

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение I
Към Рег. № 20050421
Разрешение № ВБ/МА/МБ-55390
27. 07. 2021
Списание №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Паклитаксел Ебеве 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Paclitaxel Ebewe 6 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 флакон от 5 ml съдържа 30 mg паклитаксел (*paclitaxel*)
1 флакон от 16,7 ml съдържа 100 mg паклитаксел (*paclitaxel*)
1 флакон от 25 ml съдържа 150 mg паклитаксел (*paclitaxel*)
1 флакон от 50 ml съдържа 300 mg паклитаксел (*paclitaxel*)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Полиетоксилирано рициново масло (макроголглицерол рицинолеат) (522,4 mg/ml)
Етанол (401,7 mg/ml) виж 4.4

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор
Паклитаксел Ебеве е бистър, прозрачен до слабо жълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Карцином на яйчника

Първа линия терапия на карцином на яйчника, в комбинация с цисплатин, при пациенти с напреднал стадий на карцином на яйчника или остатъчно заболяване (> 1 cm) след първоначална лапаротомия. Втора линия терапия на метастатичен карцином на яйчника, след неуспешна стандартна терапия с продукти, съдържащи платина.

Карцином на гърдата

В адювантни условия, паклитаксел е показан за лечение на пациенти с карцином на млечната жлеза, със засягане на лимфните възли, след комбинирана терапия с антрациклин и циклофосфамид (АС терапия). Адювантното лечение с паклитаксел трябва да се разглежда като алтернатива на продължителна АС терапия.

Паклитаксел е показан за първоначално лечение на локализиран напреднал или местатичен карцином на млечната жлеза в комбинация с антрациклин при пациенти, при които антрациклиновата терапия е подходяща, или в комбинация с трастузумаб при пациенти с ниво 3+ на свръхекспресия на HER-2, определено имунохистомично, и за които лечението с антрациклин не е подходящо (виж 4.4 и 5.1). Лечение на метастатичен рак на гърдата при пациенти, които са претърпели неуспешна терапия, или при които не може да се приложи успешна стандартна терапия с антрациклини.

Недребноклетъчен белодробен карцином

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



Свързан със СПИН сарком на Капоши.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди началото на терапията с паклитаксел всички пациенти трябва да бъдат подложени на премедикация с кортикостероиди, антихистамини H₂-антагонисти.

Например:

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

*8-20 mg за сарком на Капоши

**или еквивалентен антихистаминов продукт, напр. хлорфенирамин

Паклитаксел трябва да се прилага чрез включен в системата филтър с микропореста мембрана с големина на порите $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (виж раздел „Инструкции при употреба“)

Първа линия терапия на 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 2 дозови схеми на паклитаксел: паклитаксел в доза 175 mg/m^2 приложен интравенозно в продължение на 3 часа, последван от цисплатин 75 mg/m^2 на всеки 3 седмици, или паклитаксел в доза 135 mg/m^2 за 24-часова инфузия, последван от цисплатин 75 mg/m^2 с 3 седмичен интервал между курсовете (виж 5.1.).

Втора линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза.

Препоръчва се прилагане на паклитаксел в доза 175 mg/m^2 в продължение на 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете на лечение.

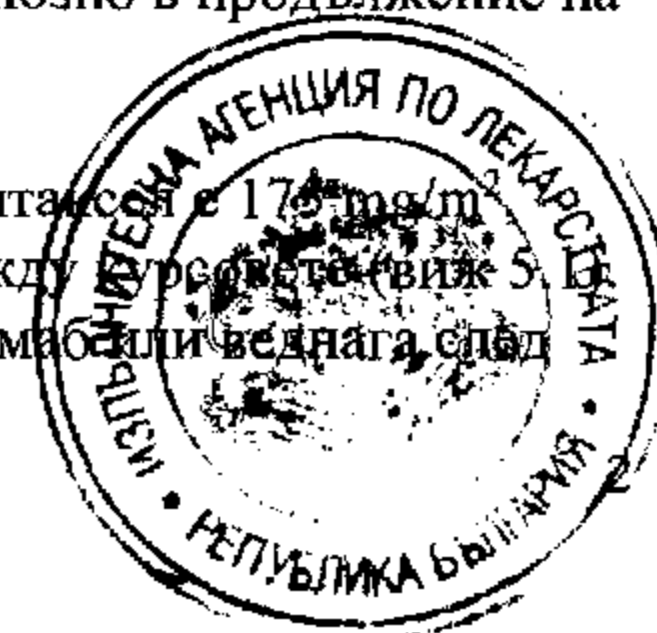
Адювантна химиотерапия при карцином на млечната жлеза

Препоръчва се прилагане на паклитаксел в доза 175 mg/m^2 в продължение на 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете на лечение след АС лечение.

Първа линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза.

Когато се използва комбинация с доксорубицин (50 mg/m^2), паклитаксел трябва да се прилага 24 часа след доксорубицин. Препоръчителната доза е 220 mg/m^2 , приложена интравенозно в продължение на 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете (виж 4.5 и 5.1).

Когато се използва в комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m^2 , приложена интравенозно в продължение на 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете (виж 5.1). Инфузията на паклитаксел може да започне в деня след първата доза трастузумаб или веднага след



последващите дози трастузумаб, ако предишната доза трастузумаб е била добре понесена от пациента (за подробна информация относно режима на дозиране на трастузумаб виж Кратката характеристика на продукта за трастузумаб).

Втора линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза

Препоръчва се прилагане на паклитаксел в доза 175 mg/m² в продължение на 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете на лечение.

Лечение на напреднал недребноклетъчен белодробен карцином

Препоръчва се прилагане на паклитаксел в доза 175 mg/m² в продължение на 3 часа, последвано от прилагане на цисплатин в доза 80 mg/m² с 3-седмичен интервал между курсовете на лечение.

Лечение на свързан със СПИН сарком на Капоши

Препоръчаната доза паклитаксел е 100 mg/m², приложена като 3-часова инфузия, на всеки 2 седмици.

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

Паклитаксел не трябва да се прилага отново, докато броят на неутрофилите е $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ при пациенти със свързан със СПИН сарком на Капоши (KS) и броят на тромбоцитите е $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ при пациенти със свързан със СПИН сарком на Капоши). При пациенти с тежка неутропения (брой неутрофили $< 500/\text{mm}^3$ в продължение на 7 дни) или тежка периферна невропатия дозата на паклитаксел трябва да се намали с 20 % (25 % при пациенти със свързан със СПИН сарком на Капоши) при следващите курсове (виж 4.4).

