

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
приложение към разрешение за употреба № 11-15643/29.12.08	
709/19.12.06	Майл

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

PACLITAXIN

Concentrate for Solution for Infusion, 6 mg/ml

ПАКЛИТАКСИН

Концентрат за инфузионен разтвор 6 mg/ml

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество: Paclitaxel

Един милилитър концентрат за инфузионен разтвор съдържа paclitaxel 6 mg.

Един флакон от 5 ml съдържа 30 mg paclitaxel.

Един флакон от 16.7 ml съдържа 100 mg paclitaxel.

Един флакон от 25 ml съдържа 150 mg paclitaxel.

Един флакон от 50 ml съдържа 300 mg paclitaxel.

За помощни вещества виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен или бледожълт вискозен разтвор.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Карцином на яйчника

При първа линия химиотерапия на карцином на яйчника, Paclitaxin е показан за лечение на пациенти с напреднал карцином на яйчника или



такива с остатъчен тумор (>1 см) след първоначална лапаротомия, в комбинация с цисплатина.

При втора линия химиотерапия на карцином на яйчника, Paclitaxin е показан за лечение на метастатичен карцином на яйчниците след неуспех на стандартната терапия, съдържаща платина.

Карцином на млечната жлеза

В адювантни условия, Paclitaxin е показан за лечение на пациенти с *node-positive* карцином на млечната жлеза след комбинирана химиотерапия с anthracycline и cyclophosphamide (АС терапия). Адювантното лечение с paclitaxel трябва да се разглежда като алтернатива на продължителна АС терапия.

Paclitaxin е показан за първоначално лечение на локализиран напреднал или метастатичен карцином на млечната жлеза в комбинация с anthracycline при пациенти, за които антрациклиновата терапия е подходяща, или в комбинация с trastuzumab при пациенти, с ниво 3+ на свръхекспресия на HER-2, определено имунохистохимично и за които лечението с антрациклин не е подходящо (виж част 4.4 и 5.1).

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

Напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб

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

Свързан със СПИН сарком на Капоши

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

Има ограничени данни относно ефикасността на лечение на това показание с Paclitaxin. Резюме от проучвания в подкрепа на тази индикация е представено в т. 5.1.



4.2. Дозировка и начин на употреба

Преди започване на лечението с Paclitaxin всички пациенти трябва да получат премедикация с кортикостероиди, антихистаминови лекарствени продукти и H₂ антагонисти например:

Лекарствен продукт	Доза	Приложение преди Paclitaxin
Dexamethasone	20 mg перорално* или i.v.	За перорално приложение приблизително 12 часа и 6 часа или за интравенозно приложение: 30 до 60 минути
Diphenhydramine **	50 mg i.v.	30 до 60 минути
Cimetidine или Ranitidine	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 до 60 минути

*8 – 20 mg за сарком на Капоши

** или еквивалентен антихистаминов продукт, напр. chlorpheniramine

Paclitaxin трябва да се прилага с помощта на филтър с микропореста мембрана, с големина на порите $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (виж т. 6.6).

Първа линия химиотерапия при карцином на яйчника

Въпреки, че и други режими на дозиране са обект на проучвания, препоръчва се комбинирано прилагане на Paclitaxin и цисплатина. В зависимост от продължителността на инфузия се препоръчват 2 дозови схеми на Paclitaxin: Paclitaxin 175 mg/m^2 приложен интравенозно за период от 3 часа, последван от 75 mg/m^2 цисплатина на всеки 3 седмици, или Paclitaxin 135 mg/m^2 за 24 часова инфузия, последван от 75 mg/m^2 цисплатина с 3 седмичен интервал между курсовете (виж част 5.1).

Втора линия химиотерапия при карцином на яйчника

Препоръчителната доза Paclitaxin е 175 mg/m^2 приложен за 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете.



Адювантна химиотерапия при карцином на млечната жлеза

Препоръчителната доза Paclitaxin е 175 mg/m^2 приложени за период от 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете след АС лечение.

Първа линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза

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

Когато се използва в комбинация с trastuzumab, препоръчителната доза Paclitaxin е 175 mg/m^2 , приложена интравенозно в продължение на 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете (виж част 5.1). Инфузията на Paclitaxin може да започне в деня след първата доза trastuzumab или веднага след последващите дози trastuzumab, ако предишната доза trastuzumab е била добре понесена от пациента (за подробна информация относно режима на дозиране на trastuzumab виж КХП на trastuzumab).

Втора линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза

Препоръчителната доза Paclitaxin е 175 mg/m^2 приложена за период от 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете.

Лечение на напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб

Препоръчителната доза Paclitaxin е 175 mg/m^2 приложена за период от 3 часа, последвана от 80 mg/m^2 цисплатина, с интервал от 3 седмици между курсовете на лечение.

Лечение на свързан със СПИН сарком на Капоши

Препоръчаната доза Paclitaxin е 100 mg/m^2 приложена като 3-часова интравенозна инфузия, на всеки 2 седмици.

Следващите дози Paclitaxin трябва да се определят в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента.

Повторно лечение с Paclitaxin се прилага само, ако броят на неутрофилите е $\geq 1\,500$ клетки/ mm^3 ($\geq 1\,000$ клетки/ mm^3 за пациентите със сарком на Капоши) и ако броят на тромбоцитите е $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 ($\geq 75\,000$ клетки/ mm^3 за пациентите със сарком на Капоши).

При пациенти с тежка неутропения (брой неутрофили $< 500/\text{mm}^3$ за период ≥ 7 дни) или тежка периферна невропатия, дозата трябва да се редуцира с 20% при следващите курсове на лечение (25% за пациентите със сарком на



Капоши) (виж част 4.4.).

