

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Паклитаксел Каби 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Paclitaxel Kabi 6 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 6 mg паклитаксел (*paclitaxel*).
Един флакон от 5 ml съдържа 30 mg паклитаксел (*paclitaxel*).
Един флакон от 16,7 ml съдържа 100 mg паклитаксел (*paclitaxel*).
Един флакон от 25 ml съдържа 150 mg паклитаксел (*paclitaxel*).
Един флакон от 50 ml съдържа 300 mg паклитаксел (*paclitaxel*).
Един флакон от 100 ml съдържа 600 mg паклитаксел (*paclitaxel*).

Помощни вещества с известно действие:

Етанол, безводен, 393 mg/ml (49,7 % (v/v))
Макроголглицерол рицинолеат, 530 mg/ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.
Бистър, бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

При втора линия химиотерапия на рак на яйчника, паклитаксел е показан за лечение на метастатичен карцином на яйчниците след неуспех на стандартна, платина-съдържаща терапия.

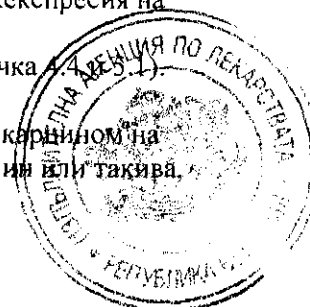
Карцином на млечната жлеза: като адювантна терапия, паклитаксел е показан за лечение на пациенти с карцином на млечната жлеза със засегнати лимфни възли след терапия с антрациклин и циклофосфамид (АС терапия). Адювантното лечение с паклитаксел трябва да се разглежда като алтернатива на разширена АС терапия.

Паклитаксел е показан за първоначално лечение на локално напреднал или метастатичен рак на млечната жлеза или в комбинация с антрациклин при пациенти, за които е подходящо лечение с антрациклин, или в комбинация с трастузумаб при пациенти с ниво 3+ на свръхекспресия на HER-2 (човешки епидермален растежен фактор рецептор тип 2), определено имунохистохимично и за които лечението с антрациклин не е подходящо (вж. точка 4.1).

Като самостоятелно средство, паклитаксел е показан за лечение на метастатичен карцином на млечната жлеза, при пациенти след неуспех на стандартната терапия с антрациклин или такива, които не са подходящи за този вид лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20100824
Разрешение № ВБ/МН/МР - 1, 60287
Одобряване № 19-09-2022
ВБ/МН/МР - 60402/03/06/08/

30-09-2022



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

Свързан със СПИН сарком на Капоши: Паклитаксел е показан за лечение на пациенти с напреднал свързан със СПИН сарком на Капоши (СК) след неуспех на предшестваща липозомална антрациклинова терапия.

Това показание е подкрепено от ограничени данни за ефикасност. Резюме на съответните проучвания е представено в точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Паклитаксел трябва да се прилага само под наблюдението на квалифициран онколог в отделения специализирани за приложение на цитотоксични средства (вж. точка 6.6).

Преди началото на лечение с паклитаксел, всички пациенти трябва да получат премедикация с кортикостероиди, антихистамини и H₂-антагонисти, напр.:

Лекарствен продукт	Доза	Приложение преди паклитаксел
Дексаметазон	20 mg перорално* или интравенозно	При перорално приложение: около 12 часа и 6 часа или при интравенозно приложение: 30 до 60 минути
Дифенхидрамин **	50 mg интравенозно	30 до 60 минути
Циметидин или Ранитидин	300 mg интравенозно 50 mg интравенозно	30 до 60 минути

* 8-20 mg за пациенти със сарком на Капоши

** или еквивалентен антихистаминов продукт, напр. хлорфенирамин

Паклитаксел концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда преди употреба (вж. точка 6.6) и трябва да се прилага само интравенозно.

Паклитаксел трябва да се прилага през филтър в системата с микропореста мембрана, с големина на порите $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (вж. точка 6.6).

Първа линия химиотерапия при карцином на яйчника: въпреки, че и други режими на дозиране са обект на проучвания, препоръчва се комбинирано прилагане на паклитаксел и цисплатин. В зависимост от продължителността на инфузията, се препоръчват две схеми на дозиране на паклитаксел: паклитаксел 175 mg/m^2 , приложен интравенозно за период от 3 часа, последван от 75 mg/m^2 цисплатин на всеки три седмици, или паклитаксел 135 mg/m^2 за 24-часова инфузия, последван от 75 mg/m^2 цисплатин, с 3-седмичен интервал между курсовете (вж. точка 5.1).

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

Адювантна химиотерапия при карцином на млечната жлеза: препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m^2 приложен за период от три часа, всеки три седмици за четири курса на лечение, след АС терапия.

Първа линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза: 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 три часа, с 3-седмичен интервал между курсовете (вж. точка 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 три 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 понесена добре (за подробна информация относно режима на дозиране на трастузумаб, вижте Кратката характеристика на продукта за Herceptin®).

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

Лечение на напреднал недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК): препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m^2 , приложена за период от 3 часа, последвана от 80 mg/m^2 цисплатин, 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.

Приложението на паклитаксел не трябва да се възобновява, докато броят на неутрофилите не достигне $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ за пациенти със сарком на Капоши), на тромбоцитите $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ за пациенти със сарком на Капоши). При пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 500/\text{mm}^3$ за седмица или по-продължително) или с тежка периферна невропатия, дозата трябва да се редуцира с 20% при следващите курсове на лечение (25% за пациенти със сарком на Капоши) (вж. точка 4.4).

ПЕДИАТРИЧНА ПОПУЛАЦИЯ:

Безопасността и ефикасността при деца (под 18 години) не са установени. Ето защо паклитаксел не се препоръчва за педиатрична употреба.

ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНО УВРЕЖДАНЕ:

Няма достатъчно данни относно промяна на препоръчителните дози при пациенти с леко до умерено увреждане на чернодробната функция (вж. точка 4.4 и 5.2). Пациенти с тежки чернодробни увреждания не трябва да бъдат лекувани с паклитаксел.

Начин на приложение

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, особено макроглицерол рицинолеат (полиоксиетилирано рициново масло (вж. точка 4.4).

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

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Паклитаксел Каби трябва да се прилага под ръководството на лекар с опит в използването на химиотерапевтици. Поради възможност за поява на тежки реакции на свръхчувствителност е необходимо наличието на реанимационна апаратура.



Като се има предвид възможността от екстравазация, препоръчително е внимателно да се следи мястото на инфузия за възможна инфилтрация по време на приложение на лекарството. Преди лечението пациентите трябва да приемат кортикостероиди, антихистамини и H₂-антагонисти (вж. точка 4.2). Паклитаксел трябва да се прилага преди цисплатин, в случай на комбинирано лечение (вж. точка 4.5).

