

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПАКЛИТАКСЕЛ АКОРД 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

PACLITAXEL ACCORD 6 mg/ml concentrate for solution for infusion

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110763
Разрешение №	-71082 05-02-2025
СГ/МА/МР	
Срок на действие №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 6 mg паклитаксел (*paclitaxel*).

Флакон от 5 ml съдържа 30 mg паклитаксел.

Флакон от 16,7 ml съдържа 100 mg паклитаксел.

Флакон от 25 ml съдържа 150 mg паклитаксел.

Флакон от 50 ml съдържа 300 mg паклитаксел.

Флакон от 100 ml съдържа 600 mg паклитаксел.

Помощни вещества с известно действие:

Полиоксил 35 рициново масло (макроголглицеролов рицинолеат 35) 527,0 mg/ml и етанол, безводен 391 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Паклитаксел Акорд 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор е бистър, безцветен до бледожълт разтвор, свободен от видими частици, с pH в границите 3,0 – 5,5 и осмоларитет >4000 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Карцином на яйчника: при първа линия химиотерапия на карцином на яйчника, паклитаксел е показан за лечение на пациенти с карцином на яйчника в напреднал стадий или остатъчно заболяване (>1 cm) след първоначална лапаротомия, в комбинация с цисплатина.

При втора линия химиотерапия на карцином на яйчника, паклитаксел е показан за лечение на метастатичен карцином на яйчника след неуспех на стандартната терапия с продукти, съдържащи платина.

Карцином на гърдата: В адювантни схеми, паклитаксел е показан за лечение на пациенти с карцином на гърдата със засегнати лимфни възли след терапия с антрациклин и циклофосфамид (АС). Адювантното лечение с паклитаксел трябва да се обмисли като алтернатива на продължителната АС терапия.

Паклитаксел е показан за начална терапия на локално авансирал или метастатичен рак на гърдата или в комбинация с антрациклин при пациенти, при които антрациклиновата терапия е подходяща, или в комбинация с трастузумаб при пациенти, които са със свръхекспресия на HER-2 (рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор) на ниво 3+, определено посредством имунохистохимия или които не са подходящи за лечение с антрациклин (вж. точки 4.4 и 5.1).



Като самостоятелно средство, паклитаксел е показан за лечение на метастатичен карцином на гърдата при пациенти след неуспешна стандартна терапия с антрациклин или при които терапията с антрациклин не е показана.

Напреднал недребноклетъчен белодробен карцином: Паклитаксел, в комбинация с цисплатина, е показан за лечение на недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC) при пациенти, които не са подходящи за евентуално хирургично и/или лъчелечение.

Сарком на Капоши, свързан със СПИН: Паклитаксел е показан за лечение на пациенти с напреднал сарком на Капоши (СК) вследствие на СПИН, който не се е повлиял от предхождаща липозомна антрациклинова терапия.

Това показание се подкрепя от ограничени данни за ефикасност; обобщение на съответните проучвания е предоставено в точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Паклитаксел трябва да се прилага само под наблюдението на квалифициран онколог в звена, специализирани в приложението на цитотоксични средства (вж. точка 6.6).

Всички пациенти трябва да бъдат подложени на премедикация с кортикостероиди, антихистамини и H_2 антагонисти преди началото на терапията с паклитаксел 6 mg/ml, концентрат за инфузионен разтвор, напр.:

Лекарствен продукт	Доза	Приложение преди паклитаксел
дексаметазон	20 mg перорално* или интравенозно	За перорално приложение: приблизително 12 и 6 часа или за интравенозно приложение: 30 до 60 мин.
дифенхидрамин**	50 mg интравенозно	30 до 60 мин.
циметидин или ранитидин	300 mg интравенозно 50 mg интравенозно	30 до 60 мин.

*8–20 mg за пациенти със СК

** или еквивалентен антихистамин, напр. хлорфенирамин

Първа линия химиотерапия на карцином на яйчника: въпреки че други схеми на дозиране са в процес на проучване, се препоръчва комбиниран режим, състоящ се от прилагане на паклитаксел и цисплатина. В зависимост от продължителността на инфузията се препоръчват две дози на паклитаксел: паклитаксел 175 mg/m² прилаган интравенозно за повече от 3 часа, последван от цисплатина в доза 75 mg/m² всеки три седмици или паклитаксел 135 mg/m² в продължение на 24 часа, последвани от цисплатина в доза от 75 mg/m² с 3-седмичен интервал между курсовете (вж. точка 5.1).

Втора линия химиотерапия на карцином на яйчника: препоръчва се прилагане на паклитаксел в доза 175 mg/m² в продължение на 3 часа с 3-седмичен интервал между курсовете на лечение.

Адювантна химиотерапия при карцином на гърдата: препоръчва се прилагане на паклитаксел в доза 175 mg/m² в продължение на 3 часа на всеки 3 седмици за четири курса след АС терапия.



Първа линия химиотерапия при карцином на гърдата: когато се използва в комбинация с доксорубицин (50 mg/m^2), паклитаксел трябва да се прилага 24 часа след доксорубицин. Препоръчителната доза паклитаксел е 220 mg/m^2 , приложена интравенозно в продължение на 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете (вж. точки 4.5 и 5.1). Когато се използва в комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m^2 , приложена интравенозно в продължение на 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете (вж. точка 5.1). Инфузията на паклитаксел може да започне в деня след първата доза трастузумаб или веднага след последващите дози трастузумаб, ако предишната доза трастузумаб е била добре понесена от пациента (за подробна информация относно режима на дозиране на трастузумаб вижте КХП на Херцептин®).

Втора линия химиотерапия при карцином на гърдата: препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m^2 приложена за период от 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете.

Лечение на напреднал недребноклетъчен белодробен карцином (НДБК): препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m^2 приложена за период от 3 часа, последвана от 80 mg/m^2 цисплатина, с интервал от 3 седмици между курсовете на лечение.

Лечение на свързан със СПИН сарком на Капоши: препоръчителната доза паклитаксел е 100 mg/m^2 , приложена като 3-часова интравенозна инфузия на всеки 2 седмици.

Следващите дози паклитаксел трябва да се определят в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента.

Повторно лечение с паклитаксел се прилага само, ако броят на неутрофилите е $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ за пациенти със сарком на Капоши) и ако броят на тромбоцитите е $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ за пациенти със сарком на Капоши). При пациенти с тежка неутропения (брой неутрофили $< 500/\text{mm}^3$ за седмица или повече) или тежка периферна невропатия, дозата трябва да се намали с 20 % при следващите курсове на лечение (25% за пациенти със сарком на Капоши) (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробни увреждания: Няма достатъчно данни относно промяна на препоръчителните дози при пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания (вж. точка 4.4 и 5.2). Пациенти с тежки чернодробни увреждания не трябва да бъдат лекувани с паклитаксел.

Педиатрична популация

Паклитаксел не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 18 години, поради липса на данни за безопасността и ефикасността.

Начин на приложение

Преди работа с или приложение на лекарствения продукт е необходимо да се предприемат предпазни мерки.

Концентратът за инфузионен разтвор трябва да се разрежи преди употреба (вж. точка 6.6) и да се прилага само интравенозно. Паклитаксел трябва да се прилага интравенозно чрез включен в системата филтър с микропореста мембрана с големина на порите $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към паклитаксел или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, особено към полиоксиетилирано 35 рициново масло (вж. точка 4.4).

Паклитаксел не трябва да се прилага при пациенти с изходни нива на неутрофилите $< 1\,500/\text{mm}^3$ ($< 1\,000/\text{mm}^3$ за пациенти със сарком на Капоши) при започване на терапията.



Паклитаксел е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.6).

При сарком на Капоши, паклитаксел е също така противопоказан за пациенти със съпътстващи, сериозни, неконтролирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Паклитаксел трябва да се прилага само под ръководството на лекар, който има опит в използването на химиотерапевтици. Поради възможност за поява на тежки реакции на свръхчувствителност е необходимо наличието на реанимационно оборудване.

Тъй като съществува вероятност за екстравазация, по време на приложение на лекарствения продукт се препоръчва стриктно наблюдение на мястото на инфузия за възможна поява на инфилтрация.

Преди започване на лечението, всички пациенти трябва да получат премедикация с кортикостероиди, антихистаминови лекарствени продукти и H_2 антагонисти (вж. точка 4.2).

Паклитаксел трябва да се прилага преди цисплатина, в случай на комбинирана терапия (вж. точка 4.5).

