

1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

1. **ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Еукол 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Eucol 6 mg/ml concentrate for solution for infusion

DATE 11 - 5850 30.09.2009
PY - 20090428

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 (paclitaxel).

Един флакон от 16,7 ml съдържа 100 mg паклитаксел (paclitaxel).

Един флакон от 50 ml съдържа 300 mg паклитаксел (paclitaxel).

Помощни вещества:

Макроголглицерол рицинолеат 527 mg/ml

Етанол, безводен 395 mg/ml

За пълен списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инфузионен разтвор

Eucol е бистър, безцветен до бледо жълтеникав вискозен разтвор.

4. **КЛИНИЧНИ ДАННИ**

4.1 **Терапевтични показания**

Карцином на яйчниците: За първа линия терапия на карцином на яйчниците, паклитаксел е показан в комбинация с цисплатин при пациенти с напреднало или остатъчно заболяване (>1 см) след първоначална лапаротомия.

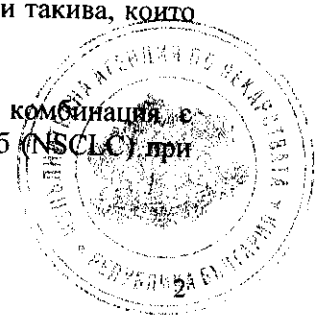
За втора линия терапия на карцином на яйчниците, паклитаксел е показан за лечение на метастатичен карцином на яйчниците след неуспех на стандартна терапия с продукти, съдържащи платина.

Карцином на гърдата: Като адювантно лечение паклитаксел е показан за лечение на карцином на гърдата с регионарни метастази след лечение 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 локално напреднал или метастатичен карцином на гърдата в комбинация с антрациклин при пациенти, за които антрациклиновата терапия е подходяща или в комбинация с трастузумаб при пациенти, с ниво 3+ на свръхекспресия на HER-2, определено имунохистохимично и за които лечението с антрациклин не е подходящо (вж. точки 4.5 и 5.1).

Паклитаксел е показан като самостоятелен средство за лечение на метастатичен карцином на гърдата, при пациенти след неуспех на стандартната терапия с антрациклин или такива, които не са подходящи за този вид лечение.

Напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб: Паклитаксел, в комбинация с цисплатин, е показан за лечение на недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC) при пациенти, на които няма да се прилага хирургично лечение и/или лъчетерапия.



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

Сарком на Капоши, свързан със СПИН: паклитаксел е показан за лечение на пациенти с авансирал сарком на Капоши (СК) при СПИН след неуспех на предшестващата терапия с липозомален антрациклин.

Ограничените данни за ефикасност подкрепят това показание, обобщение на съответните изпитвания е дадено в точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди започване на лечение с паклитаксел всички пациенти трябва да бъдат премедикаирани с кортикостероиди, антихистамини и H₂ антагонисти например:

дексаметазон	20 mg перорално* или интравенозно	За перорално приложение: приблизително 12 часа и 6 часа или за интравенозно приложение: 30 до 60 минути
дифенхидрамин**	50 mg интравенозно	30 - 60 минути
циметидин	300 mg интравенозно	30 - 60 минути
или		
ранитидин	50 mg интравенозно	30 - 60 минути

* 8-20 mg при пациенти със СК

** еквивалентен антихистамин (напр. хлорфенирамин)

Концентратът за инфузионен разтвор трябва да се разтвори преди употреба (вж. точка 6.6) и трябва да се прилага само интравенозно.

Паклитаксел трябва да се прилага с помощта на филтър от микропорозна мембрана $\leq 0.22 \mu\text{m}$ (вж. точка 6.6).

Първа линия терапия при карцином на яйчника:

Въпреки, че и други режими на дозиране са обект на проучвания, препоръчва се комбинирано прилагане на паклитаксел и цисплатин. В зависимост от продължителността на инфузия се препоръчват две дози паклитаксел: паклитаксел 175 mg/m^2 приложен интравенозно за период от три часа, последван от цисплатин 75 mg/m^2 на всеки три седмици, или паклитаксел 135 mg/m^2 като 24-часова инфузия, последван от цисплатин 75 mg/m^2 с триседмичен интервал между всеки курс на лечение (вж. точка 5.1).

Втора линия терапия при карцином на яйчника:

Препоръчителната доза на паклитаксел е 175 mg/m^2 приложен за период от 3 часа, с триседмичен интервал между всеки курс на лечение.

Адювантна химиотерапия при карцином на гърдата:

Препоръчителната доза на паклитаксел е 175 mg/m^2 , приложен за период от 3 часа, всяка трета седмица за 4 курса, след АС лечение.

Първа линия терапия на карцином на гърдата:

Когато се използва паклитаксел в комбинация с доксорубин (50 mg/m^2), паклитаксел трябва да се прилага 24 часа след доксорубин. Препоръчителната доза паклитаксел е 220 mg/m^2 приложена интравенозно в продължение на 3 часа, с триседмичен интервал между курсовете (вж. точки 4.5 и 5.1). Когато се използва в комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m^2 , приложена интравенозно в продължение на 3 часа, с триседмичен



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

интервал между курсовете (вж. точка 5.1). В комбинация с трастузумаб, инфузията на паклитаксел може да започне в деня след първата доза трастузумаб или веднага след втората доза трастузумаб, ако предшестващата доза трастузумаб е била добре понесена от пациента (за подробна информация относно режима на дозиране на трастузумаб вижте „Кратка характеристика на продукта“ за трастузумаб).

Втора линия терапия на карцином на гърдата:

Препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m^2 , приложена за период от 3 часа, с триседмичен интервал между всеки курс на лечение.

Лечение на напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб:

Препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m^2 приложена за период от 3 часа, последвана от 80 mg/m^2 цисплатин, с интервал от три седмици между всеки курс на лечение.

Терапия при сарком на Капоши при СПИН:

Препоръчителната доза паклитаксел е 100 mg/m^2 приложена като 3-часова интравенозна инфузия на всеки две седмици.