Пациенти с чернодробни увреждания

Няма достатъчно данни относно промяна на препоръчителните дози при пациенти с леки до умерени чернодробни нарушения (виж част 4.4 и 5.2). Пациенти с тежки чернодробни увреждания не трябва да бъдат лекувани с Paclitaxin.

4.3. Противопоказания

Paclitaxin е противопоказан при пациенти с тежка свръхчувствителност към paclitaxel или няко от помощните вещества, особено към macrogolglycerol ricinoleate (виж част 4.4.).

Paclitaxin е противопоказан по време на бременност и кърмене (виж част 4.6) и не трябва да се прилага при пациенти с изходни нива на неутрофилите $<1\ 500\ /\text{mm}^3$ ($<1\ 000\ /\ \text{mm}^3$ за пациенти със сарком на Капоши).

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

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

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

Преди започване на лечението всички пациенти трябва да получат премедикация с кортикостероиди, антихистаминови лекарствени продукти и H_2 антагонисти (виж част 4.2).

Paclitaxin трябва да се прилага преди cisplatin, в случай на комбинирана терапия (виж част 4.5).

Тежките реакции на свръхчувствителност характеризирани се с диспнея и хипотония, изискващи лечение, ангиоедем и генерализирана



уртикария, се наблюдават при под 1% от пациентите, на които е прилаган Paclitaxin, след съответна премедикация. Тези реакции вероятно са хистамин-медирирани. В случай на тежки реакции на свръхчувствителност, инфузията на Paclitaxin трябва да бъде прекратена незабавно и да се започне симптоматично лечение, като пациента не трябва да се връща повече към въпросното лечение.

Костно-мозъчна супресия (главно неутропения) представлява дозозависима проява на токсичност. Наложителен е чест контрол на кръвната картина. На пациентите не трябва да се прилага следващо лечение, докато броя на неутрофилите не се възстанови $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ за пациентите със синдром на Капоши) и тромбоцитите се възстановят до ниво $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000$ клетки/ mm^3 за пациентите със синдром на Капоши). В клинични проучвания за сарком на Капоши, голяма част от пациентите са получавали гранулоцит колони стимулиращ фактор (G-CSF).

Тежки проводни нарушения на сърцето са докладвани рядко по време на терапията с Paclitaxin. Ако пациентите развият тежки проводни нарушения на сърдечната дейност по време на лечение с Paclitaxin, трябва да се започне съответна терапия, като при следващите курсове на лечение с Paclitaxin е необходимо непрекъснато проследяване на сърдечната дейност. Хипотония, хипертония и брадикардия са наблюдавани по време на лечението с Paclitaxin; обикновено пациентите са асимптомни и по принцип не се налага лечение. Препоръчва се чест мониторинг на жизнените показатели, особено през първия час на интравенозната инфузия на Paclitaxin. Тежки сърдечно-съдови инциденти се наблюдават много по-често при пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб в сравнение с пациентите карцином на млечната жлеза или яйчниците. Единичен случай на сърдечна недостатъчност, свързан с прилагането на Paclitaxin е наблюдаван в клинични проучвания на свързан със СПИН сарком на Капоши.

Когато Паклитаксин се прилага в комбинация с доксорубицин или трастузумаб за първоначално лечение на метастатичен карцином на млечната жлеза, е необходимо внимателно проследяване на сърдечната дейност.

Когато пациентите са кандидати за лечение с Paclitaxin в комбинация с доксорубицин или трастузумаб, те трябва да бъдат подложени на предварителна оценка на сърдечните показатели и снемане на анамнеза за изследване на



физическите показатели, електрокардиограма, ехокардиограма и/или перфузионна сцинтиграфия на миокарда. По време на лечението, сърдечната функция трябва да бъде допълнително контролирана (напр. на всеки 3 месеца). Мониторингът може да помогне за откриване на пациентите, които развиват сърдечна дисфункция и лекуващият лекар трябва внимателно да прецени кумулативната доза (mg/m^2) на приложения антрациклин, при вземане на решения и при преценка на честотата 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 е предписано по-нататъшно лечение, контролът на сърдечната функция трябва да бъде много по-чест (напр. на всеки 1-2 цикъла). За повече детайли виж КХП на 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% за пациенти със синдром на Капоши) за всички следващи курсове на лечение с Paclitaxin. При пациенти с недробноклетъчен карцином на белия дроб и карцином на яйчниците, на първа линия на лечение, прилагането на Paclitaxin под формата на 3-часова инфузия в комбинация от цисплатина, води до честа поява на тежка невротоксичност, в сравнение със самостоятелно лечение с Paclitaxin и циклофосфамид, последвано от цисплатина.

Пациенти с **чернодробни увреждания** вероятно са с по-голям риск от токсичност, особено тези със III – IV степен на миелосупресия. Няма доказателства, че токсичността на Paclitaxin се увеличава, когато се прилага под формата на 3-часова инфузия при пациенти с леко увредена чернодробна функция. Когато Paclitaxin се прилага под формата на продължителна инфузия, може да се наблюдава повишена миелосупресия при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани за развитие на тежка миелосупресия. (виж част 4.2). Няма достатъчно данни, за да се препоръча промяна на дозата при пациенти с леки до умерено тежки чернодробни увреждания (виж част 5.2). Няма налични данни за пациенти с тежка холестаза. При пациенти с тежки чернодробни увреждания не се препоръчва лечение с Paclitaxin.



Тъй като Paclitaxin съдържа етанол (396 mg/ml) трябва да се вземат предвид възможните ЦНС и други ефекти.

Paclitaxin съдържа макроголглицерол рицинолеат, който може да причини тежки алергични реакции.