Тежките реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с диспнея и хипотония, изискващи лечение, ангиодем и генерализирана уртикария, се наблюдават при под 1% от пациентите, на които е прилаган паклитаксел, след съответна премедикация. Тези реакции са вероятно хистамин-медиирани. В случай на тежки реакции на свръхчувствителност, инфузията на паклитаксел трябва да бъде прекратена незабавно и да се започне симптоматично лечение, като на пациента не трябва вече да се прилага лекарствения продукт.

Костно-мозъчната супресия (главно неутропения) представлява дозозависима проява на токсичност. Наложително е често проследяване на кръвната картина. На пациентите не трябва да се прилага следващо лечение, докато броят на неутрофилите не се възстанови до $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ за пациенти със сарком на Капоши) и ако тромбоцитите не се възстановят до ниво $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ за пациенти със сарком на Капоши). В клинични проучвания за сарком на Капоши, голяма част от пациентите са получавали гранулоцитен колония-стимулиращ фактор (G-CSF).

Пациентите с чернодробно увреждане вероятно са с по-голям риск от токсичност, особено тези с 3-4 степен на миелосупресия. Няма доказателства, че токсичността на паклитаксел се увеличава, когато се прилага под формата на 3-часова инфузия при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Когато паклитаксел се прилага под формата на продължителна инфузия, може да се наблюдава повишена миелосупресия при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани за развитие на тежка миелосупресия (вж. точка 4.2). Няма достатъчно данни, за да се препоръча промяна на дозата при пациенти с леки до умерено тежки чернодробни увреждания (вж. точка 5.2).

Няма налични данни за пациенти с тежка холестаза. При пациенти с тежки чернодробни увреждания не се препоръчва лечение с паклитаксел.

Тежки проводни нарушения на сърцето са докладвани рядко по време на монотерапия с паклитаксел. Ако пациентите развият тежки проводни нарушения по време на приложение на паклитаксел, трябва да се започне съответна терапия, като при следващите курсове на лечение с паклитаксел е необходимо непрекъснато проследяване на сърдечната дейност. Хипертония и брадикардия са наблюдавани по време на лечението с паклитаксел, обикновено пациентите са асимптомни и по принцип не се налага лечение. В тежки случаи може да се наложи прекъсване или спиране на приложението на паклитаксел по преценка на лекуващия



лекар. Препоръчва се чест мониторинг на жизнените показатели, особено през първия час на интравенозната инфузия на паклитаксел. Тежки сърдечносъдови инциденти се наблюдават много по-често при пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб в сравнение с пациентите с карцином на млечната жлеза или яйчниците. Единичен случай на сърдечна недостатъчност, свързан с прилагането на паклитаксел, е наблюдаван в клинични проучвания на свързан със СПИН сарком на Капоши.

Когато паклитаксел се прилага в комбинация с доксорубицин или трастузумаб за първоначално лечение на метастатичен карцином на млечната жлеза, е необходимо внимателно проследяване на сърдечната дейност. Когато пациентите са кандидати за лечение с паклитаксел в тези комбинации, те трябва да бъдат подложени на изходна оценка на сърдечните показатели, която включва снемане на анамнеза, физикално изследване, електрокардиограма, ехокардиограма и/или перфузионна сцинтиграфия на миокарда. По време на лечението, сърдечната функция трябва да бъде допълнително контролирана (напр. на всеки 3 месеца). Мониторингът може да помогне за откриване на пациентите, които развиват сърдечна дисфункция и лекуващият лекар трябва внимателно да прецени кумулативната доза (mg/m^2) на приложения антрациклин, при вземане на решения и при преценка на честотата на проследяване на вентрикуларната функция. Когато изследванията показват влошаване на сърдечната функция, дори и безсимптомно, лекуващият лекар трябва внимателно да прецени клиничната полза от по-нататъшна терапия срещу потенциалния риск от развитие на сърдечни усложнения, включително потенциални необратими увреждания. Ако е предписано допълнително лечение, контролът на сърдечната функция трябва да бъде много по-чест (напр. на всеки 1-2 цикъла). За повече подробности вж. КХП на Херцептин® или доксорубицин.

Въпреки че периферната невропатия е честа, развитието на тежки симптоми е рядко. При тежки случаи се препоръчва намаляване на дозата с 20% (25% за пациенти със синдром на Капоши) за всички следващи курсове на лечение с паклитаксел. При пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб и карцином на яйчниците, на първа линия лечение, прилагането на паклитаксел под формата на 3-часова инфузия в комбинация от цисплатина, води до честа поява на тежка невротоксичност, в сравнение със самостоятелно лечение с паклитаксел и циклофосфамид, последвано от цисплатина.

Необходимо е повишено внимание за избягване на интраартериално прилагане на паклитаксел, тъй като тестовите за локална поносимост при животни са показали тежки тъканни реакции след интраартериално прилагане.

Паклитаксел в комбинация с лъчетерапия на белия дроб, независимо от хронологичния ред на приложение е възможно да спомогне за развитие на *интерстициален пневмонит*.

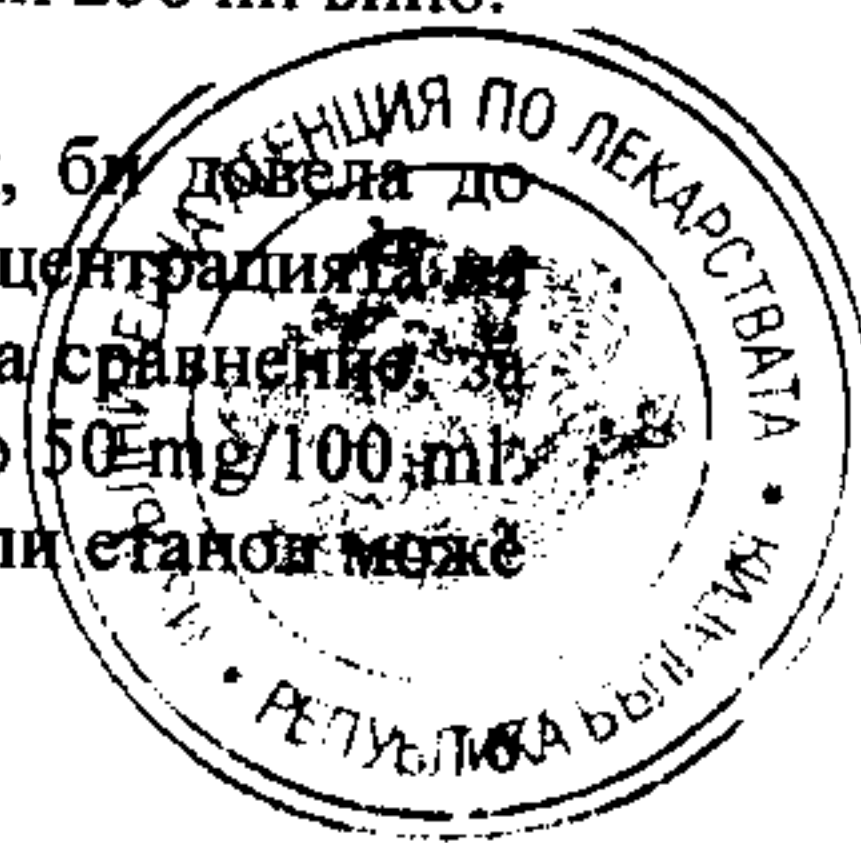
За псевдомембранозен колит се съобщава рядко, включително при пациенти, които не са лекувани съвместно с антибиотици. Тази реакция трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на случаите с тежка или персистираща диария, настъпила по време или малко след лечението с паклитаксел.

Редки са случаите на тежки мукозити при пациенти със синдром на Капоши. При поява на тежки реакции, дозата на паклитаксел трябва да се редуцира с 25%

Предупреждение за помощните вещества:

Този лекарствен продукт съдържа 391 mg алкохол (етанол) във всеки ml. Количеството му в това лекарство (при максимална доза от $220 \text{ mg}/\text{m}^2$) е еквивалентно на 646 ml бира или 258 ml вино.

Доза от $220 \text{ mg}/\text{m}^2$ от това лекарство, приложена на възрастен с тегло 70 kg, би довела до експозиция на $368,66 \text{ mg}/\text{kg}$ етанол, което може да причини повишаване на концентрацията на алкохол в кръвта (blood alcohol concentration, BAC) с около $61,44 \text{ mg}/100 \text{ ml}$. За сравнение, за възрастен, който пие чаша вино или 500 ml бира, BAC вероятно ще бъде около $50 \text{ mg}/100 \text{ ml}$. Едновременното приложение с лекарства, съдържащи напр. пропилен гликол или етанол може



да доведе до натрупване на етанол и да предизвика нежелани реакции. Тъй като това лекарство обикновено се прилага бавно за период от 3-24 часа, ефектите на алкохола могат да бъдат намалени.