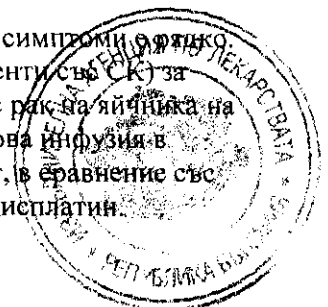
Тежките реакции на свръхчувствителност характеризирани се с диспнея и хипотония, изискващи лечение, ангиоедем и генерализирана уртикария се срещат при < 1% от пациентите, на които е прилаган паклитаксел, след съответна премедикация. Тези реакции вероятно са хистамин-медирирани. В случай на тежки реакции на свръхчувствителност, инфузията на паклитаксел трябва да се прекрати незабавно и да се започне симптоматично лечение, като на пациента не трябва вече да се прилага лекарствения продукт.

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

Тежки проводни нарушения на сърцето са докладвани рядко при монотерапия с паклитаксел. Ако пациентите развият значителни проводни нарушения по време на лечението с паклитаксел, трябва да се започне съответна терапия, като при следващите курсове на лечение с паклитаксел е необходимо непрекъснато проследяване на сърдечната дейност. Хипотония, хипертония и брадикардия са наблюдавани по време на лечението с паклитаксел; обикновено пациентите са асимптомни и не изискват лечение. Препоръчва се често проследяване на жизнените показатели, особено през първия час от интравенозната инфузия на паклитаксел. Тежки сърдечно-съдови инциденти са наблюдавани по-често при пациенти с НДКБК, в сравнение с пациентите с карцином на млечната жлеза или яйчника. Единичен случай на сърдечна недостатъчност, свързан с прилагането на паклитаксел е наблюдаван в клинично проучване на свързан със СПИН сарком на Капоши.

Когато паклитаксел се прилага в комбинация с доксорубицин или трастузумаб за първоначално лечение на метастатичен рак 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 първоначална оценка на сърдечните показатели, включително снемане на анамнеза, физикално изследване, ЕКГ, ехокардиограма и/или MUGA сканиране. По време на лечението сърдечната функция трябва допълнително да се контролира (напр. на всеки 3 месеца). Мониторингът може да помогне за откриване на пациенти, които развиват сърдечна дисфункция и лекуващият лекар трябва внимателно да прецени кумулативната доза (mg/m^2) на приложения антрациклин при вземане на решения за честота на оценяване 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 се прилага по-нататъшно лечение, проследяването на сърдечната функция трябва да бъде много по-често (напр. на всеки 1-2 цикъла). За допълнителна информация вижте Кратка характеристика на продукта за Herceptin® или доксорубицин.

Въпреки че **периферна невропатия** се появява често, развитието на тежки симптоми е рядко. При тежки случаи се препоръчва намаляване на дозата с 20% (25% за пациенти със СПИН) за всички следващи курсове с паклитаксел. При пациенти с НДКБК и такива с рак на яйчника на първа линия на лечение, прилагането на паклитаксел под формата на 3-часова инфузия в комбинация с цисплатин, води до по-честа поява на тежка невротоксичност, в сравнение със самостоятелното лечение с паклитаксел и циклофосфамид, последвано от цисплатин.



Специално трябва да се внимава да се избегне интраартериално приложение на паклитаксел, тъй като при тестване на животни за локална поносимост са наблюдавани тежки тъканни реакции след интраартериално приложение.

Паклитаксел в комбинация с облъчване на белите дробове, независимо от хронологичния ред на приложение, може да допринесе за развитието на *интерстициален пневмонит*.

При пациентите с **чернодробно увреждане** може да има увеличен риск от токсичност, особено миелосупресия степен 3-4. Няма доказателства, че токсичността на паклитаксел се увеличава, когато се прилага под формата на 3-часова инфузия при пациенти с леко увредена чернодробна функция. Когато паклитаксел се прилага като по-продължителна инфузия, може да се наблюдава повишена миелосупресия при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. Пациентите трябва внимателно да бъдат проследявани за развитие на тежка миелосупресия (вж. точка 4.2.) Няма достатъчно данни за да се препоръчат промени на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Няма налични данни за пациенти с тежка холестаза. Пациенти с тежки чернодробни увреждания не трябва да бъдат лекувани с паклитаксел.

За *псевдомембранозен колит* се съобщава рядко, включително при пациенти, които не са лекувани едновременно 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.

В много експериментални системи е доказано, че паклитаксел има тератогенен, ембриотоксичен и мутагенен ефект.

Поради това сексуално активните пациенти - жени и мъже във фертилна възраст и/или техните партньори, трябва да използват контрацептиви по време на лечението и до 6 месеца след спиране на лечението с паклитаксел (вж. точка 4.6). Хормоналната контрацепция е противопоказана при тумори, положителни за хормонални рецептори.

При пациенти със сарком на Капоши случаите на *тежък мукозит* са редки. При поява на тежки реакции, дозата на паклитаксел трябва да се намали с 25%.

Това лекарство съдържа 393 mg алкохол (етанол) в 1 ml, което е еквивалентно на 39,3 % w/v. Количеството в 52,5 ml от това лекарство е еквивалентно на 515,8 ml бира или 206,3 ml вино.

Вреден е за страдащите от алкохолизъм. Това трябва да се има предвид при бременни или кърмещи жени, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

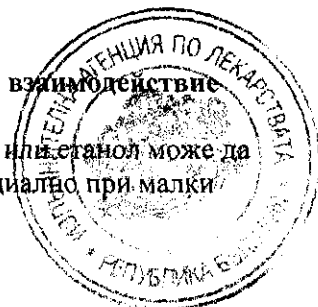
Тъй като това лекарство обикновено се прилага бавно в продължение на над 3 часа, ефектите на алкохола могат да са отслабени.

Доза от 52,5 ml от това лекарство, приложена на възрастен с тегло 70 kg би довела до експозиция на 295 mg/kg етанол, което може да предизвика покачване на концентрацията на алкохол в кръвта с около 50 mg/100 ml.

Този лекарствен продукт съдържа макроглицерол рицинолеат, който може да предизвика тежки алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо приложение на лекарства, съдържащи напр. пропиленгликол или етанол може да доведе до кумулиране на етанол и да предизвика нежелани ефекти, по-специално при малки деца с нисък или недоразвит метаболитен капацитет.



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

Тъй като елиминирането на доксорубицин и неговите активни метаболити може да се намали когато паклитаксел и доксорубицин се прилагат на близки интервали, паклитаксел за първоначална терапия на метастатичен рак на млечната жлеза трябва да се прилага 24 часа след доксорубицин (вж. точка 5.2).

Метаболизмът на паклитаксел се катализира отчасти от цитохром P450 изоензимите CYP2C8 и CYP3A4. Следователно, в отсъствието на проучване за ФК взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, трябва да се внимава при съпътстваща употреба CYP3A4 на паклитаксел с лекарства, известни като инхибитори на CYP3A4 или CYP2C8 (напр. кетоназол и други имидазолни антимикотици, 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 е известно, че индуцират CYP2C8 или CYP3A4 (напр. рифампицин, карбамазелин, фенитоин, ефавиренц, невирапин), не се препоръчва, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана поради понижената експозиция на паклитаксел.

