

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
ПРОДУКТА	26096017
Разрешение №	17770 / 02.05.2012
Одобрение №	/

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SINDAXEL® 6 mg/ml concentrate for solution for infusion  
СИНДАКСЕЛ® 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 5 ml концентрат за интравенозна инфузия Синдаксел® съдържа съответно 30 mg raslitaxel (6 mg/ml) като лекарствено вещество.

Един флакон с 16,67 ml концентрат за интравенозна инфузия Синдаксел® съдържа съответно 100 mg raslitaxel (6 mg/ml) като лекарствено вещество.

Един флакон с 43,33 ml концентрат за интравенозна инфузия Синдаксел® съдържа съответно 260 mg raslitaxel (6 mg/ml) като лекарствено вещество.

Един флакон с 50 ml концентрат за интравенозна инфузия Синдаксел® съдържа съответно 300 mg raslitaxel (6 mg/ml) като лекарствено вещество.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

#### Описание

Бистър, леко вискозен разтвор, безцветен до бледо жълт на цвят.

Концентрат за интравенозна инфузия.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Показания

##### Недребноклетъчен карцином на белия дроб

Синдаксел в комбинация с цисплатина е показан за лечение на недребноклетъчен карцином на белия дроб при пациенти, при които радикалната оперативна терапия или радиотерапия не са показани.

##### Карцином на яйчника

Синдаксел е показан за лечението на напреднал карцином на яйчника като монотерапия или в комбинация с цисплатина.

◆ като първа линия на химиотерапия, Синдаксел е показан при пациенти в напреднал стадий карцином на яйчника или с остатъчен тумор (над 1 cm) след инициална лапаротомия, в комбинация с цисплатина.

◆ като втора линия на химиотерапия на карцином на яйчника, Синдаксел е показан при метастазирал карцином, след неуспех от стандартното лечение.

##### Рак на гърдата

Синдаксел е показан при метастазирал карцином на гърдата, след неуспех от стандартната терапия.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

По лекарско предписание!

Преди началото на лечението със Синдаксел всички пациенти трябва да получат терапия с глюкокортикостероиди (20 mg дексаметазон перорално 12 часа и 6 часа преди прилагането на паклитаксел), антихистамини анти-H<sub>1</sub> (50 mg дифенхидрамин или 10 mg хлорфенирамин



интравенозно) и антихистамини анти-Н<sub>2</sub> (симетидин 300 mg или ранитидин 50 mg венозно, 30 - 60 минути преди лечението с паклитаксел).

Разтворът на паклитаксел трябва да се прилага през филтър с микропорозна мембрана с диаметър на порите по-малко от 0.22 µm.

### **Овариален рак**

#### *Първа линия на химиотерапия на карцином на яйчника*

Въпреки че другите лечебни режими се изследват все още, препоръчва се комбинацията на паклитаксел и цисплатин. В зависимост от продължителността на инфузията, препоръчваната доза е: паклитаксел 175 mg/m<sup>2</sup> в интравенозна инфузия в продължение на 3 часа, последвана от цисплатин 75 mg/m<sup>2</sup> на всеки три седмици, или паклитаксел 135 mg/m<sup>2</sup> 24-часова инфузия, последвана от цисплатин 75 mg/m<sup>2</sup>, с пауза от 3 седмици между курсовете.

#### *Втора линия на лечение*

Препоръчваната доза паклитаксел е 175 mg/m<sup>2</sup> в 3-часова интравенозна инфузия, с пауза от 3 седмици между циклите.

### **Рак на гърдата**

#### *Адювантна терапия при карцином на гърдата*

Препоръчваната доза паклитаксел е 175 mg/m<sup>2</sup>, приложен за период от 3 часа на всеки 3 седмици в 4 курса, последващи терапията с доксорубин и циклофосфамид.

#### *Първа линия на лечение*

Ако е свързана с трастузумаб, препоръчваната доза паклитаксел е 175 mg/m<sup>2</sup>, приложена като интравенозна инфузия за 3 часа, с пауза от 3 седмици между курсовете. Инфузията паклитаксел може да започне в деня след приложението на първата доза трастузумаб или непосредствено след втората доза трастузумаб, ако първата доза се понася добре.

Когато се прилага в комбинация с доксорубин (50 mg/m<sup>2</sup>), паклитаксел трябва да се приложи 24 часа след доксорубин. Препоръчваната доза паклитаксел е 220 mg/m<sup>2</sup>, приложена венозно да период от 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете.

#### *Втора линия на лечение*

Препоръчваната доза паклитаксел е 175 mg/m<sup>2</sup> в 3-часова инфузия, с пауза от 3 седмици между курсовете.