Паклитаксел Акорд концентрат за инфузионен разтвор съдържа полиоксил 35 рициново масло, което може да причини тежки алергични реакции.

4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Препоръчителният режим на паклитаксел като първа линия линия химиотерапия при карцином на яйчника е паклитаксел да се прилага преди цисплатина. Когато паклитаксел се прилага преди цисплатина, неговият профил на безопасност е както при самостоятелното му приложение. Когато паклитаксел се прилага след цисплатина, пациентите показват по-силна миелосупресия и приблизително 20% понижение на клирънса на паклитаксел. Пациентите лекувани с паклитаксел и цисплатина са с повишен риск от бъбречна недостатъчност в сравнение с тези, лекувани само с цисплатина при гинекологични ракови заболявания.

Тъй като елиминирането на доксорубицин и неговите активни метаболити може да бъде редуцирано, когато паклитаксел и доксорубицин са приложени в сравнително кратки интервали, паклитаксел за първоначална терапия на метастатичен карцином на млечната жлеза трябва да се прилага 24 часа след доксорубицин (вж. точка 5.2).

Метаболизмът на паклитаксел се катализира отчасти от цитохром Р450 изоензимите CYP2C8 и CYP3A4 (вж. точка 5.2). Следователно, в отсъствието на проучване за фармакокинетични взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, трябва да се внимава при съпътстваща употреба на паклитаксел с лекарства, известни като инхибитори на CYP3A4 или CYP2C8 (напр. еритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, клопидогрел, циметидин, ритонавир, саквинавир, индинавир и нелфинавир), тъй като токсичността на паклитаксел може да се повиши поради по-висока експозиция на паклитаксел. Съпътстващата употреба на паклитаксел с лекарства, за които известно, че индуцират CYP2C8 или CYP3A4 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, ефавиренц, невирапин), не се препоръчва, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана поради понижената експозиция на паклитаксел.

Клиничните проучвания показват, че медираният от CYP2C8 метаболизъм на паклитаксел до 6 α -хидроксипаклитаксел, е основният метаболитен път при хората. Едновременното приложение на кетоконазол, известен мощен инхибитор на CYP3A4, не инхибира елиминирането на паклитаксел при пациентите; по този начин и двата лекарствени продукта може да се прилагат заедно без корекция на дозата.

Проучвания при пациенти със сарком на Капоши, които приемат голям брой лекарства едновременно, установяват, че системният клирънс на паклитаксел е значително по-нисък в присъствието на нелфинавир и ритонавир, но не и в присъствието на индинавир. Няма достатъчно информация относно взаимодействието с други протеазни инхибитори. Затова паклитаксел трябва да се прилага много внимателно при пациенти, получаващи протеазни инхибитори като съпътстваща терапия.

Ваксинирането с жива ваксина при пациент, приемащ паклитаксел, може да доведе до тежка инфекция. Отговорът на антителата на пациента срещу ваксините може да бъде намален. Ето защо по време на терапията имунизацията с живи вирусни ваксини трябва да се избягва.

Препоръчва се повишено внимание при използване на живи вирусни ваксини след спиране на химиотерапията и ваксиниране не по-рано от 3 месеца след последната доза химиотерапия. Използването на живи ваксини трябва да се избягват и да се потърси индивидуален съвет от специалист.

Съществува повишен риск от летално системно заболяване при едновременна употреба на живи ваксини.

Живите ваксини не се препоръчват при имunosупресирани пациенти.



Клирънсът на паклитаксел не се повлиява от премедикацията с циметидин.

За употреба на паклитаксел в комбинация с други терапии, моля, направете справка с кратката характеристика на цисплатин, доксорубицин или трастузумаб, за информация относно употребата на тези лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има много ограничени данни за употребата на паклитаксел при бременни жени. Паклитаксел е доказано ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци, а при плъхове намалява фертилитета. Както и други цитотоксични лекарствени продукти, паклитаксел може да причини увреждане на плода, когато се прилага на бременни жени. Поради това паклитаксел не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Жените с детероден потенциал, получаващи паклитаксел, трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване и незабавно да информират лекуващия лекар, ако това се случи.

Кърмене

Паклитаксел е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали паклитаксел се екскретира в кърмата. Кърменето трябва да се спре по време на лечението.

Фертилитет

Пациентите от мъжки и женски пол във фертилна възраст и/или техните партньори трябва да използват контрацептиви поне 6 месеца след лечение с паклитаксел. Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет относно криоконсервацията на сперма преди лечението с паклитаксел, поради риска от безплодие.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е доказано, че паклитаксел повлиява способността за шофиране и работа с машини. Все пак трябва да се има предвид, че Паклитаксел Акорд съдържа алкохол (вж. точка 4.4).

Способността за шофиране или работа с машини може да бъде намалена поради съдържанието на алкохол в този лекарствен продукт.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ако не е отбелязано друго, дискусията по-долу се отнася за цялостна база данни от 812 пациенти със солидни тумори, лекувани с паклитаксел самостоятелно в клиничните проучвания. Тъй като популацията от пациенти със синдром на Капоши е много специфична, в края на тази част е представена специален раздел, основаващ се на клинични проучвания със 107 пациенти.

Честотата и тежестта на нежеланите реакции, освен ако не е отбелязано друго, като цяло са подобни при пациенти с овариален карцином, карцином на млечната жлеза или недребноклетъчен карцином на белия дроб, лекувани с паклитаксел. Никой от наблюдаваните случаи на токсичност не е бил ясно повлиян от възрастовия статус.

Тежки реакции на свръхчувствителност с възможен фатален изход (хипотония, изискваща лечение, ангиодем, респираторен дистрес, изискващ бронходилататорна терапия, или генерализирана уртикария) са наблюдавани при двама пациенти (< 1%). 34% от пациентите (17% от всички курсове на лечение) са получили леки реакции на свръхчувствителност. Тези леки реакции на свръхчувствителност, изразяващи се главно в зачервяване и обрив, не са изисквали терапевтична интервенция или прекъсване на лечението с паклитаксел.

Най-честата значима нежелана лекарствена реакция е костно-мозъчната супресия. Тежка



неутропения (< 500 клетки/ mm^3) се наблюдава при 28% от пациентите, но не е свързана с епизоди на фебрилитет. Само 1% от пациентите развиват тежка неутропения за ≥ 7 дни.

Тромбоцитопения се съобщава при 11% от пациентите. 3% от пациентите са имали брой на тромбоцитите $< 50\,000/\text{mm}^3$ клетки поне веднъж в рамките на цялото проучване. Анемия е наблюдавана при 64% от пациентите, но е била тежка (хемоглобин $< 5\text{ mmol/l}$) при само 6% от пациентите. Броят на случаите и тежестта на анемията се били свързани с изходните нива на хемоглобина.

Проявите на **невротоксичност**, главно **периферна невропатия**, са много по-чести и тежки при 3-часова инфузия с паклитаксел 175 mg/m^2 (85% невртоксичност, 15% тежка), отколкото при 24-часова инфузия на паклитаксел 135 mg/m^2 (25% периферна невропатия, 3% тежка), комбиниран с цисплатина. При пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб и карцином на яйчника, лекувани с паклитаксел като 3-часова инфузия, последвана от цисплатина, се наблюдава повишена честота на тежка невртоксичност. Периферната невропатия може да се появи след първия курс и да се влоши с нарастване броя на курсовете на лечение с паклитаксел. В няколко случая периферната невропатия е била причина за прекъсване на лечението с паклитаксел. Сетивната симптоматика обикновено се подобрява или изчезва за няколко месеца след спиране на лечението. Прекарана невропатия в резултат на предходно лечение, не е противопоказание за лечение с паклитаксел. Освен това е доказано, че периферните невропатии могат да персистират повече от 6 месеца след прекратяване на паклитаксел.

Артралгия или миалгия са наблюдавани при 60% от пациентите и при 13% са били в тежка форма.

Реакции на мястото на инжектиране по време на интравенозното приложение могат да доведат до локален оток, болка, еритема и втвърдяване на мястото на убождане; понякога екстравазацията може да доведе до целулитис. Съобщени са случаи на напукване и/или олющване на кожата, понякога свързани с екстравазацията. Може да се появят и промени в пигментацията на кожата. Повторната поява на реакции на мястото на предишна екстравазация, след прилагане на паклитаксел на различно място, т.е. "recall" феномен, е съобщавана рядко. Към днешна дата няма специфично лечение на реакциите вследствие на екстравазацията.

В някои случаи, възникването на реакция на мястото на инжектиране е било наблюдавано по време на продължителна инфузия или е било отложено седмица до десет дни след нея.