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

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

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

Редки са случаите на тежки мукозити при пациенти със синдром на Капоши. При поява на тежки реакции, дозата на Paclitaxin трябва да се редуцира с 25%.

4. 5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Клирънс на Paclitaxin не се повлиява от премедикацията с суметидин.

Препоръчваният режим на режим на Paclitaxin като първа линия химиотерапия при карцином на яйчника е Paclitaxin да се приема преди цисплатината. Когато Paclitaxin се прилага преди цисплатината, неговия профил на безопасност е както при самостоятелното му приложение. Когато Paclitaxin се прилага след цисплатината, пациентите показват по-силна миелосупресия и приблизително 20% понижение на клирънс на paclitaxel. Пациентите лекувани с Paclitaxin и цисплатина са с повишен риск от бъбречна недостатъчност в сравнение с тези, лекувани само с цисплатина при ракови заболявания на половите органи.



Тъй като елиминирането на доксорубицин и неговите активни метаболити може да бъде редуцирано когато paclitaxel и доксорубицин са приложени в сравнително кратки интервали, Paclitaxin за първоначална терапия на метастатичен карцином на млечната жлеза трябва да се прилага 24 часа след доксорубицин (виж част 5.2).

Метаболизмът на paclitaxel се катализира отчасти от цитохром P450, изоензимите CYP2C8 и CYP3A4 (виж част 5.2). Клиничните проучвания показват, че CYP2C8-медириания метаболизъм на paclitaxel до 6 α -hydroxypaclitaxel, е основният метаболитен път при човека. Едновременното приложение на кетоконазол, известен като мощен инхибитор на CYP3A4, не инхибира елиминирането на паклитаксел при пациентите; следователно двата лекарствени продукта може да бъдат прилагани едновременно без коригиране на дозата. Допълнителни данни за потенциала на лекарствените взаимодействия между paclitaxel и други CYP3A4 субстрати/инхибитори са ограничени. Ето защо е необходимо голямо внимание при едновременното приложение на paclitaxel и други лекарствени продукти, за които се знае, че инхибират (напр. erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil) или индуцират (напр. rifampicin, carbamazepin, phenitoin, efavirenz, nevirapine) или CYP2C8 или CYP3A4.

Проучванията при пациенти със сарком на Капоши, които приемат голям брой лекарства едновременно, установяват, че систематичния клирънс на Paclitaxin е значително по-нисък в присъствието на nelfinavir и ritonavir, но не и в присъствието на indinavir. Няма достатъчно информация относно взаимодействието с други протеазни инхибитори. Затова Paclitaxin трябва да се прилага много внимателно при пациенти, получаващи протеазни инхибитори като съпътстваща терапия.

4.6. Бременност и кърмене

Употреба при бременност

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

Няма данни за приложението на Paclitaxin при бременни жени. Както и другите цитостатици, Paclitaxin може да причини увреждане на плода и по тази причина е противопоказан по време на бременност.



Жените трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на терапия с Paclitaxin, а в случай на поява на бременност да информират незабавно лекуващия лекар за това.

Употреба по време на кърмене

Не е известно дали paclitaxel се екскретира в майчиното мляко. Paclitaxin е противопоказан по време на кърмене. Препоръчително е кърменето да бъде преустановено по време на лечение.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Paclitaxin не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, трябва да се отбележи че Paclitaxin съдържа алкохол (виж част 4.4. и 6.1).

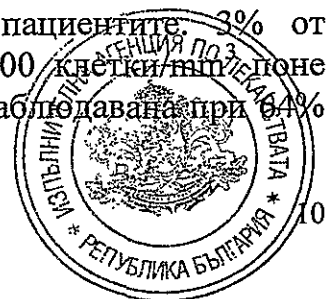
4.8. Нежелани лекарствени реакции

Ако друго не е отбелязано, дискусията по-долу се отнася за цялостната база данни за безопасност за 812 пациенти със солидни тумори, лекувани с Paclitaxin самостоятелно в клиничните проучвания. Тъй като популацията от пациенти със синдром на Капоши е много специфична, в края на тази част е представена специална глава основаваща се на клинични проучвания със 107 пациенти.

Ако друго не е споменато, честотата и сериозността на нежеланите реакции, като цяло са подобни при пациенти с овариален карцином, карцином на млечната жлеза или недребноклетъчен карцином на белия дроб, лекувани с Paclitaxin. Никой от наблюдаваните случаи на токсичност не беше ясно повлиян от възрастовия статус.

Най-честата значима нежелана лекарствена реакция беше **костно мозъчната супресия**. Тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3) 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 съобщава при 11% от пациентите. 3% от пациентите са имали брой на тромбоцитите $< 50\,000$ клетки/ mm^3 поне веднъж в рамките на цялото проучване. **Анемия** е наблюдавана при 64%



от пациентите, но е била тежка (хемоглобин < 5 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-чест и тежки при 3-часова инфузия с Paclitaxin 175 mg/m² (85% невротоксичност, 15% тежка) отколкото при 24-часова инфузия на Paclitaxin 135 mg/m² (25% периферна невропатия, 3% тежка) комбиниран с цисплатина. При пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб и карцином на яйчника, лекувани с Paclitaxin като 3-часова инфузия, последвана от цисплатина, се наблюдава повишена честота на тежка невротоксичност. Периферната невропатия може да се появи след първия курс и да се влоши с нарастване броя на курсовете на лечение с Paclitaxin. В няколко случая периферната невропатия беше причина за прекъсване на лечението с Paclitaxin. Сетивната симптоматика обикновено се подобрява или изчезва за няколко месеца след спиране на лечението. Прекарана невропатия в резултат на предходно лечение, не е противопоказание за лечение с Paclitaxin.