При пациенти с чернодробна недостатъчност: не са проведени клинични проучвания при пациенти с чернодробна недостатъчност. Наличните данни не са достатъчни за препоръки относно дозирането при тези пациенти (виж 4.4. и 5.2). Пациенти с тежки нарушения на чернодробната функция не трябва да бъдат лекувани с паклитаксел.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Паклитаксел Ебеве при деца под 18 години поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, особено към полиетоксилирано рициново масло (виж точка 4.4.).

Паклитаксел не бива да се прилага при пациенти с базови стойности на неутрофилите $< 1\ 500/\text{mm}^3$ ($< 1\ 000/\text{mm}^3$ при пациенти със свързан със сарком на Капоши).

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

При пациенти със свързан със сарком на Капоши, паклитаксел е противопоказан при съпътстващи сериозни, неконтролирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Паклитаксел трябва да се прилага под наблюдение на лекар-специалист с опит в използването на противоракови химиотерапевтични лекарствени средства. Тъй като могат да се появят тежки нежелателни ефекти, на свръхчувствителност е необходимо наличието на подходяща животно-поддържаща апаратура.

Като се има предвид възможността за екстравазация, препоръчително е да се наблюдава за възможна инфилтрация по време на приложението.



Пациентите трябва да бъдат подложени на премедикация с кортикостероиди, антихистамини и H₂-антагонисти (виж точка 4.2.).

Паклитаксел трябва да бъде приеман преди цисплатин, когато се използват в комбинация (виж точка 4.5.).

Тежки реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с диспнея и хипотония, изискващи лечение, ангиоедем и генерализирана уртикария се наблюдават при по-малко от 1 % от пациентите, приемащи паклитаксел след адекватна премедикация. Тези реакции вероятно са хистамин-медиирани. В случаи на тежки реакции на свръхчувствителност, инфузията с паклитаксел трябва да бъде прекратен незабавно и да се започне симптоматично лечение. Пациентът не трябва да бъде подлаган на лечение с паклитаксел отново.

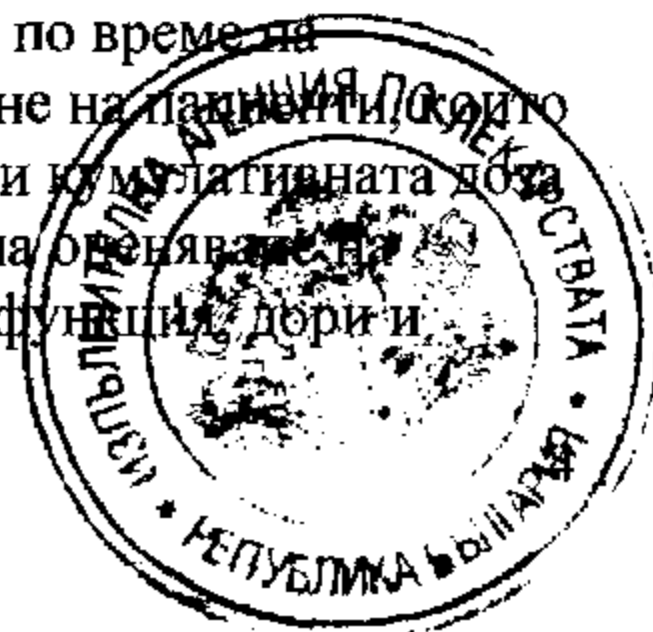
Костно-мозъчната супресия (главно неутропения) е дозолIMITИРАЩАТА ТОКСИЧНОСТ. Необходимо е редовно проследяване на кръвната картина. Пациентите не трябва да бъдат подлагани на повторно лечение докато броят на неутрофилите не се възстанови до $\geq 1\ 500$ клетки/ mm^3 ($\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ при пациенти със свързан със сарком на Капоши), а този на тромбоцитите до $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ при пациенти със свързан със сарком на Капоши). При клинични проучвания за свързан със сарком на Капоши, голяма част от пациентите са получили гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF).

Пациентите с **чернодробни увреждания** може да са подложени на по-голям риск от токсичност, особено 3-4 степен на миелосупресия. Няма доказателства, че токсичността на паклитаксел се увеличава, когато се прилага като 3-часова инфузия при пациенти с леко увредена чернодробна функция. Когато паклитаксел се прилага като продължителна инфузия, може да се наблюдава повишена миелосупресия при пациенти със средно до тежко чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны за развитие на тежка миелосупресия (виж точка 4.2). Няма достатъчно данни, за да се препоръча промяна на дозата при пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания (виж точка 5.2).

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

Тежки нарушения на сърдечната проводимост при прилагане на паклитаксел като монотерапия са наблюдавани рядко. При поява на тежки проводни нарушения на сърдечната дейност по време на терапия с паклитаксел, трябва да се предприеме подходящо лечение и непрекъснато мониториране на сърдечната дейност при следваща терапия с паклитаксел. Хипотония, хипертония и брадикардия са наблюдавани по време на приложението на паклитаксел. Пациентите обикновено са асимптоматични и не се изисква лечение. Препоръчва се често наблюдение на жизненоважните функции, особено през първия час на инфузията. Тежки сърдечно-съдови нарушения се наблюдават по-често при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, в сравнение с пациенти с карцином на яйчниците или гърдите. Единичен случай на сърдечна недостатъчност, свързан с прилагането на паклитаксел, е наблюдаван при клинично проучване за свързан със сарком на Капоши.

Когато паклитаксел се прилага в комбинация с доксорубин и трастузумаб за първоначално лечение на метастатичен карцином на млечната жлеза, е необходимо внимателно проследяване на сърдечната функция. Пациентите, които са кандидати за лечение с паклитаксел в такива комбинации, трябва да бъдат подложени на първоначална кардиологична оценка, включително анамнеза, изследване на физическите показатели, ЕКГ, ехокардиография, и/или перфузионна сцинтиграфия на миокарда (MUGA сканиране). Сърдечната функция трябва да бъде редовно мониторирана по време на терапията (напр. на всеки 3 месеца). Мониторингът може да помогне за откриване на пациенти, които развиват сърдечна дисфункция и лекуващия лекар трябва внимателно да прецени кумулативната доза (mg/m^2) на приложения антрациклин, когато взема решение относно честотата на обновяване на вентрикуларната функция. Когато тестовете показват влошаване на сърдечната функция, дори и



асимптоматично, лекуващия лекар трябва да прецени клиничната полза от по-нататъшната терапия срещу потенциалния риск от развитие на сърдечни усложнения, включително потенциални необратими усложнения. Ако се приложи по-нататъшно лечение, мониторирането на сърдечната функция трябва да бъде по-често (напр. на всеки 1-2 цикъла). За повече информация вижте кратка характеристика на продукта за трастузумаб и доксорубицин.