Алоpecia: Алоpecia е наблюдавана при 87% от пациентите, лекувани с паклитаксел, и има внезапно начало. Изразен косопад $> 50\%$ се очаква при по-голяма част от пациентите, които получат алоpecia.

Съобщава се за дисеминирана интраваскуларна коагулация (DIC), често свързана със сепсис или полиорганна недостатъчност.

Таблицата по-долу показва нежеланите лекарствени реакции, свързани с приложението на паклитаксел като 3-часова инфузия самостоятелно, при наличие на метастази (812 пациенти участвали в клинични проучвания), и нежеланите реакции от постмаркетинговия опит*.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции по-долу е определена като е използвана следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Системо-органен клас	Честота/Нежелани реакции
Инфекции и инфестации:	Много чести: инфекция (основно инфекции на уринарния тракт и горните дихателни пътища), с докладвани случаи на фатален изход Нечести: септичен шок Редки*: сепсис, перитонит, пневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система:	Много чести: миелосупресия, неутропения, анемия, тромбоцитопения, левкопения Редки*: фебрилна неутропения Много редки*: остра миелоидна левкемия, миелодиспластичен синдром С неизвестна честота: дисеминирана интраваскуларна коагулация
Нарушения на имунната система:	Много чести: леки реакции на свръхчувствителност (главно зачервяване и обрив) Нечести: значими реакции на свръхчувствителност, изискващи лечение (хипотония, ангионевротичен едем, респираторен дистрес, генерализирана уртикария, студени тръпки, болка в гърба, болка в гърдите, тахикардия, абдоминална болка, болка в крайниците, диафореза и хипертония) Редки*: анафилактични реакции Много редки*: анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето:	Много редки: анорексия С неизвестна честота*: синдром на туморен лизис
Психични нарушения:	Много редки*: състояние на обърканост
Нарушения на нервната система:	Много чести: невротоксичност (главно: периферна невропатия**) Редки*: моторна невропатия** (с лека дистална слабост) Много редки*: епилептични гърчове, периферна автономна невропатия** (водеща до паралитичен илеус и ортостатична хипотония), енцефалопатия, припадъци, замаяност, атаксия, главоболие
Нарушения на очите:	Много редки*: нарушения на оптичния нерв и/или зрителни нарушения (трептящ скотом), особено при пациенти, които са приемали по-висока доза от препоръчаната С неизвестна честота*: макуларна едема, фотопсия, помътняване на стъкловидното тяло, засилено съълзене
Нарушения на ухото и лабиринта:	Много редки*: загуба на слух, ототоксичност, тинитус, вертиго
Сърдечни нарушения:	Чести: брадикардия Нечести: миокарден инфаркт, AV блок и синкоп, кардиомиопатия, асимптоматична камерна тахикардия, тахикардия с бигеминия Редки: сърдечна недостатъчност Много редки*: предсърдни фибрилации, надкамерна тахикардия



Съдови нарушения:	Много чести: хипотония, кървене Нечести: тромбоза, хипертония, тромбофлебит Много редки*: шок С неизвестна честота*: флебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:	Редки*: респираторна недостатъчност, белодробна емболия, белодробна фиброза, интерстициална пневмония, диспнея, плеврален излив Много редки*: кашлица
Гастроинтестинални нарушения:	Много чести: диария, повръщане, гадене, възпаление на мукозата Редки*: интестинална обструкция, интестинална перфорация, исхемичен колит, панкреатит Много редки*: мезентериална тромбоза, псевдомембранозен колит, неутропеничен колит, асцит, езофагит, запек
Хепато-билиарни нарушения:	Много редки*: чернодробна некроза, чернодробна енцефалопатия (и двете са съобщени с фатален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	Много чести: алоpecia Чести: преходни и леки промени на ноктите и кожата Редки*: пруритус, сърбеж, еритема Много редки*: синдром на Stevens-Johnson, епидермална некролиза, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза (пациенти на терапия трябва да слагат слънцезащитни средства върху дланите и ходилата) С неизвестна честота*: склеродерма, кожен лупус еритематозус, феномен на радиационната памет, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия*
Мускулоскелетни и съединително тъканни нарушения:	Много чести: артралгия, миалгия С неизвестна честота*: системен лупус еритематозус
Общи нарушения и състояния, свързани с мястото на приложение:	Чести: реакция на мястото на инжектиране (включително локализиран едем, болка, еритема, индурация, в редки случаи екстравазацията може да доведе до целулитис, кожна фиброза и кожна некроза) Редки*: пирексия, дехидратация, астения, едем, неразположение С неизвестна честота: хиперхидроза
Изследвания:	Чести: силно повишение на АСАТ (СГОТ), силно повишение на алкалната фосфатаза Нечести: силно увеличение на билирубина Редки*: повишаване на креатинина в кръвта

*Както се съобщава при посмаркетинговото наблюдение на паклитаксел.

Пациентите с карцином на млечната жлеза, лекувани с паклитаксел в адювантна схема след АС терапия, получават по-често невросензорна токсичност, реакции на свръхчувствителност, артралгия/миалгия, анемия, инфекция, треска, гадене/повръщане и диария в сравнение с пациентите, които получават АС като самостоятелно лечение. Въпреки това честотата на тези нежелани реакции е постоянна при използване на паклитаксел като самостоятелно средство.



както е докладвано по-горе.

Комбинирана терапия

Дискусията по-долу се отнася за 2 основни клинични проучвания за първа линия химиотерапия на овариален карцином (паклитаксел + цисплатина: над 1050 пациенти), 2 клинични проучвания на фаза III при първа линия на лечение на метастатичен рак на млечната жлеза: едно изпитване при комбинирано лечение с доксорубицин (паклитаксел + доксорубицин: 267 пациенти), и друго изпитване на комбинирано лечение с трастузумаб (планирана аналитична субгрупа паклитаксел + трастузумаб: 188 пациенти) и 2 клинични проучвания, фаза III за лечение на напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб (паклитаксел + цисплатина: над 360 пациенти) (вж. точка 5.1).

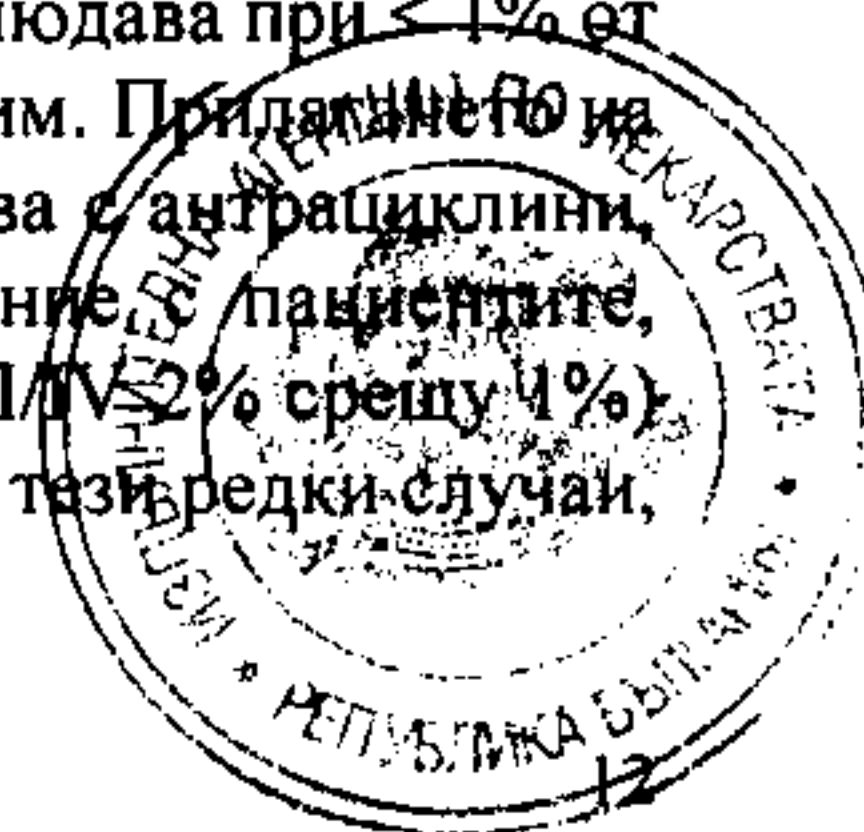
При приложение на паклитаксел като 3-часова инфузия като първа линия химиотерапия при карцином на яйчника, се съобщава за по-чести и тежки случаи на невротоксичност, артралгия/миалгия и свръхчувствителност при пациенти лекувани с паклитаксел последван от цисплатина, в сравнение с пациенти, лекувани с циклофосфамид последван от цисплатина. Миелосупресията се среща по-рядко и в по-лека форма при прилагане на паклитаксел като 3-часова инфузия, последвана от цисплатина, отколкото при циклофосфамид, последван от цисплатина.