### **Лечение на напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб**

Препоръчваната доза паклитаксел е 175 mg/m<sup>2</sup>, приложена в интравенозна инфузия за 3 часа, последвана от цисплатин 80 mg/m<sup>2</sup>, с пауза от 3 седмици между курсовете. Последващите дози паклитаксел се прилагат в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента.

Приложението на паклитаксел не трябва да се повтаря, освен ако броят на неутрофилите е над 1,500/mm<sup>3</sup> и на тромбоцитите 100,000/mm<sup>3</sup>. Пациенти с тежка неутропения (под 500/mm<sup>3</sup> за 7 дни или по-дълго) или тежка периферна невропатия трябва да приемат 20% по-ниски дози в следващите курсове.

### **Лечение на свързан със СПИН сарком на Капоши**

Препоръчваната доза паклитаксел е 100 mg/m<sup>2</sup>, приложена в 3-часова венозна инфузия на всеки две седмици. Последващите дози паклитаксел трябва да се прилагат съобразно индивидуалната поносимост на пациента. Продуктът не трябва да се прилага ако броят на неутрофилите не е над 1.5x10<sup>9</sup>/l (≥ 1x10<sup>9</sup>/l за пациенти със сарком на Капоши) и броят на тромбоцитите не е над 100x10<sup>9</sup>/l (≥ 75x10<sup>9</sup>/l за тези пациенти). Пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите под 0.5x10<sup>9</sup>/l в продължение на 7 дни или по-дълго) или тежка периферна невропатия трябва да получават 20% от последващите дози (25% за пациенти със сарком на Капоши).

*Пациенти с чернодробно увреждане*



Няма подходящи данни за препоръчителна доза при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане. Пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се лекуват с паклитаксел.

#### *Педиатрична популация*

Паклитаксел не се препоръчва за употреба при деца под 18 годишна възраст поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

#### *Приготвяне на разтвор за интравенозно приложение*

Преди инфузията Синдаксел се разрежда, като се спазват стриктно правилата на антисептиката. За разреждането на Синдаксел се използват някои от следните инфузионни разтвори за интравенозно приложение: 0,9% натриев хлорид, 5% глюкоза, 5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид, 5% глюкоза в разтвор на Рингер. Крайната концентрация трябва да бъде между 0,3-1,2 mg/ml. Тези разтвори са физически и химически стабилни до 24 часа при стайна температура (15°C-20°C) и дневна светлина. Приготвените за употреба разтвори не трябва да се замразяват. След приготвянето те може леко да опалесцират, което се дължи на разреждащите разтвори. Синдаксел се прилага през филтър от мембрана с големина на микропорите не повече от 0,22 µm. Това не води до промяна в активността на лекарствения продукт.

### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към паклитаксел или някое от помощните вещества в продукта;
- Бременност и кърмене;
- Неутропения под 1500/mm<sup>3</sup>;
- Пациенти със сериозни, неконтролирани инфекции.

### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба**

Паклитаксел трябва да се прилага под наблюдение от специалисти-лекари с опит в лечението с антинеопластични лекарства. Тъй като могат да настъпят тежки реакции на свръхчувствителност, трябва да са на разположение подходящи лекарства и оборудване. Като премедикация на пациентите трябва да се прилагат кортикостероиди, антихистамини, H<sub>1</sub> и H<sub>2</sub> - антагонисти.

Паклитаксел трябва да се прилага преди цисплатин, когато се използват в комбинация.

Значими реакции на свръхчувствителност (диспнея, хипотония, изискваща лечение, ангиоедем и генерализирана уртикария) са наблюдавани при по-малко от 1% от пациентите, лекувани с паклитаксел при приложение на подходяща премедикация. Тези реакции може би са хистамино-медиирани. В случай на тежка свръхчувствителност прилагането на паклитаксел трябва да се прекрати незабавно и да се приложи симптоматично лечение. Лечението с продукта не трябва да се възстановява.

Потискането на костния мозък (първична неутропения) е главният определящ дозата фактор. По тази причина по време на лечението често трябва да се изследва кръвната картина. Паклитаксел не трябва да се прилага отново преди броят на неутрофилите да е над 1500 клетки/mm<sup>3</sup>, а броят на тромбоцитите – над 100 000/mm<sup>3</sup>.

Рядко са докладвани тежки нарушения на сърдечната проводимост, когато продуктът е прилаган самостоятелно. Ако се появят, те трябва да се лекуват и по време на последващите курсове с продукта сърдечната дейност да се наблюдава. По време на лечението са наблюдавани хипотония, артериална хипертония и брадикардия; пациентите обикновено не изискват лечение. Препоръчва се наблюдение на жизнените показатели, особено по време на първия час от инфузията с паклитаксел. Сериозни сърдечносъдови събития са наблюдавани по-често при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, отколкото при тези с рак на яйчниците и гърдата.



