ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apealea 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 60 mg paklitakselu.

Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 1 mg paklitakselu (micelarnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jedna fiolka zawiera 3,77 mg (0,164 mmol) sodu. Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera do około 3,60 mg (0,157 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek w kolorze od zielonożółtego do żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Apealea w połączeniu z karboplatyną jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych z pierwszym nawrotem wrażliwego na platynę nabłonkowego raka jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej i rakiem jajowodu (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Apealea należy podawać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa, w ośrodkach specjalizujących się w podawaniu środków cytotoksycznych. Nie należy stosować go zamiennie z innymi produktami paklitakselu.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Apealea to 250 mg/m^2 powierzchni ciała pacjenta (ang. Body Surface Area, BSA), podawane przez sześć cykli co trzy tygodnie w postaci wlewu dożylnego przez 1 godzinę, zakończonego podaniem karboplatyny. Zalecana dawka karboplatyny to AUC = 5–6 mg/mL×min.

Modyfikowanie dawki i odroczenia w trakcie leczenia
W przypadku pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpi neutropenia (poziom neutrofilów < 1,5 × 10^9/l), gorączka neutropeniczna lub trombocytopenia (poziom płytek < 100 × 10^9/l) należy odroczyć kolejny cykl leczenia do czasu przywrócenia prawidłowego poziomu neutrofilów ≥ 1,5 × 10^9/l oraz przywrócenia poziomu płytek ≥ 100 × 10^9/l. W kolejnych cyklach należy rozważyć redukcję dawki produktu Apealea początkowo o 50 mg/m^2 i dodatkowo o 25 mg/m^2 (patrz tabela 1).

W przypadku gorączki neutropenicznej lub obniżonego poziomu płytek krwi (< 75 × 10^9/l) w cyklach leczenia po powrocie do normy należy zmniejszyć dawkę karboplatyny o 1 jednostkę AUC. Dla zapewnienia prawidłowego stosowania karboplatyny zaleca się, aby osoba przepisująca produkt zapoznała się również z informacjami dotyczącymi przepisywania karboplatyny.

Należy rozważyć redukcję dawki i (lub) odroczenie leczenia w przypadku wystąpienia jakichkolwiek znaczących klinicznie działań niepożądanych, przedstawionych w tabeli 1.

Tabela 1. Odroczenie leczenia i redukcja wielkości dawki w zależności od działań niepożądanych spowodowanych przez leki

Obserwacja[a]	**Odroczenie kolejnego cyklu produktu Apealea/karboplatyny**	**Dawka produktu Apealea w kolejnych cyklach (mg/m^2)**[b]
Toksyczność hematologiczna[b]		
poziom neutrofilów < 1,5 × 10^9/l lub poziom płytek < 100 × 10^9/l lub gorączka neutropeniczna	Wstrzymać leczenie do czasu przywrócenia prawidłowego poziomu	Standardowa dawka: 250 <u>*Możliwe redukcje dawki:*</u> Poziom redukcji pierwszej dawki: 200 Poziom redukcji drugiej dawki: 175
Zaburzenia układu nerwowego		
obwodowa neuropatia czuciowa stopnia ≥ 2 lub neuropatia ruchowa stopnia ≥ 2	Wstrzymać leczenie do czasu powrotu do stopnia < 2	<u>*Redukcja dawki:*</u> Poziom redukcji pierwszej dawki: 200 <u>*Możliwa redukcja dawki:*</u> Poziom redukcji drugiej dawki: 175
Wszystkie inne działania niepożądane		
Każda toksyczność stopnia 4	Przerwać leczenie	
Każda toksyczność stopnia 3, z wyjątkiem nudności, wymiotów i biegunki	Wstrzymać leczenie do czasu złagodzenia objawów do stopnia ≤ 1	<u>*Możliwe redukcje dawki:*</u> Poziom redukcji pierwszej dawki: 200 Poziom redukcji drugiej dawki: 175

[a] Stopień nasilenia działań niepożądanych definiuje się zgodnie z klasyfikacją Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).
[b] Należy zredukować dawkę karboplatyny o 1 jednostkę AUC w cyklach leczenia po wystąpieniu gorączki neutropenicznej albo obniżonego poziomu płytek krwi (< 75 × 10^9/l).

<u>*Szczególne grupy pacjentów*</u>

Zaburzenia czynności wątroby
Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita > 1 do ≤ 1,5 × górna granica normy (ang. upper limit of normal, ULN) i aminotransferaza asparaginianowa (ang. aspartate aminotransferase, AST) ≤ 10 × ULN) mogą być leczeni takimi samymi dawkami jak pacjenci z prawidłową czynnością wątroby.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (bilirubina całkowita > 1,5 do ≤ 5 × ULN i AST ≤ 10 × ULN) zalecana jest redukcja dawki o 20%. Obniżoną dawkę można zwiększać do poziomu, jaki otrzymują pacjenci z prawidłową czynnością wątroby, jeśli pacjent będzie tolerował leczenie przez co najmniej dwa cykle (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W przypadku pacjentów z bilirubiną całkowitą > 5 × ULN lub AST > 10 × ULN brak jest dostatecznych danych, które pozwoliłyby na sformułowanie rekomendacji dotyczących dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (wielkość przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate, GFR) odpowiednio 89–60 ml/min albo 59–30 ml/min) można leczyć produktem Apealea bez modyfikacji dawki. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) nie należy leczyć paklitakselem (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku
Nie zaleca się dodatkowej redukcji dawki, poza sytuacjami, kiedy jest to zalecane dla wszystkich pacjentów, w przypadku osób w wieku 65 lat i powyżej.

Spośród 391 pacjentek z rakiem jajnika, biorących udział w randomizowanym badaniu i przyjmujących produkt Apealea w połączeniu z karboplatyną, 13% miało od 65 do 74 lat. W tej ograniczonej grupie pacjentek częściej niż wśród pacjentek w wieku poniżej 65 lat obserwowano utratę łaknienia, zmęczenie, ból mięśni, ból stawów, obwodową neuropatię czuciową i biegunkę. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów w wieku ≥ 75 lat (2% pacjentek w tym badaniu).

Pacjenci rasy innej niż biała
Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Apealea u pacjentów rasy innej niż biała, zaś obecne dane nie wystarczają do zalecenia dodatkowych modyfikacji dawki (patrz punkt 4.4). W przypadku stwierdzenia neuropatii należy postępować zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi redukcji dawki z tabeli 1.

Dzieci i młodzież
Stosowanie paklitakselu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu: nabłonkowy rak jajnika, pierwotny rak otrzewnej i rak jajowodu. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Apealea u dzieci i młodzieży w wieku 0–17 lat.

Sposób podawania

Produkt Apealea jest przeznaczony do podania dożylnego.

Po rekonstytucji proszku roztwór do infuzji jest klarownym, zielonożółtym płynem. Roztwór ten należy podać w infuzji dożylnej w ciągu około jednej godziny (120–140 kropli/min). Należy używać zestawów do podawania, które zawierają 15 µm poliamidowy filtr do płynu. Ważne jest przepłukanie zestawu do infuzji oraz cewnika lub kaniuli przed podaniem i po podaniu przy użyciu roztworu do rekonstytucji, tak aby uniknąć przypadkowego wprowadzenia w tkanki otaczające, a także dla zapewnienia podania pełnej dawki.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Wyjściowy poziom neutrofilów < 1,5 × 10^9/l.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hematologia

Paklitaksel powoduje supresję szpiku (przede wszystkim neutropenię). Neutropenia to działanie niepożądane zależne od dawki i ograniczające dawkę. Z tego względu podczas leczenia produktem Apealea należy często oznaczać pełną morfologię krwi. W głównym badaniu przedrejestracyjnym około jedna trzecia pacjentów otrzymywała czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony stimulating factor, GCSF) w celu leczenia neutropenii. Lekarze praktycy powinni rozważyć w indywidualnych przypadkach, czy pacjent może odnieść korzyść z GCSF. Nie należy podawać pacjentom kolejnego cyklu do czasu przywrócenia liczby neutrofilów o wartości ≥ 1,5 × 10^9/l oraz przywrócenia liczby płytek o wartości ≥ 100 × 10^9/l. Pacjentów z małą liczbą neutrofilów, należy poinformować o zwiększonym ryzyku zakażeń. Ryzyko supresji szpiku wzrasta ze względu na leczenie w połączeniu z karboplatyną. W przypadku supresji szpiku należy przestrzegać zalecanych dawek produktu Apealea oraz karboplatyny (patrz punkt 4.2).

Neuropatia

Obwodowa neuropatia czuciowa i neuropatia obwodowa to bardzo częste działania niepożądane. W przypadku neuropatii czuciowej lub ruchowej stopnia ≥ 2 według CTCAE należy wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia do stopnia < 2, a następnie we wszystkich kolejnych cyklach stosować zredukowaną dawkę (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania produktu Apealea u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak może u nich występować podwyższone ryzyko toksyczności, szczególnie wynikającej z supresji szpiku. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, definiowanymi jako bilirubina całkowita > 1 do ≤ 5 × ULN i AST ≤ 10 × ULN (patrz punkt 4.2) należy zachować ostrożność podczas leczenia i ściśle monitorować tych pacjentów pod kątem dalszych zaburzeń czynności wątroby i supresji szpiku. Pacjentów, którzy mają stężenie bilirubiny całkowitej > 5 × ULN lub AST > 10 × ULN nie należy leczyć paklitakselem.

Dolegliwości żołądkowo-jelitowe

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego są bardzo częste. Jeśli po podaniu produktu Apealea występują u pacjenta nudności, wymioty i biegunka, można leczyć go lekamiprzeciwwymiotnymi i (lub) przeciwbiegunkowymi. U pacjentów, u których wcześniej przy leczeniu cytotoksycznymi produktami leczniczymi występowały dolegliwości żołądkowo-jelitowe, można rozważyć premedykację.