При първа линия на химиотерапия на метастатичен карцином на млечната жлеза, неутропения, анемия, периферна невропатия, артралгия/миалгия, астения, втрисане и диария са наблюдавани по-често и са били по-тежки, когато паклитаксел (220 mg/m^2) се прилага като 3-часова инфузия, 24 часа след доксорубицин (50 mg/m^2) в сравнение със стандартната FAC терапия ($5\text{-FU } 500 \text{ mg/m}^2$, доксорубицин 50 mg/m^2 , циклофосфамид 500 mg/m^2). Гадене и повръщане се наблюдават по-рядко и не са толкова тежки при режим с паклитаксел (220 mg/m^2) / доксорубицин (50 mg/m^2) в сравнение със стандартната FAC схема на лечение. Използването на кортикостероиди може да спомогне за намаляване честотата и тежестта на гаденето и повръщането при приложение на комбинацията паклитаксел/доксорубицин.

Когато паклитаксел се прилага под формата на 3-часова инфузия в комбинация с трастузумаб като първа линия на лечение на пациенти с метастатичен карцином на млечната жлеза, много по-често са докладвани следните нежелани реакции, отколкото при лечение само с паклитаксел (независимо от връзката с паклитаксел или трастузумаб): сърдечна недостатъчност (8% спрямо 1%), инфекция (46% спрямо 27%), студени тръпки (42% спрямо 4%), висока температура (47% спрямо 23%), кашлица (42% спрямо 22%), обрив (39% спрямо 18%), артралгия (37% спрямо 21%), тахикардия (12% спрямо 4%), диария (45% спрямо 30%), хипертония (11% спрямо 3%), епистаксис (18% спрямо 4%), акне (11% спрямо 3%), херпес симплекс (12% спрямо 3%), случайни наранявания (13% спрямо 3%), безсъние (25% спрямо 13%), ринит (22% спрямо 5%), синусит (21% спрямо 7%) и реакции на мястото на инжектиране (7% спрямо 1%).

Някои от разликите в честотата се дължат на по-големия брой и продължителността на лечението с комбинация паклитаксел/трастузумаб спрямо лечението само с паклитаксел. Тежки събития са били докладвани при подобни стойности за паклитаксел/трастузумаб и само за паклитаксел.

Когато паклитаксел се прилага в комбинация с доксорубицин при пациенти с метастатичен карцином на млечната жлеза, се наблюдава **нарушен сърдечен контрактилитет** ($\geq 20\%$ редукция на левокамерната фракция на изтласкване) при 15% от пациентите срещу 10% при тези на стандартния FAC режим. **Конгестивна сърдечна недостатъчност** се наблюдава при $\leq 1\%$ от случаите на лечение, както с паклитаксел/доксорубицин, така и на FAC режим. Прилагането на трастузумаб в комбинация с паклитаксел при пациенти, лекувани преди това с антрациклини, води до повишена честота и тежест на **сърдечна дисфункция** в сравнение с пациентите, лекувани само с паклитаксел (NYHA клас I/II 10% срещу 0%; NYHA клас III/IV 2% срещу 1%) и рядко е свързано със смъртен изход (вж. КХП на трастузумаб). При всички тези редки случаи, пациентите са се повлияли от съответното лечение.



Радикационен пневмонит се наблюдава при пациенти, които са получавали съпътстваща лъчетерапия.

Сарком на Капоши, свързан със СПИН

Като се изключат случаите на хематологични и чернодробни нежелани реакции (вж. по-долу), честотата и тежестта на нежеланите реакции в повечето случаи са еднакви при пациентите със сарком на Капоши и пациентите със солидни тумори лекувани само с паклитаксел, базирайки се на клинично проучване обхващащо 107 пациенти.

Нарушения на кръвта и лимфната система: костно-мозъчната супресия е основната дозозависима токсичност. Неутропенията е най-важната хематологична токсичност. По време на първия курс на лечение, тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3) е наблюдавана при 20% от пациентите. По време на целия период на лечение, тежка неутропения е наблюдавана при 39% от пациентите. Неутропения е била наблюдавана в продължение на > 7 дни при 41% и в продължение на 30-35 дни при 8% от пациентите. Тя отзвучава в рамките на 35 дни при всички пациенти, които са били проследени. Честотата на 4-та степен неутропения, продължаваща ≥ 7 дни, е била 22%.

Неутропенична треска, свързана с паклитаксел, е съобщавана при 14% от пациентите и в 1,3% от циклите на лечение. Съобщени са 3 случая на сепсис (2,8%) по време на лечение с паклитаксел, свързани с лекарствения продукт, които са били с летален изход.

Тромбоцитопения е била наблюдавана при 50% от пациентите и е била тежка ($< 50\,000$ клетки/ mm^3) при 9%. Само при 14% от пациентите броят на тромбоцитите се е понижил $< 75\,000$ клетки/ mm^3 , поне веднъж по време на лечението. Епизоди на кървене свързани с паклитаксел са били докладвани при $< 3\%$ от пациентите, но хеморагичните епизоди са били локализирани.

Анемия ($\text{Hb} < 11$ g/dL) е била наблюдавана при 61% от пациентите, но само при 10% от тях е била тежка ($\text{Hb} < 8$ g/dL). Преливане на еритроцитна маса се е наложило при 21% от пациентите.

Хепато-билиарни нарушения: Сред пациентите ($> 50\%$ на протеазни инхибитори) с нормална чернодробна функция, 28%, 43% и 44% показаха повишаване на билирубина, алкалната фосфатаза и АСАТ (СГОТ) респективно. За всеки от тези показатели, повишаването е било тежко при 1% от случаите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не е известен антидот при предозиране с паклитаксел. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде внимателно проследяван. Лечението трябва да бъде насочено към основните усложнения при предозиране, които са костно-мозъчна супресия, периферна невротоксичност, мукозит. При педиатрични пациенти предозирането може да бъде свързано с остра етанолова токсичност.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства (таксани), АТС код: L01C D01.

Паклитаксел е антимиотубулен агент, подпомагащ пакетирането на микротубулите от тубулните димери и стабилизиращ микротубулите чрез предотвратяване на деполимеризацията. Тази устойчивост води до потискане на нормалната динамична реорганизация на микротубулната мрежа, която е крайно необходима за жизнено важната интерфаза и клетъчните митотични функции. В допълнение паклитаксел индуцира абнормното подреждане или формиране на снопчетата на микротубулите по време на целия клетъчен цикъл и мултиплициране на микротубулите по време на митозата.

Карцином на яйчника

При първа линия на химиотерапия на карцином на яйчника, безопасността и ефикасността на паклитаксел е оценена в 2 големи, рандомизирани, контролирани (спрямо циклофосфамид 750 mg/m² / цисплатина 75 mg/m²) клинични проучвания. По време на Intergroup проучването (BMS CA139-209) повече от 650 пациенти с първичен карцином на яйчника във фаза II_b, III или IV са получили максимум 9 курса паклитаксел (175 mg/m², 3-часова) последвани от цисплатина (75 mg/m²) или контрола. Второто голямо проучване (GOG-111/BMS CA139-022) направи оценка на максимум 6 курса с паклитаксел (135 mg/m², 24-часова инфузия), последвани от цисплатина (75 mg/m²) или контрола при повече от 400 пациенти с първичен овариален карцином, фаза III/IV с > 1 cm остатъчен тумор след лапаротомия или с далечни метастази. Когато двете различни дозировки на паклитаксел не бяха сравнени директно една с друга, в двете проучвания пациентите лекувани с паклитаксел в комбинация с цисплатина са показали значително подобър отговор, по-дълго време за прогресиране и по-голяма средна преживяемост в сравнение със стандартната терапия. Повишена невротоксичност, артралгия/миалгия, но понижена миелосупресия са наблюдавани при пациенти с напреднал овариален карцином, на които е била приложена 3-часова инфузия на паклитаксел/цисплатина в сравнение с пациенти, получаващи циклофосфамид/цисплатина.