Въпреки, че **периферна невропатия** се проявява често, развитието на тежки реакции е рядко. При тежки случаи, дозата на паклитаксел трябва да се намали с 20% (25% при пациенти със свързан със сарком на Капоши) за всички последващи курсове с паклитаксел. При пациенти с недребноклетъчен карцином или при първа линия лечение на карцином на яйчниците, приложението на паклитаксел в комбинация с цисплатин като 3-часова инфузия води по-често до тежка невротоксичност, в сравнение с монотерапия с паклитаксел или циклофосфамид, последвани от цисплатин.

Необходимо е да се вземат мерки да се избегне интра-артериално приложение на паклитаксел, тъй като при проучвания с животни, тествани за локална поносимост, са наблюдавани тежки тъканни реакции след интраартериално приложение.

Паклитаксел в комбинация с лъчетерапия на белия дроб, независимо от последователността, може да допринесе за развитието на **интерстициален пневмонит**.

Псевдомембранозен колит е наблюдаван рядко, включително при пациенти, които не са били лекувани едновременно с антибиотици. Тази реакция трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на случаите на тежка или персистираща диария по време или малко след лечението с паклитаксел.

Тежък мукозит се наблюдава рядко при пациенти със свързан със сарком на Капоши. Ако се появят тежки реакции, дозата на паклитаксел трябва да се намали с 25%.

Този лекарствен продукт съдържа етанол.

Това лекарство съдържа 401,66 mg алкохол (етанол) в 1 ml или 49 Vol-%). Количеството алкохол в това лекарство може да повлияе способността за шофиране или работа с машини. Причината за това е, че той може да повлияе на преценката и бързината на реакциите. Необходимо е специално внимание при данни за епилепсия или чернодробни проблеми. Възможни са взаимодействия между алкохола и други лекарства. При бременност, кърмене или алкохолна зависимост е необходимо повишено внимание.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Препоръчителната схема на лечение с паклитаксел за първа линия химиотерапия на карцином на яйчника е паклитаксел да се прилага преди цисплатин. Когато паклитаксел се прилага преди цисплатин, профилът на безопасност на паклитаксел е в съответствие с този при монотерапия. Когато паклитаксел се прилага след цисплатин, се наблюдава по-тежка миелосупресия и приблизително 20% намаление на клирънса на паклитаксел. При пациенти, лекувани с паклитаксел и цисплатин, рискът от бъбречна недостатъчност е по-голям, в сравнение с монотерапия с цисплатин при гинекологични ракови заболявания.

Тъй като елиминирането на доксорубицин и неговите метаболити може да се забави, когато паклитаксел и доксорубицин са приложени в кратък интервал от време помежду им, паклитаксел при първа линия на лечение на метастатичен рак на гърдата трябва да се прилага 24 часа след доксорубицин (виж точка 5.2.).

Метаболизмът на паклитаксел се катализира отчасти от цитохром P450 изоензимите CYP3A4 и CYP2C8. 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 CYP3A4 или CYP2C8 (напр. кетоназол и други имидазолови антимикотици).



еритромицин, флуоксетин, гемифиброзил, клопидогрел, циметидин, ритонавир, саквинавир, индинавир и нелфинавир), тъй като токсичността на паклитаксел може да се повиши поради висока експозиция на паклитаксел. Съпътстващата употреба на паклитаксел с лекарства, за които е известно, че индуцират CYP2C8 или CYP3A4 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, ефавиренц, невирапин), не се препоръчва, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана поради понижената експозиция на паклитаксел.

Клирънсът на паклитаксел не се повлиява от премедикация с циметидин.

Проучвания при пациенти със свързан със сарком на Капоши, които са подложени на съпътстваща терапия с няколко лекарствени продукта, сочат, че клирънсът на паклитаксел е значително по-нисък в присъствието на нелфинавир и ритонавир, но не и в присъствието на индинавир. Не са налични достатъчно данни за взаимодействието на паклитаксел с други протеазни инхибитори. Следователно паклитаксел трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, получаващи протеазни инхибитори като съпътстващо лечение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма налични данни за употребата на паклитаксел при бременни жени. Доказано е, че паклитаксел е ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци и понижава фертилитета при плъхове. Както и други цитотоксични лекарствени продукти, паклитаксел може да причини увреждане на плода, когато се прилага на бременни жени. Следователно паклитаксел не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Жените в детородна възраст, които приемат паклитаксел, трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване и да информират лекуващия ги лекар незабавно, ако това се случи. Жени и мъже в репродуктивна възраст и/или техните партньори трябва да използват контрацепция поне 6 месеца след лечението с паклитаксел. Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет за криоконсервацията на семенна течност преди лечението с паклитаксел, поради възможността за поява на безплодие.

Паклитаксел е противопоказан по време на кърмене (виж точка 4.3). Не е известно дали паклитаксел се екскретира в кърмата. Кърменето трябва да бъде преустановено по време на терапията.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е доказано, че паклитаксел оказва влияние върху способността за шофиране и управление на машини.

Все пак трябва да се отбележи, че Паклитаксел Ебеве съдържа алкохол (виж точка 4.4. и 6.1).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Освен ако не е посочено нещо друго, следната дискусия се отнася до цялостната база данни за безопасността на 812 пациенти със солидни тумори, подложени на терапия с паклитаксел в клинични проучвания. Тъй като популацията на пациенти със свързан със сарком на Капоши е много специфична, в края на тази точка е обърнато внимание на клинично проучване със 107 пациенти.

Ако не е споменато друго, честотата и тежестта на нежеланите реакции, са подобни при всички пациенти, подложени на терапия с паклитаксел за лечение на карцином на яйчника, карцином на гърдата или недребноклетъчен карцином на белия дроб. Нито една от наблюдаваните реакции не е повлияна от възрастта на пациентите.

Значителни реакции на свръхчувствителност с възможен фатален изход (определени като хипотония, изискваща лечение; ангиоедем; респираторен дистрес, изискващ бронходилататорно лечение; или обща уртикария) са наблюдавани при двама пациенти (< 1%).



Леки реакции на свръхчувствителност са наблюдавани при 34 % от пациентите (17% от всички курсове). Тези леки реакции, главно зачервяване и обрив, не са изисквали терапевтична намеса, нито преустановяване на паклитаксел.

