

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Паклитаксел Булгермед 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Paclitaxel Bulgermed 6 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Един флакон от 5 ml съдържа 30 mg паклитаксел.
Един флакон от 16,7 ml съдържа 100 mg паклитаксел.
Един флакон от 50 ml съдържа 300 mg паклитаксел.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.
Бистър, безцветен до светложълтеникав вискозен разтвор.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180275
Разрешение №	64026 29-11-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Карцином на яйчниците:

Паклитаксел е показан за първа линия на лечение на карцином на яйчниците в комбинация с цисплатин при пациенти със заболяване в напреднал стадий или остатъчен тумор (> 1 cm) след лапаротомия.

Паклитаксел е показан за втора линия на лечение на метастатичен карцином на яйчниците след неуспешна стандартна терапия със съединения, които съдържат платина.

Карцином на гърдата:

Паклитаксел е показан като адювантно лечение на карцином на гърдата със засягане на лимфните възли след лечение с антрациклин/циклофосфамид (АЦ). Адювантното лечение с паклитаксел трябва да се обмисли като алтернативен вариант на продължително лечение с АЦ.

Паклитаксел е показан като първа линия на терапия на локално авансирал или метастатичен карцином на гърдата в комбинация с антрациклин при пациенти, при които лечението с антрациклин е показано, или в комбинация с трастузумаб при пациенти, които експресират прекомерно HER2 чрез имунохистохимични методи на ниво 3+, и ако лечението с антрациклин не е показано (вижте точка 4.4 и 5.1).

Паклитаксел е показан като единствено средство за лечение на метастатичен карцином на гърдата при пациенти след неуспешна стандартна терапия с антрациклин или при които терапията с антрациклин не е показана.

Недребно клетъчен белодробен карцином в напреднал стадий:

Паклитаксел в комбинация с цисплатин е показан за лечение на недребно клетъчен белодробен карцином (НДКБК) при пациенти, които не са кандидати за евентуална операция за лечение и/или рентгенотерапия.



Свързан със СПИН сарком на Капоши:

Паклитаксел е показан за лечение на пациенти с авансирал свързан със СПИН сарком на Капоши (СК), което лечение се е провалило преди терапията с липозомен антрациклин.

Данните за ограничена ефикасност подкрепят това показание; обобщението на свързаните изпитвания е посочено в точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Първа линия на химиотерапия при карцином на яйчниците:

Макар да са проучвани различни режими на дозиране, се препоръчва комбиниран режим с паклитаксел и цисплатин. В зависимост от продължителността на инфузията се препоръчват две дози паклитаксел: паклитаксел 175 mg/m^2 , прилаган интравенозно в продължение на 3 часа, последван от цисплатин при доза 75 mg/m^2 на всеки 3 седмици, или паклитаксел 135 mg/m^2 , приложен като 24-часова инфузия, последван от цисплатин при доза 75 mg/m^2 с интервал от 3 седмици между циклите на лечение (вижте точка 5.1).

Втора линия на химиотерапия при карцином на яйчниците:

Препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m^2 , прилагана в продължение на 3 часа с интервал от 3 седмици между циклите на лечение.

Адювантна химиотерапия при карцином на гърдата:

Препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m^2 , прилагана в продължение на 3 часа с интервал от 3 седмици между 4-те цикъла на лечение след лечение с АЦ.

Първа линия на химиотерапия при карцином на гърдата:

Когато се използва паклитаксел в комбинация с доксорубицин (50 mg/m^2), паклитаксел трябва да се приложи 24 часа след доксорубицин. Препоръчителната доза паклитаксел е 220 mg/m^2 , прилагана интравенозно в продължение на 3 часа с интервал от 3 седмици между циклите на лечение (вижте точка 4.5 и 5.1).

В комбинация с трастузумаб препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m^2 , прилагана интравенозно в продължение на 3 часа с интервал от 3 седмици между циклите на лечение (вижте точка 5.1). Когато се комбинира с трастузумаб, инфузията с паклитаксел може да започне в деня след първата доза трастузумаб или веднага след проследяващата доза трастузумаб, ако предходната доза трастузумаб се понася добре (вижте кратка характеристика на продукта за херцептин за по-подробна информация относно дозировката на трастузумаб).

Втора линия на химиотерапия при карцином на гърдата: Препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m^2 , прилагана в продължение на 3 часа с интервал от 3 седмици между циклите на лечение.

Лечение на НДКБК в напреднал стадий: Препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m^2 , прилагана в продължение на 3 часа, последвана от цисплатин при доза 80 mg/m^2 с интервал от 3 седмици между циклите на лечение.

Лечение на свързан със СПИН СК: Препоръчителната доза паклитаксел е 100 mg/m^2 , прилагана като 3-часова интравенозна инфузия на всеки две седмици.

Следващите дози паклитаксел се прилагат според индивидуалната поносимост на пациента.

Прилагането на паклитаксел не трябва да се повтаря, докато броят на неутрофилите не достигне $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ при пациенти със СК), а броят на тромбоцитите не достигне $\geq 75\,000/\text{mm}^3$ при пациенти със СК). Ако пациентите развият тежка неутропения (неутрофиите $< 500/\text{mm}^3$ в продължение на седмица или повече) или тежка периферна невропатия (последващите цикли на лечение трябва да бъде намалена с 20% (25% за пациенти със СК) (вижте точка 4.4).



Пациенти с чернодробно увреждане:

Наличните данни не са достатъчни в подкрепа на промени на дозировката при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вижте точка 4.4 и 5.2). Пациентите с тежко чернодробно увреждане не трябва да се лекуват с паклитаксел.

Педиатрична популация

Паклитаксел не трябва да се прилага при деца на възраст под 18 години поради съображения за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

Паклитаксел трябва да се прилага под контрола на квалифициран онколог в дози, определени при прилагането на цитотоксични продукти (вижте точка 6.6).

Всички пациенти трябва да преминат през премедикация с кортикостероиди, антихистамини и H₂ антагонисти преди терапията с паклитаксел, напр.

Лекарствен продукт	Доза	Прилагане преди паклитаксел
Дексаметазон	перорален прием по 20 mg* или i.v.	При перорален прием: приблизително на 12 и 6 часа или за i.v. приложение: 30 до 60 минути
Дифенхидрамин**	50 mg i.v.	30 до 60 минути
Циметидин или ранитидин	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 до 60 минути

* 8 – 20 mg при пациенти със СК

** или еквивалент на антихистамина (напр. хлорфенамин)

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

Паклитаксел трябва да се прилага чрез проходен филтър с микропореста мембрана $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (вижте точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Паклитаксел е противопоказан за пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 и по-конкретно макроголглицерол рицинолеат-35 (вижте точка 4.4).

Паклитаксел е противопоказан за пациенти с изходно ниво на неутрофилите $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ при пациентите със СК).

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

Паклитаксел е противопоказан за пациенти със СК с едновременни, сериозни, неконтролирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Паклитаксел трябва да се прилага под контрола на лекар с опит в използването на химиотерапевтични средства за лечение на рак. Тъй като може да се проявят тежки реакции на свръхчувствителност, трябва да е налично подходящо оборудване за спешно лечение.

Като се има предвид възможността за екстравазации, мястото на инфузия трябва да се наблюдава внимателно за възможна инфилтрация по време на прилагането на лекарството.



Пациентите трябва да преминат през премедикация с кортикостероиди, антихистамини и H₂ антагонисти (вижте точка 4.2).

Паклитаксел трябва да се прилага преди цисплатин, когато се използват в комбинация (вижте точка 4.5).

Тежки реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с диспнея и хипотония, които изискват лечение, ангиоедем и генерализирана уртикария се проявяват при < 1% от пациентите, лекувани с паклитаксел след съответната премедикация. Тези реакции вероятно са хистамин-медиирани. При първи признак на тежки реакции на свръхчувствителност инфузията с паклитаксел трябва да се прекрати незабавно, трябва да започне симптоматично лечение, като на пациента не трябва вече да се прилага лекарствения продукт.