Следващите дози паклитаксел трябва да се определят в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента. Приложението на паклитаксел не трябва да се възобновява, докато броят на неутрофилите не достигне $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ($\geq 1 \times 10^9/\text{l}$ за пациенти със СК), а на тромбоцитите $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ за пациенти със СК). При пациенти с тежка неутропения (брой неутрофили $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ в продължение на седем или повече дни) или тежка периферна невропатия, дозата трябва да се намали с 20 % (25% за пациенти със СК) при следващите курсове на лечение (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане: Няма достатъчни данни, за да се препоръчат промени в дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се лекуват с паклитаксел.

4.3 Противопоказания

Паклитаксел е противопоказан при пациенти с тежка свръхчувствителност към паклитаксел или някое от помощните вещества, особено към макроглицерол рицинолеат (вж. точка 4.4).

Паклитаксел е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.6) и не трябва да се прилага при пациенти с изходни нива на неутрофилите $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ($< 1 \times 10^9/\text{l}$ за пациенти със СК).

При СК, паклитаксел също така е противопоказан при едновременно протичащи, сериозни, неконтролирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Паклитаксел трябва да се прилага само под ръководството на лекар, който има опит в използването на химиотерапевтични средства при рак. Поради възможност за поява на тежки реакции на свръхчувствителност е необходимо наличието на реанимационна апаратура.

Преди започване на лечението с паклитаксел, пациентите трябва да получат премедикация с кортикостероиди, антихистамини и H_2 антагонисти преди терапията (вж. точка 4.2).

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

Тежки реакции на свръхчувствителност, характеризирани с диспнея и хипотония, изискващи лечение, ангиоедем и генерализирана уртикария се наблюдават при 1% от пациентите, на които е прилаган паклитаксел, след съответна премедикация. **Тези реакции**



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

вероятно са хистамин-медиирани. В случай на тежки реакции на свръхчувствителност, инфузията на паклитаксел трябва бъде прекратена незабавно. Трябва да се започне симптоматично лечение, като пациентът не трябва да се връща повече към лечение с паклитаксел.

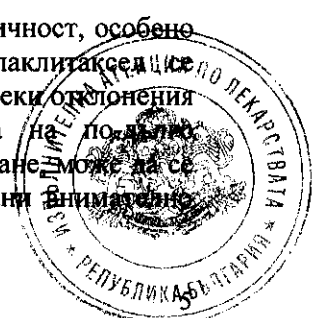
Костно-мозъчна супресия (главно неутропения) представлява дозозависима проява на токсичност. Наложителен е чест контрол на кръвната картина по време на терапията с паклитаксел. На пациентите не трябва да се прилага лечение, докато броят на неутрофилите не стане $\geq 1.5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ за пациенти със СК) и тромбоцитите се възстановят до ниво $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ за пациенти със СК). При клинично изпитване при СК, повечето пациенти е прилаган фактор стимулиращ гранулоцитните колонии (G-CSF).

За тежки проводни нарушения на сърцето са съобщава рядко след терапия с паклитаксел като самостоятелно средство. Ако пациентите развият тежки проводни нарушения на сърдечната дейност по време на лечение с паклитаксел, трябва да се започне съответна терапия, като при следващите курсове на лечение с паклитаксел е необходимо непрекъснато проследяване на сърдечната дейност. Хипотония, хипертония и брадикардия са наблюдавани по време на лечението с паклитаксел; обикновено пациентите са асимптоматични и по принцип не се налага лечение. Препоръчва се чест мониторинг на жизнените показатели, особено през първия час на инфузията на паклитаксел. Тежки сърдечно-съдови инциденти се наблюдават по-често при пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб в сравнение с пациентите с карцином на гърдата или яйчниците. Наблюдаван е един случай на сърдечна недостатъчност, свързана с паклитаксел при клинично изпитване при СК, свързан със СПИН.

Когато паклитаксел се прилага в комбинация с доксорубицин или трастузумаб за първоначално лечение на метастатичен карцином на гърдата, е необходимо внимателно проследяване на сърдечната дейност. На пациентите, които са кандидати за лечение с паклитаксел в тези комбинации, трябва да бъде направена начална оценка на сърдечните показатели, включително снемане на анамнеза, клиничен преглед, ЕКГ, ехокардиограма и/или MUGA сканиране. Сърдечната функция трябва да бъде проследявана през целия период на лечението (напр. на всеки 3 месеца). Проследяването може да помогне за откриване на пациентите, които развиват сърдечна дисфункция и лекуващият лекар трябва внимателно да прецени кумулативната доза (mg/m^2) антрациклин при вземане на решения за честотата на изследване на вентрикуларната функция. Когато изследванията показват влошаване на сърдечната функция, дори и безсимптомно, лекуващият лекар трябва внимателно да прецени клиничната полза от по-нататъшна терапия срещу потенциалния риск от развитие на сърдечни усложнения, включително потенциални необратими увреждания. Ако се прилага по-нататъшно лечение, проследяването на сърдечната функция трябва да бъде много по-често (напр. на всеки 2 терапевтичен цикъл). За допълнителна информация вижте „Кратка характеристика на продукта“ за трастузумаб или доксорубицин.

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

При пациентите с чернодробно увреждане може да има увеличен риск от токсичност, особено миелосупресия степен III-IV. Няма доказателства, че токсичността на паклитаксел се увеличава, когато се прилага под формата на 3-часова инфузия при пациенти с леки нарушения в чернодробна функция. Когато паклитаксел се прилага под формата на по-дълга продължаваща инфузия при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, може да се наблюдава повишена миелосупресия. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно.



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

развитието на тежка миелосупресия (вж. точка 4.2). Няма достатъчни данни, за да се препоръчат промени в дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Няма налични данни за пациенти с тежка начална холестаза. Пациенти с тежки чернодробни увреждания не трябва да се лекуват с паклитаксел.

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

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

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

Доказано е, че паклитаксел е тератогенен, ембриотоксичен и мутагенен при много експериментални системи. Затова мъжете и жените в детородна възраст и/или техните партньори трябва да използват контрацептиви в продължение на поне 6 месеца след лечението с паклитаксел.

При пациентите със СК рядко се наблюдава тежък мукозит. Ако се появят тежки реакции, дозата на паклитаксел трябва да се намали с 25 %.