Reakcje związane z wlewem

Podczas infuzji produktu Apealea bardzo często występują reakcje miejscowe w miejscu wlewu. Do obserwowanych reakcji w miejscu infuzji należą ból, zapalenie żył, przebarwienia, zaczerwienienie, obrzęk i wysypka. Reakcje te występują częściej podczas pierwszej infuzji i można je złagodzić, zmniejszając szybkość infuzji. Jeśli pacjent doświadcza silnego bólu lub innej ciężkiej reakcji na infuzję produktu Apealea, zaleca się rozważenie zastosowania centralnego dostępu żylnego. Należy zachować ostrożność i unikać przypadkowego wprowadzenia produktu podczas podawania dożylnego do otaczających tkanek. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek oznak podania pozanaczyniowego należy podjąć natychmiastowe działania: przerwać infuzję, zaaspirować płyn z cewnika lub kaniuli przed wycofaniem igły, podać w dotknięty obszar jałową sól fizjologiczną lub płyn Ringera z dodatkiem mleczanu lub octanu i uważnie obserwować tę okolicę. W celu uniknięcia przypadkowego

podania do tkanek otaczających oraz zapewnienia podania dożylnego pełnej dawki należy przed podaniem i po podaniu przepłukać zestaw do infuzji i cewnik lub kaniulę.

Nadwrażliwość

Większość reakcji nadwrażliwości, związanych z produktem Apealea, ma łagodny do umiarkowanego stopień nasilenia i głównie obejmuje zaburzenia dotyczące skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia ogólnoustrojowe oraz zmiany w miejscu podania. Opisywano jednak ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym wstrząs anafilaktyczny. Mniej nasilone objawy, takie jak zaczerwienienie lub reakcje skórne, nie wymagają przerywania leczenia. Przypadki umiarkowane mogą wymagać przed kolejnymi cyklami leczenia premedykacji kortykosteroidami, lekami antyhistaminowymi lub antagonistami H_2. Ciężkie reakcje, takie jak niedociśnienie tętnicze wymagające leczenia, duszności wymagające preparatów rozszerzających oskrzela, obrzęk naczynioruchowy oraz uogólniona pokrzywka wymagają natychmiastowego przerwania podawania paklitakselu i rozpoczęcia leczenia objawowego. Pacjentów, u których wystąpią ciężkie reakcje, nie należy ponownie poddawać ekspozycji na paklitaksel. Należy uważnie obserwować pacjentów w trakcie leczenia, szczególnie te osoby, u których wcześniej doszło do reakcji nadwrażliwości na jakikolwiek lek z grupy taksanów.

Rzeczywistej częstości, stopnia nasilenia i czasu do wystąpienia reakcji nadwrażliwości z powodu produktu Apealea nie można było określić na etapie klinicznego opracowywania produktu ze względu na terapię łączoną z karboplatyną. Nie można wykluczyć opóźnionych reakcji związanych z paklitakselem, pojawiających się po infuzji karboplatyny.

Łysienie

Łysienie jest bardzo częstym działaniem niepożądanym i występuje na wczesnym etapie leczenia. Może mieć znaczący wpływ na to, jak pacjent postrzega siebie, i na jakość życia. Należy porozmawiać z pacjentem o prawdopodobieństwie wystąpienia tego efektu niepożądanego oraz o dostępnych środkach, które pozwolą go złagodzić, na przykład stosowaniu czepków chłodzących. W badaniach z użyciem produktu Apealea 45% pacjentów zgłaszało łysienie w trakcie terapii.

Kardiotoksyczność

U niektórych pacjentów otrzymujących produkt Apealea obserwowano niewydolność serca. W niektórych przypadkach pacjenci byli wcześniej poddani ekspozycji na kardiotoksyczne produkty lecznicze, takie jak doksorubicyna, albo mieli problemy kardiologiczne w wywiadzie. Tacy pacjenci powinni być skrupulatnie monitorowani przez lekarzy pod kątem wystąpienia zdarzeń kardiologicznych.

Pacjenci w wieku 65 i więcej lat

Nie było znaczącej różnicy pomiędzy ogólną tolerancją w grupie w wieku 65–74 lat a pacjentami młodszymi. Dostępne są ograniczone dane dotyczące użycia u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Wobec tego faktu, jak również możliwości osłabienia i chorób współistniejących, należy uważnie monitorować pacjentów w starszym wieku.

Rasa

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Apealea u pacjentów rasy innej niż biała. Jednak badania dotyczące pacjentów z rakiem sutka, leczonych schematem zawierającym paklitaksel, wskazują na potencjalnie podwyższone ryzyko neuropatii u pacjentów ras innych niż biała (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Po rekonstytucji ten produkt leczniczy zawiera do około 1,6 g sodu na dawkę (0,9 g/m^2 BSA; 3,6 mg na ml), co odpowiada 80% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań oceniających interakcje pomiędzy produktem Apealea a innymi produktami leczniczymi.

Katalizatorem metabolizmu paklitakselu jest częściowo cytochrom P450, izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4 (patrz punkt 5.2). Dlatego należy zachować ostrożność, stosując paklitaksel wraz z produktami leczniczymi, które hamują CYP2C8 albo CYP3A4 (np. ketokonazolem i innymi imidazolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, erytromycyną, fluoksetyną, gemfibrozylem, klopidogrelem, cymetydyną, rytonawirem, sakwinawirem, indynawirem i nelfinawirem), ponieważ większa ekspozycja na paklitaksel może zwiększać jego toksyczność. Nie zaleca się podawania paklitakselu jednocześnie z produktami leczniczymi, które indukują CYP2C8 lub CYP3A4 (np. rifampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, efawirenzem, newirapiną), ze względu na możliwość zmniejszonej skuteczności, wynikającej z obniżonej ekspozycji na paklitaksel.

Apealea zawiera jako substancje pomocnicze mieszaninę dwóch pochodnych kwasu retinowego. Badania *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich mikrosomów wykazały, że pochodne te mają działanie hamujące na CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 oraz w mniejszym stopniu na CYP2D6. Wobec braku badań *in vivo*, dotyczących hamowania CYP2B6 i CYP2C9, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu produktu Apealea i substancji metabolizowanych głównie przez te enzymy CYP.

Produkt Apealea jest przeznaczony do stosowania w połączeniu z karboplatyną (patrz punkt 4.1). Należy najpierw podawać produkt Apealea, a następnie karboplatynę. W oparciu o dane z piśmiennictwa nie należy oczekiwać żadnej istotnej klinicznie interakcji pomiędzy paklitakselem i karboplatyną.

Obserwowano istotną klinicznie interakcję farmakokinetyczną między paklitakselem i cisplatyną. W przypadku podawania paklitakselu przed cisplatyną profil bezpieczeństwa stosowania paklitakselu w rozpuszczalniku jest zgodny z opisywanym dla stosowania go pojedynczo. Kiedy podawano paklitaksel w rozpuszczalniku po cisplatynie, pacjenci wykazywali bardziej nasiloną supresję szpiku i o około 20% obniżony klirens paklitakselu. Podobnego działania można oczekiwać dla produktu Apealea (paklitakselu micelarnego). Pacjentki leczone paklitakselem mogą być w większym stopniu narażone na niewydolność nerek w porównaniu do cisplatyny stosowanej pojedynczo w nowotworach złośliwych narządów ginekologicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym i antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez sześć miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania paklitakselu u kobiet ciężarnych. Podejrzewa się, że paklitaksel podawany podczas ciąży może prowadzić do ciężkich wad urodzeniowych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Paklitakselu nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny wymaga takiego leczenia.

Karmienie piersią

Paklitaksel przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na potencjalne poważne działania niepożądane u dzieci karmionych piersią, produkt Apealea jest przeciwwskazany do stosowania w czasie laktacji. Na czas trwania terapii należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach leczonych paklitakselem wykazały obniżoną płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Apealea wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Produkt Apealea może powodować działania niepożądane, takie jak zmęczenie (bardzo często) i zawroty głowy (często), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy zalecić pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeśli czują zmęczenie lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze istotne klinicznie działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Apealea to neutropenia, zaburzenia żołądka i jelit, neuropatia obwodowa, ból stawów lub mięśni oraz reakcje w miejscu wlewu. Działań niepożądanych doświadczyło około 86% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych, wymienionych w tabeli 2, definiowano zgodnie z następującą konwencją:
bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W tabeli 2 zestawiono działania niepożądane związane z podawaniem produktu Apealea w połączeniu z karboplatyną, zaobserwowane w badaniu klinicznym (N = 391) oraz działania niepożądane z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu. Te ostatnie można powiązać ze stosowaniem paklitakselu niezależnie od schematu leczenia.