Миелосупресия (главно неутропения) е доза-лимитираща токсичност. Броят на кръвните телца трябва да се наблюдава често. Пациентите не трябва да бъдат лекувани, докато броят на неутрофилите не достигне $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ при пациенти със СК), а броят на тромбоцитите не достигне $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ при пациенти със СК). В клинично изпитване на СК по-голямата част от пациентите са подложени на лечение с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF).

Пациентите с чернодробно увреждане са с повишен риск от токсичността на паклитаксел и по-конкретно миелосупресия със степен 3 – 4. Няма доказателства, че токсичността на паклитаксел се повишава, когато се прилага 3-часова инфузия на пациенти с леко нарушена чернодробна функция. Когато се прилага паклитаксел под формата на по-дълга инфузия, може да се наблюдава повишено ниво на миелосупресия при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за развиване на миелосупресия (вижте точка 4.2). Наличните данни не са достатъчни, за да бъдат препоръчани корекции на дозите при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вижте точка 5.2). Не са налични данни за пациенти с тежка холестаза на изходно ниво. Пациентите с тежко чернодробно увреждане не трябва да се лекуват с паклитаксел.

Тежките увреждания на сърдечната проводимост се докладват рядко след монотерапия с паклитаксел. Ако пациентите развият значителни увреждания на сърдечната проводимост по време на лечението с паклитаксел, трябва да бъде започнато подходящо лечение, а сърдечната функция да се наблюдава за продължителен период от време по време на последващо лечение с паклитаксел. Наблюдават се хипотония, хипертония и брадикардия при прилагане на паклитаксел; като цяло пациентите са асимптомни и по принцип не се налага лечение. Препоръчва се често наблюдение на жизнените показатели особено по време на първия час след инфузия с паклитаксел. Тежки сърдечносъдови събития са наблюдавани по-често при пациенти с НДКБК, отколкото при пациенти с карцином на гърдата или яйчниците. Наблюдаван е единичен случай на сърдечна недостатъчност, свързан с приема на паклитаксел, при клинично изпитване на свързан със СПИН СК.

Когато се използва паклитаксел в комбинация с доксорубицин или трастузумаб за начално лечение на метастатичен карцином на гърдата, трябва да се обърне специално внимание на наблюдението на сърдечната функция. На пациентите, за които се предвижда лечение с паклитаксел в която и да е комбинация, трябва да бъде оценена сърдечната функция на изходно ниво, включително анамнеза, физикален преглед, ЕКГ, ехокардиография и/или радионуклидна ангиография. Сърдечната функция трябва да се наблюдава по време на целия период на лечение (напр. на всеки 3 месеца). Наблюдението може да помогне за определянето на пациентите, които развиват сърдечна дисфункция, а лекуващият лекар трябва да оцени внимателно кумулативната антрациклинова доза (mg/m^2), когато взема решения относно честотата на изследване на функцията на лявата камера. Ако изследването покаже влошаване на сърдечната функция, макар и асимптоматично, лекуващият лекар трябва да прецени внимателно клиничните ползи от по-нататъшно лечение спрямо потенциално сърдечно увреждане, включително потенциално необратима сърдечна травма. Ако се приложи по-нататъшно лечение, трябва да се наблюдава по-често сърдечната функция (напр. на всеки 1 – 2 цикъла на лечение). Информация вижте кратката характеристика на продукта за херцептин или доксорубицин.

Въпреки че *периферната невропатия* може да се появява често, развиването на тежки симптоми е рядко. При тежки случаи се препоръчва намаляване на дозата с 20% (25% за пациенти със СК) за следващи последващи цикли на лечение с паклитаксел. Тежка невротоксичност възниква по-често при пациенти



с НДКБК и карцином на яйчниците, които са били подложени на първа линия на химиотерапия с паклитаксел, прилаган като 3-часова инфузия в комбинация с цисплатин, в сравнение с пациенти, които приемат само паклитаксел или циклофосфамид, последван от цисплатин.

Трябва да се обърне особено внимание за избягване на интраартериалното приложение на паклитаксел, тъй като са наблюдавани тежки тъканни реакции след интраартериалното приложение по време на местни изпитвания на поносимостта при животни.

Паклитаксел в комбинация с лъчетерапия на белия дроб и независимо от хронологичния ред може да допринесе за развиването на *интерстициален пневмонит*.

Тъй като Паклитаксел Булгермед 6 mg/ml съдържа етанол (395 mg/ml), трябва да се вземе предвид възможно въздействие върху ЦНС, както и други въздействия.

Псевдомембранозен колит се докладва рядко. Псевдомембранозният колит се наблюдава дори при пациенти, които не са били подложени на едновременно антибиотично лечение. Тази реакция трябва да се взема под внимание при диференциалната диагноза на случаите на тежка или персистираща диария, наблюдавани по време на или веднага след лечение с паклитаксел.

При пациентите със СК *тежкият мукозит* е рядкост. Ако се проявят тежки реакции, дозата паклитаксел трябва да се намали с 25%.

Този лекарствен продукт съдържа макроголглицерол рицинолеат-35, който може да причини тежки алергични реакции.

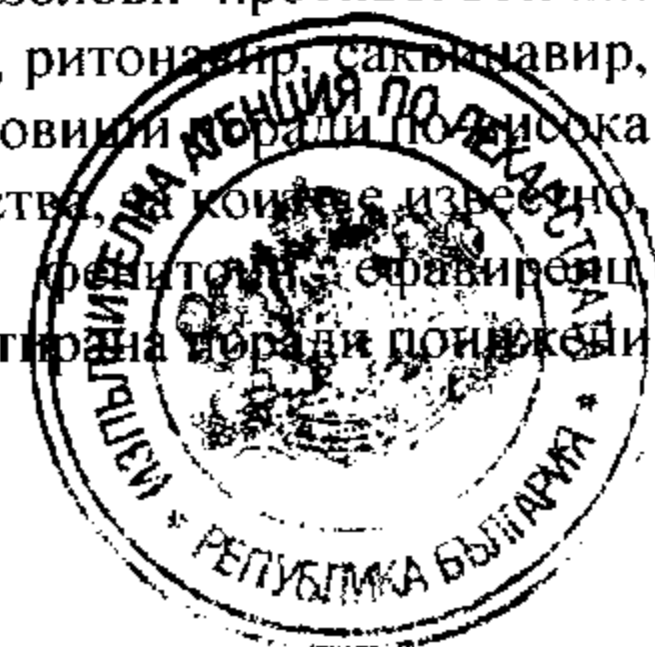
Паклитаксел Булгермед 6 mg/ml съдържа алкохол (приблизително 50% етанол) – един милилитър Паклитаксел Булгермед 6 mg/ml съдържа 0,395 g алкохол. Една доза Паклитаксел Булгермед 6 mg/ml от 300 mg/50 ml съдържа 20 g алкохол. Това е равно на 450 ml бира или 175 ml вино. Това може да е вредно за пациентите, които страдат от чернодробно заболяване, алкохолизъм, епилепсия, пациенти с мозъчно заболяване, бременни или кърмещи жени и деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Препоръчва се паклитаксел да се прилага преди цисплатин при първа линия на лечение на карцином на яйчниците с паклитаксел. Ако паклитаксел се прилага преди цисплатин, профилът на безопасност на паклитаксел е в съответствие с този, докладван при употреба на едно средство. Когато паклитаксел се прилага след цисплатин, пациентите демонстрират по-дълбока миелосупресия и приблизително 20%-но понижение на клирънса на паклитаксел. Пациентите, които са лекувани с паклитаксел и цисплатин, може да са с повишен риск от бъбречно увреждане, както се вижда при лечение на гинекологичен карцином само с цисплатин.