Клирънсът на паклитаксел не се повлиява от премедикацията с циметидин.

Проучванията при пациенти със сарком на Капоши, които приемат едновременно много лекарства показват, че системният клирънс на паклитаксел е значително по-нисък в присъствието на нелфинавир и ритонавир, но не и при индинавир. Няма достатъчно информация относно взаимодействията с други протеазни инхибитори. Следователно паклитаксел трябва да се прилага с внимание при пациенти, приемащи като съпътстваща терапия протеазни инхибитори.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

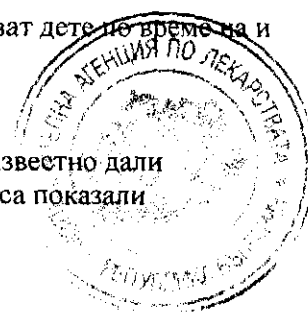
Липсват достатъчно данни за употребата на паклитаксел при бременни жени. Подозира се, че паклитаксел предизвиква сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на бременност. Доказано е, че паклитаксел е ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци, и че понижава фертилитета при плъхове. Както при други цитотоксични лекарствени продукти, паклитаксел може да увреди плода, когато се прилага на бременни жени. Поради това, паклитаксел не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е категорично необходим. Паклитаксел не трябва да се използва също и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен ако клиничното състояние на майката не налага лечение с паклитаксел.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 6 месеца след лечение с паклитаксел.

Пациентите от мъжки пол, лекувани с паклитаксел, се съветват да не зачеват дете по време на и до шест месеца след лечение.

Кърмене

Паклитаксел е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали паклитаксел се екскретира в майчиното мляко. Изследвания при животни са показали



преминаването на паклитаксел в кърмата (вж. точка 5.3). Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението.

Фертилитет

Паклитаксел индуцира инфертилитет при мъжки плъхове (вж. точка 5.3). Значението за човека е неизвестно. Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет за криоконсервиране на сперма преди лечение с паклитаксел поради възможност от необратим инфертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е доказано въздействието на паклитаксел върху тази способност. Въпреки това, трябва да се отбележи, че в състава се съдържа алкохол (вж. точка 4.4 и 6.1).

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Освен ако не е отбелязано нещо друго, следното обсъждане се отнася до база-данни по безопасност от 812 пациента със солидни тумори, лекувани с монотерапия с паклитаксел в клиничните изпитвания. Тъй като популацията със СК е много специфична, в края на този раздел е представена специална част, основаваща се на едно клинично изпитване при 107 пациента.

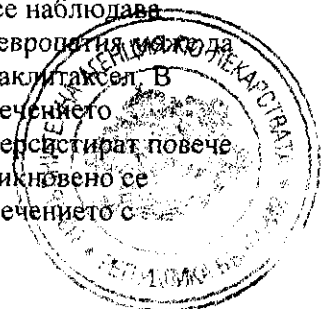
Освен ако не е отбелязано нещо друго, честотата и тежестта на нежеланите реакции обикновено са подобни при пациентите, получавали паклитаксел за лечение на карцином на яйчниците, карцином на млечната жлеза или НДКБК. Никой от наблюдаваните токсични ефекти не се влияе категорично от възрастта.

Значителна реакция на свръхчувствителност с евентуален фатален изход (определена като хипотония, налагаща терапия, ангиоедем, респираторен дистрес, налагащ терапия с бронходилататори или генерализирана уртикария) се е появила при двама (< 1%) пациенти. Тридесет и четири процента от пациентите (17% от всички курсове) са получили леки реакции на свръхчувствителност. Тези леки реакции, главно зачервяване на кожата и обрив, не налагат терапевтична намеса и не са попречили на продължаване на терапията с паклитаксел.

Най-честата значима нежелана лекарствена реакция е била **потискането на костния мозък**. Тежка неутропения (< 500 клетки/mm³) е наблюдавана при 28% от пациентите, но тя не е свързана с фебрилни епизоди. Само 1% от пациентите са развили тежка неутропения за ≥ 7 дни.

Тромбоцитопения се съобщава при 11% от пациентите. Три процента от пациентите са имали най-ниски стойности на тромбоцитите < 50 000/mm³ най-малко веднъж по време на изпитването. **Анемия** е наблюдавана при 64% от пациентите, но е била тежка (Hb < 5 mmol/l) само при 6% от пациентите. Честотата и тежестта на анемията са свързани с изходните нива на хемоглобина.

Когато паклитаксел се комбинира с цисплатин, проявите на **невротоксичност**, главно **периферна невропатия**, изглеждат по-чести и по-тежки при 3-часова инфузия на 175 mg/m² (85% невротоксичност, 15% тежка) отколкото при 24-часова инфузия на 135 mg/m² (25% периферна невропатия, 3% тежка). При пациенти с НДКБК и болни с рак на яйчника, лекувани с паклитаксел с над 3-часова инфузия, последвана от цисплатин, се наблюдава видимо повишение на честотата на тежка невротоксичност. Периферната невропатия може да се появи след първия курс и да се влоши с нарастване на експозицията на паклитаксел. В няколко случая периферната невропатия е била причина за прекъсване на лечението с паклитаксел. Освен това е доказано, че периферните невропатии могат да персистират повече от 6 месеца след прекратяване на паклитаксел. Сетивната симптоматика обикновено се подобрява или изчезва в рамките на няколко месеца след прекратяване на лечението с



паклитаксел. Прекарани невропатии в резултат на предходни терапии не са противопоказание за лечение с паклитаксел.

Артралгия или миалгия са наблюдавани при 60% от пациентите, като при 13% те са били тежки.

Реакциите на мястото на инжектиране по време на интравенозно приложение може да доведат до локализиран оток, болка, еритем и индурация; понякога, екстравазацията може да доведе до целулит. Съобщени са случаи на напукване и/или лющене на кожата, понякога свързани с екстравазацията. Може да се появят и промени в пигментацията на кожата. Рядко се съобщава за рецидив на кожните реакции на мястото на предишна екстравазация след прилагане на паклитаксел на различно място, т.нар. "памет". Понастоящем не е известно специфично лечение на реакциите на екстравазация.

В някои случаи началото на реакцията на мястото на инжектиране настъпва по време на продължително вливане или е забавено с една седмица до 10 дни.

Алоpecia е наблюдавана при 87 % от пациентите и има внезапно начало. Изразен косопад $\geq 50\%$ се очаква при повечето пациенти лекувани с паклитаксел.

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

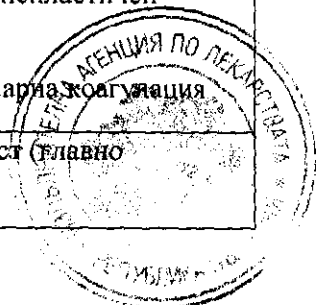
В таблицата по-долу са изброени нежеланите реакции, свързани със самостоятелното приложение на паклитаксел, прилаган като 3-часова инфузия при пациенти с метастази (812 пациента, лекувани в клиничните проучвания) и нежеланите реакции от постмаркетинговия опит. Последните могат да се дължат на паклитаксел, независимо от схемата на лечение.