Този лекарствен продукт съдържа 50,17 об. % етанол (алкохол), т.е. до 20 g на доза, еквивалентно на 500 ml бира или 210 ml вино на доза. Вреден е за страдащите от алкохолизъм. Това трябва да се вземе предвид при бременни жени или кърмачки, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

Количеството алкохол в този продукт може да промени действието на другите лекарства.

Тъй като Eucol съдържа етанол (395 mg/ml), трябва да се има предвид възможното влияние върху ЦНС и други влияния.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клирънсът на паклитаксел не се повлиява от премедикацията със симетидин.

Препоръчваният режим на паклитаксел като първа линия терапия при карцином на яйчника е паклитаксел да се приема преди цисплатин. Когато паклитаксел се прилага преди цисплатин, неговият профил на безопасност е както при самостоятелното му приложение. Когато паклитаксел се прилага след цисплатин, пациентите реагират с по-тежка миелосупресия и около 20%-но намаление на клирънса на паклитаксел. Пациентите лекувани с паклитаксел и цисплатин са с повишен риск от бъбречно увреждане в сравнение с тези, лекувани само с цисплатин при гинекологични ракови заболявания.

Тъй като елиминирането на доксорубицин и неговите активни метаболити може да бъде намалено, когато паклитаксел и доксорубицин се прилагат много близо във времето,



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

паклитаксел за първоначална терапия на метастатичен карцином на гърдата трябва да се прилага 24 часа след доксорубицин (вж. точка 5.2).

Метаболизмът на паклитаксел се катализира отчасти от цитохром P450 изоензимите CYP2C8 и 3A4 (вж. точка 5.2). Клиничните изпитвания показват, че CYP2C8-медириания метаболизъм на паклитаксел до 6 α -хидроксипаклитаксел, е основният метаболитен път при човека. На базата на известни данни, не се очакват клинично значими взаимодействия между паклитаксел и други CYP2C8-субстрати/инхибитори. Съвместното приложение на кетоконазол, който е познат мощен инхибитор на CYP3A4, не инхибира елиминирането на паклитаксел при пациентите, така че двата лекарствени продукта могат да се прилагат съвместно без адаптиране на дозата. Допълнителните данни за възможните лекарствени взаимодействия между паклитаксел и други субстрати/инхибитори на CYP3A4 са оскъдни. Ето защо е необходимо голямо внимание при едновременното приложение на паклитаксел и други лекарствени продукти, за които се знае, че инхибират (напр. еритромицин, флуоксетин, гемфиброзил) или индуцират (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ефавиренц, невирапин) или CYP2C8, или 3A4.

Изпитванията при пациенти със СК, които приемат едновременно много лекарства, показват, че системният клирънс на паклитаксел е значително по-нисък в присъствието на нелфинавир и ритонавир, но не и при индинавир. Няма достатъчна информация за взаимодействията с други инхибитори на протеазата. Следователно, паклитаксел трябва да се прилага с внимание при пациенти, които приемат инхибитори на протеазата като едновременна терапия.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Паклитаксел е показал ембрио- и фетотоксичност при зайци и намалена фертилност при плъхове.

Няма данни за приложението на паклитаксел при бременни жени. Както и другите цитостатици, паклитаксел може да причини увреждане на плода при лечение на бременни жени. Затова паклитаксел не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Жените трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на терапия с паклитаксел, а в случай на поява на бременност да информират незабавно лекуващия лекар за това.

Сексуално активните мъже и жени в детеродна възраст и/или техните партньори трябва да използват контрацептиви в продължение на поне 6 месеца след лечението с паклитаксел. Мъжете пациенти трябва да потърсят съвет за криоконсервация на сперма преди терапията с паклитаксел поради възможността за инфертилитет.

Кърмене:

Не е известно дали паклитаксел се екскретира в майчиното мляко. Паклитаксел е противопоказан по време на кърмене. По време на терапията с паклитаксел кърменето трябва да бъде преустановено.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Паклитаксел не е показал влияние върху тези способности. Обаче Еусол съдържа алкохол. Количеството алкохол в този продукт може да повлияе на Вашата способност за шофиране и работа с машини (вж. точки 4.4 и 6.1).

4.8 Нежелани лекарствени реакции



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

Ако не е отбелязано друго, описанието по-долу се отнася за базата данни, събрани от 812 пациенти със солидни тумори, лекувани чрез монотерапия с паклитаксел в клинични изпитвания.

Тъй като популацията със СК е много специфична, в края на тази точка има специален текст, на базата на клинично изпитване със 107 пациенти.

Ако не е споменато друго, честотата и сериозността на съобщаваните нежелани реакции, като цяло са подобни при пациенти с карцином на яйчниците, карцином на гърдата или недребноклетъчен карцином на белия дроб, лекувани с паклитаксел. Никой от наблюдаваните случаи на токсичност не е ясно повлиян от възрастовия статус.

Най-честата нежелана лекарствена реакция е **миелосупресия**. Тежка неутропения ($< 0,5 \times 10^9/l$) се наблюдава при 28% от пациентите, но не е свързана с епизоди на фебрилитет. Само 1% от пациентите развиват тежка неутропения за ≥ 7 дни. За **Тромбоцитопения** се наблюдава при 11% от пациентите. 3% от пациентите са имали намален брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^9/l$ поне веднъж в рамките на изпитването. **Анемия** е наблюдавана при 64% от пациентите, но е била тежка ($Hb < 5 \text{ mmol/l}$) само при 6% от пациентите. Броят на случаите и тежестта на анемията са били свързани с изходните нива на хемоглобина.

Проявите на **невротоксичност, главно периферна невропатия** са много по-чести и тежки при 3-часова инфузия с паклитаксел 175 mg/m^2 (85 % невротоксичност, 15% тежка) отколкото при 24-часова инфузия на 135 mg/m^2 (25 % периферна невропатия, 3 % тежка) комбиниран с цисплатин. При пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб и карцином на яйчника, лекувани с паклитаксел като 3-часова инфузия, последвана от цисплатин, се наблюдава повишена честота на тежка невротоксичност. Периферна невропатия може да се появи след първия курс и да се влоши с увеличаване експозицията на паклитаксел. Периферна невропатия е причина за спиране на лечението с паклитаксел в няколко случая. Подобряване или отзвучаване на сетивните симптоми обикновено се наблюдава в рамките на няколко месеца след преустановяване на лечението с паклитаксел. Вече съществуващи невропатии в резултат на предшестваща терапия, не са противопоказание за лечение с паклитаксел.