Елиминирането на доксорубицин и неговите активни метаболити може да намалее, когато паклитаксел и доксорубицин се приложат в непосредствена последователност. Когато се прилага като първа линия на химиотерапия на метастатичен карцином на гърдата, паклитаксел трябва да се приложи 24 часа след доксорубицин (вижте точка 5.2).

Метаболизмът на паклитаксел се катализира отчасти чрез цитохром Р450 изоензими СYP2C8 и СYP3A4. Следователно, в отсъствието на проучване за ФК взаимодействия от типа „лекарство – лекарство“, трябва да се внимава при съпътстваща употреба на паклитаксел с лекарства, известни като инхибитори на СYP2C8 или СYP3A4 (напр. кетоназол и други имидазолови противогъбични продукти, 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, които е известно, че индуцират СYP2C8 или СYP3A4 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, ефаверон, невирапин), не се препоръчва, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана поради понижени експозиции на паклитаксел.



Клирънсът на паклитаксел не се влияе от премедикация с циметидин.

Изпитвания върху пациенти със СК, които са приемали едновременно множество лекарства, предполагат, че системният клирънс на паклитаксел е значително по-нисък при наличието на нелфинавир и ритонавир, но не и при индинавир. Наличната информация за взаимодействията с други инхибитори на протеазата не е достатъчна. Следователно паклитаксел трябва да се прилага внимателно при пациенти, получаващи инхибитори на протеазата като съпътстваща терапия.

Въздействието на други лекарствени продукти може да се промени поради алкохола, който се съдържа в този лекарствен продукт.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно информация за употребата на паклитаксел от бременни жени. Доказано е, че паклитаксел има ембриотоксичен и фетотоксичен ефект върху зайците и намалява фертилитета на плъховете. Както при други цитотоксични лекарства, паклитаксел може да причини фетално увреждане, когато се използва от бременни жени. Следователно паклитаксел не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е крайно необходимо. Жените с детероден потенциал, които приемат паклитаксел, трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяването и да информират незабавно лекуващия лекар, ако това се случи. Пациентките и пациентите в репродуктивна възраст и/или техните партньори трябва да използват контрацептиви в продължение на поне 6 месеца след лечение с паклитаксел.

Кърмене

Паклитаксел е противопоказан по време на кърмене (вижте точка 4.3). Не е известно дали паклитаксел се екскретира в човешката кърма. Кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с паклитаксел.

Фертилитет

Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет относно криоконсервацията на сперма преди лечението с паклитаксел поради възможността от стерилност.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е доказано, че паклитаксел влияе на способността за шофиране и работа с машини. Но трябва да се отбележи, че паклитаксел съдържа алкохол (вижте точка 4.3 и 6.1).

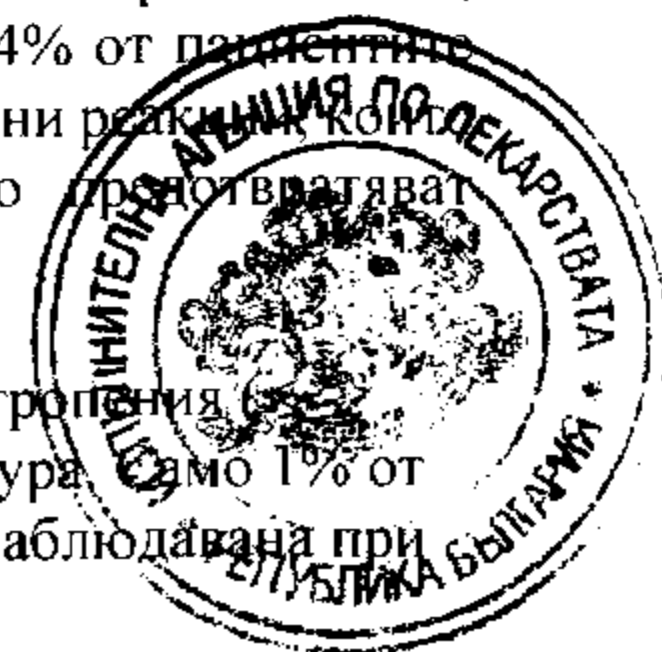
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Освен ако не е отбелязано друго, следното описание се отнася за базата данни със събрана информация от 812 пациенти със солидни тумори, лекувани с терапия с едно лекарство – паклитаксел, при клинични изпитвания. Тъй като популацията със СК е много специфична, в края на тази точка има специална глава, базирана на клинично изпитване със 107 пациенти.

Освен ако не е отбелязано друго, честотата и тежестта на докладваните неблагоприятни събития са сходни като цяло при пациентите, които приемат паклитаксел за лечение на карцином на яйчниците, гърдата или НДКБК. Никоя от наблюдаваните видове токсичност очевидно не се влияе от възрастта.

Значителни реакции на свръхчувствителност с възможен фатален изход (определени като хипотония, която изисква лечение, ангиоедем, респираторен дистрес, който изисква бронходилататорно лечение, или генерализирана уртикария) се наблюдават при двама (< 1 %) пациенти. При 34% от пациентите (17% от всички цикли на лечение) възникват незначителни реакции. Тези незначителни реакции са главно зачервяване и обрив, не изискват терапевтична интервенция, нито продължението на терапията с паклитаксел.

Най-честата сериозна нежелана реакция е *миелосупресия*. Наблюдавана е тежка неутропения ($500/\text{mm}^3$) при 28% от пациентите, но тя няма връзка с епизодите на висока температура. Само 1% от пациентите са с тежка неутропения в продължение на ≥ 7 дни. Тромбоцитопения е наблюдавана при



11% от пациентите. 3% от пациентите са с брой на тромбоцитите (надир) $< 50\,000/\text{mm}^3$ поне веднъж по време на изпитването. Наблюдавана е анемия при 64% от пациентите, но е тежка ($\text{Hb} < 5\text{ mmol/L}$) само при 6% от пациентите. Честотата и тежестта на анемията са свързани със стойностите на хемоглобина на изходно ниво.

Докладвана е *дисеминирана интравасална коагулация (ДИК)*, често свързвана със сепсис или поражения в повече от един орган.

Невротоксичността, основно *периферна невропатия*, изглежда по-честа и по-тежка при 3-часова инфузия на 175 mg/m^2 (85% невротоксичност, 15% тежест), отколкото 24-часова инфузия на 135 mg/m^2 (25% периферна невропатия, 3% тежест), когато паклитаксел се комбинира с цисплатин. Очевидно има повишена честота на тежката невротоксичност при пациентите с НДКБК и карцином на яйчниците, които са подложени на 3-часова инфузия с паклитаксел, последван от цисплатин. Периферната невропатия може да се прояви по време на първия цикъл на лечението и да се влоши с увеличаващата експозиция на паклитаксел. В много малко случаи периферната невропатия води до прекратяване на приема на паклитаксел. Сетивните симптоми се подобряват или се понижават в рамките на няколко месеца след прекратяването на приема на паклитаксел. Съществуващата отпреди невропатия в резултат от предишно лечение не е противопоказана за лечение с паклитаксел.

Артралгия или миалгия се наблюдава при 60% от пациентите и е тежка при 13% от тях.

Реакциите на мястото на инжектиране при интравенозно приложение могат да доведат до локализиран оток, болка, еритема и индурация. При отделни случаи екстравазациите могат да доведат до целулит. Съобщава се белене и/или излющване на кожата, което понякога се свързва с екстравазация. Също така може да се появи обезцветяване на кожата. Рядко се съобщава за поява на кожни реакции на местата от предишни екстравазации след прилагане на паклитаксел на различно място (така нареченият „рецидив“). Към момента не е известно конкретно лечение на екстравазация.

В някои случаи реакция на мястото на инжектиране възниква по време на продължителна инфузия или се забавя със 7 до 10 дни.

Таблицата по-долу показва нежеланите лекарствени реакции, свързани с лечение само с паклитаксел (прилаган като 3-часова инфузия при метастатично заболяване, 812 пациенти, лекувани по време на клинични изпитвания) и нежелани лекарствени реакции, съобщавани при постмаркетингово наблюдение* на паклитаксел.