Честотата на нежеланите реакции по-долу е определена съгласно следната конвенция:

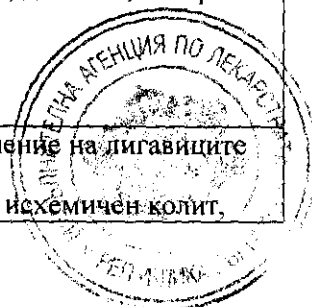
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Вътре във всяка група по честота нежеланите ефекти са представени по реда на намаляваща сериозност.

Инфекции и инфестации:	Много чести: инфекция (главно инфекции на пикочните пътища и на горните дихателни пътища) със съобщени случаи с фатален изход Нечести: септичен шок Редки*: сепсис, перитонит, пневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система:	Много чести: миелосупресия, неутропения, анемия, тромбоцитопения, левкопения, кървене 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)



	<p>Нечести: значими реакции на свръхчувствителност, изискващи лечение (напр. хипотония, ангионевротичен оток, респираторен дистрес, генерализирана уртикария, втрисане, болка в гърба, болка в гърдите, тахикардия, коремна болка, болки в крайниците, обилно потене и хипертония)</p> <p>Редки*: анафилактични реакции</p> <p>Много редки*: анафилактичен шок</p>
Нарушения на метаболизма и храненето:	<p>Много редки*: анорексия</p> <p>С неизвестна честота*: тумор-лизис синдром</p>
Психични нарушения:	<p>Много редки*: състояние на объркване</p>
Нарушения на нервната система:	<p>Много чести: невротоксичност (главно: периферна невропатия#)</p> <p>Редки*: моторна невропатия (предизвикваща лека дистална слабост)</p> <p>Много редки*: гърчове „гранд мал“ (grand mal), автономна невропатия (предизвикваща паралитичен илеус и ортостатична хипотония), енцефалопатия, конвулсии, замаяност, атаксия, главоболие</p>
Нарушения на очите:	<p>Много редки*: нарушения на зрителния нерв и/или зрителни нарушения (сцинтилиращи скотоми), особено при пациенти, получили по-високи от препоръчаните дози</p> <p>С неизвестна честота*: макуларен оток, фотопсия мътнини в стъкловидното тяло</p>
Нарушения на ухото и лабиринта:	<p>Много редки*: загуба на слуха, ототоксичност, шум в ушите, световъртеж</p>
Сърдечни нарушения:	<p>Чести: брадикардия</p> <p>Нечести: миокарден инфаркт, атриовентрикуларен (AV) блок и синкоп, кардиомиопатия, безсимптомна камерна тахикардия, тахикардия с бигеминия</p> <p>Много редки*: предсърдно трептене, надкамерна тахикардия</p> <p>Редки: сърдечна недостатъчност</p>
Съдови нарушения:	<p>Много чести: хипотония</p> <p>Нечести: тромбоза, хипертония, тромбофлебит</p> <p>Много редки*: шок</p> <p>С неизвестна честота*: флебит</p>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:	<p>Редки*: респираторна недостатъчност, белодробна емболия, белодробна фиброза, интерстициална пневмония, диспнея, плеврален излив</p> <p>Много редки*: кашлица</p>
Стомашно-чревни нарушения:	<p>Много чести: диария, повръщане, гадене, възпаление на лигавиците</p> <p>Редки*: чревна обструкция, чревна перфорация, исхемичен колит,</p>



	панкреатит Много редки*: мезентериална тромбоза, псевдомембранозен колит, неутропеничен колит, асцит, езофагит, констипация
Хепатобилиарни нарушения:	Много редки*: чернодробна некроза, чернодробна енцефалопатия (и при двете се съобщават случаи с фатален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	Много чести: алопеция Чести: преходни и леки промени по ноктите и кожата Редки*: сърбеж, обрив, еритем Много редки*: синдром на Stevens-Johnson, епидермална некролиза, erythema multiforme, ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза (лекуваните пациенти трябва да прилагат слънцезащитни средства на ръцете и краката) С неизвестна честота*: склеродермия, синдром на палмарно-плантарната еритродизестезия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:	Много чести: артралгия, миалгия С неизвестна честота*: системен лупус еритематодес
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:	Чести: реакции на мястото на инжектиране (включително локализиран оток, болка, еритема, индурация, понякога екстравазацията може да причини целулит, кожна фиброза и кожна некроза) Редки*: пирексия, дехидратация, астения, оток, неразположение
Изследвания:	Чести: значително повишаване на аспартат аминотрансфераза (AST) [SGOT], значително повишаване стойностите на алкалната фосфатаза Нечести: значително повишаване на билирубина Редки*: увеличаване на креатинина в кръвта

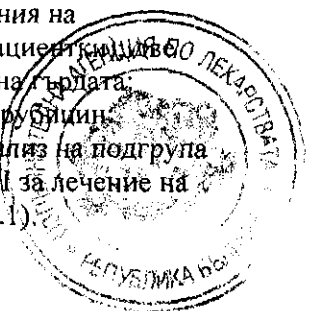
*Както се съобщава при постмаркетинговото наблюдение на паклитаксел.

*Може да персистира повече от 6 месеца след прекратяване на паклитаксел.

Пациентките с рак на млечната жлеза, лекувани с паклитаксел като адювантна терапия след АС терапия, получават по-често невросетивна токсичност, реакции на свръхчувствителност, артралгия/миалгия, анемия, инфекция, треска, гадене/повръщане и диария в сравнение с болните, на които е прилагана само АС терапия. Както се съобщава по-горе обаче, честотата на тези събития съответства на употребата на паклитаксел като самостоятелно лечение.

Комбинирано лечение

Дискусията по-долу се отнася до две главни клинични изпитвания за първа линия на химиотерапия на карцином на яйчника (паклитаксел + цисплатин: над 1 050 пациентки) и едно клинично проучване фаза III за първа линия на лечение на метастатичен рак на гърдата, в които едното изследва комбинираната терапия с доксорубицин (паклитаксел + доксорубицин: над 267 пациентки), а другото изследва комбинацията с трастузумаб (планиран анализ на подгрупа паклитаксел + трастузумаб: 188 пациентки) и две клинични изпитвания фаза III за лечение на напреднал НДКБК (паклитаксел + цисплатин: над 360 пациентки) (вж. точка 5.1).



При прилагането на паклитаксел под формата на 3-часова инфузия като първа линия на химиотерапия при рак на яйчника, се съобщава за по-чести и по-тежки случаи на невротоксичност, артралгия/миалгия и свръхчувствителност при пациентки, лекувани с паклитаксел, последван от цисплатин, отколкото при болните, лекувани с циклофосфамид, последван от цисплатин. Миелосупресията се среща по-рядко и в по-лека форма при прилагане на паклитаксел като 3-часова инфузия, последван от цисплатин, отколкото при циклофосфамид, последван от цисплатин.