Tabela 2: Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Objawy**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	*Niezbyt często:*	Posocznica, ropień, zapalenie płuc, grypa, wirusowe infekcje dróg oddechowych, opryszczka zwykła, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie migdałków, zakażenia dróg moczowych, zakażenia skóry, zapalenie pęcherza
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	*Niezbyt często:*	Ból spowodowany przerzutami

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Objawy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	*Bardzo często:*	Neutropenia[a]
	Często:	Gorączka neutropeniczna[a], leukopenia[a], trombocytopenia[a], granulocytopenia, niedokrwistość[a]
	Niezbyt często:	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe[a], pancytopenia, toksyczność hematologiczna, koagulopatie
Zaburzenia układu immunologicznego	*Często:*	Nadwrażliwość
	Niezbyt często:	Wstrząs anafilaktyczny, nadwrażliwość na lek
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	*Bardzo często:*	Utrata łaknienia
	Niezbyt często:	Hiponatremia, hipokaliemia, hipomagnezemia, odwodnienie, zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	*Niezbyt często:*	Depresja, bezsenność, lęk
Zaburzenia układu nerwowego	*Bardzo często:*	Obwodowa neuropatia czuciowa[a,b], neuropatia obwodowa[a,b]
	Często:	Niedoczulica, zawroty głowy, parestezje, obwodowa neuropatia ruchowa, zaburzenia smaku, ból głowy
	Niezbyt często:	Stan padaczkowy, śpiączka, udar naczyniowy mózgu, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, letarg, hipotonia, neurotoksyczność, polineuropatia, polineuropatia w nowotworach złośliwych, odczucie pieczenia, senność, zaburzenia poznawcze, porażenie nerwu twarzowego, encefalopatia, wodogłowie
Zaburzenia oczne	*Niezbyt często:*	Niewyraźne widzenie, podrażnienie oczu, dyskomfort w obrębie oczu, zwiększona produkcja łez
Zaburzenia ucha i błędnika	*Niezbyt często:*	Zawroty głowy, głuchota, zaburzenia dotyczące ucha wewnętrznego, szumy uszne
Zaburzenia pracy serca	*Często:*	Dławica piersiowa, tachykardia
	Niezbyt często:	Zatrzymanie akcji serca, przewlekła niewydolność serca, sinica, migotanie przedsionków, tachykardia zatokowa, kołatanie serca, bradykardia zatokowa
Zaburzenia naczyniowe	*Często:*	Niedociśnienie tętnicze, zaczerwienienie, zapalenie żył, ból żył, przekrwienie
	Niezbyt często:	Zapaść krążeniowa, zakrzepica żylna, zapalenie naczyń, zakrzepica, nadciśnienie tętnicze, zakrzepica żył głębokich, obrzęk limfatyczny, zapalenie żył powierzchownych, zakrzepowe zapalenie żył, wahania ciśnienia krwi, krwotok, angiopatia, uderzenia gorąca, bladość

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Objawy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	*Często:*	Duszność, niedrożność nosa
	Niezbyt często:	Niewydolność oddechowa, krwawienie z nosa, kaszel, ból gardła, zaburzenia dotyczące gardła, asfiksja, skurcz oskrzeli, dysfonia, alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa, kaszel alergiczny, dyskomfort w obrębie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	*Bardzo często:*	Biegunka[a], nudności[a], wymioty[a]
	Często:	Ból brzucha, zaparcia, ból w nadbrzuszu, wzdęcia, suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej
	Niezbyt często:	Rozstrzeń żołądka, zapalenie żołądka, dyskomfort w brzuchu, ból podbrzusza, niestrawność, kamienie kałowe, zaburzenia czynności jelit, krwawienie z dziąseł, stolce smołowate, parestezje w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	*Niezbyt często:*	Zapalenie wątroby, zaburzenia wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	*Bardzo często:*	Łysienie[a]
	Często:	Rumień, wysypka, świąd, pokrzywka
	Niezbyt często:	Obrzęk naczynioruchowy, uogólniona wysypka, przebarwienia skóry, zwiększona potliwość, wysypka grudkowa, dermatoza pęcherzowa, obrzmienie twarzy, zaburzenia pigmentacji, suchość skóry, zimny pot, sinica marmurkowata, zaburzenia paznokci, świąd alergiczny, zaburzenia dotyczące skóry
	Częstość nieznana:	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej[c]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	*Bardzo często:*	Ból stawów[a], ból mięśni[a]
	Często:	Ból pleców, ból kości, ból mięśniowo-szkieletowy, osłabienie mięśni, ból kończyn
	Niezbyt często:	Krwawienie do stawów, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, uczucie ciężkości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	*Niezbyt często:*	Azotemia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	*Niezbyt często:*	Krwotok z pochwy, ból w miednicy, ból piersi

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Objawy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	*Bardzo często:*	Astenia[a], zmęczenie[a], reakcje w miejscu infuzji[a,d]
	Często:	Obrzęk obwodowy, ból, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, hipertermia, obrzęk twarzy
	Niezbyt często:	Zgon, niewydolność wielonarządowa, obrzęk, ból w miejscu podania, krwotok z okolicy cewnika, obrzęk okolicy cewnika, miejscowe obrzmienie, uogólniony obrzęk, przepuklina, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, miejscowy obrzęk, hipotermia, dreszcze, uczucie gorąca
Badania diagnostyczne	*Niezbyt często:*	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

[a] Patrz Opis wybranych działań niepożądanych.
[b] Mogą się utrzymywać ponad 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem.[c]
[c] Zgodnie ze zgłoszeniami podczas obserwacji po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu.
[d] Obejmuje następujące preferowane terminy: ból w miejscu infuzji, zapalenie żył w miejscu infuzji, reakcje w miejscu infuzji, przebarwienia w miejscu infuzji, rumień w miejscu infuzji, wynaczynienie w miejscu infuzji, zapalenie w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, parestezje w miejscu infuzji, podrażnienie w miejscu infuzji i wysypkę w miejscu infuzji.

Opis wybranych działań niepożądanych

W głównym badaniu przedrejestracyjnym pacjenci byli albo leczeni produktem Apealea (paklitaksel micelarny) w dawce 250 mg/m^2 w połączeniu z karboplatyną albo paklitakselem w rozpuszczalniku w dawce 175 mg/m^2 w połączeniu z karboplatyną (N = 391 w każdej grupie). Ogółem uzyskano wyższą częstość ciężkich działań niepożądanych w grupie paklitakselu micelarnego (41%) niż w grupie paklitakselu w rozpuszczalniku (27%). W obu grupach większość ciężkich działań niepożądanych stanowiła toksyczność hematologiczna. Nie stwierdzono różnic pomiędzy dwiema grupami badanymi w skali sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) w żadnym momencie w czasie trwania badania ani po jego zakończeniu (głównie wartości 0 lub 1).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
U niemal wszystkich pacjentów leczonych produktem Apealea występowała neutropenia o różnym stopniu nasilenia, u 79% pacjentów stopnia 3 lub 4. Neutropenia jako ciężkie działanie niepożądane wystąpiła u 29% pacjentów, natomiast gorączka neutropeniczna u 3% pacjentów. Neutropenia cofała się do poziomu ≥ 1,5 × 10^9/l przed kolejnym cyklem leczenia. Niemal u wszystkich pacjentów w okresie leczenia występowała niedokrwistość, obniżony poziom płytek i zmniejszony poziom białych krwinek o różnym stopniu nasilenia (odpowiednio 98%, 93% i 98%). Niedokrwistość jako ciężkie działanie niepożądane wystąpiła u 5% pacjentów, natomiast trombocytopenia i leukopenia odpowiednio u 3% i 6% pacjentów.

W porównaniu do pacjentów otrzymujących paklitaksel w rozpuszczalniku w grupie otrzymującej paklitaksel micelarny było więcej osób, u których wystąpiła toksyczność hematologiczna stopnia 3 i 4. U pacjentów z grup leczonych za pomocą paklitakselu micelarnego lub odpowiednio paklitakselu na bazie rozpuszczalnika neutropenia wystąpiła odpowiednio u 79% i 66%, leukopenia u 53% i 34%, trombocytopenia u 18% i 10%, zaś niedokrwistość u 24% i 14%.

Zgłaszano rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC), często w połączeniu z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową.

Zaburzenia żołądka i jelit
Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych w tym badaniu należały nudności (38%), wymioty (22%) i biegunka (15%).

Zaburzenia układu nerwowego
Neuropatie obwodowe (w tym preferowane terminy: neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowa, polineuropatia i polineuropatia w nowotworach złośliwych) zgłaszano u 29% pacjentów. W większości (98%) miały one łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia (stopień ≤ 2 według CTCAE). Średni czas do ich wystąpienia wynosił 53 dni od pierwszej dawki. Obwodowa neuropatia czuciowa stanowiła najczęstsze zdarzenie i była zgłaszana u 16% pacjentów. Inne powiązane reakcje zgłaszano u 10% pacjentów. W większości (98%) miały one łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia (stopień ≤ 2 według CTCAE). Do najczęstszych należały parestezje i niedoczulica. W trakcie głównego badania przedrejestracyjnego 46% neuropatii obwodowych oraz większość (78%) powiązanych reakcji ustąpiło. Nie badano zależności częstości i stopnia nasilenia neurotoksyczności od dawki produktu Apealea, obserwowano ją jednak dla innych produktów paklitakselu w innych wskazaniach. Wykazano ponadto, że neuropatia obwodowa może się utrzymywać przez ponad 6 miesięcy od odstawienia paklitakselu.

Reakcje nadwrażliwości
Większość reakcji nadwrażliwości związanych z produktem Apealea miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia (patrz punkt 4.4). Częstość występowania reakcji nadwrażliwości w związku z paklitakselem była podobna w obu grupach (5% pacjentów otrzymywało paklitaksel micelarny, a 7% pacjentów otrzymywało paklitastel w rozpuszczalniku), natomiast częstsze występowanie reakcji nadwrażliwości w związku z karboplatyną obserwowano w grupie otrzymującej paklitaksel micelarny (12% *vs* 7%). Na skutek terapii łączonej nie jest możliwe określenie, czy ta obserwacja jest spowodowana produktem Apealea czy innymi czynnikami. Nie można też wykluczyć opóźnionych reakcji związanych z paklitakselem.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Łysienie obserwowano u 45% pacjentów. Zaczynało się ono nagle. U większości pacjentów, u których występuje łysienie, należy oczekiwać nasilonej utraty włosów ≥ 50%.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Ból stawów występował u 19% pacjentów, natomiast ból mięśni u 10%.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Astenia i zmęczenie występowały bardzo często, odpowiednio u 23% i 11% pacjentów. Reakcje w miejscu infuzji, takie jak ból, zapalenie żył i rumień, obserwowano u 12% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano więcej przypadków bólu w miejscu infuzji w grupie otrzymującej paklitaksel micelarny w porównaniu do grupy otrzymującej paklitaksel w rozpuszczalniku (odpowiednio 8% i 1%).