Атралгия или **миалгия** е наблюдавана при 60% от пациентите и при 13% е била в тежка форма.

Значими реакции на свръхчувствителност с възможен фатален изход (хипотония, изискваща лечение, ангиоедем, респираторен дистрес, изискващ бронходилататорна терапия, или генерализирана уртикария) са наблюдавани при двама пациенти (< 1%). 34% от пациентите (17% от всички курсове на лечение) са получили леки реакции на свръхчувствителност. Тези леки реакции на свръхчувствителност, изразяващи се главно в зачервяване и обрив, не са наложили терапевтична интервенция или прекъсване на лечението.

Реакции на инжекционното място по време на интравенозното приложение може да доведат до локален оток, болка, еритема и втвърдяване на мястото на убождане; понякога екстравазацията може да доведе до целулит. Съобщени са случаи на напукване и/или олющване на кожата, понякога свързани с екстравазацията. Може да се появят и промени в пигментацията на кожата. Повтаряне на кожните реакции на мястото на предишни екстравазации, след прилагане на Paclitaxin на различно място, т.е., "рецидив", е докладвано рядко. В настоящия момент няма специфично лечение на реакциите, вследствие на екстравазацията.



Таблицата по-долу показва нежеланите лекарствени реакции докладвани в пост-маркетингови проучвания, свързани с приложението на Paclitaxin като 3-часова инфузия самостоятелно, при наличие на метастази (812 пациенти участвали в клинични проучвания) (виж *).

Честотата на нежеланите лекарствени реакции по-долу е определена като е използвана установената практика:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Инфекции	<i>Много чести:</i> инфекция <i>Нечести:</i> септичен шок <i>Редки*:</i> пневмония, септичен шок
Кръв и лимфна система	<i>Много чести:</i> миелосупресия, анемия, неутропения, тромбоцитопения, левкопения <i>Редки*:</i> фебрилна неутропения <i>Много редки*:</i> остра миелоидна левкопения, миелодиспластичен синдром
Имунна система	<i>Много чести:</i> леки реакции на свръхчувствителност (главно зачервяване и обрив) <i>Нечести:</i> значими реакции на свръхчувствителност изискващи лечение (хипотония, ангионевротичен едем, респираторен дистрес, генерализирана уртикария, студени тръпки и болка в гърба) <i>Редки*:</i> анафилактични реакции <i>Много редки:</i> анафилактичен шок
Хранителни и метаболитни нарушения	<i>Много редки:</i> анорексия
Психиатрични нарушения	<i>Много редки:</i> състояния на обърканост
Нервна система	<i>Много чести:</i> невротоксичност (главно: периферна невропатия)



	<p><i>Редки*</i>: моторна невропатия (с лека дистална слабост).</p> <p><i>Много редки*</i>: автономна невропатия (водеща до паралитичен илеус и ортостатична хипитония), голям припадък, конвулсии, енцефалопатия, замаяност, главоболие, атаксия.</p>
Зрителни нарушения	<p><i>Много редки*</i>: зрителен нерв и/или зрителни нарушения (светещ или трептящ скотом), особено при пациенти, по-високи дози от препоръчителните</p>
Нарушения на ухото и лабиринта	<p><i>Много редки</i>: ототоксичност, загуба на слуха, шум в ушите, вертиго</p>
Сърдечно-съдова система	<p><i>Чести</i>: брадикардия.</p> <p><i>Нечести</i>: кардиомиопатия, асимптоматична вентрикуларна тахикардия, тахикардия с бигеминия, AV блок и синкоп, инфаркт на миокарда.</p> <p><i>Много редки*</i>: предсърдна фибрилация, суправентрикуларна тахикардия.</p>
Съдови нарушения	<p><i>Много чести</i>: хипотония.</p> <p><i>Нечести</i>: хипертония, тромбоза, тромбофлебит.</p> <p><i>Много редки*</i>: шок.</p>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<p><i>Редки*</i>: диспнея, плеврален излив, интерстициална пневмония, белодробна емболия, респираторна недостатъчност.</p> <p><i>Много редки*</i>: кашлица</p>
Гастроинтестинални нарушения	<p><i>Много чести</i>: гадене, повръщане, диария, възпаление на лигавиците</p> <p><i>Много редки*</i>: чревна обструкция, чревна перфорация, исхемичен колит, мезентериална тромбоза, псевдомембранозен колит, езофагит, запек, асцит, панкреатит</p>



Хепато-билиарни нарушения	<i>Много редки*</i> : чернодробна некроза, чернодробна енцефалопатия
Кожа и подкожни тъкани	<i>Много често</i> : алопеция <i>Често</i> : Временни и леки промени по кожата и ноктите <i>Редки*</i> : пруритус, обрив, еритема <i>Много редки*</i> : синдром на Стивънс-Джонсън, епидермална некролиза, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза (пациентите трябва да носят слънцезащитни пособия на ръцете и краката)
Скелетно-мускулни, съединително тъканни и костни нарушения	<i>Много често</i> : атралгия, миалгия
Общи нарушения и нарушения на мястото на убождането	<i>Често</i> : реакции на мястото на убождане (включително локализиран едем, болка, еритема, втвърдяване, в случай на екстравазация може да доведе до целулит) <i>Редки*</i> : астения, пирексия, дехидратация, едем
Лабораторни показатели	<i>Често</i> : рязко увеличение на AST (SGOT), рязко увеличение на стойностите на алкалната фосфатаза <i>Нечесто</i> : рязко увеличение на стойностите на билирубина <i>Редки*</i> : увеличение на серумния креатинин

Пациентите с карцином на млечната жлеза лекувани се Paclitaxin след АС терапия получават по-често невросензорна токсичност, реакции на свръхчувствителност, атралгия/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 Paclitaxin като самостоятелно лечение.