Когато комбинацията паклитаксел - трастузумаб се прилага като начално лечение за метастатичен рак на гърдата, сърдечната функция трябва да се наблюдава внимателно. При пациенти, лекувани с тази комбинация, състоянието на сърдечносъдовата система трябва да се прецени предварително, вкл. анамнеза, физикално изследване, ЕКГ, ехокардиография и/или изотопно изследване. Сърдечната функция трябва да се наблюдава и по-нататък (на всеки 3 месеца). Това наблюдение позволява да се идентифицират пациенти, които развиват сърдечна дисфункция. За пациенти, които развиват сърдечна дисфункция е благоприятно по-често мониториране (на всеки 6-8 седмици). Ако при пациентите е налице продължаващо намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера, но то остава асимптоматично, лекарят трябва да направи внимателна оценка на съотношението полза-риск.

Въпреки че периферна невропатия се проявява често, развитието на тежки симптоми обикновено е необичайно. В случай, че настъпят тежки симптоми дозата паклитаксел трябва да се редуцира с 20% при всички последващи курсове. При пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб и при тези с овариален карцином, прилагането на паклитаксел в 3-часова инфузия, в комбинация с цисплатин като първа линия на лечение води до по-висока честота на тежки невротоксични ефекти, отколкото при пациенти на паклитаксел като монотерапия или при терапия с циклофосфамид, последван от цисплатин.

Няма доказателства за повишена токсичност на паклитаксел, когато е прилаган като 3-часова инфузия при пациенти с лека чернодробна дисфункция. Няма данни за пациенти с тежка холестаза. Когато паклитаксел в продължителна инфузия се прилага на пациенти с умерена и тежка чернодробна недостатъчност, потискането на костния мозък е по-често. Продуктът не се препоръчва при пациенти с тежко увредена чернодробна функция. Тъй като паклитаксел съдържа етанол (385 mg/ml), ефектите от ЦНС, както и други ефекти трябва да се вземат под внимание.

Необходими са специални грижи за избягване на вътреартериално попадане на паклитаксел. При изследвания при опитни животни, проучващи локалната поносимост на продукта, са настъпили тежки тъканни реакции след интра-артериално попадане на паклитаксел.

Рядко е докладван псевдомембранозен колит, вкл при пациенти, които не са лекувани едновременно с антибиотици. Тези реакции трябва да бъдат взети в предвид при диференциалната диагноза на тежка и персистираща диария, появила се скоро след лечение с паклитаксел.

Паклитаксел в комбинация с лъчетерапия на белия дроб може да доведе до развитие на интерстициален пневмонит, без значение от техния хронологичен ред. В проучване върху сарком на Капоши при пациенти със СПИН, повечето от пациентите са получавали гранулоцито-стимулиращ фактор. Наблюдаван е само един случай със сърдечна недостатъчност във връзка с паклитаксел при пациенти със сарком на Капоши.

Паклитаксел показва тератогенен, ембриотоксичен и мутагенен ефект при много експерименти. Затова пациенти от двата пола във фертилна възраст и/или техните партньори, трябва да използват контрацепция най-малко 6 месеца след лечението с продукта. При пациенти със сарком на Капоши рядко се среща тежък мукозит. Ако настъпят тежки реакции, дозата на паклитаксел трябва да се редуцира с 25%.

**Внимание!** Този лекарствен продукт не трябва да се използва от деца и бременни, както и от пациенти, страдащи от чернодробни заболявания, епилепсия, алкохолизъм и мозъчни увреждания или заболявания. Може да се забави реакцията при шофиране и работа с машини. Може да промени или засили действието на други лекарствени продукти. Синдаксел съдържа 385 mg/ml абсолютен алкохол. Поради това трябва да се имат предвид и ефекти върху централната нервна система и др.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия



Клирънсът на паклитаксел не се влияе от прием на симетидин като премедикация.

Като първа линия на лечение при овариален карцином се препоръчва паклитаксел да се прилага преди цисплатин. В такива случаи профилът на безопасност на паклитаксел е подобен на този, наблюдаван при монотерапия. Прилагането на паклитаксел след цисплатин причинява по-сериозно потискане на костния мозък и намаляване на клирънса на паклитаксел с около 20%.

Пациенти, лекувани с паклитаксел и цисплатин имат повишен риск от бъбречна недостатъчност, сравнени с цисплатин при пациенти с рак на половите органи. Тъй като елиминирането на доксорубицин и активните му метаболити може да се редуцира, когато паклитаксел и доксорубицин се прилагат скоро един след друг, то началното лечение с паклитаксел при метастазирал карцином на гърдата трябва да започне 24 часа след доксорубицин.