Dodatkowe doświadczenia wynikające z badań klinicznych

Produkt Apealea podawano w formie monoterapii łącznie 132 pacjentom, w dawkach od 90 mg/m^2 raz na 3 tygodnie po tygodniową dawkę 250 mg/m^2 w różnych wskazaniach. Na podstawie zebranych danych z badań w schemacie monoterapii bardzo częstymi i szczególnie ważnymi działaniami niepożądanymi były: neutropenia (45%), zmęczenie (37%), leukopenia (33%), łysienie (30%), nudności (27%), reakcje w miejscu infuzji[a] (23%), obwodowa neuropatia czuciowa (20%), biegunka (17%), astenia (15%), gorączka (12%), zaparcia (12%), ból stawów (12%), parestezje (11%), ból (11%), wymioty (9%), ból mięśni (9%), obwodowa neuropatia ruchowa (5%), neuropatia (5%), neuropatia obwodowa (5%), trombocytopenia (4%), gorączka neutropeniczna (2%), posocznica (2%), tachykardia (2%), zapalenie żył (2%), zakrzepica (2%).

[a] Obejmuje następujące preferowane terminy: zapalenie żył w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu infuzji, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka na przedawkowanie paklitakselu. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować pacjenta. Należy ukierunkować leczenie na główne oczekiwane objawy toksyczności, a więc nudności, wymioty, biegunkę, supresję szpiku, obwodową neuropatię czuciową i neuropatię obwodową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01CD01

Mechanizm działania

Paklitaksel jest lekiem przeciwmikrotubulowym, który sprzyja budowie mikrotubul z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja prowadzi do zahamowania normalnej dynamicznej przebudowy sieci mikrotubul, kluczowej dla zasadniczych funkcji interfazy i mitozy komórki. Ponadto paklitaksel pobudza tworzenie pęczków mikrotubul w trakcie całego cyklu komórkowego oraz powstawanie gwiazd mikrotubul w czasie mitozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono otwarte, randomizowane, wieloośrodkowe badanie z udziałem 789 kobiet z nawrotem nabłonkowego raka jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej i rakiem jajowodu w celu porównania produktu Apealea (paklitaksel micelarny) w połączeniu z karboplatyną z paklitakselem w rozpuszczalniku w połączeniu z karboplatyną. Pacjentki były leczone przez sześć cykli co trzy tygodnie, otrzymując albo produkt Apealea 250 mg/m^2, podawany w postaci infuzji przez 1 godzinę (N = 391), albo paklitaksel w rozpuszczalniku 175 mg/m^2, podawany w postaci 3-godzinnej infuzji (N = 391). W obu grupach leczonych po infuzji paklitakselu podawano karboplatynę w 30-minutowym odstępie czasu.

Pacjentki podzielono w zależności od nawrotu (pierwszy lub drugi) i wartości CA125. W obu grupach leczonych był następnie taki sam odsetek pacjentek po pierwszym i po drugim nawrocie (76% było leczonych po pierwszym nawrocie, a 24% po drugim nawrocie). Pacjentki, które miały wcześniej neuropatię stopnia ≥ 2 albo ciężkie medyczne czynniki ryzyka, obejmujące którykolwiek z głównych układów ciała, nie mogły brać udziału w tym badaniu. Średni wiek wynosił w obu grupach leczonych powyżej 56 lat (zakres 26–81). Większość pacjentek zakwalifikowanych do tego badania miała poziom sprawności w skali ECOG równy 0 lub 1 (≥ 96%), proporcje były podobne w obu grupach leczonych. Tylko kilka pacjentek miało poziom sprawności w skali ECOG równy 2.

W badaniu klinicznym proporcja pacjentek, które otrzymały sześć cykli leczenia, wynosiła 81% w grupie leczonej paklitakselem micelarnym i 87% w grupie otrzymującej paklitaksel w rozpuszczalniku. Mediana liczby cykli (minimum; maksimum) dla obu grup wynosiła odpowiednio 6 (1;12) i 6 (1;9).

Pacjentki otrzymywały premedykację przed infuzją w rozpuszczalniku, paklitakselem micelarnym i karboplatyną, jak przedstawiona w tabeli 3 poniżej. Nie było obowiązku premedykacji przed infuzją paklitakselu micelarnego.

Tabela 3. Odsetek pacjentek, które otrzymywały premedykację przed infuzją paklitakselu, karboplatyny albo ogółem (populacja do oceny bezpieczeństwa)

Rodzaj premedykacji	**Apealea** (N = 391)			**Paklitaksel (w rozpuszczalniku)** (N = 391)		
	Ogółem	Paklitaksel	Karboplatyna	Ogółem	Paklitaksel	Karboplatyna
Kortykosteroidy	43%	6%	39%	99%	97%	15%
Leki antyhistaminowe	19%	4%	16%	85%	85%	9%
Antagoniści H_2	5%	2%	2%	90%	90%	1%
Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom	87%	8%	81%	92%	38%	63%

W tym badaniu odpowiednio 35% pacjentek w grupie paklitakselu micelarnego i 30% pacjentek w grupie paklitakselu w rozpuszczalniku otrzymywało GCSF w celu leczenia neutropenii. Mediana liczby cykli leczenia paklitakselem/karboplatyną dla pacjentek otrzymujących GCSF wyniosła 6 w obu grupach. Mediana liczby cykli stosowania GCSF wyniosła 3 (1;6), a średnia wartość 3.1, w każdej z grup.

Podstawową miarą skuteczności był czas przeżycia bez progresji (ang. progression-free survival, PFS) oraz całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS). PFS jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano, nie znając przynależności do grupy, na podstawie obrazów tomografii komputerowej, wykorzystując kryteria Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.0.

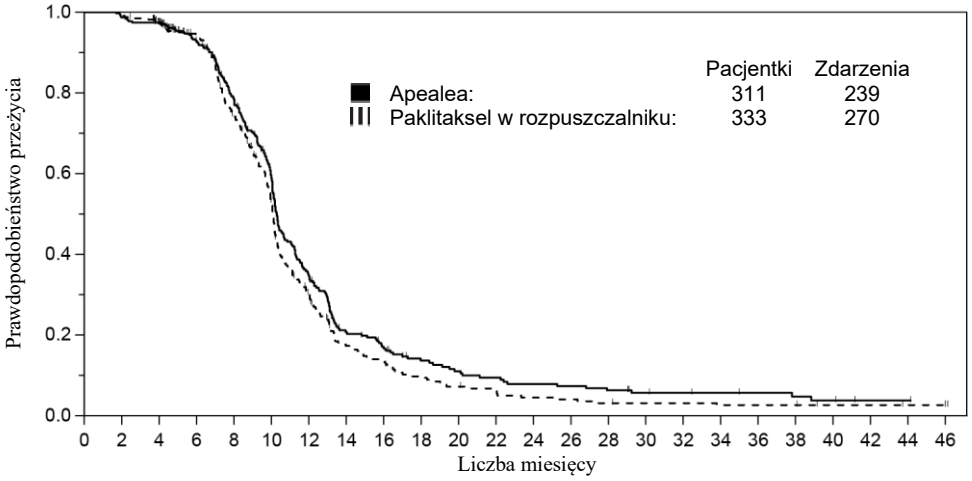
Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w PFS ani w przeżyciu całkowitym (OS) między dwiema leczonymi grupami. Analizę typu non-inferiority przeprowadzono dla PFS w populacji per protocol, wykorzystując określony wcześniej margines. Zostało spełnione kryterium non-inferiority dla PFS przy górnej granicy jednostronnego 97,5% przedziału ufności (ang. confidence interval, CI) dla powiązanego współczynnika ryzyka poniżej 1,2. Zostało spełnione kryterium non-inferiority dla OS w populacji per protocol przy górnej granicy jednostronnego 97,5% CI dla powiązanego współczynnika ryzyka poniżej 1,185 (tabela 4; rysunki 1 i 2). W populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania (ITT) (n = 789) współczynnik ryzyka dla PFS i OS wynosił odpowiednio 0,85 (95% CI: 0,72;1,00) i 1,02 (95% CI: 0,85;1,22). Tak więc kryterium non-inferiority wykazano dla populacji ITT dla PFS, ale nie dla OS. Podczas analizy danych OS zgon nastąpił w przypadku 56% pacjentów w grupie leczonej paklitakselem micelarnym, natomiast w grupie leczonej paklitakselem w rozpuszczalniku (populacja ITT) odsetek ten wyniósł 60%.

Tabela 4: Analizy typu non-inferiority dla PFS i OS w randomizowanym badaniu z udziałem pacjentek z nawrotem nabłonkowego raka jajnika, pierwotnego raka otrzewnej i raka jajowodu (populacja per protocol)[a]

	Apealea **co 3 tygodnie** 250 mg/m^2 + karboplatyna (N = 311)	**Paklitaksel w rozpuszczalniku** **co 3 tygodnie** 175 mg/m^2 + karboplatyna (N = 333)
Czas przeżycia bez progresji (niezależna ocena)		
Zgon lub progresja, n (%)	239 (77%)	270 (81%)
Mediana czasu do zgonu lub progresji choroby [w miesiącach] (95% CI)	10,3 (10,1;10,7)	10,1 (9,9;10,2)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,86 (0,72;1,03)	
Całkowity czas przeżycia:		
Liczba zgonów, n (%)	179 (58%)	206 (62%)
Mediana czasu do zgonu [w miesiącach] (95% CI)	25,7 (22,9;28,1)	24,8 (21,7;27,1)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,95 (0,78;1,16)	

[a] Populacja pierwotna (ang. primary population) w analizie typu non-inferiority została wstępnie zdefiniowana jako populacja per-protocol.