Артралгия или миалгия се наблюдава при 60 % от пациентите и при 13 % е била в тежка форма.

Сериозни реакции на свръхчувствителност с възможен летален изход (дефинирани като хипотония, изискваща лечение, ангиоедем, респираторен дистрес, изискващ бронходилататорна терапия или генерализирана уртикария) са наблюдавани при 2 пациенти (< 1 % от пациентите). 34 % от пациентите (17 % от всички курсове на лечение) са получили леки реакции на свръхчувствителност. Тези леки реакции на свръхчувствителност, главно зачервяване и обрив, не са наложили лечение или отлагане на лечението с паклитаксел.

Реакции на мястото на инжектиране по време на интравенозно приложение могат да доведат до локален едем, болка, еритема и втвърдяване на мястото на убождане. Екстравазацията може да доведе до целулит. Съобщени са случаи на напукване и/или олющване на кожата, понякога свързани с екстравазацията. Може да се появи и обезцветяване на кожата. Има единични съобщения за повторна поява на кожните реакции на мястото на предишна екстравазация в резултат на прилагане на паклитаксел на различно място, т.нар. "памет". Понастоящем не е известно специфично лечение на реакциите на екстравазация.

Таблицата по-долу изброява нежеланите лекарствени реакции, независимо от тяхната сила, свързани със самостоятелното приложение на паклитаксел като 3-часова инфузия при пациенти с метастази (812 пациенти, лекувани в клинични изпитвания) и нежеланите реакции, за които се съобщава след пускане на паклитаксел на пазара*.



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е дадена по-долу съгласно установената практика:

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

Инфекции и инфестации	<i>Много чести:</i> инфекции (главно инфекции на пикочните пътища и инфекции на горните дихателни пътища) със съобщения за случаи с летален изход. <i>Нечести:</i> септичен шок <i>Редки*:</i> пневмония, перитонит, сепсис
Нарушения на кръвта и лимфната система	<i>Много чести:</i> миелосупресия, неутропения, анемия, тромбоцитопения, левкопения, кървене <i>Редки:</i> неутропенична треска <i>Много редки*:</i> остра миелоидна левкемия, миелодиспластичен синдром
Нарушения на имунната система	<i>Много чести :</i> леки реакции на свръхчувствителност (главно зачервяване и обрив) <i>Нечести:</i> значими реакции на свръхчувствителност, изискващи лечение (напр. хипотония, ангионевротичен едем, респираторен дистрес, генерализирана уртикария, студени тръпки, болка в гърба, болка в гърдите, тахикардия, стомашна болки, болки в крайниците, диафореза и хипертония) <i>Редки*:</i> анафилактични реакции <i>Много редки*:</i> анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Много редки*:</i> анорексия
Психични нарушения	<i>Много редки*:</i> състояния на обърканост
Нарушения на нервната система	<i>Много чести:</i> невротоксичност (главно периферна невропатия) <i>Редки*:</i> моторна невропатия (предизвикваща лека дистална слабост) <i>Много редки*:</i> автономна невропатия (предизвикваща паралитичен илеус и ортостатична хипотония), големи конвулсивни припадъци (grand mal), конвулсии, енцефалопатия, замаяност, главоболие, атаксия
Нарушения на очите	<i>Много редки*:</i> нарушения на зрителния нерв и/или зрителни нарушения (сцинтилиращи скотоми), особено при пациенти, получили по-високи от препоръчаните дози
Нарушения на ухото и лабиринта	<i>Много редки*:</i> ототоксичност, загуба на слуха, шум в ушите, вертиго
Сърдечни нарушения	<i>Чести:</i> брадикардия <i>Нечести:</i> кардиомиопатия, асимптоматична вентрикуларна тахикардия, тахикардия с екстрасистоли, AV блок и синкоп, миокарден инфаркт <i>Много редки*:</i> предсърдна фибрилация, суправентрикуларна тахикардия
Съдови нарушения	<i>Много чести:</i> хипотония <i>Нечести:</i> хипертония, тромбоза, тромбофлебит <i>Много редки*:</i> шок
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<i>Редки*:</i> диспнея, плеврален излив, интерстициална пневмония, белодробна фиброза, белодробна емболия, респираторна недостатъчност <i>Много редки*:</i> кашлица



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

Стомашно-чревни нарушения	<i>Много чести:</i> гадене, повръщане, диария, възпаление на лигавиците <i>Нечести:</i> чревна обструкция, чревна перфорация, исхемичен колит, панкреатит <i>Много редки*:</i> мезентериална тромбоза, псевдомембранозен колит, езофагит, запек, асцит, неутропен колит
Хепато-билиарни нарушения	<i>Много редки*:</i> чернодробна некроза, чернодробна енцефалопатия (и при двете има съобщения за случаи с фатален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Много чести:</i> алоpecia <i>Чести:</i> преходни и леки промени по кожата и ноктите <i>Редки*:</i> прурит, обрив, еритема <i>Много редки*:</i> синдром на Stevens-Johnson, епидермална некролиза, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза (лекуващите се пациенти трябва да носят слънцезащитни средства на ръцете и краката)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>Много чести:</i> артралгия, миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Чести:</i> реакции на мястото на инжектирането (включително локализиран едем, болка, еритема, индурация, понякога екстравазация може да доведат до целулит, кожна фиброза и некроза на кожата) <i>Редки*:</i> астения, пирексия, дехидратация, едем, физическо неразположение
Изследвания	<i>Чести:</i> силно увеличение на AST (SGOT), силно увеличение на алкалната фосфатаза <i>Нечести:</i> силно увеличение на билирубина <i>Редки*:</i> увеличение на серумния креатинин

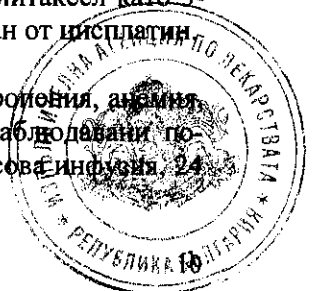
Пациентите с карцином на гърдата, лекувани с паклитаксел като адювантна терапия след АС, получават по-често невротоксичност, алергични реакции, артралгия/миалгия, анемия, инфекция, треска, гадене/повръщане и диария в сравнение с пациентите, които получават АС като самостоятелно лечение. Както се вижда по-горе обаче, честотата на тези нежелани реакции е била постоянна при използване на паклитаксел като самостоятелно лечение.