Метаболизмът на паклитаксел се катализира от изоензими CYP2C8 и CYP3A4, които принадлежат към цитохром P450 комплекса. Клинични изследвания са показали, че CYP2C8-медирираният метаболизъм на паклитаксел до ба-хидроксипаклитаксел е главния път за метаболизиране на продукта при хора. На базата на съвременните знания, клинично значими взаимодействия между паклитаксел и други продукти, метаболизирани от CYP2C8 не се очакват.

Едновременно прилагане с кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4 изоензима, не потиска елиминирането на паклитаксел; продуктите могат да се прилагат едновременно без да се изисква приспособяване на дозата. Допълнителните данни за възможността за взаимодействия между паклитаксел и други продукти, субстрати/инхибитори CYP3A4 са ограничени. Затова се препоръчва повишено внимание когато паклитаксел се прилага заедно с продукти, известни като субстрати или инхибитори на CYP3A4.

Изследвания върху пациенти със сарком на Капоши, които са приемали едновременно многобройни лекарства показват, че системният клирънс на паклитаксел е значително по-нисък в присъствието на нелфинавир и ритонавир. Съществува недостатъчна информация за взаимодействията с други протеазни инхибитори. Следователно, паклитаксел трябва да се прилага с внимание при пациенти, получаващи протеазни инхибитори като едновременна терапия.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Доказано е, че паклитаксел има ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци и намалява фертилността при плъхове.

Няма информация за приложението на паклитаксел по време на бременност. Както всички цитотоксични лекарства, паклитаксел може да причини фетални дефекти при бременни жени, по тази причина паклитаксел не се прилага по време на бременност. Жените трябва да бъдат съветвани да избягват бременност по време на лечението с продукта и да информират незабавно лекуващия си лекар, ако забременеят.

Не е известно дали паклитаксел се екскретира в майчиното мляко. Продуктът е противопоказан по време на кърмене. По време на лечението кърменето трябва да се преустанови.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма доказателства за влияние на Синдаксел върху способността за шофиране и работа с машини. Той обаче съдържа алкохол, за което трябва да се предупредят пациентите.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Следващите данни се базират върху 812 пациенти със солидни тумори, лекувани с паклитаксел като монотерапия. Тъй като пациентите със сарком на Капоши са много специфични, на края са представени данни от клинични проучвания върху 107 пациенти.



Честотата и тежестта на нежеланите реакции са подобни при пациентите, приемащи паклитаксел за лечение на овариален рак, рак на гърдата и недребноклетъчен рак на белия дроб. Нежеланите реакции не се влияят от възрастта.

Най-честата клинично-значима нежелана реакция е потискането на костния мозък. Тежка неутропения ( $<0.5 \times 10^9/l$ ) настъпва в 28% от пациентите, но не е свързана с фебрилни епизоди. Само 1% са пациентите с тежка неутропения в продължение на 7 или повече дни. Тромбоцитопения е докладвана при 11% от пациентите. Три процента от пациентите са имали брой на тромбоцитите под  $50 \times 10^9/l$  най-малко един път по време на проучването. Анемия се наблюдава при 64% от пациентите, но тежка форма ( $Hb <80 \text{ g/l}$ ) са имали само 6% от пациентите. Честотата и тежестта на анемията е свързана с основния статус на хемоглобина.

Невротоксичността, главно периферна невропатия, е по-честа и тежка при  $175 \text{ mg/m}^2$  3-часова инфузия (85% невротоксичност; 15% тежка), отколкото при  $135 \text{ mg/m}^2$  24-часова инфузия (25% периферна невропатия; 3% тежка) когато паклитаксел се комбинира с цисплатин. При пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб и при пациенти с карцином на яйчниците и гърдата, лекувани с продукта за 3 часа, последвано от цисплатин, съществува повишена честота на тежката невротоксичност. Периферна невропатия може да настъпи след първия курс и да се влоши с повишаващата се експозиция на паклитаксел. Периферната невропатия е била причината за прекъсване на лечението с паклитаксел в много малко случаи. Симптомите от сензорните органи са се подобрили или отзвучали за няколко месеца след прекъсване на лечението. Предходни невропатии, получени от предишни терапии не са контраиндикация за лечението с паклитаксел.

Артралгия или миалгия е засегнала около 60% от пациентите и е била тежка при 13% от пациентите.