Възникването на нежелани лекарствени реакции е посочено по-долу и е определено според следните критерии:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$)

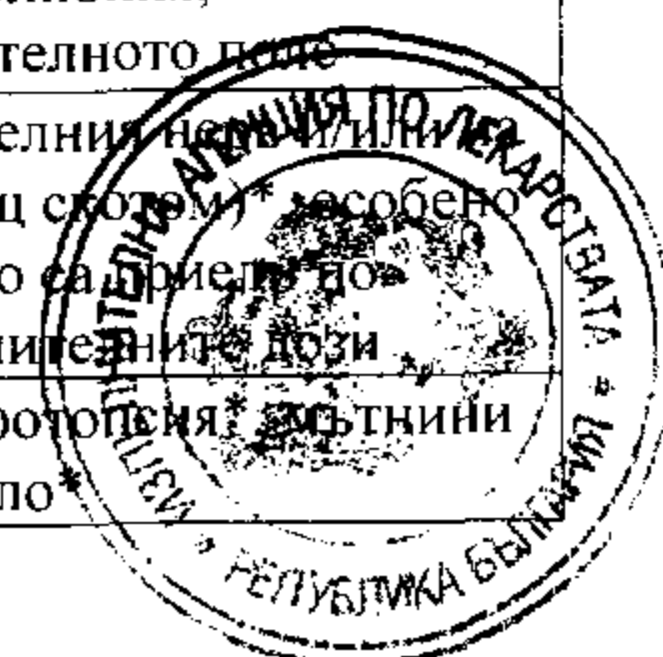
Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (не могат да бъдат оценени от наличните данни)

При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред според тяхната тежест.



Системо-органен клас	Възникване	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести:	Инфекции (основно инфекции на пикочните пътища и инфекции на горните дихателни пътища) с докладвани 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 интравазална коагулация
Нарушения на имунната система	Много чести	Леки реакции на свръхчувствителност (основно зачервяване и обрив)
	С неизвестна честота:	Тежки реакции на свръхчувствителност, за които се изисква лечение (напр. хипотония, ангионевротичен оток, респираторен дистрес, генерализирана уртикария, втрисания, болка в гърба, болка в гърдите, тахикардия, коремна болка, болка в крайниците, диафореза и хипертония)
	Редки:	Анафилактични реакции*
	Много редки:	Анафилактичен шок*
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки:	Анорексия
	С неизвестна честота:	Синдром на туморен лизис*
Психични нарушения	Много редки:	Състояние на обърканост*
Нарушения на нервната система	Много чести:	Невротоксичност (основно периферна невропатия)
	Чести:	Депресия, тежка невропатия (основно периферна), нервност, безсъние, нарушено мислене, хипокинезия, нарушена походка, хипоестезия, промяна на вкуса.
	Редки:	Моторна невропатия (предизвикваща лека дистална слабост)*
	Много редки:	Големи припадъци*, автономна невропатия (предизвикваща паралитичен илеус и ортостатична хипотония), енцефалопатия*, конвулсии*, замаяност*, атаксия*, главоболие*
Заболявания на очите	Нечести:	Сухота в очите, амблиопия, ограничение на зрителното поле
	Много редки:	Нарушения на зрителния нерв (особено зрението (блещукащ скотом)*, особено при пациенти, които са приемали големи от препоръчителните дози
	С неизвестна честота:	Макуларен оток*, фотопения*, съкращения в стъкловидното тяло*



Заболявания на ухото и лабиринта	Много редки:	Загуба на слуха*, ототоксичност*, тинитус*, световъртеж
Сърдечни нарушения	Чести:	Брадикардия
	Нечести:	Инфаркт на миокарда, атриовентрикуларен блок и синкоп, кардиомиопатия, асимптоматична камерна тахикардия, тахикардия с екстрасистоли
	Редки:	Застойна сърдечна недостатъчност
	Много редки:	Атриална фибрилация, суправентрикуларна тахикардия
Съдови нарушения	Много чести:	Хипотония
	Чести:	Тромбоза, хипертония, тромбофлебит
	Много редки:	Шок*
	С неизвестна честота:	Флебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки:	Дихателна недостатъчност*, белодробен емболизъм*, белодробна фиброза*, интерстициален пневмонит*, диспнея*, плеврален излив*
	Много редки:	Кашлица*
Стомашно-чревни нарушения	Много чести:	Диария, повръщане, гадене, мукозит
	Редки:	Чревна непроходимост, чревна перфорация*, исхемичен колит*, панкреатит*
	Много редки:	Мезентериална тромбоза*, псевдомембранозен колит*, неутропеничен колит*, асцити*, езофагит*, констипация
Хепатобилиарни нарушения	Много редки:	Чернодробна некроза*, чернодробна енцефалопатия* (и двете с докладвани случаи с фатален изход)
Заболявания на кожата и подкожната тъкан	Много чести:	Алоpecia
	Чести:	Преходни и леки промени на ноктите и кожата
	Редки:	Пруритус*, обрив*, еритема*
	Много редки:	Синдром на Стивънс-Джонсън*, епидермална некролиза*, еритема мултиформе*, ексфолиативен дерматит*, уртикария*, онихолиза (пациентите, подложени на терапия, трябва да използват слънцезащитни средства за ръцете и краката)
С неизвестна честота:	С неизвестна честота:	Склеродерма
	Нарушения на мускулно-скелетната и съединителна тъкан	Много чести:
С неизвестна честота:		Системен лупус еритематозус*
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	Чести:	Реакции на мястото на инжектиране (включително локализиран оток, болка, еритема, индурация, понякога екстравазацията може да доведе до целулит, кожна фиброза и некроза)
	Редки:	Пирексия*, дехидратация*, оток*, неразположеност*



Изследвания	Много чести:	Силно увеличение на AST (SGOT), силно увеличение на алкалната фосфатаза
	Чести:	Силно увеличение на билирубин
	Редки:	Повишено ниво на креатинин в кръвта*

*Както е съобщавано при постмаркетинговото наблюдение

При пациенти с карцином на гърдата, които приемат паклитаксел като адювантно лечение след АЦ, се наблюдава по-често невросензорна токсичност, реакции на свръхчувствителност, артралгия/миалгия, анемия, инфекция, висока температура, гадене/повръщане и диария в сравнение с пациенти, които приемат само АЦ. Честотата на тези нежелани реакции е в съответствие с използването само на паклитаксел, както е докладвано по-горе.

Комбинирано лечение

Следното описание се отнася за

- Две големи изпитвания за първа линия на химиотерапия при карцином на яйчниците (паклитаксел плюс цисплатин: повече от 1050 пациенти);
- Две фаза III изпитвания за първа линия на лечение при метастатичен карцином на гърдата, едното от които изследва комбинацията с доксорубин (паклитаксел плюс доксорубин: 267 пациенти), и другото, което изследва комбинацията с трастузумаб (планиран анализ на подгрупата на паклитаксел + трастузумаб: 188 пациенти); и
- Две фаза III изпитвания при лечение на НДКБК в напреднал стадий (паклитаксел плюс цисплатин: повече от 360 пациенти) (вижте точка 5.1).

Когато паклитаксел се прилага като 3-часова инфузия като първа линия на химиотерапия при карцином на яйчниците, се съобщава за по-чести и по-тежко изразени случаи на невротоксичност, артралгия/миалгия и свръхчувствителност при пациенти, лекувани с паклитаксел, последван от цисплатин, в сравнение с циклофосфамид, последван от цисплатин. Миелосупресията изглежда е по-рядка и по-слабо изразена при паклитаксел, приложен като 3-часова инфузия, последван от цисплатин, в сравнение с циклофосфамид, последван от цисплатин.