При първа линия на химиотерапия на метастатичен рак на гърдата се съобщава по-често и за по-тежка форма на неутропения, анемия, периферна невропатия, артралгия/миалгия, астения, треска и диария, 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-FU 500 mg/m^2 , доксорубицин 50 mg/m^2 , циклофосфамид 500 mg/m^2). Гадене и повръщане възникват по-рядко и в по-лека форма при схема на лечение с паклитаксел (220 mg/m^2) / доксорубицин (50 mg/m^2) в сравнение със стандартната FAC схема на лечение. Употребата на кортикостероиди може да допринесе за по-ниската честота и тежест на гадене и повръщане в групата с паклитаксел/доксорубицин.

Когато паклитаксел се прилага под формата на 3-часова инфузия в комбинация с трастузумаб като първа линия на лечение на пациентки с метастатичен рак на гърдата, следните събития (независимо от връзката с паклитаксел или трастузумаб) се съобщават по-често отколкото при лечение само с паклитаксел: сърдечна недостатъчност (8% срещу 1%), инфекция (46% срещу 27%), студени тръпки (42% срещу 4%), висока температура (47% срещу 23%), кашлица (42% срещу 22%), обрив (39% срещу 18%), артралгия (37% срещу 21%), тахикардия (12% срещу 4%), диария (45% срещу 30%), хипертония (11% срещу 3%), епистаксис (18% срещу 4%), акне (11% срещу 3%), herpes simplex (12% срещу 3%), случайни наранявания (13% срещу 3%), безсъние (25% срещу 13%), ринит (22% срещу 5%), синусит (21% срещу 7%) и реакция на мястото на инжектиране (7% срещу 1%).

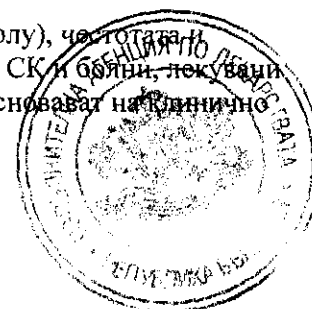
Някои от тези разлики в честотата може да се дължат на по-големия брой и по-голямата продължителност на лечението с комбинацията паклитаксел/ трастузумаб в сравнение с лечението само с паклитаксел. Тежки събития се съобщават с подобна честота при паклитаксел/трастузумаб и при монотерапия с паклитаксел.

Когато доксорубицин се прилага в комбинация с паклитаксел при лечение на метастатичен рак на гърдата, **нарушения в сърдечната контрактилност** ($\geq 20\%$ намаляване на левокамерната фракция на изтласкване) са наблюдавани при 15% от пациентките срещу 10% от пациентите на стандартната FAC схема на лечение. **Застойна сърдечна недостатъчност** е наблюдавана при $< 1\%$ както в групите с комбинирана терапия с паклитаксел/доксорубицин, така и при тези със стандартната FAC терапия. Прилагането на трастузумаб в комбинация с паклитаксел при пациентки, лекувани пред това с антрациклини, води до повишена честота и тежест на **сърдечната дисфункция** в сравнение с пациенти, лекувани само с паклитаксел (NYHA Class I/II 10% срещу 0%; NYHA Class III/IV 2% срещу 1%) и рядко е свързано със смъртен изход (вж. Кратката характеристика на продукта за трастузумаб). При всички тези редки случаи пациентките са се повлияли от съответното лечение.

За **лъчев пневмонит** се съобщава при пациенти, на които едновременно се прилага и лъчетерапия.

Сарком на Капоши, свързан със СПИН

Освен при хематологичните и чернодробните нежелани ефекти (вж. по-долу), честотата и тежестта на нежеланите ефекти обикновено са подобни при пациенти със СК и бляни, лекувани с монотерапия с паклитаксел за други солидни тумори, като данните се основават на клинично изпитване, включващо 107 пациента.



Нарушения на кръвта и лимфната система: потискането на костния мозък е основната дозоограничаваща токсичност. Неутропенията е най-значимата 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 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 проследявани пациенти. Честота на неутропения степен 4, продължаваща ≥ 7 дни, е наблюдавана при 22%.

За неутропенична треска, свързана с паклитаксел, се съобщава при 14% от пациентите и в 1,3% от циклите на лечение. По време на прилагането на паклитаксел е имало три септични епизода (2,8 %) с фатален изход, свързани с лекарствения продукт.

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

Анемия ($\text{Hb} < 11$ g/dl) е наблюдавана при 61% от пациентите, а при 10% е била тежка ($\text{Hb} < 8$ g/dl). При 21% от пациентите се е наложило преливане на еритроцитна маса.

Хепатобилиарни нарушения: Сред пациентите ($> 50\%$ на протеазни инхибитори) с нормална изходна чернодробна функция 28%, 43% и 44% са показали повишаване на билирубина, алкалната фосфатаза и AST (SGOT) съответно. За всеки от тези параметри увеличението е било тежко в 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 националната система за съобщаване:

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 наблюдаван много внимателно. Лечението трябва да бъде насочено към основните очаквани токсични ефекти, които се състоят от потискане на костния мозък, периферна невротоксичност и мукозит.

Педиатрична популация

Предозирането при педиатрични пациенти може да бъде свързано с остра етанолова токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства (Растителни алкалоиди и други природни продукти, таксани).



АТС код: L01C D01

Паклитаксел е антимиотубулен агент, който допринася за събирането на микротубулите от димери на тубулина и стабилизира микротубулите като възпрепятства деполимеризацията. Тази стабилност води до инхибиране на нормалното динамично реорганизиране на микротубулната мрежа, което е жизнено важно за интерфазата и митотичните клетъчни функции. Освен това паклитаксел индуцира образуването на абнормални редове или снопове от микротубули по време на клетъчния цикъл и множество астерни образувания от микротубули по време на митозата.

Карцином на яйчника

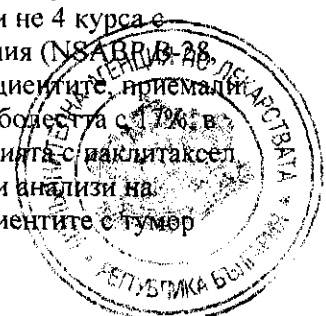
При първа линия химиотерапия на карцином на яйчника, безопасността и ефикасността на паклитаксел са оценени в две големи, рандомизирани, контролирани клинични проучвания (в сравнение с циклофосфамид 750 mg/m^2 / цисплатин 75 mg/m^2). По време на проучването Intergroup (BMS CA 139-209), повече от 650 пациенти с първичен рак на яйчника в стадий II_{b-c}, III или IV са получили максимум 9 курса на лечение с паклитаксел (175 mg/m^2 за 3 часа), последвани от цисплатин (75 mg/m^2) или контрола. Второто голямо клинично проучване (GOG-111/BMS CA139-022) е направило оценка на максимум 6 курса с паклитаксел (135 mg/m^2 за 24 часа), последван от цисплатин (75 mg/m^2) или контрола, при повече от 400 пациенти в стадий III/IV на първичен рак на яйчника с остатъчен тумор, по-голям от 1 cm, след стадираща лапаротомия или с далечни метастази. Въпреки че, двете различни схеми на дозиране не са били сравнявани директно една с друга, и в двете клинични проучвания пациентите, лекувани с паклитаксел в комбинация с цисплатин са показали значително по-добър отговор, по-дълго време до прогресия, и по-дълга преживяемост в сравнение със стандартната терапия. Повишена невротоксичност, артралгия/миалгия, но намалена миелосупресия са наблюдавани при пациенти с напреднал рак на яйчника, които са получили паклитаксел/цисплатин като 3-часова инфузия, в сравнение с пациенти, получили циклофосфамид/цисплатин.