Значима реакция на свръхчувствителност с възможен смъртен изход (дефинирана като хипотония, изискваща лечение, ангиоедем, респираторен дистрес, изискващ бронходилататори или генерализирана уртикария) е настъпила при двама ( $< 1\%$ ) от пациентите. Тридесет и четири процента от пациентите (17% от всички курсове) са получили слаби реакции на свръхчувствителност. Тези слаби реакции, главно горещи вълни и обрив, не са изисквали нито терапевтична намеса нито прекъсване на лечението.

Реакции на мястото на инжектиране по време на венозната инфузия могат да доведат до локализиран отоци, болка, еритема и втвърдяване и при отделни случаи – екстравазацията може да доведе до целулит. Лющене на кожата или пилинг също са докладвани, понякога свързани с екстравазация. Може да се появи и обезцветяване на кожата. Засега не е известно специфично лечение на екстравазацията.

Честотата на нежеланите реакции е съобразно следните категории: много чести ( $> 1/10$ ); чести ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $> 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); много редки ( $< 1/10,000$ ).

#### Инфекции и инфестации

*Много чести* – инфекции на пикочните пътища, на горните дихателни пътища, докладвани случаи с фатален изход;

*Нечести* – септичен шок;

*Редки* – пневмония, перитонит, сепсис;

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

*Много чести* – миелосупресия, неутропения, тромбоцитопения, левкопения, кървене;

*Редки* – фебрилна неутропения;

*Много редки* – остра миелоидна левкемия, миелодиспластичен синдром.

#### Нарушения на имунната система

*Много чести* – свръхчувствителност (вълни и обрив);



*Нечести* – значителни реакции на свръхчувствителност, изискващи лечение, хипотония, ангиоедем, респираторен дистрес, изискващ брнходилатори или генерализирана уртикария, болки в гърба и гърдите, тахикардия, коремна болка;

*Редки* – анафилактични реакции;

*Много редки* – анафилактичен шок.

#### Метаболитни нарушения

*Много редки* – анорексия.

#### Психиатрични нарушения

*Много редки* – обърканост.

#### Нарушения на нервната система

*Много често* – невротоксичност (главно периферна невропатия);

*Редки* – моторна невропатия (с периферна слабост);

*Много редки* – автономна невропатия (паралитичен илеус и ортостатична хипотония), grand mal, гърчове, енцефалопатия, замайване, главоболие, атаксия.

#### Очни нарушения

*Много редки* – нарушения на очния нерв и/или нарушения на зрението (scintillating scotomata), особено при пациенти, които са получавали дози, по-високи от препоръчаните;

#### Нарушения на слуха и лабиринта

*Много редки* – загуба на слуха, тинитус, световъртеж;

#### Сърдечни нарушения

*Често* – брадикардия;

*Нечести* – кардиомиопатия, асимптоматична камерна тахикардия, тахикардия с бигеминия, AV блок и синкоп, миокарден инфаркт;

*Много редки* : предсърдно мъждене, суправентрикуларна тахикардия;

#### Съдови нарушения

*Много често* – хипотония;

*Нечести* – хипертония, тромбоза, тромбоза, тромбоза, тромбоза;

*Много редки* – шок.

#### Дихателни, гръдни и мидеастинални нарушения

*Редки* – задух, интестинална пневмония, белодробна фиброза, белодробен тромбоемболизъм, дихателна недостатъчност;

*Много редки* – кашлица.

#### Стомашино-чревни нарушения

*Много редки* – гадене, повръщане, диария, възпаления на лигавиците;

*Редки* – запек, перфорация, исхемичен колит, панкреатит;

*Много редки* – мезентериална тромбоза, псевдомембранозен колит, езофагит.

#### Жлъчно-чернодробни нарушения

*Много редки* – чернодробна некроза, чернодробна енцефалопатия (и при двете докладван фатален изход);

#### Нарушения на кожата и подкожните тъкани

*Много често* – алоpecia;

*Често* – преходни и леки промени на кожата и ноктите;

*Редки* – пруритус, обрив, еритема;



*Много редки* – синдром на Stevens-Johnson, епидермална некролиза, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза (по време на лечението пациентите трябва да използват протективни слънчезащитни средства върху ръцете и краката).

#### Мускулоскелетни, и нарушения на съединителната тъкан

*Много често* – артралгия, миалгия.

#### Общи нарушения и такива на мястото на приложение

*Често* – реакции на мястото на инжекцията (вкл. локализиран едем, болка, еритема, втвърдяване, при екстравазация може да настъпи целулит, кожна фиброза и кожна некроза);

*Редки* – астения, пирексия, дехидратация, едем, общо неразположение.

#### Изследвания

*Често* – тежка елевация на AST (SGOT), тежка елевация на алкалната фосфатаза;

*Нечесто* – тежка елевация на нивата на билирубина;

*Редки* – повишен креатинин.