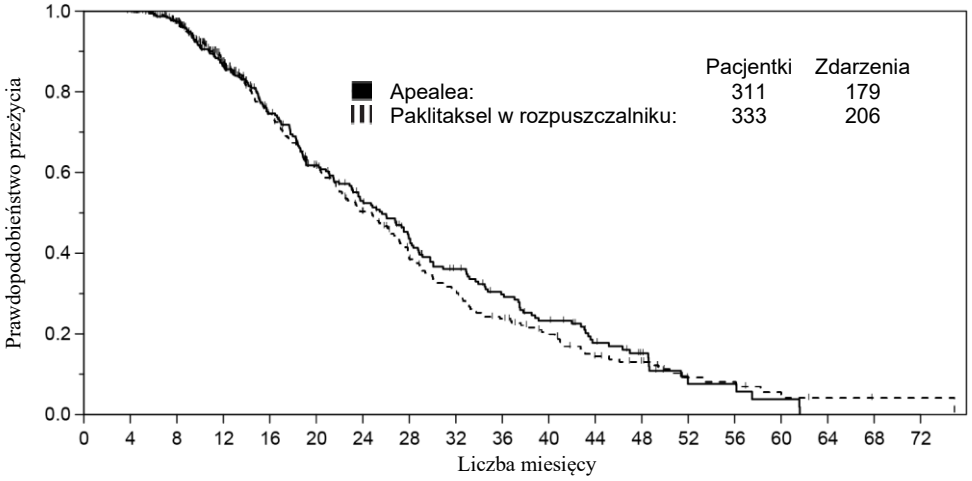
Rysunek 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (populacja per protocol)



Apealea:	311	307	299	261	214	153	85	47	37	26	21	18	15	14	12	9	8	7	6	5	4	1	1	0
Paklitaksel w rozpuszczalniku:	333	330	314	286	220	152	80	42	33	23	17	15	10	9	7	6	6	5	5	5	3	3	2	1

Liczba zagrożonych pacjentek w czasie

Rysunek 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (populacja per protocol)



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

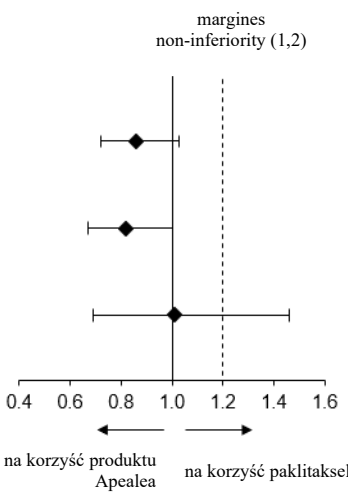
Liczba zagrożonych pacjentek w czasie

Analiza post-hoc podgrup w zależności od nawrotu

Przeprowadzono dodatkowe analizy podgrup w celu zbadania skuteczności w zależności od nawrotu (pierwszy i drugi) w populacji per protocol i ITT. Rysunki 3 i 4 zawierają wyniki dla PFS i OS w populacji per protocol.

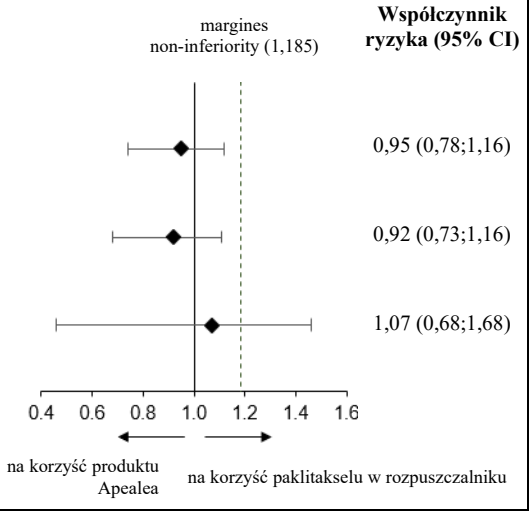
Rysunek 3. Wykres typu forest plot dla PFS w podziale wg nawrotu (populacja per protocol)

	Apealea			Paklitaksel w rozpuszczalniku		
Nawrót	**n**	**Zdarzenia (%)**	**Mediana miesiące (95% CI)**	**n**	**Zdarzenia (%)**	**Mediana miesiące (95% CI)**
Wszystkie	311	239 (77%)	10,3 (10,1;10,7)	333	270 (81%)	10,1 (9,9;10,2)
Pierwszy	240	180 (75%)	10,3 (10,2;11,3)	257	209 (81%)	10,1 (9,8;10,3)
Drugi	71	59 (83%)	9,9 (8,6;10,6)	76	61 (80%)	10,1 (9,7;10,4)



Rysunek 4. Wykres typu forest plot dla OS w podziale wg nawrotu (populacja per protocol)

	Apealea			Paklitaksel w rozpuszczalniku		
Nawrót	**n**	**Zdarzenia (%)**	**Mediana miesiące (95% CI)**	**n**	**Zdarzenia (%)**	**Mediana miesiące (95% CI)**
Wszystkie	311	179 (58%)	25,7 (22,9;28,1)	333	206 (62%)	24,8 (21,7;27,1)
Pierwszy	240	139 (58%)	26,1 (23,0;28,4)	257	162 (63%)	23,6 (21,3;27,1)
Drugi	71	40 (56%)	23,2 (18,3;28,9)	76	44 (58%)	24,8 (19,2;30,0)



W populacji ITT współczynniki ryzyka dla PFS w podgrupie pacjentek z pierwszym i drugim nawrotem wynosiły odpowiednio 0,80 (95% CI: 0,66;0,97) i 1,04 (95% CI: 0,74;1,47). Współczynniki ryzyka dla OS u pacjentek z pierwszym i drugim nawrotem wynosiły odpowiednio 0,98 (95% CI: 0,79;1,21) i 1,18 (95% CI: 0,79;1,75). W związku z powyższym wyniki w podgrupie pacjentek z pierwszym nawrotem są spójne z wynikami dla całej populacji. Dodatkowo zaobserwowano korzyść dla PFS w przypadku produktu leczniczego Apealea.

Dane dotyczące bezpieczeństwa, porównujące leczenie złożone produktem Apealea (paklitaksel micelarny)/ karboplatyną oraz paklitakselem w rozpuszczalniku/ karboplatyną, patrz punkt 4.8.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Apealea we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka jajnika (z wyjątkiem mięśniakomięsaka prążkowanego i guzów z komórek zarodkowych), raka otrzewnej (z wyjątkiem nowotworów typu blastoma i mięsaków) i raka jajowodu (z wyjątkiem mięśniakomięsaka prążkowanego i guzów z komórek zarodkowych) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny produktu Apealea (paklitakselu micelarnego) przy podawaniu dożylnym sugeruje, że produkt ten natychmiast uwalnia paklitaksel do krwi. Farmakokinetykę paklitakselu badano u 22 pacjentów z guzami litymi po 1-godzinnej infuzji produktu Apealea (dawki od 90 do 275 mg/m^2). Dodatkowo w badaniu w układzie naprzemiennym porównywano stężenie paklitakselu całkowite oraz stężenie paklitakselu niezwiązanego w osoczu po 1-godzinnej infuzji produktu Apealea 260 mg/m^2 oraz po 1-godzinnej infuzji paklitakselu związanego z albuminami w tej samej dawce. Stężenie paklitakselu całkowitego w osoczu po podaniu tych dwóch leków było podobne. Wykazano, że stężenia osoczowe paklitakselu niezwiązanego, a więc wartość, która odzwierciedla stężenie aktywnego farmakologicznie paklitakselu w organizmie, po podaniu paklitakselu związanego z albuminami i produktu Apealea były równoważne biologicznie (C_{max} i AUC). W oparciu o ograniczone dane, C_{max} i AUC wzrastały liniowo po 1-godzinnych infuzjach produktu Apealea w dawkach od 150 do 275 mg/m^2. Zapewnienie liniowości dawki nie było możliwe, choć obserwowano dużą indywidualną zmienność.

Dystrybucja

Jak wynika z opublikowanych wyników z badań *in vitro*, paklitaksel ulega równomiernej dystrybucji między osoczem i krwią. Średnia frakcja niezwiązanego paklitakselu (ang. unbound fraction, fu) po infuzji produktu Apealea wynosiła z upływem czasu od 5,2% do 4,3%. Było to zgodne ze średnią fu po infuzji paklitakselu związanego z albuminami, która z upływem czasu wynosiła od 5,5% do 4,5%.

Opisywano wiązanie paklitakselu zarówno z albuminami, jak i z α_1-kwaśną glikoproteiną, jednak ważne mogą być również inne białka wiążące, takie jak lipoproteiny. Nie ma żadnych doniesień dotyczących substancji aktywnych, które byłyby w stanie wypierać paklitaksel związany z białkami. Sam paklitaksel również nie jest prawdopodobnym kandydatem na związek wypierający inne substancje aktywne ze względu na niskie stężenie molowe w osoczu. Jak wynika z opublikowanego piśmiennictwa, badania *in vitro* wskazują, że obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu lub difenhydraminy nie wpływa na wiązanie paklitakselu z białkami. W badaniach *in vitro* wykazano, że paklitaksel jest substratem dla białek transportujących do wnętrza komórki OATP1B3 i OATP1A2.

W trakcie i po infuzji produktu Apealea paklitaksel szybko opuszcza kompartment osoczowy, półokres dystrybucji wynosi około 0,6 godziny. Faza dystrybucji jest więc praktycznie zakończona po 2 godzinach od końca infuzji. Dystrybucja tkankowa jest szeroka, objętość dystrybucji w fazie ostatecznej eliminacji wynosi około 155 l/m^2, co odpowiada około 280 l u przeciętnego pacjenta o powierzchni ciała 1,8 m^2. Tak więc podczas fazy eliminacji tylko około 1% paklitakselu w organizmie znajduje się w osoczu.

Metabolizm i eliminacja

W końcowej fazie eliminacji okres półtrwania paklitakselu po infuzji produktu Apealea wahał się pomiędzy poszczególnymi uczestnikami około 5-krotnie, 5–23 godzin. Podobnie całkowity klirens osoczowy wykazywał około 5-krotne zróżnicowanie, od 8 do 41 l/godzinę. Wysoka osobnicza zmienność klirensu jest prawdopodobnie konsekwencją zmienności aktywności enzymów wątrobowych.