Карцином на млечната жлеза

При адювантно лечение на карцином на млечната жлеза, 3 121 пациенти с node-positive карцином на млечната жлеза са лекувани с адювантна терапия с паклитаксел или без химиотерапия след 4 курса на лечение с доксорубицин и циклофосфамид (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Проследяването е било средно 69 месеца. Общо при пациентите, при които е прилаган паклитаксел с наблюдавано значително намаляване с 18% на риска от рецидив на заболяването, в сравнение с пациентите, които са получавали само АС терапия ($p = 0,0014$) и значително намаляване с 19% на риска от смърт ($p = 0,0044$) по отношение на пациентите получавали само АС терапия. Ретроспективният анализ е показал полза при всички подгрупи пациенти. При пациенти с тумор негативни/неизвестни хормонални рецептори, намаляването на риска от рецидив на заболяването е бил 28% (95%CI: 0,59-0,86). В подгрупата на пациентите с тумор позитивни хормонални рецептори, понижението на риска от рецидив на болестта е било 9% (95%CI: 0,78-1,07).

Дизайнът на проучването обаче не е изследвал ефекта от разширена АС терапия извън тези 4 цикъла. Не може да се изключи въз основа на това проучване само, че наблюдаваните нежелани реакции могат да се дължат отчасти на разликата в продължителността на химиотерапията между двете рамена (АС 4 цикъла; АС + паклитаксел 8 цикъла). Следователно адювантното лечение с паклитаксел трябва да се разглежда като алтернатива на разширена АС терапия.

Във второ голямо клинично проучване на адювантна терапия при node-positive рак на млечната жлеза със сходен дизайн, 3 060 пациенти са рандомизирани да проведат или не 4 курса с паклитаксел в по-висока доза 225 mg/m^2 след 4 курса на лечение с АС терапия (NSABRP-B 28, BMS CA 139-270). При средно време на проследяване от 64 месеца, при пациентите, приемали паклитаксел е наблюдавано значително понижението на риска от рецидив на болестта с 17% в сравнение с пациентите, които са получавали АС терапия ($p = 0,006$); терапията с паклитаксел се свързва с намаляване от 7% (95%CI: 0,78-1,12) на риска от смърт. Всички анализи на подгрупите са били в полза на рамото с паклитаксел. В това проучване пациентите с тумор



позитивни хормонални рецептори показват намаление на риска от рецидив на болестта с 23% (95%CI: 0,6-0,92); в подгрупата на пациентите с тумор негативни хормонални рецептори намалението на риска от рецидив е било 10% (95%CI: 0,7-1,11).

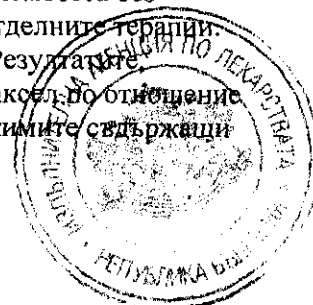
При първа линия на лечение на метастатичен рак на млечната жлеза, ефикасността и безопасността на паклитаксел са оценени в две основни, фаза III, рандомизирани, контролирани открити проучвания. В първото проучване (BMS CA139-278) е сравнена комбинацията от болус доксорубицин (50 mg/m²), последван след 24 часа от паклитаксел (220 mg/m² като 3-часова инфузия) (АТ), със стандартния FAC режим (5-FU 500 mg/m², доксорубицин 50 mg/m², циклофосфамид 500 mg/m²), като и двата типа лечение се състоят от 8 курса, през три седмици. В това рандомизирано проучване са включени 267 пациента с метастатичен рак на млечната жлеза, на които или не е провеждана преди това химиотерапия или са получили само не-антрациклинова адювантна химиотерапия. Резултатите са показали значителни различия по отношение времето до прогресия при пациентите получаващи АТ терапия в сравнение с тези, които били на FAC терапия (8,2 срещу 6,2 месеца; p = 0,029). Средната преживяемост е била в полза на паклитаксел/доксорубицин срещу FAC (23,0 срещу 18,3 месеца; p = 0,004). При пациентите на АТ и FAC терапия съответно 44% и 48% са получили последваща химиотерапия, включваща таксани съответно в 7% и 50%. Общият отговор също е бил значително по-висок при пациентите на АТ терапия в сравнение с тези на FAC терапия (68% срещу 55%). Пълнен отговор е наблюдаван при 19% от пациентите на паклитаксел/доксорубицин спрямо 8% от пациентите на FAC режим. Всички резултати за ефикасност са потвърдени впоследствие чрез сляпо независимо проучване.

Във второто основно проучване е оценена ефикасността и безопасността на комбинацията паклитаксел и Herceptin® в планиран анализ на подгрупи (пациенти с метастатичен рак на млечната жлеза, които преди са получили адювантна антрациклинова терапия) в проучването НО648g. Ефикасността на Herceptin® в комбинация с паклитаксел при пациенти, които не са получавали предварително адювантна терапия с антрациклини не е доказана. Комбинацията от трастузумаб (4 mg/kg натоварваща доза и след това 2 mg/kg седмично) и 3-часова инфузия на паклитаксел (175 mg/m²) на всеки три седмици е сравнена със самостоятелно прилагане на паклитаксел (175 mg/m²) като 3-часова инфузия на всеки три седмици при 188 пациенти с метастатичен рак на млечната жлеза със свръхекспресия на HER2 (2+ или 3+, определени имунохистохимично), лекувани преди това с антрациклини. Паклитаксел е прилаган на всеки три седмици, най-малко 6 курса, докато трастузумаб е прилаган ежеседмично докато е имало прогресия на болестта. Проучването е показало значителна полза на комбинацията паклитаксел/трастузумаб по отношение на времето до прогресия (6,9 срещу 3,0 месеца), степента на отговора (41% срещу 17%) и продължителността на отговора (10,5 срещу 4,5 месеца) в сравнение със самостоятелно прилагане на паклитаксел. Най-значимата проява на токсичност, при комбинацията паклитаксел/трастузумаб е била сърдечната дисфункция (вж. точка 4.8).