Пациенти с рак на гърдата, които са лекувани с паклитаксел след приложение на доксорубицин и циклофосфамид са получили по-често невросензорна токсичност, реакции на свръхчувствителност, артралгия/миалгия, анемия, инфекция, треска, га дене/повръщане и диария, отколкото пациенти, които са получавали само доксорубицин и циклофосфамид. Въпреки това, честотата на тези събития е както при самостоятелно приложение на паклитаксел.

#### Комбинирано лечение

Следващата дискусия се отнася до две големи проучвания за първа линия на химиотерапия при овариален карцином (паклитаксел + цисплатин при над 1050 пациенти); две проучвания фаза III за първа линия на лечение на метастазирал рак на гърдата – едното изследващо комбинацията паклитаксел + доксорубицин при 267 пациенти, а другото, изследващо комбинацията с трастузумаб (паклитаксел + трастузумаб при 188 пациенти) и две проучвания фаза III за лечение на напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб (паклитаксел + цисплатин при повече от 360 пациенти).

Когато паклитаксел се прилага като 3-часова инфузия за първа линия химиотерапия на овариален карцином, по-често и по-тежки артралгия/миалгия и реакции на свръхчувствителност се докладват при пациенти, лекувани с паклитаксел, последван от цисплатин, отколкото при пациенти, лекувани с циклофосфамид, последван от цисплатин. Миелосупресията е по-рядка и по-лека при паклитаксел, приложен като 3-часова инфузия, последван от цисплатин в сравнение с циклофосфамид, последван от цисплатин.

За първа линия химиотерапия на метастатичен рак на гърдата, по-често и с по-голяма тежест са докладвани неутропения, анемия, периферна невропатия, артралгия/миалгия, астения, треска и диария, когато паклитаксел (220 mg/m<sup>2</sup>) са прилагани като 3-часова инфузия 24 часа след доксорубицин (50 mg/m<sup>2</sup>), в сравнение със стандартната FAC терапия (5-флуороурацил 500 mg/m<sup>2</sup>, доксорубицин 50 mg/m<sup>2</sup>, циклофосфамид 500 mg/m<sup>2</sup>). Гадене и повръщане се наблюдават по-рядко и в по-лека степен при лечение с режима паклитаксел (220 mg/m<sup>2</sup>)/доксорубицин (50 mg/m<sup>2</sup>) в сравнение със стандартния FAC режим. Използването на кортикостероиди може да допринесе за по-ниска честота и по-малка тежест на гаденето и повръщането при паклитаксел/доксорубицин.

Когато паклитаксел е прилаган като 3-часова инфузия в комбинация с трастузумаб като първа линия на лечение при пациенти с метастатичен рак на гърдата, по-често са докладвани следните събития (без значение дали са във връзка с паклитаксел или трастузумаб) в сравнение с прилагането на паклитаксел като самостоятелно лекарство: сърдечна недостатъчност (8% c/o 1%), инфекции (46% c/o 27%), тръпки (42% c/o 4%), треска (47% c/o 23%), кашлица (42% c/o 22%), обрив (39% c/o 18%), артралгия (37% c/o 21%), тахикардия (12% c/o 4%), диария (45% c/o 30%), хипертония (11% c/o 3%), епистаксис (18% c/o 4%), акне (11% c/o 3%), херпес симплекс (12% c/o 3%), нараняване (13% c/o 3%), безсъние (25% c/o 13%), ринит (22% c/o 5%), синусит





(21% с/о 7%) и реакции на мястото на инжекцията (7% с/о 1%). Някои от разликите в честотата са в резултат от повишения брой и продължителност на курсовете с комбинацията паклитаксел/трастузумаб в сравнение с паклитаксел, прилаган самостоятелно. Тежките събития са докладвани с подобно съотношение за паклитаксел/трастузумаб и паклитаксел самостоятелно.

Когато доксорубицин се прилага в комбинация с паклитаксел при метастатичен рак на гърдата, промени в контрактилитета на сърдечния мускул (20% редуция на фракцията на изтласкване на лявата камера) са наблюдавани при 15% от пациентите спрямо 10% при стандартния FAC режим. Застойна сърдечна недостатъчност е наблюдавана при < 1% при двата режима. Прилагането на трастузумаб в комбинация с паклитаксел при пациенти, предходно лекувани с антрациклини е довело до повишена честота и тежест на сърдечната дисфункция в сравнение с пациентите, лекувани с паклитаксел самостоятелно (NYHA клас I/II 10% спрямо 0%; NYHA клас III/IV 2% спрямо 1%) и рядко е била свързана със смърт. Във всички случаи, които са редки, пациентите са се повлияли от подходящото лечение.