Най-тежката и значителна нежелана лекарствена реакция е **костно-мозъчната супресия**. Тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3) е наблюдавана при 28% от пациентите, но не е била свързана с фебрилни случаи. Тежка неутропения, продължаваща 7 и повече дни, е наблюдавана само при 1% от пациентите. Тромбоцитопения е докладвана при 11% от пациентите. Спад в броя на тромбоцитите до стойности $< 50,000/\text{mm}^3$ е наблюдаван при 3% от пациентите поне веднъж по време на проучването. Анемия е наблюдавана при 64% от пациентите, но е била тежка ($\text{Hb} < 5 \text{ mmol/l}$) само при 6%. Честотата и тежестта на анемията е свързана с базовите стойности на хемоглобина.

Невротоксичността, главно **периферна невропатия**, е била по-честа и тежка при 3-часова инфузия на 175 mg/m^2 (85% невротоксичност, 15% тежка), в сравнение с 24-часова инфузия с 135 mg/m^2 (25% периферна невропатия, 3% тежка), при комбинация на паклитаксел с цисплатин. При пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб или карцином на яйчника, подложени на над 3-часова инфузия с паклитаксел, последван от цисплатин, се наблюдава очевидно повишаване на честотата на невротоксичност. Периферната невропатия може да се появи по време на първия курс на лечение и може да се влоши при следващи терапии с паклитаксел. Периферната невропатия е била причина за прекъсване на лечението с паклитаксел в няколко случая. Сетивните реакции обикновено се подобряват или изчезват до няколко месеца след прекъсването на лечението. Съществуващи невропатии в резултат на предшестващо лечение не са противопоказание за лечение с паклитаксел. Освен това, установено е, че периферните невропатии могат да продължат над 6 месеца след спирането на паклитаксел.

Артралгия или миалгия са наблюдавани при 60% и са били тежки при 13% от пациентите.

Реакции на мястото на приложение по време на интравенозно приложение могат да доведат до локален едем, болка, еритема, втвърдяване на мястото, екстравазацията може да доведе до целулит. Напукване и/или олющване на кожата са били съобщени, понякога свързани с екстравазация. Обезцветяване на кожата също може да се наблюдава. Повторната поява на реакции на мястото на предишна екстравазация след прилагане на паклитаксел на различно място, т.е. "recall" феномен, се съобщава рядко. Към днешна дата не е известно специфично лечение на реакциите от екстравазация.

В някои случаи, началото на реакциите на мястото на приложение или са настъпили по време на продължителна инфузия или са се появили до една седмица-10 дена.

Алопеция: Алопеция се наблюдава при 87% от пациентите и има внезапно начало. Изразен косопад $\geq 50\%$ се очаква при по-голяма част от пациентите, които получават алопеция.

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

В таблицата по-долу са изброени нежеланите реакции, свързани с приемането на паклитаксел като 3-часова инфузия при пациенти с метастази (при 812 пациенти в клинични проучвания), както и в постмаркетинговите проучвания. Последните могат да се проявят при паклитаксел, независимо от терапевтичния режим.

Честотата на нежеланите реакции, изброени по-долу, е определена чрез следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); много редки ($< 1/10,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекции (главно на уринарния тракт и горните дихателни пътища)



	докладвани случаи за фатален изход).
Чести	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	ДИК синдром (синдром на дисеминирана интраваскуларна коагулация)
Нарушения на имунната система	
Много чести	Леки реакции на свръхчувствителност (главно зачервяване и обрив)
Нечести	Тежки реакции на свръхчувствителност, изискващи терапия (напр. хипотония, ангионевротичен едем, респираторен дистрес, обща уртикария, втрисане, болки в гърба, болки в гърдите, тахикардия, болки в корема, болки в крайниците, диафореза и хипертония)
Редки	Анафилактични реакции
Много редки	Анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Анорексия
С неизвестна честота	Синдром на туморен лизис
Психични нарушения	
Много редки	Състояние на обърканост
Нарушения на нервната система	
Много чести	Невротоксичност (главно периферна невропатия [#])
Редки	Моторна невропатия [#] (с произтичаща от нея лека дистална мускулна слабост)
Много редки	„Гранд мал“ епилептични припадъци, автономна невропатия [#] (с произтичащи от нея паралитичен илеус и ортостатична хипотония), енцефалопия, конвулсии, замаяност, атаксия, главоболие
Нарушения на очите	
Много редки	Нарушения на зрителния нерв и/или зрителни нарушения (проблясващи скотоми), особено при пациенти, които са получили по-високи дози от препоръчаните.
С неизвестна честота	Макуларен едем, фотопсия, мътнини в стъкловидното тяло
Нарушения на ухото и лабиринта	
Много редки	Загуба на слуха, ототоксичност, тинитус, световъртеж
Сърдечни нарушения	
Чести	Брадикардия
Нечести	Миокарден инфаркт, AV блок и синкоп, кардиомиопатия, асимптоматична камерна тахикардия, тахикардия с бигеминия
Редки	Сърдечна недостатъчност
Много редки	Предсърдно мъждене, надкамерна тахикардия
Съдови нарушения	
Много чести	Хипотония
Нечести	Тромбоза, хипертония, тромбоза
Много редки	Шок
С неизвестна честота	Флебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	



Редки	Дихателна недостатъчност, белодробна емболия, белодробна фиброза, интерстициална пневмония, диспнея, плеврален излив
Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Диария, повръщане, гадене, възпаление на лигавиците.
Редки	Обструкция/перфорация на червата, исхемичен колит, панкреатит.
Много редки	Мезентериална тромбоза, псевдомембранозен колит, неутропеничен колит, асцит, езофагит, констипаци.
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки	Чернодробна некроза, чернодробна енцефалопатия (в някои случаи с фатален изход).
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Алоpecia
Чести	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 (пациентите трябва да използват защита от слънце на ръцете и краката)
С неизвестна честота	Склеродермия; палмарно-плантарна еритродизестезен синдром [§]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Артралгия, миалгия
С неизвестна честота	Системен еритематозен лупус
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Реакции на мястото на инжектиране (включително локален оток, болка, еритема, втвърдяване на мястото на приложение, понякога екстравазацията може да доведе до целулит, фиброза/некроза на кожата).
Редки	Пирексия, дехидратация, астения, едем, общо неразположение
Изследвания	
Чести	Значително повишение на стойностите на AST (SGOT), значително повишение на алкалната фосфатаза.
Нечести	Значително повишение на билирубина.
Редки	Повишение на креатинина в кръвта.