Напреднал недребноклетъчен карцином на белите дробове

При лечение на напреднал НДКБК, паклитаксел 175 mg/m² последван от цисплатин 80mg/m² е оценен в две клинични проучвания във фаза III (367 пациента на режим, съдържащ паклитаксел). И двете проучвания са рандомизирани, като едното е сравнено с лечението с цисплатин 100 mg/m², а другото с тенипозид 100 mg/m², последвано от цисплатин 80 mg/m² като контрола (367 пациента на контрола). Резултатите от 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 8,6 и 9,9 месеца за контролната група). Подобно на това по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването, не е установена значителна разлика между отделните терапии. 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 загубата 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 лечението на свързан със СПИН сарком на Капоши, ефикасността и безопасността на паклитаксел са изследвани в несравнително клинично проучване при пациенти със сарком на Капоши в напреднал стадий, лекувани преди това със системна химиотерапия. Първоначалната крайна точка е бил най-добрият туморен отговор. От 107 пациента се счита, че 63 имат резистентност към терапията с липозомални антрациклини. Тази подгрупа се приема за основна популация на ефикасност. Общото ниво на успешност (пълен/частичен отговор) след 15 цикъла на лечение е било 57% (CI 44-70 %) при пациентите, резистентни на липозомални антрациклини. Повече от 50% от отговорите се наблюдават ясно след първите три курса на лечение. При пациентите с резистентност към липозомални антрациклини, степените на отговор са били сравними с тези при пациенти, на които никога не е прилаган протеазен инхибитор (55,6%) и такива, които са приемали протеазен инхибитор най-малко 2 месеца преди лечението с паклитаксел (60,9 %). Средното време до прогресия при основната популация е било 468 дни (95% CI 257-NE). Средната преживяемост не е могло да бъде изчислена, но по-ниската 95% граница е била 617 дни при основната популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение, паклитаксел показва двуфазно понижаване на плазмените концентрации.

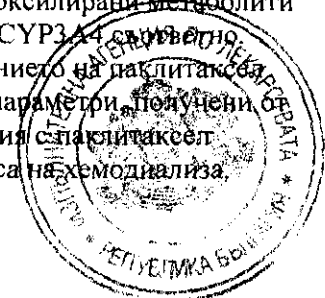
Фармакокинетиката на паклитаксел е определена след 3-часова и 24-часова инфузия при дози 135 и 175 mg/m². Средното крайно време на полуживот варира от 3,0 до 52,7 часа, и средните стойности на крайните деривати за оценка на общия телесен клирънс варират от 11,6 до 24,0 l/hr/m²; общият телесен клирънс се понижава при по-високи плазмени концентрации на паклитаксел. Средният обем на разпределение в равновесно състояние варира от 198 до 688 l/m², което показва 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 на 175 mg/m², стойностите на C_{max} и AUC_{0-∞} нарастват съответно с 75% и 81%.

След интравенозна доза от 100 mg/m², прилагана като 3-часова инфузия при 19 пациента със сарком на Капоши, средната стойност на C_{max} е 1 530 ng/ml (норма 761 – 2 860 ng/ml) и средната стойност на AUC 5 619 ng.hr/ml (норма 2 609 – 9 428 ng.hr/ml). Клирънсът е 20,6 l/h/m² (норма 11 - 38) и обемът на разпределение е 291 l/m² (норма 121 - 638). Крайният елиминационен полуживот е средно 23,7 часа (норма 12 - 33).

Вариабилността при различните пациенти при системно приложение на паклитаксел е била минимална. Няма данни за акумулиране на паклитаксел при многократни курсове на лечение.

In vitro проучвания при човек показват, че 89 - 98% от лекарството се свързва със серумните протеини. Наличието на циметидин, ранитидин, дексаметазон или дифенхидрамин не оказва влияние върху свързването на паклитаксел с протеините.

Разпределението на паклитаксел при човека не е напълно изяснено. Средните стойности на кумулиране на лекарството в урината в непроменен вид варират от 1,3% до 12,6% от дозата, което показва широк небъбречен клирънс. Чернодробният метаболизъм и билиарният клирънс най-вероятно са в основата на механизма на разпределение на паклитаксел. Паклитаксел изглежда 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 екскретират чрез фекалиите под формата на 6α-хидроксипаклитаксел, 3'-р-хидроксипаклитаксел и 6α-3'-р-дихидроксипаклитаксел съответно. Образуването на тези хидроксилирани метаболити се катализира от CYP2C8, CYP3A4, както и едновременно от CYP2C8 и CYP3A4 съответно. Влиянието на бъбречната или чернодробната функция върху разпределението на паклитаксел след 3-часова инфузия не е официално проучено. Фармакокинетичните параметри, получени от пациент, подложен на хемодиализа, на когото се прилага 3-часова инфузия с паклитаксел 135 mg/m², са били подобни на тези определяни при пациенти, които не са на хемодиализа.



В клиничните изпитвания при едновременно прилагане на паклитаксел и доксорубицин, времето на разпределение и елиминиране на доксорубицин и неговите метаболити е било удължено. Общата плазмена експозиция 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.

За прилагане на паклитаксел в комбинация с други лекарствени продукти, моля направете справка с Кратката характеристика на продукта за цисплатин, доксорубицин или трастузумаб за информацията относно употребата на тези лекарствени продукти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Паклитаксел е показал също ембриотоксичен и фетотоксичен ефект при зайци и намалява плодовитостта при плъхове.

Нежелан ефект върху мъжките репродуктивни органи е наблюдаван при ниски дози, увреждане на мъжкия и женския фертилитет се установява при токсични дози. Ембрио-фетална токсичност, изразена чрез интраутеринна смъртност, повишен брой резорбции и повишена фетална смъртност, е наблюдавана при плъхове и зайци в дози, токсични за майката. При зайци тератогенни ефекти са наблюдавани при дози под майчината токсичност. Установява се ограничена екскреция на паклитаксел в млякото на кърмещи плъхове. Паклитаксел не е мутагенен, но предизвиква хромозомни аберации *in vitro* и *in vivo*. Не е изследван канцерогенният потенциал на паклитаксел. Забавени невротоксични ефекти без или с ограничени данни за възстановяване са наблюдавани хистопатологично след многократно приложение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Безводен етанол
Макроголглицерол рицинолеат
Лимонена киселина (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Полиоксиетилирано рициново масло (макроголглицерол рицинолеат), преминаващ в ДЕНР [ди-(2-етилхексил)фталат] може да се филтрира през пластифицирани контейнери от поливинилхлорид (PVC), като този процес нараства с течение на времето и увеличаване на концентрацията. Ето защо, приготвянето, съхранението и прилагането на разреждания паклитаксел не трябва да се извършва с оборудване, което съдържа PVC.

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
2 години



След отваряне преди разреждане

Химическата и физическата стабилност при употреба е доказана за 28 дни, при 25°C след многократно въвеждане на иглата във флакона и изтегляне на продукта. Други периоди и условия на съхранение при употреба са отговорност на прилагащия лекарството.