Комбинирана терапия

Дискусията по-долу се отнася за 2 главни клинични проучвания за първа линия химиотерапия на овариален карцином (паклитаксел + цисплатина: над 1050 пациенти), 2 клинични проучвания на фаза III при първа линия на лечение на метастатичен рак на млечната жлеза: 1 изследване при комбинирано лечение с доксорубицин (паклитаксел + доксорубицин: 267 пациенти), и друго изследване на комбинирано лечение с трастузумаб (планирана аналитична субгрупа паклитаксел + трастузумаб: 188 пациенти) и 2 клинични проучвания, фаза III за лечение на напреднал недробенклетъчен карцином на белия дроб (паклитаксел + цисплатина: над 360 пациенти) (виж част 5.1).

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

При първа линия на химиотерапия на метастатичен карцином на млечната жлеза неутропения, анемия, периферна невропатия, атралгия/миалгия, астения, втрисане и диария са наблюдавани по-често и са били по-тежки когато Paclitaxin (220 mg/m²) се прилага като 3-часова инфузия, 24 часа след доксорубицин (50 mg/m²) в сравнение с стандартната FAC терапия (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²). Гадене и повръщане се наблюдават по-рядко и не са толкова тежки при режим с Paclitaxin (220 mg/m² / doxorubicin (50 mg/m²) в сравнение със стандартната FAC схема на лечение. Използването на кортикостероиди може да спомогне за намаляване честотата и тежестта на гаденето и повръщането в комбинацията паклитаксел/доксорубицин.

Когато Paclitaxin се прилага под формата на 3-часова инфузия в комбинация с трастузумаб като първа линия на лечение на пациенти с метастатичен карцином на млечната жлеза, много по-често са докладвани следните нежелани реакции, отколкото при лечение само с Paclitaxin (независимо от връзката с Paclitaxin 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%), атралгия (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%), 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-големият брой и продължителността на лечението с комбинация Paclitaxin/трастузумаб спрямо лечението само с Paclitaxin.

Когато доксорубицин е прилаган в комбинация с Paclitaxin при пациенти с метастатичен карцином на млечната жлеза, **нарушения в сърдечната контрактилност** ($\geq 20\%$ редуция левокамерната фракция на изтласкване) бяха наблюдавани при 15% от пациентите срещу 10% при тези на стандартния FAS режим. **Конгестивна сърдечна недостатъчност** е била наблюдавана при $<1\%$ от случаите на лечение, както с Paclitaxin/доксорубицин, така и на FAS режим. Прилагането на трастузумаб в комбинация с Paclitaxin при пациенти, лекувани преди това с антрациклини, води до повишена честота и тежест на **сърдечна дисфункция** в сравнение с пациентите лекувани само с Paclitaxin (NYHA class I/II 10% срещу 0%; NYHA class III/IV 2% срещу 1%) и рядко е свързано със смъртен изход (виж КХП на трастузумаб). При всички тези редки случаи, пациентите са се повлияли от съответното лечение.

Лъчев пневмонит се наблюдава при пациенти, които са получавали едновременно и на лъчетерапия.

Свързан съсСПИН сарком на Капоши

Като се изключат случаите на хематологични и чернодробни нежелани реакции (виж по-долу), честотата и тежестта на нежеланите реакции в повечето случаи са еднакви при пациентите със сарком на Капоши и пациентите със солидни тумори лекувани само с Paclitaxin, базирайки се на клинично проучване обхващащо 107 пациенти.

Нарушения в лимфната система и кръвта: костно-мозъчната супресия е била главната дозо-зависима 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 беше



наблюдавана при 39% от пациентите. Неутропения се наблюдаваше в продължение на > 7 дни при 41% и продължение на 30-35 дни при 8% от пациентите. Тя изчезва за период от около 35 дни при всички пациенти. Разпространението на Grade 4 на неутропения продължаваща ≥ 7 дни беше 22%.

Неутропенична треска свързана с Paclitaxin беше докладвана при 14% от пациентите и в 1,3% от курсовете на лечение. Имаше 3 септични епизода (2.8%) по време на лечение с Paclitaxin, свързани с лекарствения продукт, които бяха с летален изход.

Тромбоцитопения беше наблюдавана при 50% от пациентите и беше тежка ($< 50\,000$ клетки/ mm^3) при 9%. Само при 14% от пациентите броя на тромбоцитите се понижи $< 75\,000$ клетки/ mm^3 , поне веднъж по време на лечението. Епизоди на кървене свързани с Paclitaxin бяха докладвани при $< 3\%$ от пациентите, но хеморагичните епизоди бяха локализирани.

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

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

4.9. Предозиране

Няма антидот при предозиране с Paclitaxin. Главните усложнения при предозиране са костно-мозъчна супресия, периферна невротоксичност и мукозит.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства/ таксани
АТС код: L01CD01

Paclitaxel е антимиотубулен агент, подпомагащ събирането на микротубулите от тубулните димери и стабилизиращ микротубулите чрез предотвратяване на деполимеризацията. Тази устойчивост води до потискане на нормалната динамична реорганизация на микротубулната мрежа, която е крайно необходима за жизнената интерфаза и клетъчните миотични функции. В допълнение Paclitaxel индуцира абнорменото повишаване или пакетиране на микротубулите в целия клетъчен цикъл и мултиплициране на микротубулите по време на митозата.

