toxici, trebuie acționat cu prudență când se manipulează Apealea. Se recomandă utilizarea mănușilor, ochelarilor și a îmbrăcăminte de protecție. Dacă soluția intră în contact cu pielea, aceasta trebuie spălată imediat și temeinic cu apă și săpun. Dacă intră în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate bine cu apă din abundență. Apealea trebuie preparat și administrat doar de personal instruit corespunzător în manipularea agenților citotoxici. Apealea nu trebuie manipulat de femeile gravide sau care alăptează din rândul personalului. Medicamentul reconstituit nu trebuie diluat.

Reconstituirea medicamentului

Apealea este furnizat sub formă de pulbere sterilă pentru reconstituire înainte de utilizare. După reconstituire, soluția conține paclitaxel 1 mg/ml sub formă de nanoparticule micelare. Soluția perfuzabilă reconstituită este o soluție limpede, de culoare galben-verzui.

Pe parcursul întregului proces de preparare, protejați de lumina directă și/sau strălucitoare. Medicamentul (reconstituit) poate rezista doar la manipularea de scurtă durată în absența protecției împotriva luminii.

Reconstituiți Apelea doar folosind una dintre următoarele soluții pentru reconstituire disponibile în comerț:

- soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) adecvată pentru perfuzie;
- soluție Ringer lactat adecvată pentru perfuzie;
- soluție Ringer acetat adecvată pentru perfuzie.

pH-ul soluției Ringer lactat sau acetat trebuie să se încadreze în intervalul 5,0–7,5, iar concentrațiile acceptabile ale ionilor de calciu și magneziu sunt prezentate mai jos (tabelul 1).

Tabelul 1. Concentrații acceptabile ale ionilor de calciu și magneziu în soluțiile Ringer lactat și acetat adecvate pentru reconstituire

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

* Soluțiile care conțin atât Ca²⁺, cât și Mg²⁺ trebuie să aibă o concentrație totală (combinată) de Ca²⁺ și Mg²⁺ în intervalul 1,0–3,5 mmol/l.

Apelea trebuie reconstituită utilizând oricare dintre cele trei soluții adecvate pentru reconstituire și conform următoarelor etape:

1. Luați din frigider numărul dorit de flacoane. Pulberea trebuie să aibă o culoare galben-verzui spre galben. În caz de decolorare (portocaliu), aruncați flaconul. Pentru a ajunge la temperatura camerei, lăsați flacoanele să stea în poziție verticală, protejate de lumină, timp de aproximativ 15–20 de minute, la o temperatură care să nu depășească 25 °C.
2. Din cauza presiunii negative din flacon, presiunea trebuie echilibrată cu un ac înainte și în timpul injectării soluției pentru reconstituire. Injectați 60 ml de soluție pentru reconstituire pe flacon, folosind o seringă sterilă. Soluția trebuie injectată în decurs de aproximativ un minut, fiind îndreptată spre peretele interior al flaconului și nu direct pe pulbere, întrucât aceasta va determina apariția spumei.
3. Rotiți flaconul, în poziție verticală, timp de aproximativ 20 de secunde. Pentru a reduce la minim formarea spumei, nu agitați flaconul.
4. Protejați-l de lumină și permiteți flaconului să stea în poziție verticală timp de trei-cinci minute.
5. Rotiți flaconul din nou, în poziție verticală, timp de aproximativ 20 de secunde, apoi răsturnați-l ușor de cinci ori. Nu agitați.
6. Continuați să rotiți flaconul până când pulberea este complet dizolvată. Alternativ, flaconul poate fi pus pe un agitator și rotit timp de până la 20 de minute, în tot acest timp fiind protejat de lumină (metodă de agitare orbitală; 200–250 rpm). Pașii 3-6 nu trebuie să dureze mai mult de 30 de minute.
7. Soluția trebuie să fie limpede, de culoare galben-verzui, fără particule vizibile sau precipitate. Dacă se observă particule, precipitate, decolorare (portocaliu) sau opalescență, soluția trebuie aruncată.
8. Injectați cantitatea necesară de Apelea reconstituită într-o pungă goală, sterilă din etilen vinil acetat (EVA). Asigurați-vă că soluția este limpede și puneți o pungă de protecție împotriva luminii peste punga pentru perfuzie din EVA.

Perioada de valabilitate după reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în curs de utilizare a fost demonstrată pentru 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C în soluție Ringer lactat și acetat și pentru 4 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), protejată de lumină. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazurilor în care metoda de deschidere și de reconstituire elimină riscurile de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se

utilizează imediat, perioadele și condițiile de păstrare în cursul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Administrare intravenoasă

A fost demonstrată compatibilitatea cu seturile de administrare realizate din PVC fără DEHP [adică policlorură de vinil fără plastifiant di-(2-etilhexil) ftalat]. Cu toate acestea, compatibilitatea cu seturile de administrare care conțin DEHP nu a fost demonstrată. Trebuie utilizate seturi de administrare care conțin în camera de picurare un filtru de 15 μ m din poliamidă. Este important ca setul de perfuzie și cateterul/canula să fie spălate înainte și după administrare folosind soluția pentru reconstituire pentru a se evita administrarea accidentală în țesutul învecinat și pentru a se asigura administrarea dozei complete.

Eliminarea

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Produsul medicinal nu mai este autorizat