[#] може да продължат над 6 месеца след спирането на паклитаксел

[§] според съобщения от постмаркетинговото проследяване на паклитаксел

Пациенти с карцином на гърдата, които са били подложени на адювантна терапия с паклитаксел след АС терапия, получават по-често невросензорна токсичност, реакции на свръхчувствителност, артралгия/миалгия, анемия, инфекция, треска, гадене/повръщане и диария, в сравнение с пациенти, подложени на АС монотерапия. Както се вижда по-горе обаче, честотата на тези нежелани реакции е била в съответствие с приложението на паклитаксел като монотерапия.

Комбинирана терапия

Следната дискусия се отнася до две основни проучвания за първа линия химиотерапия за лечение на карцином на яйчниците (паклитаксел + цисплатин: над 1050 пациенти); две клинични проучвания във фаза III при първа линия на лечение на метастатичен карцином на гърдата, като едното изследва комбинацията с доксорубицин (паклитаксел + доксорубицин: 267 пациенти), а другото комбинацията с трастузумаб (планирана субгрупа за анализ на паклитаксел + трастузумаб: 188 пациенти) и две клинични проучвания във фаза III за лечение на напреднал недребносъщелъчен карцином на белия дроб (паклитаксел + цисплатин: над 360 пациенти) (виж точка 5.1).



При приложение на паклитаксел като 3-часова инфузия, като първа линия химиотерапия лечение на карцином на яйчниците, се съобщава за по-тежки и чести случаи на невротоксичност, артралгия/миалгия и свръхчувствителност при пациенти, подложени на паклитаксел, последван от цисплатин, в сравнение с циклофосфамид, последван от цисплатин. Миелосупресията е по-лека и по-рядка при приложение на паклитаксел като 3-часова инфузия, последван от цисплатин, в сравнение с циклофосфамид, последван от цисплатин.

При първа линия на химиотерапия на метастатичен карцином на гърдата, неутропения, анемия, периферна невропатия, артралгия/миалгия, астения, треска и диария са съобщавани по-често и са били по-тежки при приложение на паклитаксел (220 mg/m^2) като 3-часова инфузия, приложен 24 часа след доксорубин (50 mg/m^2), в сравнение със стандартната FAC терапия ($5\text{-FU } 500 \text{ mg/m}^2$, доксорубин 50 mg/m^2 , циклофосфамид 500 mg/m^2). Гаденето и повръщането са по-малко чести и тежки при схемата паклитаксел (220 mg/m^2)/доксорубин (50 mg/m^2), в сравнение със стандартната FAC терапия. Приемането на кортикостероиди може да допринесе за намаляване честотата и тежестта на гаденето и повръщането при режима паклитаксел/доксорубин.

Когато паклитаксел се прилага като 3-часова инфузия в комбинация с трастузумаб за първа линия на химиотерапия за метастатичен карцином на гърдата, следните реакции (независимо дали се дължат на паклитаксел или трастузумаб) са докладвани по-често в сравнение с приложението на паклитаксел като монотерапия: сърдечна недостатъчност (8% спрямо 1%), инфекция (46% спрямо 27%), втрисане (42% спрямо 4%), треска (47% спрямо 23%), кашлица (42% спрямо 22%), обрив (39% спрямо 18%), артралгия (37% спрямо 21%), тахикардия (12% спрямо 4%), диария (45% спрямо 30%), хипертония (11% спрямо 3%), епистаксис (18% спрямо 4%), акне (11% спрямо 3%), херпес симплекс (12% спрямо 3%), случайни наранявания (13% спрямо 3%), безсъние (25% спрямо 13%), ринит (22% спрямо 5%), синусит (21% спрямо 7%), и реакции на мястото на приложение (7% спрямо 1%). Някои от разликите в честотата могат да се дължат на увеличаване брой и продължителност на курсовете на лечение с паклитаксел/трастузумаб спрямо монотерапия с паклитаксел. Тежки реакции с подобна честота са съобщавани и при паклитаксел/трастузумаб и монотерапия с паклитаксел.

Когато доксорубин е приложен в комбинация с паклитаксел при лечение на метастатичен карцином на гърдата, нарушена контрактилна функция ($\geq 20\%$ намаляване на левокамерната фракция на изтласкване) е наблюдавана при 15% от пациентите спрямо 10%, третиран с стандартната FAC терапия. Конгестивна сърдечна недостатъчност е наблюдавана при $<1\%$, както при паклитаксел/доксорубин, така и при стандартната FAC терапия.

Приложението на трастузумаб в комбинация с паклитаксел при пациенти, лекувани преди това с антрациклини, води до увеличена честота и тежест на сърдечната дисфункция в сравнение с пациенти, подложени на монотерапия (NYHA клас I/II 10% спрямо 0%; NYHA клас III/IV 2% спрямо 1%) и в редки случаи води до фатален изход (виж Кратката Характеристика на Продукта за трастузумаб). Освен тези редки случаи, всички пациенти са се повлияли от съответното лечение.

Радиационен пневмонит е съобщаван при пациенти, които едновременно с паклитаксел са подложени и на лъчетерапия

Свързан със СПИН сарком на Капоши

На базата на клинично изпитване със 107 пациенти, честотата и тежестта на нежеланите реакции, с изключение на хематологичните и чернодробните реакции (виж по-долу), са подобни при пациенти със сарком на Капоши и пациенти, третиран с паклитаксел за други солидни тумори.

Нарушения на кръвта и лимфната система: костно-мозъчната супресия е основната дозо-лимитираща токсичност. Неутропенията е най-важната хематологична токсичност. По време на първия курс на лечение тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3) е наблюдавана при 20% от пациентите. По време на целия период на лечение, тежка неутропения е наблюдавана при 39% от пациентите. Неутропенията е на лице за повече от 7 дни при 41% и за 30-35 дни при 8% от пациентите. Тя отшумява до 35 дена при всички пациенти. Честотата на неутропенията 4-та степен, продължаваща 7 или повече дни, е 22%.



Неутропеничната треска, свързана с паклитаксел, се съобщава при 14% от пациентите и в 1,3% от курсовете на лечение. Имало е 3 септични епизода (2,8%), свързани с приложението на паклитаксел, които са довели до фатален изход.

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

Анемия ($\text{Hb} < 6.9$ mmol/l) е наблюдавана при 61% от пациентите и е била тежка ($\text{Hb} < 5$ mmol/l) при 10%. Преливане на еритроцитна маса се е наложило при 21% от пациентите.