Като първа линия на химиотерапия при метастатичен карцином на гърдата са докладвани неутропения, анемия, периферна невропатия, артралгия/миалгия, астения, висока температура и диария, които протичат по-тежко и са по-чести, когато паклитаксел (220 mg/m^2) се прилага като 3-часова инфузия 24 часа след доксорубин (50 mg/m^2) в сравнение със стандартно FAC лечение ($5\text{-FU } 500 \text{ mg/m}^2$, доксорубин 50 mg/m^2 , циклофосфамид 500 mg/m^2). Гадене и повръщане се наблюдават по-рядко и в по-лека степен при лечение с паклитаксел (220 mg/m^2)/доксорубин (50 mg/m^2) в сравнение със стандартно FAC лечение. Използването на кортикостероиди може да допринесе за по-рядката поява и намалената тежест на гаденето и повръщането при групата с паклитаксел/доксорубин.

Когато паклитаксел е прилаган като 3-часова инфузия в комбинация с трастузумаб като първа линия на лечение при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, са докладвани по-често следните събития в сравнение с прилагането на паклитаксел като терапия с едно лекарство (независимо от връзката с паклитаксел или трастузумаб): Сърдечна недостатъчност (8% спрямо 1%), инфекция (46% спрямо 27%), втрисания (42% спрямо 4%), висока температура (47% спрямо 23%), кашлица (42% спрямо 22%), обрив (39% спрямо 18%), артралгия (37% спрямо 21%), тахикардия (12% спрямо 4%), диария (45% спрямо 30%), хипертония (11% спрямо 3%), епистаксис (18% спрямо 4%), акне (11% спрямо 3%), херпес симплекс (12% спрямо 3%), случайно нараняване (13% спрямо 3%), безсъние (25% спрямо 13%), ринит (22% спрямо 5%), синусит (21% спрямо 7%) и реакции на мястото на инжектиране (7% спрямо 1%). Някои от тези разлики в честотата може да се дължат на по-големия обем и продължителност на циклите на лечение с комбинацията паклитаксел/трастузумаб в сравнение с паклитаксел, прилаган като терапия с едно лекарство. Съобщавани са тежки неблагоприятни събития с подобна честота за паклитаксел/трастузумаб и паклитаксел като терапия с едно лекарство.

Когато доксорубин се прилага в комбинация с паклитаксел при метастатичен карцином на гърдата, се наблюдава *нарушен сърдечен контрактилитет* (намаление на фракцията на изтласкване на лявата камера с $\geq 20\%$) при 15% от пациентите в сравнение с 10% със стандартно FAC лечение. Наблюдава се

застойна сърдечна недостатъчност при < 1% при лечение с паклитаксел/доксорубицин и стандартно FAS лечение. Прилагането на трастузумаб в комбинация с паклитаксел при пациенти, лекувани преди с антрациклини, показва повишена честота и тежест на сърдечната дисфункция в сравнение с паклитаксел като терапия с едно лекарство (NYHA клас I/II 10% в сравнение с 0% NYHA клас III/IV 2% спрямо 1%) и се свързва рядко със смърт (вижте кратка характеристика на продукта за трастузумаб). За разлика от тези резки случаи всички пациенти са се повлияли от подходящото лечение.

Радиационен пневмонит се съобщава при пациенти, на които едновременно е прилагана рентгенотерапия.

Свързан със СПИН сарком на Капоши:

Освен хематологични и чернодробни нежелани реакции (вижте по-долу) обикновено честотата и тежестта на нежеланите реакции са сходни между пациентите със СК и пациентите, лекувани с паклитаксел като терапия с едно лекарство, за други солидни тумори въз основа на клинично изпитване, което включва 107 пациенти.

Нарушения на кръвта и лимфната система: Миелосупресията е главната дозолимитираща токсичност. Неутропенията е най-важната хематологична токсичност. По време на началното лечение настъпва тежка неутропения (< 500 клетки/mm³) при 20% от пациентите. През целия период на лечение се наблюдава тежка неутропения при 39% от пациентите. Неутропенията продължава > 7 дни при 41% от пациентите и 30 – 35 дни при 8% от пациентите. В рамките на 35 дни неутропенията отзвучава при всички пациенти, които са прегледани отново. Честотата на 4-та степен неутропения, която продължава ≥ 7 дни, е 22%.

Съобщавано е за неутропенична треска, свързана с паклитаксел, при 14% от пациентите и при 1,3% от циклите на лечение. Съществуват три случая на сепсис (2,8%) с фатален изход по време на прилагането на паклитаксел.

Наблюдавана е тромбоцитопения при 50% от пациентите, която е тежка (< 50 000 клетки/mm³) при 9% от случаите. Само при 14% от пациентите броят на тромбоцитите е спаднал под 75 000 клетки/mm³ поне веднъж по време на лечението. Случаи на кървене, свързани с паклитаксел, са докладвани при < 3% от пациентите, но кървенето е локализирано.

Наблюдавана е анемия (Hb < 11 g/dL) при 61% от пациентите и тя е била тежка (Hb < 8 g/dL) при 10% от случаите. Преливане на еритроцитна маса е било необходимо при 21% от пациентите.

Нарушения на кръвта и лимфната система: Идентифицирани са 128 случая на дисеминирана интравазална коагулация (ДИК) с преходна връзка в 31 от тях. Освен това има 47 случая с фатален изход поради дисеминирана интравазална коагулация.

Хепатобилиарни нарушения: При пациентите (> 50% използват инхибитори на протеазата) с нормално изходно ниво на чернодробната функция 28% са с повишени нива на билирубин, 43% с повишени нива на алкална фосфатаза и 44% са с повишени нива на AST (SGOT). За всеки от тези параметри повишението е силно при 1% от случаите.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Наблюдавана е алоpecia при 87% от пациентите, която се е появила внезапно. Очаква се изявен косопад от ≥ 50% за по-голямата част от пациентите, при които се наблюдава алоpecia.

Макроголглицерол рицинолеат-35 може да причини тежки алергични реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствен продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствен продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, в Изпълнителната агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Не е известен антидот при предозиране с паклитаксел. В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава внимателно. Лечението трябва да бъде насочено към основните очаквани токсични ефекти, които включват миелосупресия, периферна невротоксичност и мукозит. Предозирането при деца и юноши може да бъде съпътствано от остра алкохолна интоксикация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства (таксани), АТС код: L01CD01

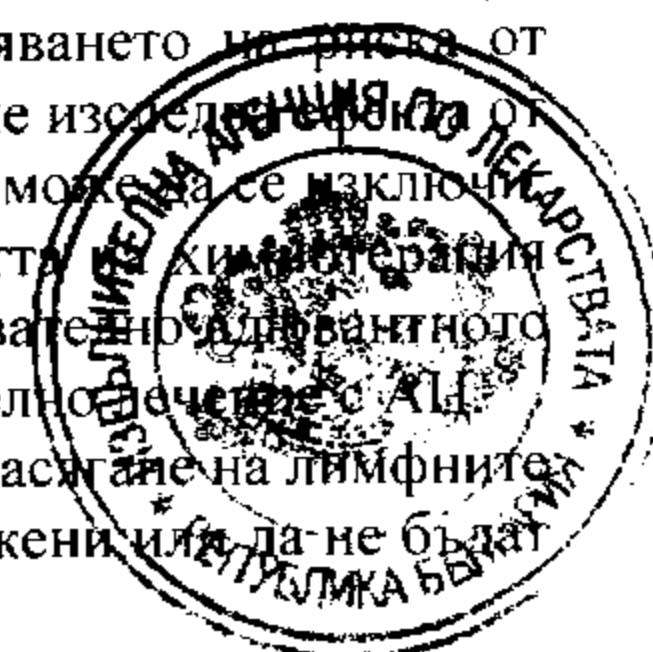
Паклитаксел е антимиотубулно средство, което подпомага сближаването на микротубулите от димери на тубулина и стабилизира микротубулите, като предотвратява деполимеризацията. Стабилността води до инхибиране на нормалната динамична реорганизация на микротубулната мрежа, което е от съществено значение за жизнените интерфазни и митотични клетъчни функции. Освен това паклитаксел индуцира формирането на необичайни масиви или снопове от микротубули по време на клетъчния цикъл, както и множество звездовидни образувания от микротубули по време на митозата.