Карцином на гърдата

При адювантно лечение на карцином на млечната жлеза, 3121 пациенти с метастатичен карцином на гърдата бяха лекувани с адювантна терапия с паклитаксел или без химиотерапия с последващи 4 курса на лечение с доксорубицин и циклофосфамид (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Средният период от проследяване беше 69 месеца. Като цяло паклитаксел показваше значителна редукция при 18% от пациентите с риск от рецидив на заболяването, отнесено към пациентите, получаващи АС терапия самостоятелно ($p = 0,0014$) и значителна редукция при 19% от пациентите с риск от смърт ($p = 0,0044$) отнесено към пациентите, получаващи АС самостоятелно. Ретроспективният анализ показва полза при всички пациенти. При пациенти с тумори с неустановен рецепторен статус /негативни за хормонални рецептори, понижението на риска от рецидив на болестта беше 28% (95% CI: 0,59-0,86). При субгрупа от пациенти с тумор негативни хормонални рецептори, понижението на риска от рецидив на болестта беше 9% (95% CI: 0,78-1,07).

Дизайнът на проучването, обаче, не изследва ефекта на удължена АС терапия извън тези 4 цикъла. На базата само на това проучване не може да се изключи факта, че наблюдаваните нежелани реакции могат да се дължат отчасти на разликата в продължителността на химиотерапията между двете групи пациенти (АС 4 цикъла; АС + паклитаксел 8 цикъла). Следователно адювантното лечение с паклитаксел трябва да се прилага като алтернатива на разширената АС терапия.

Във второ разширено клинично проучване с подобен дизайн, при пациенти с рак на гърдата със засегнати лимфни възли, 3060 пациенти бяха рандомизирани да проведат или да не проведат 4 курса с паклитаксел с дози по-високи от 225 mg/m² след 4 курса със стандартна АС терапия

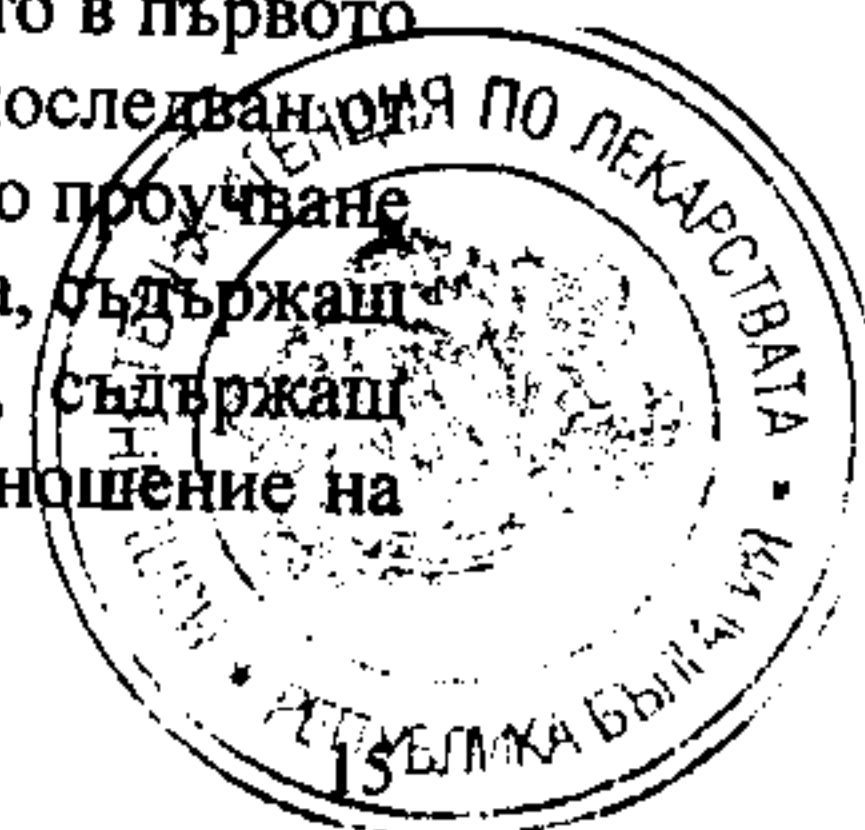


(NSABP B-28, BMS CA139-270). При средно проследяване от 64 месеца, при пациентите лекувани с паклитаксел се наблюдаваше значително понижение от 17% на риска от рецидиви на заболяването, в сравнение с пациентите, лекувани със стандартна АС терапия ($p = 0,006$); лечението с паклитаксел беше свързано с намаление на риска от смърт с 7% (95%CI: 0,78-1,12). Всички групи анализи бяха в полза на паклитаксел. В това проучване пациентите с тумор положителен за хормонални рецептори показаха намаление на риска от рецидив с 23% (95% CI: 0,6-0,92); при подгрупата от пациенти с тумор отрицателен за хормонални рецептори, намалението на риска от рецидив на болестта беше 10% (95% CI: 0,7-1,11).

- При първа линия на лечение на метастатичен карцином на гърдата, ефикасността и безопасността на паклитаксел е оценена в две пилотни, фаза III рандомизирани, контролирани проучвания. В първото проучване (BMS CA139-278) е сравнена комбинацията от болус доксорубицин (50 mg/m^2) последван след 24 часа от паклитаксел (220 mg/m^2 за 3-часова инфузия) (АТ) със стандартен FAC режим (5-FU 500 mg/m^2 , доксорубицин 50 mg/m^2 , циклофосфамид 500 mg/m^2), като и двата типа лечение се състоят от 8 курса през 3 седмици. В това рандомизирано проучване бяха включени 267 пациенти с метастатичен рак на гърдата, на които не е провеждана никаква химиотерапия или само неантрациклинова адювантна такава. Резултатите показаха значителни различия по отношение на времето до прогресия за пациентите, получаващи АТ, в сравнение с тези лекувани със стандартната FAC (8,2 срещу 6,2 месеца; $p = 0,029$). Средната преживяемост беше в полза на паклитаксел/доксорубицин срещу FAC (23,0 срещу 18,3 месеца; $p = 0,004$). При пациентите на АТ и FAC терапия, 44% и 48% респективно получаваха последваща химиотерапия, която включва таксани при 7% и 50% респективно. Общият отговор към лечението беше значително по-висок при АТ, в сравнение с FAC режима (68% срещу 55%). Пълен отговор беше наблюдаван при 19% от пациентите на паклитаксел/доксорубицин срещу 8% от пациентите при FAC режима. Всички данни за ефикасност са били впоследствие потвърдени чрез заслепено независимо проучване.
- Във второто пилотно проучване, ефикасността и безопасността на комбинирано лечение с паклитаксел и Херцептин® бяха оценявани в планиран подгрупов анализ (пациенти с метастатичен рак на млечната жлеза, които преди са лекувани с адювантна антрациклинова терапия) на клинично проучване N0648g. Ефикасността на комбинираното лечение с Херцептин® и паклитаксел при пациенти, които не са получавали предварително адювантна антрациклинова терапия не беше доказана. Комбинацията от трастузумаб (4 mg/kg ударна доза и след това 2 mg/kg седмично) и 3-часова инфузия на паклитаксел (175 mg/m^2) на всеки 3 седмици е сравнена със самостоятелното прилагане на 3-часова инфузия на паклитаксел (175 mg/m^2) всеки 3 седмици при 188 пациенти с метастатичен рак на гърдата със свръхекспресия на HER2 (2+ или 3+ установени с имунохистохимични методи), лекувани преди това с антрациклини. Паклитаксел е прилаган на всеки 3 седмици най-малко 6 курса, докато трастузумаб е прилаган ежеседмично, до поява е имало прогресия на заболяването. Проучването показва значителни предимства на комбинацията паклитаксел/трастузумаб по отношение на времето до прогресията (6,9 срещу 3,0 месеца), степента на отговора (41% срещу 17%), както и продължителност на отговора (10,5 срещу 4,5 месеца) в сравнение със самостоятелното прилагане на паклитаксел. Най-значимата проява на токсичност при комбинацията паклитаксел/трастузумаб е била сърдечната дисфункция (вж. точка 4.8)

Напреднал недребноклетъчен белодробен карцином

При лечение на напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб, паклитаксел 175 mg/m^2 последван от цисплатина 80 mg/m^2 е оценен в 2 клинични проучвания от фаза III (367 пациенти на режим, съдържащ паклитаксел). И двете проучвания са били рандомизирани, като в първото се сравнява с лечение с цисплатина 100 mg/m^2 , а другото с тенипозид 100 mg/m^2 последван от цисплатина 80 mg/m^2 за сравнение (367 пациенти за сравнение). Резултатите за всяко проучване са били сходни. По отношение на смъртността, няма значима разлика между режима, съдържащ паклитаксел и контролата (средна преживяемост 8,1 и 9,5 месеца при режима, съдържащ паклитаксел и съответно 8,6 и 9,9 месеца за контролната група). Също така по отношение на



преживяемостта без прогресия на заболяването, не е установена значителна разлика между отделните видове терапия. Значително предимство е отбелязано по отношение на клиничния отговор. Резултатите, свързани с качеството на живот, са в полза на режимите, съдържащи паклитаксел по отношение на загуба на апетит, като същевременно дават данни за недостатъците на режимите, съдържащи паклитаксел по отношение на периферната невропатия ($p < 0,008$).