Хепатобилиарни нарушения: сред пациентите ($> 50\%$ приемащи протеазни инхибитори) с нормална изходна чернодробна функция, 28%, 43%, 44% са показали повишаване на билирубина, алкалната фосфатаза и AST (SGOT), съответно. За всеки от тези показатели, повишението е тежко при 1% от случаите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Не е известен специфичен антидот при предозиране с паклитаксел.

В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно. Лечението трябва да бъде насочено към основните очаквани интоксикации, които са костно-мозъчна супресия, периферна невротоксичност и мукозит.

Предозирането при педиатрични пациенти може да бъде свързано с остра алкохолна (етанол) токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства
АТСкод: L01C D01

Механизъм на действие

Паклитаксел е съвременен лекарствен продукт, който подпомага сближаването на микротубулите от тубулните димери и стабилизира микротубулите чрез предотвратяване на деполимеризацията на микротубулната система. Тази стабилност завършва с инхибиране на нормалната динамична реорганизация на микротубулната мрежа, която е есенциална за жизнените функции на клетката по време на интерфазата и митозата. Допълнително, паклитаксел индуцира формирането на абнормални струпвания или снопове от микротубули по време на клетъчния цикъл, и на абнормални звездовидни образувания от микротубули по време на митозата.

При първа линия на химиотерапия на карцином на яйчника, безопасността и ефикасността на паклитаксел е била оценена в 2 големи, рандомизирани, контролирани (в сравнение с Циклофосфамид 750 mg/m^2 /Цисплатин 75 mg/m^2) клинични проучвания.

Фармакодинамични ефекти

По време на Intergroup проучването (BMS CA 139-209) повече от 650 пациенти с първичен карцином



на яйчника във фаза II_{b-c}, III или IV са получили максимум 9 курса паклитаксел 175 mg/m², за 3 часа) последвани от цисплатин (75 mg/m²) или контрола. Второто голямо проучване (GOG-111/B-MS CA 139-022) е направило оценка на максимума 6 курса в сравнение (135 mg/m², 24-часова инфузия), последвани от цисплатин (75 mg/m²) или контрола при повече от 400 пациенти с първичен овариален карцином, фаза III/IV с >1 cm остатъчен тумор 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 проучвания пациентите, лекувани с паклитаксел в комбинация с цисплатин са показали значително по-добър отговор, по-дълго време на прогресия и по-голяма средна преживяемост в сравнение със стандартната терапия. Повишена невротоксичност, атралгия/миалгия, но намалена миелосупресия са били наблюдавани при пациенти с напреднал карцином на яйчниците, които са получили паклитакселе/цисплатин като 3 часова инфузия, в сравнение с пациентите получили циклофосфамид/цисплатин.

При адювантно лечение на карцином на млечната жлеза, 3121 пациенти с метастатичен карцином на гърдата са били лекувани с адювантна терапия с паклитаксел или без химиотерапия с последващи 4 курса на лечение с доксорубицин и циклофосфамид (CALGB 9344, BMS CA 1390223). Средното follow-up е било 69 месеца. Общо паклитаксел е показал значителна редукция при 18% от пациентите с риск от рецидив на заболяването, отнесено към пациентите, получаващи AC терапия самостоятелно (p=0.0014) и значителна редукция при 19% от пациентите с риск от смърт (p=0,0044) отнесено към пациентите, получаващи AC самостоятелно. Ретроспективният анализ е показал полза при всички пациенти. При пациенти с негативни хормонални рецептори/неизвестни тумори, понижението на риска от рецидиви на болестта е било 28% (95% CI: 0,59-0,86). При субгрупа от пациенти с тумор позитивни хормонални рецептори, понижението на риска от рецидиви на болестта е било 9% (95% CI: 0,78 -1,07), Моделът на проучването обаче, не е изследвал ефектът на удължена AC терапия извън тези 4 цикъла. На базата на това самостоятелно проучване не може да се изключи фактът, че наблюдаваните нежелани реакции могат да се дължат отчасти на разликата в продължителността на химиотерапията между двете групи пациенти (AC 4 цикъла, AC + паклитаксел 8 цикъла). Следователно адювантното лечение с паклитаксел трябва да се прилага като алтернатива на разширена AC терапия.

Във второ разширено клинично проучване с подобен модел, при пациенти с адювант тумор положителен карцином на млечна жлеза, 3060 пациенти са били рандомизирани да проведат или да не проведат 4 курса с паклитаксел с дози по-високи от 225 mg/m² след 4 курса със стандартна AC терапия (NSABP B-28, BMS CA 139-270). При средно follow-up 64, при пациентите лекувани с паклитаксел е било наблюдавано значително понижение от 17%-на риска от рецидиви на заболяването, в сравнение с пациентите лекувани само със стандартна AC терапия (p=0,006); лечението с паклитаксел е било свързано с намаление на риска от смърт със 7% (95% CI; 0,78-1,12). В това проучване пациентите с тумор положителен хормонален рецептор са показали намаление на риска от заболяване с 23% (95% CI: 0.6-0,92); при подгрупа от пациенти с тумор отрицателен хормонален рецептор, намалението на риска от рецидиви на болестта е било 10% (95% CI: 0,7-1,11). При първа линия лечение на метастатичен карцином на гърдата, ефикасността и безопасността на паклитаксел е била оценена в две пилотни, фаза III рандомизирани, контролирани проучвания. В първото проучване (BMS CA 139-278) е сравнена комбинацията от болус доксорубицин (50 mg/m²) последван след 24 часа от паклитаксел (220 mg/m² като 3 часова инфузия) (AT) със стандартен 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 били включени 267 пациенти с метастатичен рак на гърдата, на които не е провеждана никаква химиотерапия или само неантрациклинова адювантна такава. Резултатите са показали значителни различия по отношение на времето на прогресия за пациентите получаващи AT, в сравнение с тези лекувани със стандартна FAC (8,2 месеца спрямо 6,2 месеца; p=0,029). Средната преживяемост е била в полза на паклитаксел/доксорубицин срещу FAC (23,0 месеца спрямо 18,3 месеца; p=0,004). При пациентите на AT и FAC терапия, 44% и 48% респективно са получили последваща химиотерапия, която включва паклитаксел при 7% и 50% респективно. Общия отговор към лечението е бил значително по-висок при пациентите на паклитаксел/доксорубицин спрямо 8% при пациентите на FAC режим. Редукциите за ефикасност са били едновременно потвърдени чрез сляпо независимо проучване.