При първа линия на химиотерапия на карцином на яйчника, безопасността и ефикасността на Paclitaxin е оценена в 2 големи, рандомизирани, контролирани (vs cyclophosphamide 750 mg/mm² / cisplatin 75 mg/m²) клинични проучвания. По време на Intergroup проучването (BMS CA139-209) повече от 650 пациенти първичен карцином на яйчника във фаза II_{b-c}, III или IV са получили максимум 9 курса Paclitaxin (175 mg/m², 3-часова) последвани от цисплатина (75 mg/m²) или контрола. Второто голямо проучване (GOG-111/B-MS CA139-022) направи оценка на максимум 6 курса с Paclitaxin 135 mg/m², 24-часова инфузия), последвани от цисплатина (75 mg/m²) или контрола при повече от 400 пациенти с първичен овариален карцином, фаза III/IV с > 1 cm остатъчен тумор след лапаротомия или с далечни метастази. Когато двете различни дозировки на Paclitaxel не бяха сравнени директно една с друга, в двете проучвания пациентите лекувани с Paclitaxel в комбинация с цисплатина са показали значително по-добър отговор, по-дълго време за прогресиране, и по-голяма средна преживяемост в сравнение със стандартната терапия. Повишена невротоксичност, атралгия/миалгия, но понижена миелосупресия са наблюдавани при пациенти с напреднал овариален карцином, на които е била приложена 3-часова инфузия на Paclitaxin /цисплатина в сравнение с пациенти, получаващи циклофосфамид/цисплатина.

При адювантно лечение на карцином на млечната жлеза, 3121 пациенти с метастатичен карцином на гърдата бяха лекувани с адювантна терапия с Paclitaxel или без химиотерапия с последващи 4 курса на лечение с доксорубицин и циклофосфамид (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Средното follow-up беше 69 месеца. Общо, Paclitaxel показваше значителна редукция при 18% от пациентите с риск от рецидив на заболяването, отнесено към пациентите, получаващи АС терапия самостоятелно (p =

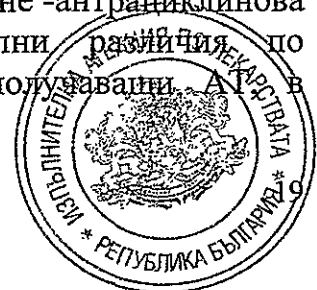


0,0014) и значителна редукция при 19% от пациентите с риск от смърт ($p=0,0044$) отнесено към пациентите, получаващи АС самостоятелно. Ретроспективния анализ показва полза при всички пациенти. При пациенти с негативни хормонални рецептори/неизвестни тумори, понижението на риска от рецидиви на болестта беше 28% (95% CI: 0.59-0.86). При субгрупа от пациенти с тумор позитивни хормонални рецептори, понижението на риска от рецидиви на болестта беше 9% (95% CI: 0.78-1.07). Моделът на проучването обаче, не изследваше ефекта на удължена АС терапия извън тези 4 цикъла. На базата на това самостоятелно проучване не може да се изключи факта, че наблюдаваните нежелани реакции могат да се дължат отчасти на разликата в продължителността на химиотерапията между двете групи пациенти (АС 4 цикъла; АС + Paclitaxel 8 цикъла). Следователно адювантното лечение с Paclitaxel трябва да се прилага като алтернатива на разширена АС терапия.

Във второ разширено клинично проучване с подобен модел, при пациенти с адювант node-positive рак на гърдата, 3060 пациенти бяха рандомизирани да проведат или да не проведат 4 курса с Paclitaxel с дози по-високи от 225 mg/m^2 след 4 курса със стандартна АС терапия (NSABP B-28, BMS CA139-270). При средно follow-up 64, при пациентите лекувани с Paclitaxel се наблюдаваше значително понижение от 17% на риска от рецидиви на заболяването, в сравнение с пациентите, лекувани само със стандартна АС терапия ($p=0.006$); лечението с Paclitaxel беше свързано с намаление на риска от смърт с 7% (95% CI: 0.78 - 1.12). В това проучване пациентите с тумор положителен хормонален рецептор показаха намаление на риска от заболяване с 23% (95% CI: 0.6 - 0.92); при подгрупата от пациенти с тумор отрицателен хормонален рецептор, намалението на риска от рецидиви на болестта беше 10% (95% CI: 0.7 - 1.11).

При първа линия на лечение на метастатичен карцином на гърдата, ефикасността и безопасността на Paclitaxel е оценена в две пилотни фаза III рандомизирани, контролирани проучвания.

В първото проучване (BMS CA139-278) е сравнена комбинацията от болус доксорубицин (50 mg/m^2) последван след 24 часа от Paclitaxin (220 mg/m^2 за три-часова инфузия) (АТ) със стандартен FAC режим ($5\text{-FU } 500 \text{ mg/m}^2$, doxorubicin 50 mg/m^2 , cyclophosphamide 500 mg/m^2) като и двата типа лечение се състоят от 8 курса, през три седмици. В това рандомизирано проучване бяха включени 267 пациенти с метастатичен рак на гърдата, на които не е провеждана никаква химиотерапия или само не-антрациклинова адювантна такава. Резултатите показаха значителни различия по отношение времето на прогресия за пациентите получаващи АТ в



сравнение с тези лекувани със стандартната FAC (8,2 месеца срещу 6.2 месеца; $p=0.029$). Средната преживяемост беше в полза на Paclitaxin /доксорубицин срещу FAC (23,0 месеца срещу 18,3 месеца; $p=0.004$). При пациентите на AT и FAC терапия, 44% и 48% респективно получаваха последваща химиотерапия, която включва таксани при 7% и 50% респективно. Общия отговор към лечението беше значително по-висок при AT, в сравнение с FAC режима (68% срещу 55%). Пълен отговор беше наблюдавани при 19% от пациентите на Paclitaxin /доксорубицин срещу 8% от пациентите при FAC режима. Резултатите за ефикасност са били едновременно потвърдени чрез сляпо независимо проучване.