Рак на яйчниците:

Като първа линия на химиотерапия при карцином на яйчниците, безопасността и ефикасността на паклитаксел са оценени в две основни, рандомизирани, контролирани (спрямо циклофосфамид 750 mg/m²/цисплатин 75 mg/m²) изпитвания. По време на междугрупово изпитване (BMS CA 139-209) над 650 пациенти с първичен карцином на яйчниците в стадий II_{b-c}, III или IV са подложени на максимално 9 курса на лечение с паклитаксел (175 mg/m² в продължение на 3 часа), последван от цисплатин (75 mg/m²) или сравнимо лекарство. Второто основно изпитване (GOG-111/BMS CA 139-022) оценява максимално 6 курса с прием на паклитаксел (135 mg/m² в продължение на 24 часа), последван от цисплатин (75 mg/m²) или сравнимо лекарство, при над 400 пациенти с първичен карцином на яйчниците в стадий III/IV с остатъчен тумор с размер > 1 cm след стадираща лапаротомия или с далечни метастази. Макар двете различни дози паклитаксел да не се сравняват пряко една с друга при двете изпитвания пациентите, лекувани с паклитаксел в комбинация с цисплатин, са със значително по-висока степен на повлияване, по-дълго време на прогресия и по-дълго време на живот в сравнение със стандартното лечение. Наблюдават се повишена невротоксичност, артралгия/миалгия, но понижена миелосупресия при пациенти с карцином на яйчниците в напреднал стадий, на които е приложена 3-часова инфузия с паклитаксел/цисплатин в сравнение с пациентите, които приемат циклофосфамид/цисплатин.

Карцином на гърдата:

При адювантното лечение на карцином на гърдата 3121 пациенти с карцином на гърдата със засягане на лимфните възли са лекувани чрез адювантна терапия с паклитаксел или без химиотерапия след 4 курса с доксорубицин и циклофосфамид (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Средната продължителност на проследяване е 69 месеца. Като цяло при пациентите с прием на паклитаксел има значително намаление от 18% по отношение на риска от рецидив на заболяването в сравнение с пациентите, които приемат само АЦ (p = 0,0014) и значително намаление от 19% по отношение на риска от смърт (p = 0,0044), свързан с пациентите, които приемат само АЦ. Ретроспективните анализи показват ползи за всички подгрупи пациенти. При пациентите с отрицателни/неизвестни тумори за хормоналния рецептор намаляването на риска от рецидив на заболяването е 28% (95% CI: 0,59 – 0,86). При подгрупата пациенти с положителни тумори за хормоналния рецептор намаляването на риска от рецидив на заболяването е 9% (95% CI: 0,78 – 1,07). Но моделът на изпитването не изследва ефекта от удължена терапия с АЦ извън 4-те цикъла. Въз основа само на това изпитване не може да се заключи че наблюдаваните ефекти се дължат частично на разликата в продължителността на химиотерапията между двете рамена (4 цикъла с АЦ; АЦ плюс 8 цикъла с паклитаксел). Следователно адювантното лечение с паклитаксел трябва да се счита за алтернативен вариант на продължително лечение с АЦ. При второто голямо клинично изпитване на адювантен карцином на гърдата със засягане на лимфните възли със сходен модел са рандомизирани 3060 пациенти, които да бъдат подложени или да не бъдат



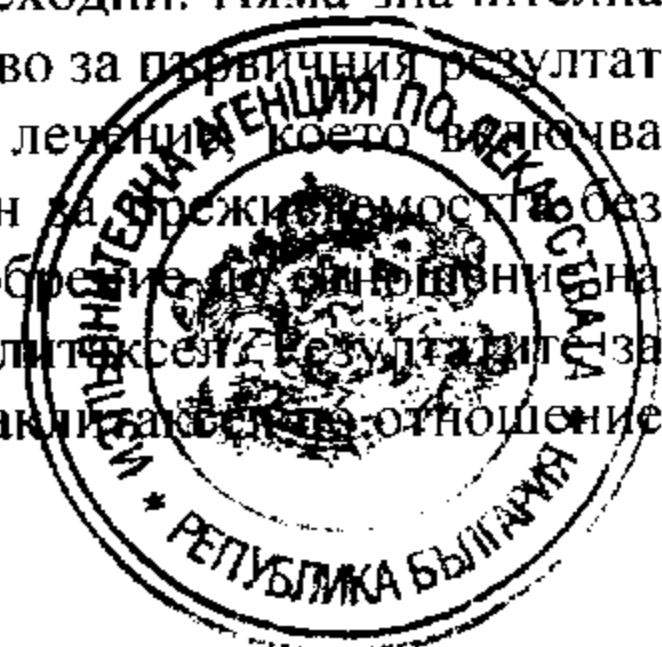
подложени на 4 курса с паклитаксел при по-голяма доза от 225 mg/m² след 4 курса с АЦ (NSABP B-28, BMS CA139-270). При средна продължителност на проследяване от 64 месеца пациентите с паклитаксел са със значително намаление от 17% по отношение на риска от рецидив на заболяването, свързан с пациентите, които приемат само АЦ (p = 0,006). Лечението с паклитаксел е свързано с намаляване на риска от смърт със 7% (95% CI: 0,78 – 1,12). Всички анализи на подгрупите са благосклонни към рамото с паклитаксел. По време на изпитването пациентите с положителни тумори за хормоналния рецептор са с намаление на риска от рецидив на заболяването от 23% (95% CI: 0,6 – 0,92); при подгрупата пациенти с отрицателни тумори за хормоналния рецептор намаляването на риска от рецидив на заболяването е 10% (95% CI: 0,7 – 1,11).

Ефикасността и безопасността на паклитаксел като първа линия на лечение на метастатичен карцином на гърдата са оценени в две основни, фаза III, рандомизирани, контролирани, отворени изпитвания.

- При първото изпитване (BMS CA139-278) комбинацията от болус доксорубин (50 mg/m²), последван от паклитаксел след 24 часа (220 mg/m² чрез 3-часова инфузия) (АТ), е сравнена със стандартно FAC лечение (5-FU 500 mg/m², доксорубин 50 mg/m², циклофосфамид 500 mg/m²), като и двете се прилагат на всеки 3 седмици за 8 курса. При това рандомизирано изпитване са включени 267 пациенти с метастатичен карцином на гърдата, които не са подлагани на химиотерапия преди това или само на неантрациклинова химиотерапия при адювантното лечение. Резултатите показват значителна разлика във времето до прогресия за пациентите, които приемат АТ, в сравнение с тези, които приемат FAC (8,2 спрямо 6,2 месеца; p = 0,029). Средната преживяемост е в полза на паклитаксел/доксорубин спрямо FAC (23,0 спрямо 18,3 месеца; p = 0,004). При рамото за лечение с АТ и FAC съответно 44% и 48% са подложени на проследяваща химиотерапия, която включва таксани съответно при 7% и 50%. Също така цялостната степен на повлияване е значително по-висока при рамото с АТ в сравнение с това с FAC (68% спрямо 55%). Пълно повлияване се наблюдава при 19% от пациентите с рамо с паклитаксел/доксорубин спрямо 8% от пациентите с рамо с FAC. Впоследствие всички резултати за ефикасност са потвърдени от заслепен независим преглед.
- Във второто основно изпитване ефикасността и безопасността на паклитаксел в комбинация с херцептин са оценени от планиран анализ на подгрупата (пациенти с метастатичен карцином на гърдата, които са подлагани преди на адювантно лечение с антрациклини) във връзка с изпитване N0648g. Ефикасността на херцептин в комбинация с паклитаксел при пациенти, които не са приемали преди адювантни антрациклини, не е демонстрирана. 3-часова инфузия с комбинацията от трастузумаб (натоварваща доза от 4 mg/kg, след което по 2 mg/kg седмично) и паклитаксел (175 mg/m²) на всеки 3 седмици е сравнена с използване на 3-часова инфузия само с паклитаксел (175 mg/m²) на всеки 3 седмици при 188 пациенти с метастатичен карцином на гърдата, които експресират прекомерно HER2 (2+ или 3+ определени чрез имунохистохимични методи), които преди това са лекувани с антрациклини. Паклитаксел се прилага на всеки 3 седмици за поне шест курса, докато трастузумаб се прилага всяка седмица до прогресия на заболяването. Изпитването показва значително подобрене при използването на комбинацията от паклитаксел/трастузумаб по отношение на времето до прогресия (6,9 спрямо 3,0 месеца), степен на повлияване (41% спрямо 17%) и продължителност на повлияването (10,5 спрямо 4,5 месеца) в сравнение само с паклитаксел. Най-значителната токсичност, наблюдавана при комбиниране на паклитаксел/трастузумаб е сърдечната дисфункция (вижте точка 4.8).