Радиационен пневмонит е докладван при пациенти на едновременно прилагана лъчетерапия.

#### *Свързан със СПИН сарком на Капоши*

С изключение на хематологичните и чернодробни нежелани ефекти, честотата и тежестта на нежеланите реакции е подобна при пациенти със сарком на Капоши и пациенти, лекувани с паклитаксел като монотерапия за други солидни тумори според клинично проучване върху 107 пациенти.

#### *Нарушение на кръвта и лимфната система*

Супресията на костния мозък е главната дозо-лимитираща токсичност. Неутропенията е най-важната хематологична токсичност. По време на първия курс на лечение тежка неутропения (<500 клетки/mm<sup>3</sup>) настъпва в 20% от пациентите. По време на целия период тежка неутропения е наблюдавана при 39% от пациентите. Неутропенията се е проявила в продължение на повече от 7 дни при 41% и 30-35 дни - при 8% от пациентите. Тя отзвучава за 35 дни при всички пациенти, които са проследени. Честотата на IV степен неутропения, продължаваща 7 дни е била 22%.

Неутропенична треска, свързана с паклитаксел е докладвана при 14% от пациентите и при 1,3% от циклите. Имало е три септични епизода (2,8%) по време на прилагането на паклитаксел, свързани с него, които са били фатални.

Тромбоцитопения е наблюдавана при 50% от пациентите и е била тежка (< 50,000 клетки/mm<sup>3</sup>) в 9%. Само при 14% тромбоцитите са спаднали < 75,000 клетки/mm<sup>3</sup>, най-малко веднъж по време на лечението. Епизоди на кръвене, свързани с паклитаксел са докладвани при < 3% от пациентите, но хеморагиите са били локализирани.

Анемия (Hb < 11 g/dL) е наблюдавана при 61% от пациентите и е била тежка (Hb < 8 g/dL) при 10%. Преливане на кръвна маса се е наложило при 21% от пациентите.

#### *Жлъчно-чернодробни нарушения*

Сред пациентите (> 50% на протеазни инхибитори) с нормална базална чернодробна функция, 28%, 43% и 44% са били с елевация на билирубина, алкалната фосфатаза и AST (SGOT). За всеки от тези параметри повишението е било сериозно при 1% от случаите.

## **4.9. Предозиране**

Не е известен антидот на паклитаксел. Възможни усложнения при предозиране са: костномозъчна супресия, периферна невротоксичност и стоматит.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**



### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластичен лекарствен продукт, растителни алкалоиди и други природни продукти, таксани, АТС код: L01CD01

Паклитаксел е химиотерапевтичен лекарствен продукт, който стимулира сближаването на микротубулите на тубулните димери и ги стабилизира, като предотвратява деполимеризацията. Това инхибира нормалната динамична реорганизация на микротубулната мрежа, която е есенциална за жизнените функции на клетката по време на интерфазата и митозата. Паклитаксел индуцира формирането на абнормни "струпвания" или "снопове" от микротубули по време на клетъчния цикъл и на абнормни звездовидни образувания от микротубули по време на митозата.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение на паклитаксел, плазмената му концентрация намалява, следвайки една бифазна крива.

Фармакокинетичните показатели на паклитаксел са определени след 3- и 24-часова инфузия на дози 135 mg/m<sup>2</sup> и 175 mg/m<sup>2</sup>. Средното време на полуживот в плазмата е 3-52,7 часа; средните стойности на общия клирънс според некомпартменталния модел са между 11,6-24 l/h и m<sup>2</sup>; тоталният телесен клирънс намалява с увеличаване на плазмената концентрация на паклитаксел. Средният обем на разпределение в стабилно състояние (study state) е между 198 и 688 l/m<sup>2</sup> и показва голямо екстравазално разпределение и проникване в тъканите. Фармакокинетичните показатели на паклитаксел не са праволинейни при 3-часова инфузия с увеличаващи се дози. При увеличение на дозата с 30%, от 135 mg/m<sup>2</sup> до 175 mg/m<sup>2</sup>, стойностите на максималната плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) и площта под кривата на плазмената концентрация (AUC<sub>0-∞</sub>) се повишава съответно със 75% и 81%.

При системно прилагане на паклитаксел индивидуалните различия са минимални.

Не се съобщава за кумулация на паклитаксел след многократното му приложение. Според експерименти in vitro свързването с плазмените протеини е 89-98%. То не се повлиява от симетидин, ранитидин, дексаметазон или дифенхидрамин.