Biotransformację i eliminację paklitakselu opisano w opublikowanych badaniach; paklitaksel jest eliminowany głównie przez metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią. Głównym metabolitem paklitakselu jest 6α-hydroksypaklitaksel. Pozostałe metabolity to 3'-*p*-hydroksypaklitaksel i 6α,3'-*p*-dihydroksypaklitaksel. Katalizatorami powstawania tych metabolitów są CYP2C8 i CYP3A4. Nie znaleziono żadnych metabolitów aktywnych farmakologicznie. Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że paklitaksel jest substratem dla białka transportującego na zewnątrz komórki, P-glikoproteiny. Główną drogą wydalania pochodnych paklitakselu u ludzi jest kał, gdzie głównym związkiem jest 6α-hydroksypaklitaksel. Wydalanie przez nerki odpowiada za niewielką część, mniej niż 15% dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby
Nie prowadzono badań klinicznych z użyciem produktu Apealea na pacjentach z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4). Populacyjne badanie farmakokinetyki z wykorzystaniem paklitakselu związanego z albuminami wykazało, że pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita > 1 do ≤ 1,5 × ULN) wykazywali szybkość eliminacji mieszczącą się w normalnym zakresie. Tymczasem pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita > 1,5 do ≤ 3 × ULN) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita > 3 do ≤ 5 × ULN) wykazywali redukcję szybkości eliminacji paklitakselu odpowiednio o 22% i 26%. W porównaniu do pacjentów o prawidłowej czynności wątroby, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby z bilirubiną całkowitą > 1,5 × ULN mają podwyższoną średnią AUC dla paklitakselu o około 20%. Zaburzenie czynności wątroby nie ma wpływu na średnią wartość C_{max} dla paklitakselu. Nie są dostępne dane farmakokinetyczne dla pacjentów z bilirubiną całkowitą > 5 × ULN.

Zaburzenia czynności nerek
Nie prowadzono badań klinicznych z użyciem produktu Apealea na pacjentach z zaburzoną czynnością nerek (zalecenia dotyczące dawki, patrz punkt 4.2). Eliminacja przez nerki jest mało istotnym szlakiem dla paklitakselu, dlatego w tej grupie pacjentów nie należy oczekiwać wyższych stężeń w osoczu. Populacyjne badanie farmakokinetyki z wykorzystaniem paklitakselu związanego z albuminami wykazało, że pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 do < 90 ml/min) wykazywali szybkość eliminacji podobną do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min).

Wpływ wieku, płci, rasy i wielkości ciała
Nie prowadzono analiz wpływu wieku, płci ani wielkości ciała na eliminację produktu Apealea. Opisano jednak populacyjne badanie farmakokinetyki na 168 pacjentach (na 86 mężczyznach i 82 kobietach), leczonych paklitakselem w rozpuszczalniku. Ogółem szybkość eliminacji paklitakselu u mężczyzn była o 20% wyższa w porównaniu do kobiet. Jeśli chodzi o wiek, model populacyjny wskazywał na zmniejszenie o około 5% szybkości eliminacji paklitakselu na wzrost wieku o każde 10 lat w porównaniu do mediany wieku, która w tym badaniu wyniosła 56 lat. Dawało to zmniejszenie o 14% u pacjenta w wieku 86 lat w porównaniu do 56-letniego pacjenta. Ponadto wykazano, że szybkość eliminacji paklitakselu rosła wraz ze wzrostem wielkości ciała. Model wskazywał, że wzrost BSA o 0,2 m^2 będzie prowadził do 9% wzrostu szybkości eliminacji. Jest bardzo mało dostępnych informacji na temat różnic w eliminacji paklitakselu w zależności od rasy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutageneza, rakotwórczość, zaburzenia płodności

Badania *in vitro* z wykorzystaniem różnych układów komórkowych wykazały, że paklitaksel ma działanie klastogenne, indukuje aberracje chromosomalne, mikrojądra i uszkodzenia DNA. Aberracje chromosomalne wykryto także w badaniach *in vivo* na myszach i małpach. Paklitaksel nie wykazywał aktywności mutagennej w teście Amesa ani w teście mutacji genowej fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej na jajnikach chomika chińskiego (CHO/HGPRT). Nie badano aktywności rakotwórczej paklitakselu. Paklitaksel jest jednak potencjalnie rakotwórczy ze względu na swój mechanizm działania i wykazaną aktywność genotoksyczną. Paklitaksel w dawkach mniejszych od dawki terapeutycznej dla człowieka wiązano z niską płodnością i toksycznością dla płodów u szczurów. Badania nad toksycznością dawki powtarzanej wykazały nieodwracalne działanie toksyczne w męskich narządach rozrodczych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Ester metylowy kwasu N-(all-trans-retinoilo)-L-cysteinowego – sól sodowa
Ester metylowy kwasu N-(13-cis-retinoilo)-L-cysteinowego – sól sodowa
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Po rekonstytucji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną gotowego do użycia produktu przez okres 24 godzin w temperaturze od 2 °C do 8 °C w płynie Ringera z dodatkiem mleczanu lub octanu i przez okres 4 godzin w temperaturze od 2 °C do 8 °C w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), jeżeli produkt był chroniony przed działaniem światła. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeżeli metoda otwierania i rekonstytucji nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy bezzwłocznie użyć. Za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu, który nie został wykorzystany natychmiast, odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C).
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z przezroczystego szkła typu I, z korkiem z gumy butylowej pokrytym silikonem, aluminiowym kapslem i zdejmowanym wieczkiem, zawierająca proszek odpowiadający 60 mg paklitakselu.

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności dotyczące podawania

Paklitaksel jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym. Podczas stosowania produktu Apealea należy zachować ostrożność, podobnie jak w przypadku innych związków potencjalnie toksycznych. Zaleca się używanie rękawiczek, okularów i odzieży ochronnej. Jeśli dojdzie do kontaktu roztworu ze skórą, należy niezwłocznie dokładnie umyć skórę mydłem i wodą. W przypadku kontaktu z błoną śluzową należy obficie spłukać ją wodą. Produkt Apealea powinien być przygotowywany i podawany wyłącznie przez personel odpowiednio przeszkolony w zakresie postępowania z lekami cytotoksycznymi. Kobiety ciężarne i karmiące piersią nie powinny pracować z produktem Apealea. Produktu po rekonstytucji nie należy rozcieńczać.

Rekonstytucja produktu leczniczego

Produkt Apealea jest dostarczany w postaci jałowego proszku do rekonstytucji przed użyciem. Po rekonstytucji roztwór zawiera 1 mg/ml paklitakselu w postaci micelarnych nanocząstek. Po rekonstytucji roztwór do infuzji jest klarownym, zielonożółtym płynem.

Przez cały czas przygotowywania chronić produkt przed bezpośrednim i (lub) jasnym światłem. W przypadku braku ochrony przed światłem produkt (po rekonstytucji) może być przygotowywany tylko przez krótki czas.

Do rekonstytucji produktu leczniczego Apealea należy używać wyłącznie jednego z następujących dostępnych w sprzedaży roztworów do rekonstytucji:

- roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) odpowiedni do infuzji;
- płyn Ringera z dodatkiem mleczanu, odpowiedni do infuzji;
- płyn Ringera z dodatkiem octanu, odpowiedni do infuzji.

Wartość pH płynu Ringera z dodatkiem mleczanu lub octanu musi mieścić się w zakresie od 5,0 do 7,5. Poniżej zamieszczono akceptowalne stężenia jonów wapnia i magnezu (tabela 5).

Tabela 5. Akceptowalne stężenia wapnia i magnezu w płynie Ringera z dodatkiem mleczanu lub octanu, odpowiednim do rekonstytucji

Jon	Zakres (mmol/l)
Ca^{2+}	1,0–3,5*
Mg^{2+}	0,0–2,5*

* Roztwory zawierające zarówno Ca^{2+}, jak i Mg^{2+} powinny mieć całkowite (łączne) stężenie Ca^{2+} i Mg^{2+} w zakresie od 1,0 do 3,5 mmol/l.

Produkt leczniczy Apealea należy rekonstytuować, stosując jeden z trzech dogodnych roztworów do rekonstytucji i postępując zgodnie z poniższymi krokami:

a. Wyjąć potrzebną liczbę fiolek z lodówki. Proszek powinien mieć kolor od zielonożółtego do żółtego. W przypadku zmiany koloru (na pomarańczowy) należy wyrzucić fiolkę. Pozostawić fiolki, zabezpieczone przed działaniem światła, na około 15 do 20 minut w temperaturze nie przekraczającej 25 °C, tak aby osiągnęły temperaturę pokojową.
b. Ze względu na podciśnienie w fiolce należy przed wprowadzeniem i w trakcie wprowadzania roztworu do rekonstytucji wyrównać ciśnienie, używając igły. Za pomocą jałowej strzykawki wstrzyknąć po 60 ml roztworu do rekonstytucji na fiolkę. Roztwór należy wstrzykiwać przez około jedną minutę, w kierunku wewnętrznej ścianki fiolki, nie zaś bezpośrednio na proszek, ponieważ spowoduje to powstanie piany.
c. Obracać fiolką w pozycji pionowej przez około 20 sekund. Nie potrząsać fiolką, aby ograniczyć powstawanie piany do minimum.
d. Zabezpieczyć przed światłem i odstawić fiolkę na trzy do pięciu minut.
e. Ponownie obracać fiolką w pozycji pionowej przez około 20 sekund, następnie delikatnie obrócić ją do góry dnem pięć razy. Nie potrząsać.
f. Kontynuować obracanie fiolką do momentu całkowitego rozpuszczenia proszku. Alternatywnie fiolkę można umieścić na wytrząsarce i rotować ją do 20 minut, chroniąc ją przed dostępem światła (wytrząsanie ruchem obrotowym; 200–250 rpm). Etapy c do f nie powinny przekroczyć 30 minut.
g. Roztwór powinien być klarowny, w kolorze zielonożółtym, bez widocznych cząstek lub osadu. W przypadku zaobserwowania cząstek, osadu, zmiany koloru (na pomarańczowy) albo opalescencji należy wyrzucić roztwór.
h. Wstrzyknąć wymaganą ilość rekonstytuowanego produktu Apealea do pustego, jałowego worka z etylenu-octanu winylu (EVA). Upewnić się, że roztwór jest klarowny, i założyć na worek do infuzji z EVA worek chroniący przed światłem.