Недребноклетъчен белодробен карцином в напреднал стадий

При лечение на НДКБК в напреднал стадий в две фаза III изпитвания е оценен паклитаксел 175 mg/m², последван от цисплатин 80 mg/m² (367 пациенти с лечения, които включват паклитаксел). И двете са рандомизирани изпитвания – едното се сравнява с лечението с цисплатин 100 mg/m², а при другото се използва тенипозид 100 mg/m², последван от цисплатин 80 mg/m² като сравнимо лекарство (367 пациенти приемат сравнимо лекарство). Резултатите от всяко изпитване са сходни. Няма значителна разлика между лечението, което включва паклитаксел, и сравнимото лекарство за първичния резултат от смъртността (средното време на преживяемост е 8,1 и 9,5 месеца при лечение, което включва паклитаксел, 8,6 и 9,9 месеца за сравнимото лекарство). По подобен начин за преживяемостта без прогресия няма значителна разлика между леченията. Има значително подобрене по отношение на степента на клиничен отговор във връзка с лечението, което включва паклитаксел. Резултатите за качеството на живот предполагат предимство за лечението, което включва паклитаксел по отношение



на загубата на апетит. Освен това недостатъците на лечението, което включва паклитаксел по отношение на периферната невропатия, са значителни ($p < 0,008$).

Свързан със СПИН сарком на Капоши

При лечение на свързан със СПИН СК са оценени ефикасността и безопасността на паклитаксел при несравнително изпитване на пациенти с авансирал СК, които са лекувани преди със системна химиотерапия. Основната крайна точка е най-добрият туморен отговор. От 107-те пациенти за 63 се счита, че са резистентни към липозомни антрациклини. Тази подгрупа се счита за популация със съществена ефикасност. Цялостната успеваемост (пълен/частичен отговор) след 15 цикъла на лечение е 57% (CI 44 – 70%) при пациенти, резистентни към липозомни антрациклини. Над 50% от отговорите са видни след първите 3 цикъла. При пациентите, резистентни към липозомни антрациклини, степента на повлияване на пациентите, които никога не са приемали инхибитор на протеазата (55,6%), е сравнима с тези, които са приемали инхибитор на протеазата в продължение на поне 2 месеца преди лечението с паклитаксел (60,9%). Средното време до прогресия при основната популация е 468 дни (95 % CI 257 – NE). Средната преживяемост не може да се изчисли, но долната граница от 95% е 617 дни при основните пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение паклитаксел демонстрира двуфазно понижаване на плазмените концентрации.

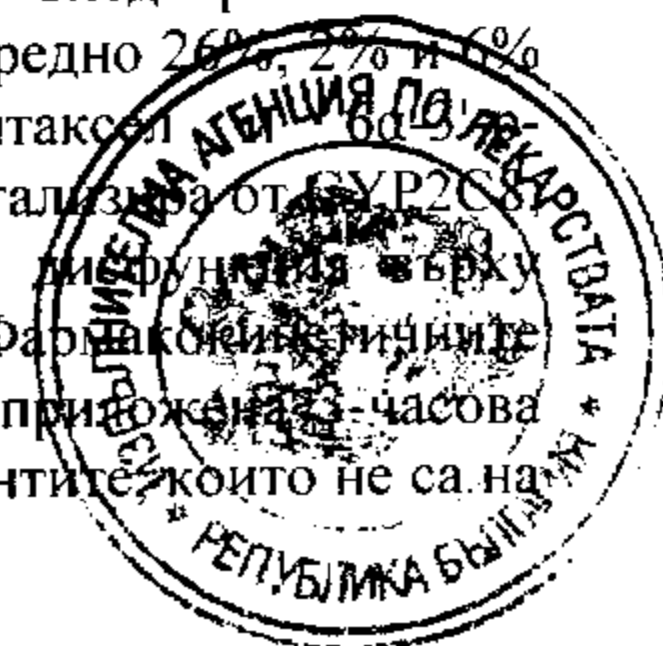
Фармакокинетиката на паклитаксел се определя след 3 и 24-часови инфузии на дози от 135 mg/m² и 175 mg/m². Средното време на терминален елиминационен полуживот варира от 3,0 до 52,7 часа. Средните стойности на общия телесен клирънс според некомпартиментния модел са между 11,6 и 24,0 l/час/m²; общият телесен клирънс изглежда намалява при по-високи концентрации на паклитаксел в плазмата. Средният обем на разпределение в равновесно състояние варира от 198 до 688 l/m², което показва голямо извънсъдово разпределение и/или свързване в тъканите. Увеличаването на дозите води до нелинейна фармакокинетика при 3-часова инфузия. За увеличаване на дозата с 30% от 135 mg/m² до 175 mg/m² стойностите на C_{max} и AUC_{0→∞} се увеличават съответно със 75% и 81%.

След интравенозна доза от 100 mg/m², приложена като 3-часова инфузия на 19 пациенти със СК, средната стойност на C_{max} е 1530 ng/ml (варира между 761 до 2860 ng/mL), а средната стойност на AUC е 5619 ng * ч/ml (варира от 2609 до 9428 ng * ч/ml). Клирънсът е 20,6 l/ч/m² (варира от 11 до 38 l/ч/m²), а обемът на разпределение е 291 l/m² (варира от 121 до 638 l/m²). Средното време на терминален елиминационен полуживот е 23,7 часа (варира от 12 до 33 часа).

Интраиндивидуалната вариабилност на системната експозиция на паклитаксел е минимална. Няма данни за натрупване на паклитаксел с множество курсове на лечение.

In-vitro изпитванията за свързването на паклитаксел към човешките серумни протеини показват, че 89 – 98% от лекарството е свързано. Наличието на циметидин, ранитидин, дексаметазон или дифенхидрамин не засяга свързването на паклитаксел с протеините.

Метаболитното елиминиране на паклитаксел при хората не е изяснено изцяло. Средните стойности за кумулативно възстановяване на пикочните пътища от непромененото лекарство в урината варира от 1,3 до 12,6% от използваната доза, което показва екстензивен небъбречен клирънс. Чернодробният метаболизъм и жлъчният клирънс може да са основните механизми за елиминиране на паклитаксел. Изглежда, че паклитаксел се метаболизира основно от цитохром Р450 ензими. След прилагане на радиомаркиран паклитаксел в изпражненията се екскретира радиоактивност от средно 26%, 2% и 6% под формата съответно на 6α-хидроксипаклитаксел, 3'-p-хидроксипаклитаксел и 3'-p-хидрокси-2-хидрокси-паклитаксел. Формирането на тези хидроксилирани метаболити се катализира от CYP2C8, CYP3A4 и съответно 2C8 и -3A4. Влиянието на бъбречната или чернодробната клирънс върху елиминирането на паклитаксел след 3-часова инфузия не е изследвано преди. Фармакокинетичните параметри, получени от един пациент, подложен на хемодиализа, на който е приложена 3-часова инфузия с паклитаксел от 135 mg/m², са в рамките на тези, определени при пациентите, които не са на диализа.