Във второто пилотно проучване, ефикасността и безопасността на комбинирано лечение с паклитаксел и трастузумаб са оценявани в планиран подгрупов анализ (пациенти с метастатичен рак на млечната жлеза, които са лекувани с адювантна антрациклинова терапия) на клинично проучване П0648g. Ефикасността на комбинираното лечение с трастузумаб и паклитаксел при пациент, който не са получавали предварително адювантна антрациклинова терапия не е била доказана. Комбинацията от трастузумаб (4 mg/kg ударна доза и след това 2 mg/kg седмично) и 3-часова инфузия на паклитаксел (175 mg/m²) на всеки 3 седмици, е сравнена със самостоятелно прилагане на 3-часова инфузия на паклитаксел 175 mg/m², всеки 3 седмици, при 188 пациенти с метастатичен рак на гърдата със свръхекспресия на HER2 (2+ или 3+ установени с имунохистохимични методи) лекувани преди това с антрациклини. Паклитаксел е прилаган на всеки 3 седмици, най-малко 6 курса, докато трастузумаб е прилаган ежеседмично, докато е имало прогресия на заболяването. Проучването е показало значителни предимства на комбинацията паклитаксел/ трастузумаб по отношение на прогресията (6,9 спрямо 3,0 месеца), степента на отговор (41% спрямо 17%), както и продължителността на отговора (10,5 спрямо 4,5 месеца) в сравнение със самостоятелното прилагане на паклитаксел. Най-значителната проява на токсичност при комбинацията паклитаксел/ трастузумаб е била сърдечната дисфункция (виж 4.8.).

При лечение на напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб, паклитаксел 175 mg/m² последван от цисплатин 80 mg/m² е бил оценен в 2 клинични проучвания във фаза III 9367 пациенти на режим съдържащ паклитаксел. И двете проучвания са били рандомизирани, като първото е сравнено с лечение с цисплатин 100 mg/m² а другото с тенипозид 100 mg/m² последван от цисплатин 80 mg/m² за сравнение (367 пациенти за сравнение). 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 съответно 8,6 и 9,9 месеца при контролната група). Също така по отношение на преживяемостта без прогресия на заболяването, не е установена значителна разлика между отделните типове терапия. Значително предимство е отбелязано по отношение на клиничния отговор. Резултатите свързани с качеството на живот са в полза на режимите, съдържащи паклитаксел по отношение загуба на апетит, като същевременно дават данни за недостатъци на режимите, съдържащи паклитаксел по отношение на периферна невропатия (p<0,008).

Клинична ефикасност и безопасност

При лечение на свързан със СПИН сарком на Капоши, ефикасността и безопасността на паклитаксел са изследвани в не-сравнително клинично проучване при пациенти с напреднал сарком на Капоши, по-рано лекувани със системна химиотерапия. Първоначалната крайна точка е бил най-добрият туморен отговор. От 107 пациенти, 63-ма са били с доказана резистентност към липозомални антрациклини. Тази подгрупа се счита, че представлява ядрото на популацията по отношение на ефективността. Общото ниво на успех (пълно/частичен отговор) след 15 цикъла на лечението е било 57% (CI 44-70%) при пациенти резистентни на липозомални антрациклини. Над 50% от клиничните отговори са били видими след 3 цикъла на лечение. При пациенти резистентни на липозомални антрациклини, нивата на клиничен отговор са били сравними с тези на пациентите, които никога не са лекувани с протеазни инхибитори (55,6%) и е тези на пациентите, които са получили една химиотерапия, най-малко 2 месеца преди лечението с паклитаксел (60,9%). Средното време на прогресия в ядрото на популацията е било 468 дни (95% CI 257-НН). Средната преживяемост не е могла да бъде изчислена, но по-ниското от 95% свързване е било 617 дни при пациентите от ядрото на популацията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

Фармакокинетичните показатели на паклитаксел са определени след 3-часова и 24-часова инфузия на дози 135 mg/m² и 175 mg/m². Средното време на полуживот в плазмата е 3-52.7 часа.



получени стойности за тоталния телесен клирънс са между 11.6 и 24.0 L/hr/m². Тоталният телесен клирънс намалява с увеличаване на плазмената концентрация на паклитаксел. Средният *steady-state* обем на разпределение варира от 198 to 688 l/m² и показва голямо екстравазално разпределение, и/или проникване в тъканите. Наблюдават се нелинейни фармакокинетични показатели при 3-часова инфузия с увеличаващи се дози. При увеличение на дозата с 30%, от 135 mg/m² до 175 mg/m², стойностите на максималната плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата на плазмена концентрация-време (AUC_{0-∞}) се повишават съответно със 75% и 81%.

След интравенозна доза от 100 mg/m² като 3-часова инфузия при 19 пациенти със сарком на Капоши (C_{max} е било 1,530 ng/ml (норма 761 - 2,860 ng/ml) и среден AUC 5,619 ng.hr/ml (норма 2.609 - 9,428 ng x h/ml). Клирънсът е бил 20.6 l/h/m² (норма 11-38) и обемът на разпределение е бил 291 l/m² (норма 121-638 l/m²). Крайното време на полуелиминиране достига 23.7 часа (норма 12-33).

При системно прилагане на паклитаксел индивидуалните различия са минимални. Не се съобщава за кумулация на паклитаксел след многократно приложение.

При *in vitro* експерименти свързването с плазмените протеини е 89-98%. Свързването на паклитаксел с плазмените протеини не се повлиява от циметидин, ранитидин, Дексаметазон или дифенхидрамин. Разпределението на паклитаксел в организма на човека все още не е напълно изяснено. Средните стойности на непроменения лекарствен продукт в урината варират между 1,3 и 12,6% от приложената доза, което показва значителен небъбречен клирънс.

Елиминиране

Главният механизъм за елиминиране на паклитаксел е чернодробния метаболизъм и излъчването чрез жлъчката. Паклитаксел се метаболизира главно от P450 цитохром ензими. При прилагане на белязан паклитаксел е установено, че той се екскретира през изпражненията под формата на 6- alpha-hydroxypaclitaxel (средно 26%), 3'-p-dihydroxypaclitaxel (средно 2%) и 6a-3'-p-hydroxypaclitaxel (средно 6%). Образуването на хидроксилатни метаболити се катализира от CYP2C8, -3A4. или от двата ензима - 2C8 и -3A4. Не е установено влиянието на чернодробната и бъбречната недостатъчност върху разпределението на паклитаксел след 3-часова инфузия. Фармакокинетичните параметри при пациенти на хемодиализа след 3-часова инфузия с паклитаксел 135 mg/m² са еднакви с тези, които не са на хемодиализа.