Wykazano kompatybilność z zestawami do podawania z PVC wolnego od DEHP (tzn. chlorku winylu bez dodatku uplastyczniającego, ftalanu di-2-etyloheksylu). Nie wykazano natomiast kompatybilności z zestawami do podawania zawierającymi DEHP. Należy używać zestawów do podawania, które zawierają 15 µm poliamidowy filtr do płynu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1292/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 listopad 2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(-ów) odpowiedzialnego(-ych) za zwolnienie serii

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Szwecja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c) ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apealea 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
paklitaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Jedna fiolka proszku zawiera 60 mg paklitakselu.

Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 1 mg paklitakselu (micelarnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Ester metylowy kwasu N-(all-trans-retinoilo)-L-cysteinowego – sól sodowa, ester metylowy kwasu N-(13-cis-retinoilo)-L-cysteinowego – sól sodowa, sodu wodorotlenek. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny: zachować ostrożność podczas podawania.

Nie należy stosować produktu Apealea zamiennie z innymi produktami paklitakselu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po rekonstytucji: natychmiast zużyć.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Fiolka do jednorazowego użytku

Usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1292/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apealea 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
paklitaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Jedna fiolka proszku zawiera 60 mg paklitakselu.

Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 1 mg paklitakselu (micelarnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Ester metylowy kwasu N-(all-trans-retinoilo)-L-cysteinowego – sól sodowa, ester metylowy kwasu N-(13-cis-retinoilo)-L-cysteinowego – sól sodowa, sodu wodorotlenek. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny

Nie należy stosować produktu Apealea zamiennie z innymi preparatami paklitakselu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Inceptua AB
Bromma, Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1292/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA INFORMACYJNA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Apealea 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
paklitaksel

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Apealea i w jakim celu się go stosuje
2. Ważne informacje przed podaniem leku Apealea
3. Jak stosować lek Apealea
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Apealea
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Apealea i w jakim celu się go stosuje

Apealea to lek przeciwnowotworowy, który jako substancję aktywną zawiera paklitaksel, należący do grupy leków nazywanych taksanami. Paklitaksel działa na komórki, które szybko się dzielą, takie jak komórki nowotworowe, albo zatrzymuje ich wzrost.

Lek Apealea stosuje się w połączeniu z innym lekiem, karboplatyną, w **leczeniu** u osób dorosłych następujących **nowotworów**:
- nabłonkowy rak jajnika – rak jajnika, narządu produkującego u kobiet komórki jajowe;
- pierwotny rak otrzewnej – rak z komórek wyścielających przestrzeń pomiędzy ścianą brzucha a narządami wewnętrznymi;
- rak jajowodu (połączenia między jajnikami a macicą).

Stosuje się go w przypadkach, w których inne metody terapii nie zadziałały.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Apealea

Nie należy stosować leku Apealea:

- w przypadku uczulenia na paklitaksel lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- w przypadku karmienia piersią;
- jeśli liczba białych krwinek nazywanych neutrofilami jest poniżej $1,5 \times 10^9$/l przed rozpoczęciem leczenia.

W razie wątpliwości dotyczących występowania którejkolwiek z tych sytuacji, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed podaniem leku Apealea należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki, jeśli pacjent:
- ma zaburzenia czynności wątroby, nerek lub serca
  Nie zaleca się stosowania leku Apealea u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek;
- miał w przeszłości nudności, wymioty i biegunki podczas leczenia raka.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli **w trakcie leczenia** wystąpią:
- gorączka, ból, dreszcze, osłabienie lub inne oznaki zakażenia;
- silne nudności, wymioty lub biegunka;
- ciężkie reakcje w miejscu infuzji;
- reakcja alergiczna;
- drętwienie, mrowienie, uczucie szczypania, nadwrażliwość na dotyk albo osłabienie mięśni.

W przypadku wystąpienia tych objawów konieczne może być zastosowanie dodatkowych leków. Lekarz może zdecydować się na odroczenie dalszego leczenia produktem Apealea albo zmniejszenie dawki.

Należy zapytać lekarza lub pielęgniarkę o wypadanie włosów i możliwości zapobiegania temu.

W trakcie leczenia pacjenci są uważnie obserwowani, ocenia się:
- regularne badania krwi, dla sprawdzenia, czy kontynuacja leczenia jest bezpieczna dla pacjenta,
- objawy reakcji alergicznej podczas infuzji, takie jak:
  - zaczerwienienie i obrzęk w miejscu infuzji
  - niskie ciśnienie krwi
  - problemy z oddychaniem
  - puchnięcie twarzy.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Apealea dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie był on badany w tej grupie wiekowej.

Lek Apealea a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności przed podaniem leku Apealea należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli pacjent przyjmuje:
- ketokonazol lub inne leki w celu leczenia zakażeń grzybiczych;
- erytromycynę, rifampicynę: leki przeciwko zakażeniom bakteryjnym;
- fluoksetynę: lek stosowany w leczeniu depresji;
- gemfibrozyl: lek obniżający poziom tłuszczów we krwi;
- klopidogrel: lek zmniejszający ryzyko powstawania zakrzepów krwi;
- cymetydynę: lek hamujący wydzielanie kwasu żołądkowego;
- efawirenz, newirapinę, rytonawir, sakwinawir, indynawir, nelfinawir: leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV;
- karbamazepinę, fenytoinę: leki stosowane w leczeniu padaczki i niektórych przypadków bólu;
- cisplatynę: lek stosowany w leczeniu raka.

Ciąża i karmienie piersią

Należy przed leczeniem poinformować lekarza o ciąży, podejrzeniu ciąży albo karmieniu piersią.

Nie zaleca się stosowania leku Apealea w czasie ciąży, ponieważ paklitaksel może powodować ciężkie wady wrodzone. Pacjentki, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem Apealea i przez sześć miesięcy po jego zakończeniu.

Należy zaprzestać karmienia piersią, stosując leczenie, ponieważ paklitaksel przenika do mleka kobiecego i może szkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Apealea może powodować działania niepożądane, takie jak zmęczenie czy zawroty głowy, które mogą ograniczać możliwość prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. W przypadku wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Apealea zawiera sód.

Po rekonstytucji lek ten zawiera do około 1,6 g sodu (składnika soli kuchennej) na dawkę. Odpowiada to 80% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek Apealea

Lekarz lub pielęgniarka podaje lek Apealea w postaci kroplówki (infuzji) do żyły pacjenta. Trwa to około godziny. Dawka zależy od powierzchni ciała pacjenta (obliczanej na podstawie wzrostu i wagi) oraz wyników badania krwi. Zwykła dawka wynosi 250 mg/m^2 powierzchni ciała, podawane co trzy tygodnie, maksymalnie sześć razy.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów:
- **Bardzo często** (mogą dotyczyć **więcej niż 1 na 10** osób):
  - zaburzenia dotyczące nerwów rąk i nóg, co powoduje mrowienie, drętwienie lub piekący ból, które mogą się utrzymywać ponad 6 miesięcy od zakończenia leczenia paklitakselem.
- **Często** (mogą występować **u maksymalnie 1 na 10 osób**):
  - gorączka;
  - osłabienie mięśni i skurcze;
  - reakcje alergiczne, takie jak trudności z oddychaniem, omdlenia, obrzęk twarzy, swędzenie, uczucie gorąca, dreszcze, szczególnie jeśli wystąpią w trakcie infuzji. Rzadko może to prowadzić do ciężkiego wstrząsu alergicznego.

Inne działania niepożądane i ich częstości są następujące:
Bardzo często (mogą dotyczyć **więcej niż 1 na 10** osób):
- mała liczba białych krwinek, nazywanych neutrofilami;
- utrata apetytu;
- biegunka, nudności, wymioty;
- wypadanie włosów
- ból lub dyskomfort dotyczący stawów i mięśni;
- osłabienie, zmęczenie;

- reakcje w miejscu infuzji, takie jak ból, stan zapalny, przebarwienia, zaczerwienienie, obrzęk, mrowienie, wysypka, krwawienie.

Często (mogą występować **u maksymalnie 1 na 10 osób**):
- mała liczba białych krwinek, nazywanych leukocytami i granulocytami;
- mała liczba płytek krwi lub czerwonych krwinek;
- osłabienie dotyku lub czucia;
- nieprawidłowe odczucia, takie jak mrowienie, pieczenie, szczypanie lub drętwienie na skórze lub w ustach;
- zawroty głowy lub uczucie wirowania;
- zaburzenia smaku;
- ból głowy;
- przyspieszone bicie serca;
- ból lub dyskomfort w klatce piersiowej;
- niskie ciśnienie krwi, zaczerwienienie, zapalenie żyły, ból żyły, zwiększony napływ krwi w niektóre okolice ciała;
- trudności w oddychaniu, niedrożność nosa;
- ból brzucha, zaparcia, wzdęcia;
- suchość w ustach, zapalenie błony śluzowej wewnątrz jamy ustnej;
- zaczerwienienie skóry, wysypka, świąd, pokrzywka;
- ból, na przykład w obrębie rąk, nóg, klatki piersiowej albo w okolicy guza;
- ból pleców, ból kości;
- obrzęk kostek, stóp, twarzy lub palców.