Разпределението на паклитаксел в организма на човека не е напълно изяснено. Средните стойности на клирънса с урината на непроменено лекарство варира между 1,3-12,6% от приложената доза, което показва значителен екстраренален клирънс. Главният механизъм за елиминирането на паклитаксел е чернодробния метаболизъм и излъчването с жлъчката. Паклитаксел се метаболизира главно от ензими на P450-цитохромите. Основните метаболити се хидроксилират. Получаването на 6-α-хидрокси паклитаксел, 3'-p-хидрокси паклитаксел и 6-α, 3'-p-дихидрокси паклитаксел се катализира от CYP2C8, 3A4, или и от двата ензима 2C8 и 3A4. Не е установено влияние на чернодробната и бъбречната недостатъчност върху разпределението на паклитаксел след прилагане на 3-часова инфузия. Фармакокинетичните параметри при пациенти на хемодиализа след 3-часова инфузия *Синдаксел* 135 mg/m<sup>2</sup> са еднакви с тези, които не са на хемодиализа.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Липсват данни.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Помощни вещества	Sindaxel® 30 mg/5 ml	Sindaxel® 100 mg/ 16,67 ml	Sindaxel® 260 mg/ 43,33 ml	Sindaxel® 300 mg/ 50 ml
Anhydrous citric acid	10 mg	33,3 mg	86,7 mg	100,0 mg
Polyoxyl 35				



castor oil (Cremophor® EL)	2635 mg	8785,1 mg	22834,9 mg	26350.0 mg
Absolute alcohol	4600 mg (съответстващи на 5 ml)	15336,4 mg (съответстващи на 16,67 ml)	39863,6 mg (съответстващи на 43,33 ml)	46000.0 mg (съответстващи на 50 ml)

## 6.2. Физико-химични несъвместимости

Не трябва да се използват инфузионни системи, съдържащи PVC съставки, тъй като при контакт с polyoxy-1-35-castor oil (Cremophor® EL) в лекарствения продукт от тях може да се отдели ДХЕФ [ди-(2-етилхексил)фталат]. Разтворът трябва да се съхранява в стъклени флакони или в платмасови сакове за инфузии (полипропиленови, полиолефинови) и да се прилага с полиетиленови инфузионни системи.

## 6.3. Срок на годност

3 (три) години от датата на производство.

## 6.4. Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт да не се използва след датата на изтичане срока на годност, означена върху опаковката!

Не се изискват специални условия на съхранение в оригинална опаковка!

Разтворите, приготвени за инфузия са стабилни най-малко 27 часа при 25<sup>0</sup> С, изложени на светлина.

След първоначалното му отваряне продукта е стабилен 28 дена при 25<sup>0</sup> С

**Да се съхранява на място, недостъпно за деца!**

## 6.5. Данни за опаковката

*Синдаксел® - 30 mg/5 ml*

Картонена кутия с един флакон, съдържащ 5 ml концентрат за инфузионен разтвор.

*Синдаксел® - 100 mg/16,67 ml*

Картонена кутия с един флакон, съдържащ 16,67 ml концентрат за инфузионен разтвор.

*Синдаксел® - 260 mg/43,33 ml*

Картонена кутия с един флакон, съдържащ 43,33 ml концентрат за инфузионен разтвор.

*Синдаксел® - 300 mg/50 ml*

Картонена кутия с един флакон, съдържащ 50 ml концентрат за инфузионен разтвор.

## 6.6. Препоръки при употреба

Подобно на останалите антинеопластични лекарства, приготвянето на разтвора за инфузия се извършва от обучено лице с опит в боравенето с цитотоксични лекарствени продукти.

Приготвянето на разтвора се извършва само на строго определени места (за предпочитане са специални помещения с контролирана атмосфера) от лице с подходящо предпазно облекло (ръкавици, манта, маска, защитни очила). В случай на контакт на кожата с разтвора, засегнатото място се измива обилно с вода и сапун, а лигавиците - само с вода.

Всички инструменти, празните флакони и облеклото, използвани за приготвяне на разтвора се поставят в двойни полиетиленови пликове, които се херметизират и изгарят при температура 1100°C.

При случайно разливане, засегнатата площ внимателно се ограничава и се покрива с абсорбиращи материали (абсорбираща тъкан, абсорбиращи гранули). Може да се третира с 5% натриев хлорид. Използваните материали се събират в двойни полиетиленови пликове, херметизират се и се надписват, подобно на токсични отпадъци. Те се разпадат при изгаряне на 1100°C поне за една секунда. Най-накрая площта обилно се измива с вода.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

"Актавис" ЕАД,  
ул. "Атанас Дуков" № 29  
гр. София, България  
Тел. 02 9321 762; 02 9321 771

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ**

№ 20040017

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Рег. № 20040017/23.01.2004

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Октомври, 2011 г.