Във второ пилотно проучване, ефикасността и безопасността на комбинирано лечение с Paclitaxin и трастузумаб бяха оценявани в планиран подгрупов анализ (пациенти с метастатичен рак на млечната жлеза, които преди са лекувани с адювантна антрациклинова терапия) на клинично проучване НО648g. Ефикасността на комбинираното лечение с трастузумаб и Paclitaxin при пациенти, които не са получавали предварително адювантна антрациклинова терапия не беше доказана. Комбинацията от трастузумаб (4 mg/kg ударна доза и след това 2 mg/kg седмично) и 3-часова инфузия на Paclitaxin (175 mg/m²) на всеки 3 седмици, е сравнена със самостоятелното прилагане на 3-часова инфузия на Paclitaxin (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. Paclitaxin е прилаган на всеки 3 седмици, най-малко 6 курса, докато трастузумаб е прилаган ежеседмично, докато е имало прогресия на заболяването. Проучването показва значителни предимства на комбинацията Paclitaxin /трастузумаб, по отношение на прогресията (6.9 срещу 3.0 месеца), степента на отговора (41% срещу 17%), както и продължителност на отговора (10.5 срещу 4.5 месеца) в сравнение със самостоятелното прилагане на Paclitaxin. Най-значимата проява на токсичност при комбинацията Paclitaxin/трастузумаб е била сърдечната дисфункция (виж част 4.8).

При лечение на напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб, Paclitaxin 175 mg/m² последван от цисплатина 80 mg/m² е оценен в 2 клинични проучвания във фаза III (367 пациенти на режим съдържащ Paclitaxin). И двете проучвания са били рандомизирани, като първото е сравнено с лечение с цисплатина 100 mg/m², а другото с тенипозид 100 mg/m² последван от цисплатина 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 Paclitaxin и контролата (средна преживяемост 8.1 и 9.5 месеца при режима съдържащ Paclitaxin и съответно 8.6 и 9.9 месеца за контролната група). Също така по отношение на преживяемостта без прогресия на заболяването, не е установена значителна разлика отделните типа терапия. Значително предимство е отбелязано по отношение на клиничния отговор. Резултатите свързани с качеството на живот, са в полза на режимите, съдържащи Paclitaxin, по отношение загуба на апетит, като същевременно дават данни за недостатъците на режимите, съдържащи Paclitaxin по отношение на периферната невропатия ($p < 0.008$).

При лечение на СПИН-свързан със сарком на Капоши, ефикасността и безопасността на Paclitaxin са изследвани в не-сравнително клинично проучване при пациенти, с напреднал сарком на Капоши, по-рано лекувани със системна химиотерапия. Първоначалната крайна точка беше най-добрият туморен отговор. От 107 пациенти, 63-ма бяха с доказана резистентност към липозомални антрациклини. Тази подгрупа се счита, че представлява ядрото на популацията по отношение на ефикасността. Общото ниво на успех (пълен/частичен отговор) след 15 цикъла на лечение беше 57% (CI 44-70%) при пациенти резистентни на липозомални антрациклини. Над 50% от клиничните отговорите бяха видими след 3 цикъла на лечение. При пациенти резистентни на липозомални антрациклини, нивата на клиничен отговор бяха сравними с тези на пациентите, които никога не са лекувани с протеазни инхибитори (55.6%) и с тези, на пациентите, които са получили една химиотерапия, най-малко 2 месеца преди лечението с Paclitaxin (60.9%). Средното време на прогресия в ядрото на популацията беше 468 дни (95% CI 257-NE). Средната преживяемост не можеше да бъде изчислена, но по-ниското от 95% свързване беше 617 дни при пациентите от ядрото на популацията.

5. 2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение, paclitaxel показва двуфазно понижени на плазмените концентрации.

Фармакокинетиката на paclitaxel е определена след 3 и 24-часова инфузия при дози 135 mg/m^2 и 175 mg/m^2 .



Средното крайно време на полуелиминиране варира от 3.0 до 52.7 часа, средните стойности на крайните деривати за оценка на общия телесен клирънс варират от 11.6 до 24.0 l/hr/m²; общия телесен клирънс се понижава при по-високи плезмени концентрации на paclitaxel. Средния steady-state обем на разпределение варира от 198 до 688 l/m², показващ екстензивно екстраваскуларно разпределение и/или тъканно свързване. При 3-часова инфузия увеличаването на дозата води до не-линейна фармакокинетика. При 30% увеличение на дозата от 135 mg/m² на 175 mg/m², има 75% повишение на максималната серумна концентрация и 81% повишение в AUC.

След интравенозна доза от 100 mg/m² като 3-часова инфузия при 19 пациенти със сарком на Капоши, средното C_{max} беше 1,530 ng/ml (норма 761-2,860 ng/ml) и среден AUC 5,619 ng.hr/ml (норма 2,609-9,428ng.hr/ml). Клирънсът беше 20,6 l/h/m² (норма 11-38) и обемът на разпределение беше 291 l/m² (норма 121-638). Крайното време на полуелиминиране достигна 23,7 часа (норма 12-33). Вариабилността при различните пациенти при системно лечение с paclitaxel беше минимална. Няма данни за акумулиране на paclitaxel при многократни курсове на лечение.

In vitro проучванията при човек показват, че 89% - 98% от лекарството се свързва със серумните протеини. Наличието на cimetidine, ranitidine, dexamethasone или diphenhydramine не повлиява върху протеиновото свързване с paclitaxel.