След разреждане

Химическата и физическата стабилност при употреба на приготвения разтвор за инфузия, е доказана за 24 часа, при 25°C, когато е концентратът се разрежда в 5% разтвор на глюкоза, 0,9% разтвор на натриев хлорид, в 5% разтвор на глюкоза в Рингер разтвор и в 5% разтвор на глюкоза/0,9% разтвор на натриев хлорид.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение при употреба преди прилагане са отговорност на прилагащия лекарството и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура от 2 до 8 °C, освен в случай, че реконституирането/разреждането се извършва при контролирани и валидирани асептични условия.

След разреждане разтворът е за само за еднократна употреба.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Тип I стъклени флакони с хлоробутилова или бромобутилова гумена запушалка, с алуминиева обкатка и пластмасово чупешо се капаче, съдържащи 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg или 600 mg паклитаксел в 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml или 100 ml разтвор съответно.

Опаковките съдържат 1 или 5 стъклени флакона.

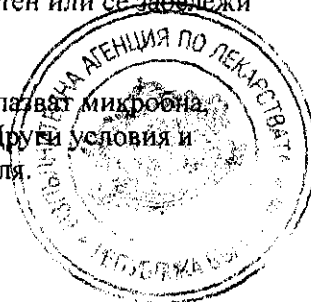
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа: Както при всички е антинеопластични лекарствени продукти е необходимо повишено внимание при работа с паклитаксел. Разреждането трябва да се извършва при асептични условия от обучен персонал в специално предназначено за целта място. Трябва да се използват подходящи предпазни ръкавици. Трябва да се вземат предпазни мерки за избягване на контакт с кожата и лигавиците. В случай на попадане върху кожата, мястото трябва да се измие с вода и сапун. След локална експозиция се наблюдават изтръпване, парене и зачервяване. При попадане върху лигавиците, те трябва да се измият обилно с вода. При инхалиране се съобщава за диспнея, болка в гърдите, парене в гърлото и гадене.

Ако неотворените флакони се съхраняват в хладилник, може да се образува утайка, която се разтваря отново при леко разклащане или без разклащане, като се остави да достигне стайна температура. Качеството на продукта не се засяга. Ако разтворът остане мътен или се забележи неразтворима утайка, флаконът трябва да се изхвърли.

При многобройно проникване с игла и изтегляне на продукта флаконите запазват микробна, химическа и физическа стабилност в продължение на до 28 дни при 25°C. Други условия и продължителност на съхранение при употреба са отговорност на потребителя.



Не трябва да се използват медицински изделия от типа „Хемо-диспенсни игли“ или подобни изделия с остриета, тъй като те могат да деформират запушалката, което води до нарушаване стерилността на продукта.

Приготвяне за интравенозно приложение:

Преди инфузията, паклитаксел трябва да се разрежда при асептични условия в 5% разтвор на глюкоза, 0,9% разтвор на натриев хлорид, 5% разтвор на глюкоза в Рингер разтвор и 5% разтвор на глюкоза/0,9% разтвор на натриев хлорид до крайна концентрация от 0,3 до 1,2 mg/ml.

Химическата и физическата стабилност при употреба на готовия за инфузия разтвор е доказана при 25°C в продължение на 24 часа след разреждане с 5% разтвор на глюкоза, 0,9% разтвор на натриев хлорид, 5% разтвор на глюкоза в Рингер разтвор и 5% разтвор на глюкоза/0,9% разтвор на натриев хлорид.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, отговорността за продължителността и условията на съхранение при употреба преди прилагане са на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако реконституирането/ разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

След разреждане разтворът е само за еднократно приложение.

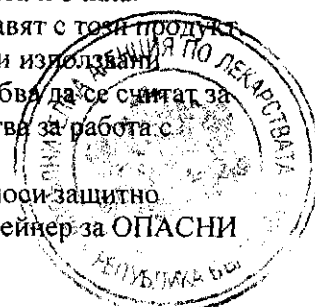
След приготвяне, разтворът може да изглежда мътен, което се дължи на разтворителя и не се премахва чрез филтриране. Паклитаксел трябва да се прилага през филтър в системата с микропореста мембрана с диаметър на порите $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Тестването на инфузионната система с вграден филтър е показало, че няма значителни загуби на активността след преминаване на разтвора през i.v. системата за вливане, съдържаща вграден филтър.

Съобщавани са редки случаи на преципитация по време на инфузии на паклитаксел, обикновено към края на 24-часовия период на инфузия. Въпреки че причината за тази преципитация не е установена, тя вероятно е свързана с пренасищането на разределения разтвор. За намаляване риска от преципитация, Паклитаксел Каби трябва да се прилага възможно най-бързо след разреждане, като трябва да се избягват прекомерните разбърквания, вибрации и разклащания. Инфузионните системи трябва да се промият изцяло преди употреба. По време на инфузия външният вид на разтвора трябва редовно да се проверява и при поява на преципитация инфузията трябва да се прекрати.

За да се сведе до минимум излагането на пациента на DENP, който може да премине през пластифицирани PVC инфузионни сакове, системи или други медицински инструменти, разредените разтвори на паклитаксел трябва да се съхраняват в бутилки, които не са направени от PVC (стъкло, полипропилен) или в пластмасови сакове (полипропилен, полиолефин) и да се прилага през инфузионни сетове, облицовани с полиетилен. Използването на филтърни устройства (напр. IVEX-2®) с пластифицирани PVC системи с къси входни и/или изходни отвори не е довело до значително преминаване на DENP (вж. точка 6.2).

Указания за защита при приготвяне на Паклитаксел Каби инфузионен разтвор

1. Трябва да се използва защитна камера и да се носят защитни ръкавици, както и защитно облекло. Ако няма защитна камера, трябва да се използват маска за устата и очила.
2. Бременни жени или жени, които може да забременеят, не трябва да боравят с този продукт.
3. Отворени опаковки, като инжекционни флакони и бутилки за инфузия, и използвани канюли, спринцовки, катетри, епруветки и остатъци от цитостатици трябва да се считат за опасни отпадъци и да се изхвърлят в съответствие с местните ръководства за работа с ОПАСНИ ОТПАДЪЦИ.
4. В случай на разливане да се спазват указанията по-долу: - трябва да се носи защитно облекло – счупените стъкла трябва да се съберат и да се поставят в контейнер за ОПАСНИ



ОТПАДЪЦИ – контаминирани повърхности трябва да се изплакнат добре с обилно количество студена вода – след това изплакнатите повърхности трябва да се избършат щателно и материалите, използвани при избърсването, трябва да се изхвърлят като **ОПАСНИ ОТПАДЪЦИ**.

5. В случай на контакт на паклитаксел с кожата, участъкът трябва да промие обилно с течаща вода и след това да се измие със сапун и вода. В случай на контакт с лигавиците, засегнатият участък трябва да се измие щателно с вода. При наличие на дискомфорт трябва да се свържете с лекар.
6. В случай на контакт на паклитаксел с очите, те трябва да се промият обилно със студена вода. Незабавно се обърнете към офталмолог.

Изхвърляне:

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фрезениус Каби България ЕООД
ул. Ал. Жендов 1, ет. 6, ап. 37
1113 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20100824

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

Дата на първо разрешаване: 15 декември 2010 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