Комбинирана терапия

Следното описание касае две основни клинични проучвания за първа линия химиотерапия за лечение на карцином на яйчниците (паклитаксел + цисплатин: над 1 050 пациенти), две клинични проучвания във фаза III при първа линия на лечение на метастатичен карцином на гърдата, едно изследване при комбинирано лечение с доксорубин (паклитаксел + доксорубин: 267 пациенти), и друго изследване на комбинирано лечение с трастузумаб (планирана аналитична субгрупа паклитаксел + трастузумаб: 188 пациенти) и две клинични проучвания във фаза III за лечение на напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб (паклитаксел + цисплатин: над 360 пациенти) (вж. точка 5.1).

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

При първа линия на химиотерапия на метастатичен карцином на гърдата, неутропения, анемия, периферна невропатия, артралгия/миалгия, астения, втрисане и диария са наблюдавани по-често и са били по-тежки когато паклитаксел (220 mg/m^2) се прилага като 3-часова инфузия.



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

часа след доксорубицин (50 mg/m^2) в сравнение със стандартната FАC терапия (5-FU 500 mg/m^2 , доксорубицин 50 mg/m^2 , циклофосфамид 500 mg/m^2). Гадене и повръщане се наблюдават по-рядко и не са толкова тежки при режим с паклитаксел (220 mg/m^2) / доксорубицин (50 mg/m^2) в сравнение със стандартната FАC схема на лечение. Използването на кортикостероиди може да спомогне за намаляване честотата и тежестта на гаденето и повръщането в комбинацията паклитаксел/доксорубицин.

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

Когато доксорубицин се прилага в комбинация с паклитаксел при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, нарушения в сърдечната контрактилност ($\geq 20\%$ намаляване на левокамерната фракция на изтласкване) са наблюдавани при 15 % от пациентите спрямо 10 % при тези на стандартния FАC режим. Конгестивна сърдечна недостатъчност е била наблюдавана при $< 1\%$ от случаите на лечение, както с паклитаксел/доксорубицин, така и на стандартния FАC режим. Прилагането на трастузумаб в комбинация с паклитаксел при пациенти, лекувани преди това с антрациклини, води до повишена честота и тежест на **сърдечна дисфункция** в сравнение с монотерапия с паклитаксел (NYHA клас I/II: 10 % спрямо 0 %; NYHA клас III/IV: 2 % спрямо 1 %) и рядко е свързано със смъртен изход (вижте „Кратка характеристика на продукта“ за трастузумаб). Освен тези редки случаи, всички пациенти са се повлияли от съответното лечение.

За лъчев пневмонит се съобщава при пациенти, които едновременно с това провеждат лъчетерапия.

Сарком на Капоши при СПИН:

На базата на клинично изпитване със 107 пациенти, освен хематологичните и чернодробни нежелани реакции (вижте по-долу), честотата и тежестта на нежеланите реакции по принцип е подобна при пациенти със СК и пациенти, на които се прилага монотерапия с паклитаксел за други солидни тумори.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Миелосупресията е била главната дозо-зависима токсичност. Неутропенията е най-важната хематологична токсичност. По време на първия курс на лечение, тежка неутропения ($< 0.5 \times 10^9$ клетки/l) е наблюдавана при 20 % от пациентите. По време на целия период на лечение, тежка неутропения е наблюдавана при 39 % от пациентите. Неутропения се наблюдаваше в продължение на > 7 дни при 41 % от пациентите и в продължение на 30-35 дни при 8 % от пациентите. Тя изчезва за период от 35 дни при всички пациенти, които бяха изследвани. Разпространението Grade 4 на неутропения продължаваща ≥ 7 дни беше 22 %.



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

За неутропенична треска, свързана с паклитаксел, се съобщава при 14 % от пациентите и в 1,3 % от курсовете на лечение. Имало е 3 септични епизода с летален изход (2,8 %) по време на прилагането на паклитаксел, свързани с лекарствения продукт.

Тромбоцитопения е наблюдавана при 50 % от пациентите и беше тежка ($< 50 \times 10^9$ клетки/l) при 9 % от случаите. Само при 14 % от пациентите броя на тромбоцитите се е понижил $< 75 \times 10^9$ клетки/l, поне веднъж по време на лечението. За епизоди на кървене, свързани с паклитаксел се съобщава при < 3 % от пациентите, но хеморагичните епизоди бяха локализирани.

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

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

4.9 Предозиране

Не е известен антидот при предозиране с паклитаксел. Обичайно очакваните усложнения при предозиране са миелосупресия, периферна невропатия и мукозит.

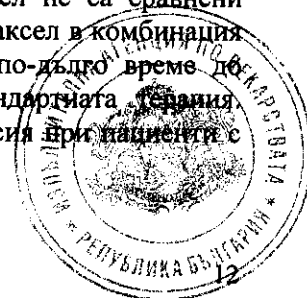
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Растителни алкалоиди и други природни продукти, таксани.
АТС код: L01C D01

Паклитаксел е антимиотубулен агент, подпомагащ събирането на микротубулите от димери на тубулина и стабилизиращ микротубулите чрез предотвратяване на деполимеризацията. Стабилизацията води до инхибиране на нормалното динамично реорганизиране на микротубулната мрежа, което е много важно за интерфазата и митотичните клетъчни функции. Освен това паклитаксел индуцира образуването на аномални редове или снопове от микротубули по време на клетъчния цикъл и множество астерни образувания от микротубули по време на митозата.