При клинични изпитвания, при които паклитаксел и доксорубицин се прилагат едновременно, разпределението и елиминирането на доксорубицин и неговите метаболити се удължава. Общата плазмена експозиция на доксорубицин е 30% по-висока, когато паклитаксел се прилага веднага след доксорубицин, отколкото когато има 24-часов интервал между лекарствата.

За използването на паклитаксел в комбинация с други терапии се консултирайте с кратката характеристика на продукта за цисплатин, доксорубицин или трастузумаб, за да получите информация за използването на тези лекарствени продукти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на паклитаксел не е проучен. Въпреки това въз основа на фармакодинамичния механизъм на действие паклитаксел притежава канцерогенен потенциал и генотоксичност. При *in vitro* и *in vivo* тестове върху бозайници паклитаксел има данни за мутагенност. Също така е доказано, че паклитаксел има ембриотоксичен и фетотоксичен ефект върху зайците и намалява фертилитета на плъховете.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Макроголглицерол рицинолеат-35 (Ph.Eur.)
Етанол (395 mg/ml)
Лимонена киселина
Азот

6.2 Несъвместимости

Макроголглицерол рицинолеат-35 (Ph. Eur.) може да доведе до отделяне на ДЕХФ (ди-(2-етилхексил)-фталат) от контейнери от поливинил хлорид (PVC) при нива, които нарастват с времето и концентрацията. Следователно подготовката, съхранението и прилагането на разреден паклитаксел трябва да се извършва, като се използва медицинско оборудване, което не съдържа PVC.

6.3 Срок на годност

3 години

След отваряне, преди разреждане: Флаконите с паклитаксел за многократно вземане на проби са микробиологично, химично и физически стабилни в продължение на максимум 28 дни при температура от 25°C дори след многократно пробождане и многократно отстраняване на продукта. Другите срокове и условия на съхранение са отговорност на потребителя.

След разреждане: Химическата и физическата стабилност на разтвора след разреждане с 0,9 % разтвор на натриев хлорид, 5% глюкозен разтвор, 5% глюкозен разтвор с 0,9% разтвор на натриев хлорид (1:1) или 5% глюкозен разтвор в разтвор на Рингер (1:1) е демонстрирана в продължение на 72 часа при температура от 25°C.

От микробиологична гледна точка разреденият разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя. Разредените разтвори не трябва да се съхраняват в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25 °C.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.



За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предлагат се различни видове опаковки, налични под формата на флакони (Ph. Eur. Тип I стъкло) със запушалка от бутилов каучук с PTFE покритие, опаковани отделно в сгъваеми кутии:

- 1 флакон с 30 mg паклитаксел в разтвор от 5 ml
- 1 флакон с 100 mg паклитаксел в разтвор от 16,7 ml
- 1 флакон с 300 mg паклитаксел в разтвор от 50 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа

Както при всички антинеопластични средства, трябва да се внимава при работа с паклитаксел. Приготвянето на разтвора се извършва само на конкретно определени места от обучено лице при асептични условия.

Трябва да се използват подходящи предпазни ръкавици. Трябва да се вземат предпазни мерки, за да се избегне контакт с кожата и лигавиците. При контакт с кожата мястото трябва да се измие незабавно и обилно със сапун и вода. След локална експозиция са наблюдавани изтръпналост и усещане за парене, както и зачервяване.

В случай на контакт с лигавиците те трябва да бъдат изплакнати обилно с вода. След вдишване е съобщавано за диспнея, болка в гърдите, парене в гърлото и гадене.

Съхраняването на неотворени флакони в хладилника може да доведе до поява на утайка, която се разтваря отново при леко или без разбъркване, когато препаратът достигне стайна температура. Качеството на продукта не се засяга. Флаконът не трябва да се изхвърля, ако разтворът продължава да бъде мътен или ако бъде забелязана неразтворима утайка.

Стабилност на флакона след отваряне – вижте точка 6.3.

Използването на трансферна игла или спайк за течности за химиотерапия не е препоръчително, тъй като може да повреди запушалката, което да доведе до загуба на стерилността.

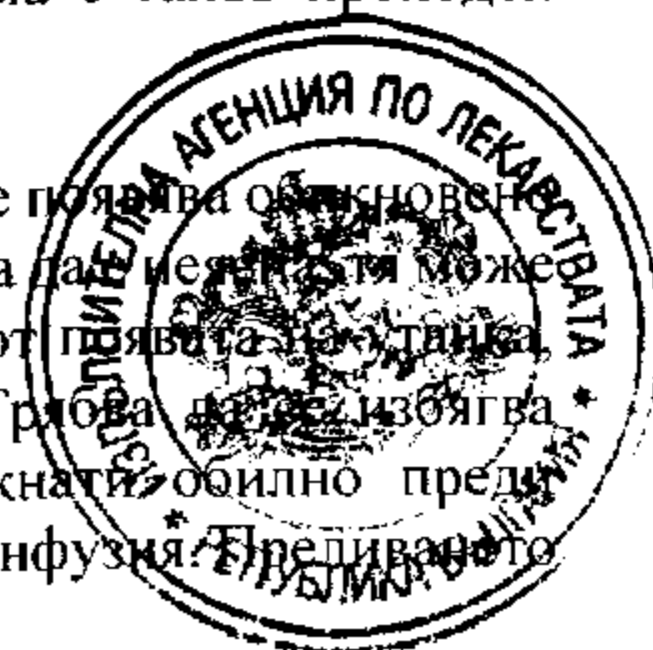
Приготвяне на разтвора за инфузия

Преди инфузията при асептични условия паклитаксел трябва да бъде разреден с 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% глюкозен разтвор, или 5% глюкозен разтвор с 0,9% разтвор на натриев хлорид, или 5% глюкозен разтвор в разтвор на Рингер до получаване на окончателна концентрация от 0,3 – 1,2 mg/ml.

Стабилност на приготвения разтвор за инфузия – вижте точка 6.3.

След разреждане разтворът може да бъде мътен. Това е свързано с разтворителя в концентрата и не може да се премахне чрез филтрация. Разтворът с паклитаксел за инфузия трябва да се въведе чрез проходен филтър с микропореста мембрана с диаметър на порите от $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Не е забелязана значителна загуба на активното вещество при изпитване с инфузионна система с такъв проходен филтър.

Рядко има отчети за наличие на утайка по време на инфузия на паклитаксел и тя се появява обикновено към края на 24-часовия инфузионен период. Макар причината за появата на утайка да не е известна, тя може да е свързана с пренасищането на разредения разтвор. За да се намали рискът от появата на утайка, паклитаксел трябва да се използва възможно най-скоро след разреждането. Трябва да се избягва прекомерното разклащане. Комплектите за инфузия трябва да бъдат изплакнати обилно преди употреба. Външният вид на разтвора трябва да се проверява редовно по време на инфузия. Приготвянето трябва да бъде спряно, ако се появи утайка.



За да се намали експозицията на пациентите на ДЕХФ (ди-(2-етилхексил)-фталат), който може да се отдели от инфузионните сакове, комплекти и друго медицинско оборудване от PVC, разтворът с паклитаксел трябва да се съхранява в бутилки (стъклени, полипропиленови) или в пластмасови контейнери (полипропиленови, полиолефинови), които не съдържат PVC. Прилагането трябва да се извършва посредством комплекти за инфузия с полиетиленово покритие. Филтрите (напр. Ivex-2®) с тесни PVC отвори и изходи не водят до значително отделяне на ДЕХФ.

Изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Булгермед ВЕ ЕООД
ул. Бистришко шосе №7
1756 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20180275

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

Дата на първо разрешаване: 25 септември 2018 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2023