Сарком на Капоши, свързан със СПИН

При лечение на сарком на Капоши свързан със СПИН, ефикасността и безопасността на паклитаксел са изследвани в несравнително клинично проучване при пациенти с напреднал сарком на Капоши, по-рано лекувани със системна химиотерапия. Първичната крайна точка беше най-добрият туморен отговор. От 107 пациенти, 63-ма бяха с доказана резистентност към липозомни антрациклини. Тази подгрупа се счита, че представлява основната популация за оценка на ефикасността. Общото ниво на успех (пълнен/частичен отговор) след 15 цикъла на лечение беше 57% (CI 44 - 70%) при пациенти, резистентни на липозомни антрациклини. Над 50% от клиничните отговори бяха видими след 3 цикъла на лечение. При пациенти резистентни на липозомни антрациклини, нивата на клиничен отговор бяха сравними с тези на пациентите, които никога не са лекувани с протеазен инхибитор (55,6%) и с тези на пациентите, които са получили един най-малко 2 месеца преди лечението с паклитаксел (60,9%). Средното време за прогресия в основната на популация беше 468 дни (95% CI 257-NE). Средната преживяемост не можеше да бъде изчислена, но по-ниската граница от 95% беше 617 дни при пациентите от основната популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интравенозно приложение, паклитаксел показва двуфазно понижаване на плазмените концентрации. Фармакокинетиката на паклитаксел беше определена след 3- и 24-часови инфузии в дози 135 и 175 mg/m². Средното време на полуживот варира от 3,0 до 52,7 часа и произлизащите от тях средни некомпартментни стойности на общия телесен клирънс варират от 11,6 до 24,0 l/hr/m²; общият телесен клирънс се понижава при по-високи плазмени концентрации на паклитаксел. Средният обем на разпределение в равновесно състояние варира от 198 до 688 l/m², показващ екстензивно екстраваскуларно разпределение и/или тъканно свързване. При 3-часова инфузия увеличаването на дозата води до нелинейна фармакокинетика. При 30% увеличение на дозата от 135 mg/m² до 175 mg/m², има 75% повишение на максималната серумна концентрация (C_{max}) и 81% повишение в $AUC \rightarrow \infty$.

Разпределение

След интравенозна доза от 100 mg/m² като 3-часова инфузия при 19 пациенти със сарком на Капоши, средното C_{max} беше 1,530 ng/ml (обхват 761 - 2,860 ng/ml) и среден AUC 5,619 ng.hr/ml (обхват 2,609 - 9,428 ng.hr/ml). Клирънсът беше 20,6 l/h/ m² (обхват 11-38) и обемът на разпределение беше 291 l/m² (норма 121-638). Средното време на полуживот достигна 23,7 часа (обхват 12-33).

Интраиндивидуалната вариабилност при различните пациенти при системно лечение с паклитаксел беше минимална. Няма данни за акумулиране на паклитаксел при многократни курсове на лечение.

In vitro проучванията при хора показват, че 89%-98% от лекарството се свързва със серумните протеини. Наличието на циметидин, ранитидин, дексаметазон или дифенилхидрамин не повлиява протеиновото свързване с паклитаксел.

Биотрансформация

Разпределението на паклитаксел не е напълно изяснено при хора. Средните нива на кумулиране на лекарството в урината в непроменен вид варират от 1,3 до 12,6%, което показва неговия екстензивен бъбречен клирънс. Чернодробният метаболизъм и билиарният клирънс най-вероятно са в основата на механизма на разпределение на паклитаксел. Изглежда, че паклитаксел



се метаболизира основно от ензимите на цитохром P450. След прилагане на белязан с радиоактивен изотоп паклитаксел, средно 26, 2 и 6% от радиоактивния паклитаксел се екскретира чрез фекалиите под формата на 6 α -хидроксипаклитаксел, 3'-p-хидроксипаклитаксел и 6 α -3'-p-дихидроксипаклитаксел респективно. Образоването на тези хидроксилирани метаболити се катализира от CYP2C8, CYP3A4, както и едновременно от CYP2C8 и CYP3A4 респективно. Влиянието на бъбречната или чернодробната дисфункция върху разпределението на паклитаксел след 3-часова инфузия, не е подробно проучено. Фармакокинетичните параметри, получени от един пациент на хемодиализа, подложен на 3-часова инфузия с паклитаксел 135 mg/m² са подобни на тези, определяни при пациенти, които не са на хемодиализа.

Елиминиране

В клинични проучвания при съвместно прилагане на паклитаксел и доксорубицин, времето на разпределението и елиминирането на доксорубицин и неговите метаболити е било удължено. Общата плазмена концентрация на доксорубицин е била с 30% по-висока при прилагане на паклитаксел веднага след доксорубицин, в сравнение с прилагането на двете лекарства при 24-часов интервал помежду им.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на паклитаксел не е проучен. Въпреки това паклитаксел е потенциално канцерогенно и генотоксично средство, основавайки се на неговия фармакодинамичен механизъм на действие. Паклитаксел е показал мутагенен потенциал както в *in vitro*, така и в *in vivo* изследвания при бозайници.

Паклитаксел е показал ембрио- и фетотоксичност при зайци и намалена фертилност при плъхове. Паклитаксел се екскретира в млякото на лактиращи плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол, безводен

Полиоксил 35 рициново масло (макроголглицеролов рицинолеат 35)

6.2 Несъвместимости

Макроголглицероловият рицинолеат 35 може да доведе до разтваряне и извличане на ДЕХФ (ди-(2-етилхексил)фталат) от пластифицираните поливинилхлоридни (PVC) контейнери, като този процес нараства с течение на времето и увеличаване на концентрацията. Ето защо приготвянето, съхранението и прилагането на разреждания паклитаксел трябва да се извършва в оборудване, несъдържащо PVC.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

24 месеца

След отваряне преди разреждане

Химичната и физичната стабилност при употреба са доказани за 28 дни при 25°C след многократно проникване на иглата във флакона и изтегляне на продукта. От микробиологична гледна точка, след първото отваряне, продуктът може да се съхранява не повече от 28 дни при



25°C. Всяка друга продължителност и условия на съхранение са отговорност на прилагания лекарството.

След разреждане

Химичната и физичната стабилност при употреба на приготвения разтвор за инфузия са доказани при температура 5°C и 25°C в продължение на 7 дни, когато концентратът е разреден в 5% глюкозен разтвор и в продължение на 14 дни, когато е разреден в 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на прилагания лекарството и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2-8°C, освен в случаите, когато разреждането се извършва в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение и работа

Да не се съхранява над 25°C.

Флаконът да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Замразяването не повлиява неблагоприятно неотворените флакони.

За условията на съхранение на отворения и разреден продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Тип I стъклени флакони (затворени с Омнифлекс Плюс гумена запушалка и запечатани с алуминиево отчупващо се капаче), съдържащи 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg или 600 mg паклитаксел в съответно 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml или 100 ml разтвор.