При първа линия на химиотерапия на карцином на яйчника, безопасността и ефикасността на паклитаксел е оценена в две големи, рандомизирани, контролирани (спрямо циклофосфамид 750 mg/m^2 /цисплатин 75 mg/m^2) клинични проучвания. По време на проучването на Intergroup (BMS CA 139-209) повече от 650 пациенти с първичен рак на яйчника във фаза II_{b-c}, III или IV са получили максимум 9 курса паклитаксел (175 mg/m^2 в продължение на 3 часа), последвани от цисплатин (75 mg/m^2) или контрола. Второто голямо проучване (GOG-111/B-MS CA 139-022) прави оценка на максимум 6 курса с паклитаксел (135 mg/m^2 в продължение на 24 часа), последвани от цисплатин (75 mg/m^2) или контрола при повече от 400 пациенти с първичен рак на яйчника, фаза III/IV с > 1 cm остатъчен тумор след стадираща лапаротомия или с отдалечени метастази. Въпреки че двете различни схеми на дозиране на паклитаксел не са сравнени директно една с друга и в двете проучвания пациентите, лекувани с паклитаксел в комбинация с цисплатин са показали значително по-висок процент на повлияване, по-дълго време до прогресиране, и по-голяма средна преживяемост в сравнение със стандартната терапия. Повишена невротоксичност, артралгия/миалгия, но понижена миелосупресия при пациенти с



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

напреднал рак на яйчника, на които е била приложена 3-часова инфузия на паклитаксел/цисплатин в сравнение с пациенти, получаващи циклофосфамид/цисплатин.

При адювантно лечение на карцином на гърдата, 3121 пациенти с карцином на гърдата с регионарни метастази са лекувани с адювантна терапия с паклитаксел или без химиотерапия с последващи 4 курса на лечение с доксорубин и циклофосфамид (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Медианното време на проследяване е 69 месеца. Общо, при пациентите, при които се прилага паклитаксел има значително намаляване с 18 % на риска от рецидив на заболяването, спрямо пациентите, на които се прилага само АС терапия ($p=0,0014$), и значително намаляване на риска от смърт ($p=0,0044$) спрямо пациентите, получаващи само АС. Ретроспективният анализ показва полза при всички подгрупи пациенти. При пациенти с негативни за хормоналните рецептори/неизвестни тумори, понижението на риска от рецидиви на болестта е 28 % (95 % CI: 0,59-0,86). При подгрупа от пациенти с позитивни за хормоналните рецептори тумори понижението на риска от рецидиви на болестта е 9 % (95 % CI: 0,78-1,07). Обаче планът на изпитването не прави оценка на ефекта от удължена АС терапия извън тези 4 цикъла. Не може да се изключи факта, на базата само на това изпитване, че наблюдаваните нежелани реакции могат да се дължат отчасти на разликата в продължителността на химиотерапията между двете рамена (АС 4 цикъла; АС + паклитаксел 8 цикъла). Следователно, адювантното лечение с паклитаксел трябва да се прилага като алтернатива на разширена АС терапия.

Във второ голямо клинично изпитване с подобен план, при пациенти с карцином на гърдата с регионарни метастази, лекувани с адювантна терапия, 3060 пациенти са били рандомизирани да проведат или не 4 курса с паклитаксел с по-висока доза 225 mg/m^2 след 4 курса с АС (NSABP B-28, BMS CA139-270). При медианно време за проследяване 64 месеца, при пациентите лекувани с паклитаксел се наблюдава значително понижение със 17 % на рецидиви на заболяването, в сравнение с пациентите, лекувани само с АС ($p=0,006$). Терапията с паклитаксел се свързва с намаляване от 7 % (95 % CI: 0,78-1,12) на риска от смърт. Всички анализи на подгрупите са в полза на пациентите лекувани с паклитаксел. В това изпитване пациентите с тумор за хормоналните рецептори показват намаление на риска от рецидив с 23 % (95 % CI: 0,6-0,92). При подгрупата от пациенти с тумор отрицателен за хормоналните рецептори, намалението на риска от рецидиви е 10 % (95 % CI: 0,7-1,11).

При първа линия на лечение на метастатичен карцином на гърдата, ефикасността и безопасността на паклитаксел е оценена в две базови рандомизирани, контролирани, открити изпитвания във фаза III.

В първото изпитване (BMS CA139-278) комбинацията от болус доксорубин (50 mg/m^2), последван след 24 часа от паклитаксел (220 mg/m^2 чрез 3-часова инфузия) (АТ) е сравнена със стандартна FAC схема ($5\text{-FU } 500 \text{ mg/m}^2$, доксорубин 50 mg/m^2 , циклофосфамид 500 mg/m^2), като и двата типа лечение се състоят от общо 8 курса, всеки три седмици. В това рандомизирано изпитване са включени 267 пациенти с метастатичен карцином на гърдата, на които не е провеждана никаква химиотерапия или само не-антрациклинова адювантна химиотерапия. Резултатите показват значителни разлики по отношение времето до прогресиране за пациентите, получаващи АТ, в сравнение с тези лекувани с FAC (8,2 месеца срещу 6,2 месеца, $p=0,029$). Средната преживяемост е в полза на паклитаксел/доксорубин срещу FAC (23,0 месеца срещу 18,3 месеца; $p=0,004$). При пациентите в АТ и FAC терапевтичното рамо, на съответно 44 % и 48 % е приложена последваща химиотерапия, която включва таксани при 7 % и 50 %, съответно. Общият процент на повлияване от лечението е значително по-висок при АТ в сравнение с FAC схемата (68 % срещу 55 %).

Пълно повлияване е наблюдавано при 19 % от пациентите на паклитаксел/доксорубин спрямо 8 % от пациентите при FAC схемата. Всички резултатите за ефективност са потвърдени след това чрез сляпо независимо проучване.