В клинични проучвания при едновременно прилагане на паклитаксел и доксорубицин времето на разпределение и елиминиране на доксорубицин неговите метаболити е било удължено. Общата плазмена концентрация на доксорубицин е била с 30% по-висока при прилагане на паклитаксел веднага след доксорубицин. в сравнение с прилагането на двете лекарства при 24-часов интервал помежду им. За прилагане на паклитаксел в комбинация с други лекарствени продукти, моля направете справка с КХП на цисплатин или трастузумаб, за да се информирате за употребата на тези лекарства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не е проучен канцерогенният потенциал на паклитаксел. Счита се, на база фармакодинамичен механизъм на действие, че паклитаксел е потенциално канцерогенен и генотоксичен. При *in vitro* и *in vivo* млекопитаещи тестови системи е установено, че паклитаксел е мутагенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полиетоксилирано рициново масло (макроголглицерол рицинолеат)
Етанол, безводен

6.2 Несъвместимости

Не трябва да се използват PVC (поливинилхлоридни) инфузионни системи, тъй като при контакт на polyoxyl castor oil, съдържащо се в Паклитаксел Ебеве може да се отдели ДЕНР



ethylhexyl)phthalate]. Разтворът трябва да се подготвя, съхранява и прилага чрез системи несъдържащи PVC.

6.3 Срок на годност

3 години.

След отваряне на флакона и преди разреждане

Химичните и физичните данни за стабилност са демонстрирани за 28 дни при температура 25 °С, след многократно проникване на иглата във флакона и изтегляне на продукта.

От микробиологична гледна точка, след първото отваряне, продуктът може да се съхранява не повече от 28 дни при температура 25 °С. Всяко друго време и условия на съхранение са отговорност на прилагащия лекарството.

След разреждане

Химичната и физичната стабилност са документирани за 48 часа при 25°C и 2- 8°C. От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. В случай, че лекарственият продукт не се използва незабавно, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранението му преди употребата, които нормално не трябва да превишават 24 часа, при температура между 2-8°C освен в случай, че разтварянето/разреждането е осъществено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение. Да се съхранява в плътно затворена опаковка. Да се пази от светлина.

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

Да не се замразява, поради възможност от преципитация. Такива преципитати могат да бъдат разтворени при нагриване на флакона до 25°C (стайна температура). В случай, че замразеният разтвор остане мътен и преципитатите не могат да бъдат разтворени след нагриване на флакона до 25°C (стайна температура) - флаконът трябва да се изхвърли. Замразяването не намалява срока на годност на паклитаксел.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони Type I, Ph. Eur (с бутилова гумена запушалка) с номинална вместимост от 5 ml, 16,7 ml, 25 ml и 50 ml. Флаконите се съхраняват в картонена кутия. Флаконите са със или без защитен пластмасов контейнер (ONCO-SAFE или слийвинг). "Onco-safe" и слийвинг не влизат в контакт с лекарствения продукт и осигуряват допълнителна защита при транспортиране, която повишава безопасността за медицинския и фармацевтичния персонал.

Паклитаксел Ебеве 1 флакон 30 mg/5ml
Паклитаксел Ебеве 1 флакон 100 mg/16,7 ml
Паклитаксел Ебеве 1 флакон 150 mg/25 ml
Паклитаксел Ебеве 1 флакон 300 mg/50 ml

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подобно на останалите антинеопластични лекарствени продукти, приготвянето на разтвора за инфузия се извършва от обучено лице, с опит в боравенето с цитотоксични лекарствени продукти. Приготвянето на разтвора да се извършва при асептични условия в специални помещения. Да се



използва предпазно облекло. Да се избягва контакт на разтвора с кожа и лигавици. В случай на контакт на кожата с разтвора, засегнатото място се измива обилно с вода и сапун. При използване на локални препарати е наблюдавано изтръпване, парене и зачервяване. В случай на контакт с лигавици, засегнатото място се измива само с вода. При инхалация са описани диспнея, болка в гърдите, парене в гърлото и гадене.

Ако неотворени флакони се замразят, може да се образува преципитат, който се разтваря с леко разклащане докато достигне стайна температура. Качеството на продукта не се повлиява. Ако разтворът остава мътен или се забелязва неразтворен преципитат, флаконът трябва да се изхвърли. След многократно вкарване на иглата и изтегляне на разтвора, флаконите запазват микробиологична, химична и физическа стабилност до 28 дни при температура от 25°C.

Преди употреба, Паклитаксел Ебеве трябва да се разрежда при асептични условия с 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% глюкоза, или 5% глюкоза и 0,9% разтвор на натриев хлорид до концентрация, или разтвор на Рингер съдържащ 5% глюкоза до крайна концентрация 0,3 до 1,2 mg/ml. Химичната и физичната стабилност на приготвеният за инфузия разтвор са демонстрирани при 5°C и при 25°C за 48 часа, когато са разредени с 5% глюкоза и за 48 часа когато са разредени с 0,9% разтвор на натриев хлорид. В случай, че лекарственият продукт не се използва незабавно, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранението му преди употребата, които нормално не трябва да превишават 24 часа, при температура между 2-8°C, освен в случай, че разтварянето/разреждането е осъществено в контролирани и валидирани асептични условия.

След разреждане разтворът е за еднократна употреба.

При приготвяне разтворите могат да бъдат мътни, което не се отстранява чрез филтриране.

Паклитаксел трябва да се прилага през включен в системата филтър с микропореста мембрана с големина на порите <0.22 µm. Не се отчитат загуби в свойствата на разтвора при използването на интравенозна система с включен филтър.

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

С цел намаляване риска за контакт на пациента с ДЕНР, който може да се филтрира през PVC инфузионни системи и сакове, разтворът Паклитаксел Ебеве трябва да се съхранява в системи несъдържащи PVC (стъклени или полипропиленови), или в пластмасови сакове за инфузии (полипропиленови, полиолефинови). Разтворът трябва да се прилага с полиетиленови системи.

Използването на филтри с входящ и/или изходящ PVC маркуч не води до съществено филтриране на ДЕНР.

Всички материали, използвани за приготвяне, прилагане или други, които са били в контакт с паклитаксел, трябва да бъдат унищожени в съответствие със съществуващите наредби за работа с цитотоксични продукти.

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични продукти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Untercrach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.No: 20050421



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

Първо РУ: 28.07.2005

Подновяване на РУ: 20.06.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2021