Niezbyt często (mogą występować **u maksymalnie 1 na 100 osób**):
- zakażenie krwi (sepsa);
- powstawanie ropni w ciele;
- zapalenie płuc, grypa, zapalenie migdałków;
- opryszczka zwykła (zakażenie wirusowe), wirusowe infekcje dróg oddechowych;
- zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego;
- zakażenia skóry, w tym zakażenia w miejscu infuzji;
- zaburzenia mechanizmów krzepnięcia krwi w organizmie;
- brak białych i czerwonych krwinek oraz płytek krwi;
- niski poziom potasu, magnezu lub sodu we krwi;
- nadmierna utrata wody (odwodnienie);
- reakcje alergiczne na inne leki, na przykład na penicylinę;
- depresja, bezsenność, lęk;
- atak padaczkowy trwający dłużej niż pięć minut albo więcej niż jeden atak w ciągu pięciu minut;
- śpiączka, bardzo duża senność, otępienie albo nasilony brak reakcji;
- niskie napięcie mięśniowe, porażenie nerwu twarzowego;
- toksyczność dla układu nerwowego;
- zaburzenia poznawcze (trudności w myśleniu lub przetwarzaniu myśli, trudności w zapamiętywaniu);
- uszkodzenie mózgu, patologiczne gromadzenie się płynu w mózgu;
- udar mózgu;
- nieostre widzenie, dyskomfort lub podrażnienie oczu, łzawienie;
- utrata słuchu, zaburzenia ucha wewnętrznego, dzwonienie w uszach;
- zaburzenia dotyczące naczyń krwionośnych, takie jak:
  - powstawanie zakrzepów krwi;
  - zapalenie naczynia krwionośnego;
  - gromadzenie wody w tkankach na skutek zatkania naczynia limfatycznego;
  - uderzenia gorąca;
  - krwawienie;

- zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca;
- niebieskie zabarwienie warg albo skóry;
- zaburzenia rytmu serca, prowadzące do nieregularnej, szybkiej pracy przedsionków serca;
- kołatanie serca (palpitacje), zwolnienie rytmu serca;
- niewydolność krążeniowa;
- podwyższone ciśnienie krwi, zmiany ciśnienia krwi, bladość;
- niewydolność płuc, zwężenie dróg oddechowych;
- znaczny brak tlenu, wynikający z nieprawidłowości oddechowych;
- trudności w emisji głosu;
- krwawienie z nosa, alergiczne zapalenie wnętrza nosa, katar;
- kaszel;
- ból lub dyskomfort w ustach i w gardle, zaburzenia dotyczące gardła, krwawienie z dziąseł;
- zapalenie błony śluzowej żołądka, dyskomfort lub wzdęcia brzucha, ból podbrzusza;
- niestrawność, zaburzenia czynności jelit, bardzo twarde stolce, krew w stolcu;
- zapalenie lub zaburzenia wątroby, podwyższone stężenie enzymów wątrobowych we krwi;
- bolesny silny obrzęk głębokich warstw skóry, głównie w obrębie twarzy;
- przebarwienia skóry, zaburzenia pigmentacji;
- zapalenie skóry z powstawaniem pęcherzy;
- nadmierna potliwość, zimny pot;
- suchość skóry, zaburzenia dotyczące paznokci;
- krwawienie do stawów;
- uczucie ciężkości nóg;
- niewydolność wielonarządowa, która może prowadzić do śmierci;
- obrzęk tkanek, spowodowany nadmiarem płynów;
- przepuklina;
- uczucie gorąca;
- obniżenie temperatury ciała;
- krwawienie z pochwy;
- nieprawidłowe, zbyt wysokie stężenie związków azotu we krwi.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- zaczerwienienie i obrzęk wewnętrznej powierzchni dłoni i podeszew stóp, mogące powodować złuszczanie się skóry

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Apealea

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarta fiolka: Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu zaleca się niezwłocznie wykorzystać produkt Apealea.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Apealea

- Substancją czynną leku jest paklitaksel. Jedna fiolka zawiera 60 mg paklitakselu. Po przygotowaniu każdy mililitr roztworu zawiera 1 mg paklitakselu (micelarnego).
- Pozostałe składniki:
  - Ester metylowy kwasu N-(all-trans-retinoilo)-L-cysteinowego – sól sodowa
  - Ester metylowy kwasu N-(13-cis-retinoilo)-L-cysteinowego – sól sodowa
  - Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

  Patrz punkt 2 „Produkt Apelea zawiera sód".

Jak wygląda lek Apealea i co zawiera opakowanie

Apealea jest dostarczany w postaci proszku w kolorze od zielonożółtego do żółtego w szklanej fiolce z gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.

Każde opakowanie kartonowe zawiera 1 szklaną fiolkę z proszkiem, który odpowiada 60 mg substancji czynnej.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
Inceptua AB
Gustavslundsv. 143
16751 Bromma
Szwecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Środki ostrożności dotyczące podawania
Paklitaksel jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym. Podczas stosowania produktu Apealea należy zachować ostrożność, podobnie jak w przypadku innych związków potencjalnie toksycznych. Zaleca się używania rękawiczek, okularów i odzieży ochronnej. Jeśli dojdzie do kontaktu roztworu ze skórą, należy niezwłocznie dokładnie umyć skórę mydłem i wodą. W przypadku kontaktu z błoną śluzową należy obficie spłukać ją wodą. Produkt Apealea powinien być przygotowywany i podawany wyłącznie przez personel odpowiednio przeszkolony w zakresie postępowania z lekami cytotoksycznymi. Kobiety ciężarne i karmiące piersią nie powinny pracować z produktem Apealea. Produktu po rekonstytucji nie należy rozcieńczać.

Rekonstytucja produktu leczniczego
Produkt Apealea jest dostarczany w postaci jałowego proszku do rekonstytucji przed użyciem. Po rekonstytucji roztwór zawiera 1 mg/ml paklitakselu w postaci micelarnych nanocząstek. Po rekonstytucji roztwór do infuzji jest klarownym, zielono-żółtym płynem.

Przez cały czas przygotowywania chronić produkt przed bezpośrednim i (lub) jasnym światłem. W przypadku braku ochrony przed światłem produkt (po rekonstytucji) może być przygotowywany tylko przez krótki czas.

Do rekonstytucji produktu leczniczego Apealea należy używać wyłącznie jednego z następujących dostępnych w sprzedaży roztworów do rekonstytucji:

- roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) odpowiedni do infuzji;
- płyn Ringera z dodatkiem mleczanu, odpowiedni do infuzji;
- płyn Ringera z dodatkiem octanu, odpowiedni do infuzji.

Wartość pH płynu Ringera z dodatkiem mleczanu lub octanu musi mieścić się w zakresie od 5,0 do 7,5. Poniżej zamieszczono akceptowalne stężenia jonów wapnia i magnezu (tabela 1).

Tabela 1. Akceptowalne stężenia wapnia i magnezu w płynie Ringera z dodatkiem mleczanu lub octanu, odpowiednim do rekonstytucji

Jon	Zakres (mmol/l)
Ca^{2+}	1,0–3,5*
Mg^{2+}	0,0–2,5*

* Roztwory zawierające zarówno Ca^{2+}, jak i Mg^{2+} powinny mieć całkowite (łączne) stężenie Ca^{2+} i Mg^{2+} w zakresie od 1,0 do 3,5 mmol/l.

Produkt leczniczy Apealea należy rekonstytuować, stosując jeden z trzech dogodnych roztworów do rekonstytucji i postępując zgodnie z poniższymi krokami:

1. Wyjąć potrzebną liczbę fiolek z lodówki. Proszek powinien mieć kolor od zielonożółtego do żółtego. W przypadku zmiany koloru (na pomarańczowy) należy wyrzucić fiolkę. Pozostawić fiolki, zabezpieczone przed działaniem światła, na około 15 do 20 minut w temperaturze nie przekraczającej 25 °C, tak aby osiągnęły temperaturę pokojową.
2. Ze względu na podciśnienie w fiolce należy przed wprowadzeniem i w trakcie wprowadzania roztworu do rekonstytucji wyrównać ciśnienie, używając igły. Za pomocą jałowej strzykawki wstrzyknąć po 60 ml roztworu do rekonstytucji na fiolkę. Roztwór należy wstrzykiwać przez około jedną minutę, w kierunku wewnętrznej ścianki fiolki, nie zaś bezpośrednio na proszek, ponieważ spowoduje to powstanie piany.
3. Obracać fiolką w pozycji pionowej przez około 20 sekund. Nie potrząsać fiolką, aby ograniczyć powstawanie piany do minimum.
4. Zabezpieczyć przed światłem i odstawić fiolkę na trzy do pięciu minut.
5. Ponownie obracać fiolką w pozycji pionowej przez około 20 sekund, następnie delikatnie obrócić ją do góry dnem pięć razy. Nie potrząsać.
6. Kontynuować obracanie fiolką do momentu całkowitego rozpuszczenia proszku. Alternatywnie fiolkę można umieścić na wytrząsarce i rotować ją do 20 minut, chroniąc ją przed dostępem światła (wytrząsanie ruchem obrotowym; 200–250 rpm). Etapy 3 do 6 nie powinny przekroczyć 30 minut.
7. Roztwór powinien być klarowny, w kolorze zielonożółtym, bez widocznych cząstek lub osadu. W przypadku zaobserwowania cząstek, osadu, zmiany koloru (na pomarańczowy) albo opalescencji należy wyrzucić roztwór.
8. Wstrzyknąć wymaganą ilość rekonstytuowanego produktu Apealea do pustego, jałowego worka z etylenu-octanu winylu (EVA). Upewnić się, że roztwór jest klarowny, i założyć na worek do infuzji z EVA worek chroniący przed światłem.

Przechowywanie po rekonstytucji
Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną gotowego do użycia produktu przez okres 24 godzin w temperaturze od 2 °C do 8 °C w płynie Ringera z dodatkiem mleczanu lub octanu i przez okres 4 godzin w temperaturze od 2 °C do 8 °C w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), jeżeli produkt był chroniony przed działaniem światła. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeżeli metoda

otwierania i rekonstytucji nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy bezzwłocznie użyć. Za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu, który nie został wykorzystany natychmiast, odpowiada użytkownik.

Podawanie dożylne
Wykazano kompatybilność z zestawami do podawania z PVC wolnego od DEHP (tzn. chlorku winylu bez dodatku uplastyczniającego, ftalanu di-2-etyloheksylu). Nie wykazano natomiast kompatybilności z zestawami do podawania zawierającymi DEHP. Należy używać zestawów do podawania, które zawierają 15 µm poliamidowy filtr do płynu. Ważne jest przepłukanie zestawu do infuzji oraz cewnika/kaniuli przed podaniem i po podaniu przy użyciu roztworu do rekonstytucji, tak aby uniknąć przypadkowego wprowadzenia w tkanki otaczające, a także dla zapewnienia podania pełnej dawki.

Utylizacja
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.