При второ базово изпитване, ефикасността и безопасността на паклитаксел и трастузумаб са оценени в планиран подгрупов анализ (пациенти с метастатичен карцином на гърдата, които преди са лекувани с адювантна антрациклинова терапия) на клинично изпитване N0648g. Ефективността на комбинираното лечение с трастузумаб и паклитаксел при пациенти, които не



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

са получавали предварително адювантна антрациклинова терапия не е доказана. Комбинацията от трастузумаб (4 mg/kg натоварваща доза и след това 2 mg/kg седмично) и 3-часова инфузия на паклитаксел (175 mg/m²) на всеки три седмици е сравнена със самостоятелно прилагане на 3-часова инфузия на паклитаксел (175 mg/m²), всеки три седмици, при 188 пациенти с метастатичен карцином на гърдата със свръхекспресия на HER-2 (2+ или 3+ установени с имунохистохимични методи), лекувани преди това с антрациклини. Паклитаксел е прилаган на всеки 3 седмици, най-малко шест курса, докато трастузумаб е прилаган ежеседмично, докато е имало прогресия на заболяването. Изпитването показва значителната полза на комбинацията паклитаксел/трастузумаб по отношение на времето за прогресиране (6,9 срещу 3,0 месеца), процента на повлияване (41 % срещу 17 %), както и продължителността на повлияването (10,5 спрямо 4,5 месеца) в сравнение със самостоятелното прилагане на паклитаксел. Най-значимата проява на токсичност при комбинацията паклитаксел/трастузумаб е била сърдечната дисфункция (вж. точка 4.8).

При лечение на напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб, паклитаксел 175 mg/m², последван от цисплатин 80 mg/m² е оценен в две клинични проучвания във фаза III (367 пациенти на режим съдържащ паклитаксел). И двете проучвания са рандомизирани, като при първото се прави сравнение с лечение с цисплатин 100 mg/m², а при другото с тенипозид 100 mg/m² тенипозид, последван от цисплатин 80 mg/m² като компаратор (367 пациенти на компаратор). Резултатите от всяко проучване са сходни. По отношение на смъртността, няма значима разлика между схемата, съдържаща паклитаксел и контролата (медианна преживяемост 8,1 и 9,5 месеца при схемата, съдържаща паклитаксел и съответно 8,6 и 9,9 месеца за контролната група). Също така по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването, не е установена значителна разлика между отделните терапии. Значително предимство е отбелязано по отношение на процента на клинично повлияване. Резултатите свързани с качеството на живот, говорят в полза на режимите, съдържащи паклитаксел, по отношение загубата на апетит, като същевременно дават данни за недостатъците на режимите, съдържащи паклитаксел по отношение на периферната невропатия (p < 0,008).

При лечение на свързан със СПИН сарком на Капоши ефикасността и безопасността на паклитаксел са изследвани в несравнително проучване при 107 пациенти със сарком на Капоши в напреднал стадий, лекувани преди това със системна химиотерапия. Първичната крайна точка е най-добро повлияване на тумора. От 107 пациенти се счита, че 63 имат резистентност към терапията с липозомни антрациклини. Тази подгрупа пациенти се приема за основна популация на ефикасност. Общият процент на успешност (пълно/частично повлияване) след 15 курса на терапия е 57 % (CI 44-70 %) при пациентите с резистентност към терапията с липозомни антрациклини. Повече от половината от случаите на повлияване се наблюдават ясно след първите три курса на лечение. При пациентите с резистентност към липозомни антрациклини процентът на повлияване е сравним с този при пациенти, на които никога не е прилаган протеазен инхибитор (55,6 %) и такива, които са приемали протеазен инхибитор най-малко 2 месеца преди лечението с паклитаксел (60,9 %). Медианното време за прогресия при основната популация е 468 дни (95 % CI 257-NE). Медианната преживяемост за паклитаксел не може да бъде изчислена, но по-ниската 95 % граница е 617 дни при основната популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Фармакокинетиката на паклитаксел е определена след 3-часова инфузия и 24-часова инфузия при дози 135 mg/m² и 175 mg/m². Средното крайно време на полуживот варира от 3,0 до 52,7 часа, и средните стойности на крайните деривати за оценка на общия телесен клирънс варира от 11,6 до 24,0 l/час/m². Общият телесен клирънс се понижава при по-високи плазмени



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

концентрации на паклитаксел. Средният обем на разпределение в равновесно състояние варира от 198 до 688 l/m², което показва екстензивно екстраваскуларно разпределение и/или тъканно свързване. При 3-часова инфузия, увеличаването на дозата води до нелинейна фармакокинетика. При 30 % увеличение на дозата от 135 mg/m² на 175 mg/m² има 75 % повишение на стойностите на C_{max} и 81 % повишение на AUC._{0-∞}.

След интравенозна доза от 100 mg/m², прилагана като 3-часова инфузия при 19 пациенти със сарком на Капоши, средната стойност на C_{max} е 1530 ng/mL (норма 761-2860 ng/час/mL) и средната стойност на AUC 5619 ng час/mL (норма 2609-9428 ng час/mL). Клирънсът е 20,6 l/час/m² (норма 11-38) и обемът на разпределение е 291 l/m² (норма 121-638). Крайният елиминационен полуживот е средно 23,7 часа (норма 12-33).

Вариабилността между различните пациенти при системна експозиция на паклитаксел е минимална. Няма данни за акумулиране на паклитаксел при многократни курсове на лечение.

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

Метаболитният профил на паклитаксел при хора не е напълно изяснен. Средните стойности на кумулативно елиминирани на лекарството в непроменен вид в урината варират от 1,3 до 12,6% от дозата, което показва широк небъбречен клирънс. Чернодробният метаболизъм и билиарният клирънс най-вероятно са в основата на механизма на разпределение на паклитаксел. Изглежда, че паклитаксел се метаболизира основно от ензимите на цитохром P450. След прилагане на белязан с радиоактивен изотоп паклитаксел, средно 26 %, 2 % и 6 % от радиоактивния паклитаксел се екскретира чрез фекалиите под формата на б α -хидроксипаклитаксел, 3'-p-хидроксипаклитаксел и б α -3'-p-дихидроксипаклитаксел, съответно. Образуването на тези хидроксилирани метаболити се катализира от CYP2C8, -3A4, както и от -2C8 и -3A4, съответно. Влиянието на бъбречната или чернодробната дисфункция върху разпределението на паклитаксел след 3-часова инфузия не е официално проучено. Фармакокинетичните параметри, получени от пациент, на който се прави хемодиализа, подложен на 3-часова инфузия с паклитаксел 135 mg/m² са подобни на тези, определяни при пациенти, които не са на хемодиализа.