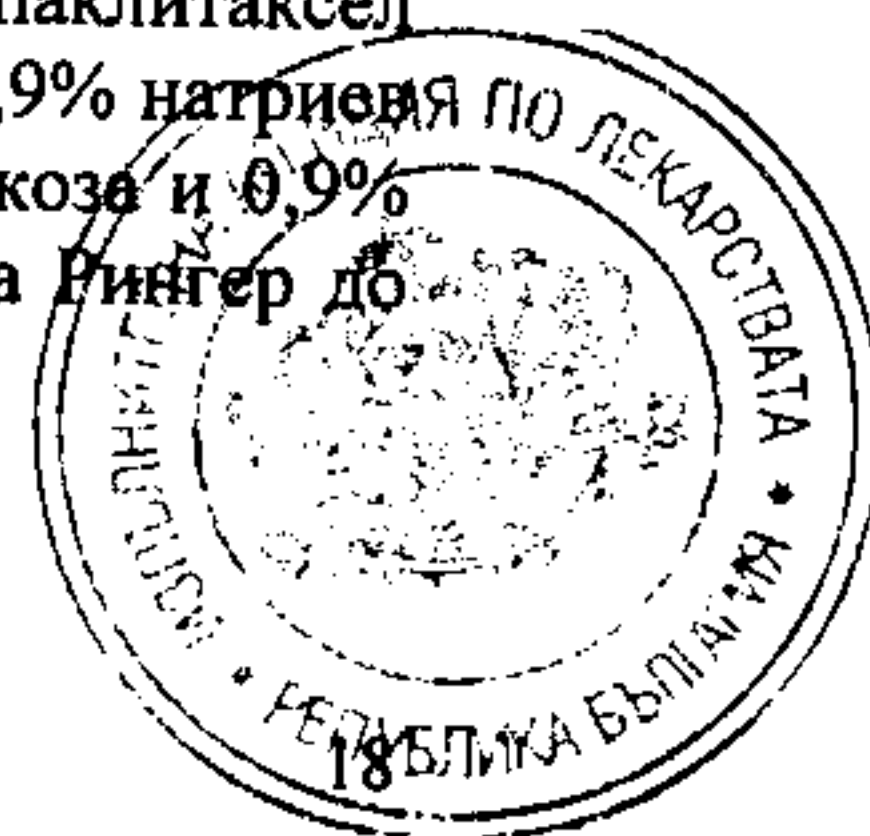
Флаконите са пакетирани поотделно в картонена опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа: както при всички антинеопластични лекарствени продукти, е необходимо повишено внимание при работа с паклитаксел. Разреждането трябва да се осъществява при асептични условия в обособено помещение от обучен персонал. Трябва да се използват подходящи предпазни ръкавици. Необходимо е да се вземат предпазни мерки за избягване на контакт с кожата и лигавиците. В случай на контакт с кожата, засегнатият участък трябва да се измие с вода и сапун. След локална експозиция има съобщения за сърбеж, парене и зачервяване. При попадане върху лигавиците, те трябва да се промият обилно с вода. При инхалиране се съобщава за диспнея, болка в гърдите, парене в гърлото и гадене. При замразяване на неотворени флакони, може да се образува преципитат, който се разтваря със или без леко разклащане при достигане на стайна температура. Качеството на продукта не се повлиява. Ако разтворът остава мътен или се забелязва неразтворен преципитат, флаконът трябва да се изхвърли. След многократно вкарване на иглата и изтегляне на разтвора, флаконите запазват микробиологична, химична и физическа стабилност до 28 дни при температура 25°C. Всяко друго време и условия на съхранение са отговорност на прилагания. Медицински изделия от типа "хемо-диспенсни игли" или подобни медицински изделия със спайкове не трябва да се използват, тъй като може да повредят запушалката на флакона, което да доведе до нарушаване на стерилността.

Приготвяне на разтвора за интравенозно приложение: преди инфузията, паклитаксел концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежи при асептични условия в 0,9% натриев хлорид инжекционен разтвор или 5% глюкоза инжекционен разтвор, или 5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид инжекционен разтвор, или 5% глюкоза в инжекционен разтвор на Рингер до получаване на крайна концентрация от 0,3 до 1,2 mg/ml.



Химичната и физичната стабилност на приготвения разтвор за инфузия са доказани при температура 5°C и 25°C в продължение на 7 дни, при разреждане с 5% глюкоза, и в продължение на 14 дни, при разреждане с 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение при употребата са отговорност на прилагания лекарството, и обикновено съхраняването на разтвора не трябва да е за по-дълго от 24 часа при температура 2-8°C, освен в случаите, когато разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

След разреждане разтворът е само за еднократна употреба.

След приготвяне, разтворът може да изглежда мътен, което се дължи на разтворителя и не може да се премахне чрез филтрация. Паклитаксел 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага през линеен филтър с микропореста мембрана $\leq 0,22 \mu m$. Не е наблюдавана значителна загуба на активността след симулационно преминаване на разтвора през интравенозна система, съдържаща линеен филтър.

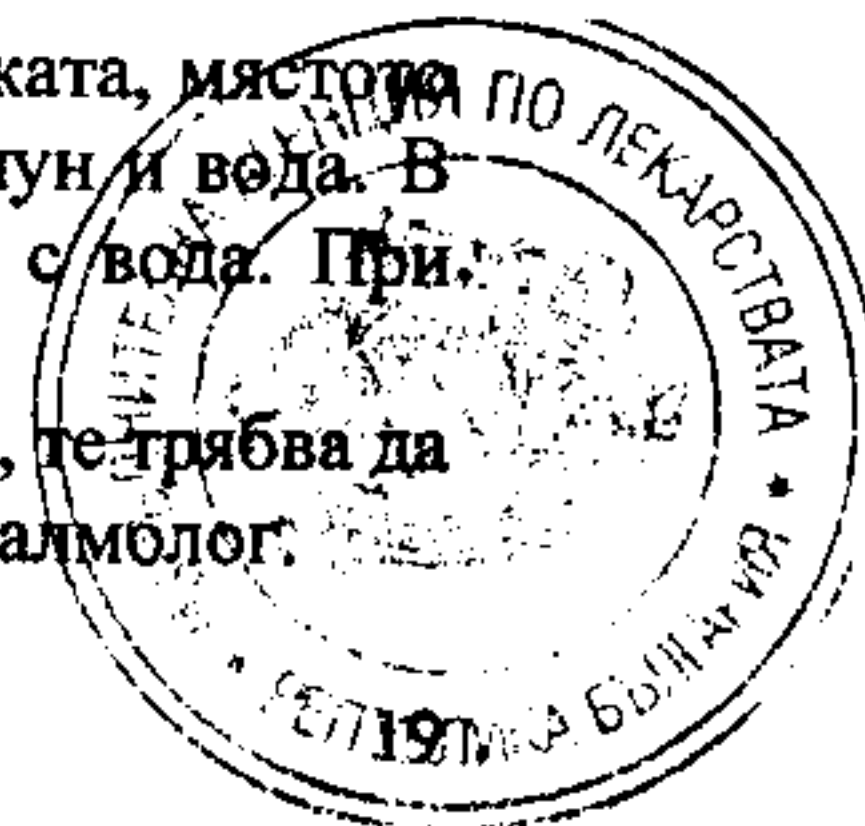
Съобщени са редки случаи на преципитация по време на инфузия на паклитаксел, обикновено към края на 24-часовия период на инфузия. Въпреки че причината за тази преципитация не е била установена, тя най-вероятно е свързана с пресищането на разределения разтвор. За да се намали риска от преципитация, паклитаксел трябва да се прилага веднага след разтварянето, като трябва да се избягват прекомерно разбъркване, вибрация и разклащане. Инфузионната система трябва да бъде изцяло промита преди употреба. По време на инфузията трябва редовно да се проверява външния вид на разтвора, като при поява на преципитация инфузията трябва да бъде прекратена.

С цел да се сведе до минимум експозицията на пациента на ДЕХФ, който може да се отдели от пластифицирани PVC инфузионни сакове, системи или други медицински изделия, разределеният разтвор на паклитаксел трябва да се съхранява в бутилки, които не са от PVC (стъклени, полипропиленови) или в пластмасови сакове (полипропиленови, полиолефинови) и да се прилага през инфузионни комплекти, облицовани с полиетилен. Използването на филтърни устройства (напр. IVEX-2) с къси входящи и/или изходящи пластифицирани PVC наконечници, не води до значимо извличане на ДЕХФ.

Изхвърляне: Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Инструкции за защита при приготвяне на Паклитаксел Акорд инфузионен разтвор

1. Трябва да се използва защитна камера и да се носят защитни ръкавици, както и защитно облекло. Ако няма налична защитна камера, трябва да се използват маска за уста и очила.
2. Бременни жени или жени, които може да забременеят, не трябва да работят с този продукт.
3. Отворени опаковки, като инжекционни флакони, инфузионни бутилки и използвани канюли, спринцовки, катетри, епруветки и остатъци от цитостатици, трябва да се считат за опасни отпадъци и да подлежат на изхвърляне в съответствие с местните изисквания за работа с ОПАСНИ ОТПАДЪЦИ.
4. В случай на разливане следвайте следните инструкции: - трябва да се носи защитно облекло - счупените стъкла трябва да се съберат и да се поставят в контейнер за ОПАСНИ ОТПАДЪЦИ - контаминираните повърхности трябва да се измият щателно с обилно количество студена вода - след това измитите повърхности трябва да се избършат старателно и материалите, които са били използвани за избърсване, трябва да се изхвърлят като ОПАСНИ ОТПАДЪЦИ.
5. В случай на контакт на паклитаксел концентрат за инфузионен разтвор с кожата, мястото трябва да се изплакне обилно с течаща вода и след това да се измие със сапун и вода. В случай на контакт с лигавиците, засегнатият участък да се измие щателно с вода. При наличие на дискомфорт, се свържете с лекар.
6. В случай на контакт на паклитаксел концентрат за инфузионен разтвор с очите, те трябва да се промият с обилно количество студена вода. Незабавно се обърнете към офталмолог.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20110463

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28.07.2011 г.
Дата на последно подновяване: 06.06.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2026 г.