В клинични изпитвания при едновременно прилагане на паклитаксел и доксорубин, времето на разпределение и елиминирането на доксорубин и неговите метаболити е удължено. Общата плазмена експозиция на доксорубин е с 30 % по-висока, при прилагане на паклитаксел веднага след доксорубин, отколкото при прилагането на двете лекарства при 24-часов интервал помежду им.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на паклитаксел не е проучен. Въпреки това, паклитаксел може да е канцерогенен и генотоксичен, поради своя механизъм на действие. Паклитаксел е показал мутагенозен потенциал както в *in vitro*, така и в *in vivo* изследвания при бозайници.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

Макроголглицерол рицинолеат
Етанол, безводен (395 mg/ml)
Лимонена киселина, безводна

6.2 Несъвместимости

Макроголглицерол рицинолеат може да доведе до утечка на DEHP (ди-(2-етилхексил)фталат), през поливинилхлоридни (PVC) контейнери, като стойностите нарастват с течение на времето и увеличаване на концентрацията. Ето защо, приготвянето, съхранението и прилагането на разтворения Eucol не трябва да се извършва с принадлежности и уреди, съдържащи PVC.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 3 години

След отваряне преди разреждане:

Микробиологичната, химическата и физическата стабилност на неизползвания, неразреден продукт, останал във флакона при многократно въвеждане на игла и изтегляне на продукт, е показано, че е 28 дни, когато се съхранява при температура под 25 °C. Други периоди и условия на съхранение са отговорност на потребителя.

След разреждане:

Разреденият разтвор за инфузия е химически и физически стабилен в продължение на 72 часа при температура 25°C.

Разреденият разтвор не трябва да се съхранява в хладилник (вж точка 6.6).

От микробиологична гледна точка разтвореният продукт трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка с цел защита от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Съгледени флакони тип I (с бромбутилова гумена запушалка с тефлоново покритие) съдържащ 30 mg, 100 mg или 300 mg паклитаксел съответно в 5 ml, 16,7 ml или 50 ml разтвор.

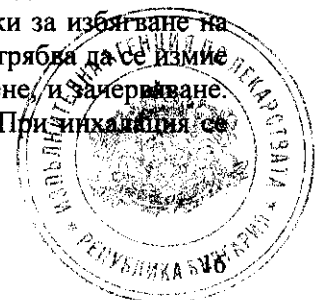
Всеки флакон е опакован в отделна кутия. Също има и обща опаковка с 10 кутии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Трябва да се спазват текущите национални указания за работа с химиотерапевтични лекарства.

Работа: Като при всички химиотерапевтични лекарства, е необходимо повишено внимание при работа с паклитаксел. Разтварянето трябва да се извършва при асептични условия на специално предназначени места, от обучен в съответната област персонал. Трябва да се използват подходящи предпазни ръкавици. Необходимо е да се вземат предпазни мерки за избягване на контакт с кожата и лигавиците. В случай на попадане върху кожата, мястото трябва да се измие с вода и сапун. В този случай се наблюдават усещания на изтръпване и парене, и зачервяване. При попадане върху лигавиците, те трябва да се измият незабавно с вода. При изхвърлянето се съобщава за диспнея, болка в гърдите, парене в гърлото и гадене.



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

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, флаконът запазва микробиологична, химична и физична стабилност до 28 дни при температура 25 °С. Други срокове и условия на съхранение са отговорност на потребителя.

Употребата на медицински изделия от типа на “Хемо-диспенсни игли” или „Остриета” не се препоръчва, тъй като може да деформират запушалката, което води до нарушаване на стерилността на продукта.

Приготвяне на разтвора за инфузия: Преди инфузията, паклитаксел трябва да се разтвори при асептични условия. Паклитаксел се разтваря в 0,9% разтвор на NaCl или 5% глюкозен разтвор или разтвор 5% глюкоза/0,9%NaCl, или Рингер разтвор плюс 5% глюкоза в концентрация 0,3-1,2 mg/ml.

Химичната и физичната стабилност на разредената инфузия при 25 °С е 72 часа.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако продуктът не се използва веднага, сроковете и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

След приготвяне, разтворът може да изглежда мътен, което се дължи на разтворителя и не се премахва чрез филтрация. Паклитаксел трябва да се прилага през линеен филтър с микропорозна мембрана с диаметър на порите не по-голям от 0,22 µm. Тестването на инфузионната система с линеен филтър показва, че няма значителни загуби на съдържанието на активното вещество.

Съобщени са редки случаи на преципитация по време на инфузия на паклитаксел, обикновено към края на 24-часова инфузия. Въпреки, че причината за тази преципитация не е била установена, тя може да е свързана с пренасищане на разтвора. За да се намали риска от преципитация, паклитаксел трябва да се използва възможно най-бързо след разтварянето, като трябва да се избягват прекомерните вибрации или разклащания. Инфузионната система трябва да бъде изцяло промита преди употреба. Външният вид на разтвора трябва да се проверява редовно по време на инфузията и при поява на преципитация инфузията трябва да бъде прекратена.

С цел да се сведе до минимум експозицията на пациента на пластификатора DEHP (ди-(2-етилхексил)фталат), който може да се отделя от PVC инфузионни сакове или системи, и други медицински принадлежности, разтвореният паклитаксел трябва да се съхранява в бутилки, които не са изработени от PVC (стъклени, полипропиленови) или пластмасови контейнери (полипропиленови, полиолефинови) и да се прилага през инфузионни системи от политилеи. Филтрите (напр. Ivox-2®) с къс вход и изход, изработени от PVC, не водят до значимо отделяне на DEHP.

Изхвърляне: Всички принадлежности, използвани при подготовката, приложението или други, влезли в контакт с паклитаксел, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за изхвърляне на химиотерапевтични лекарства.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novapharm Ges.m.b.H.
Feldgasse 19
4600 Wels



1.3.1 Кратка характеристика на продукта – ден 75

Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

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

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