Разпределението на paclitaxel не е напълно изяснено при хора. Средните нива на кумулиране на лекарството в урината в непроменен вид варират от 1,3 до 12,6%, което показва неговия широк не-бъбречен клирънс. Чернодробният метаболизъм и билиарният клирънс най-вероятно са в основата на механизма на разпределение на paclitaxel. Изглежда, че paclitaxel се метаболизира основно от ензимите на цитохром P450. След прилагане на белязан с радиоактивен изотоп paclitaxel, средно 26,2 и 6% от радиоактивния paclitaxel се екскретира чрез фекалиите под формата на 6 α -hydroxypaclitaxel, 3'-p-hydroxypaclitaxel и 6 α -3'-p-dihydroxypaclitaxel респективно. Образуването на тези хидроксилирани метаболити се катализира от CYP2C8, CYP3A4, както и едновременно от CYP2C8 и CYP3A4 респективно.

Влиянието на бъбречната или чернодробната дисфункция върху разпределението на paclitaxel след 3-часова инфузия, не е подробно проучено. Фармакокинетичните параметри получени от един пациент на



хемодиализа, подложен на 3-часова инфузия с Paclitaxin 135 mg/m² са подобни на тези, определяни при пациенти, които не са на хемодиализа. В клинични проучвания при едновременно прилагане на Paclitaxin и доксорубицин, времето на разпределението и елиминирането на доксорубицин и неговите метаболити е било удължено. Общата плазмена концентрация на доксорубицин е било с 30% по-високо, при прилагане на paclitaxel веднага след доксорубицин, в сравнение с прилагането на двете лекарства при 24-часов интервал помежду им.

За прилагане на Paclitaxin в комбинация с други лекарствени продукти, моля направете справка с кратката характеристика на цисплатина или трастузумаб, за да се информирате за употребата на тези лекарства.

5. 3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на Paclitaxin не е проучен. Въпреки това paclitaxel е потенциално канцерогенно и генотоксично средство, основавайки се на неговия фармакодинамичен механизъм на действие. Paclitaxin е показал мутагенен потенциал както в in-vitro, така и в in-vivo изследвания при бозайници.

6. Фармацевтични данни

6. 1. Списък на помощните вещества и техните количества

Ethanol, anhydrous 396 mg/ml
Citric acid, anhydrous (E330)
Macrogolglycerol ricinoleate

6. 2. Физикохимични несъвместимости

Макроголглицерол рицинолеат, преминаващ в [di-(2-



ethylhexyl]phthalate] (ДЕХФ), може да се филтрира през пластифицирани поливинил хлоридни (PVC) контейнери, като този процес нараства с течение на времето и увеличаване на концентрацията. Ето защо, приготвянето, съхранението и прилагането на разтворения Paclitaxin не трябва да се извършва в съдове, направени от PVC.

6. 3. Срок на годност

а) Срок на годност преди отваряне на флакона

2 години.

б) Срок на годност след отваряне на флакона и преди разреждане

Химичните и физичните данни за стабилност са демонстрирани за 28 дни при температура под 25°C след многократно проникване на иглата във флакона.

От микробиологична гледна точка, след първо отваряне, концентрирания разтвор за инфузия може да се съхранява не повече от 28 дни при температура под 25°C. Всяко друго време и условия на съхранение са отговорност на прилагания лекарството.

в) Срок на годност след разреждане

Химичните и физичните данни за стабилност на прготвения разтвор за инфузия са демонстрирани за 27 часа при температура 25°C, когато концентратът е разреден в 9 mg/ml (0.9%) разтвор на натриев хлорид инфузионен разтвор, или 50 mg/ml (5%) глюкоза разтвор за инфузия, или смес от 9 mg/ml (0.9%) разтвор на натриев хлорид инфузионен разтвор и 50 mg/ml (5%) глюкоза разтвор за инфузия, или разтвор на Рингер съдържащ 50 mg/ml (5%) глюкоза.

Микробиологичните данни за стабилност на готовия за инфузия разтвор са демонстрирани за 27 часа при температура 25°C.



6. 4. Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение. Неотворените оригинални опаковки да се съхраняват при температура под 25°C.

Да се съхранява на място защитено от светлина.

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6. 5. Данни за опаковката

Безцветни, тип I стъклени флакони с бромбутилова тапа с тефлонова обкатка, алуминиева пломба и пластмасов клипс.

Флакони от 5 ml, съдържащи 30 mg paclitaxel, в кутии по 1 брой.

Флакони от 25 ml, съдържащи 150 mg paclitaxel, в кутии по 1 брой.

Флакони от 16.7 ml, съдържащи 100 mg paclitaxel, в кутия по 1 брой.

Флакони от 50 ml, съдържащи 300 mg paclitaxel в кутия по 1 брой.

Не всички размери опаковки могат да се продават.

6. 6. Препоръки при употреба

Работа с лекарствения продукт

Както при всички антинеопластични лекарствени продукти, е необходимо повишено внимание при работа с Paclitaxin. Разтварянето трябва да се осъществява при асептични условия, от обучен в съответната област персонал. Трябва да се носят подходящи предпазни ръкавици. Необходимо е да се вземат предпазни мерки за избягване на контакт с кожата и лигавиците. В случай на контакт с кожата, засегнатият участък трябва да се измие с вода и сапун. В този случай има данни за парене и зачервяване. При попадане върху лигавиците, те трябва да се измият обилно с вода. При инхалация се съобщава за 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 стабилна 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 Paclitaxin с многократни дози запазват микробиологична, химична и физическа стабилност до 28 дни при температура 25°C. Всяко друго време и условия на съхранение са отговорност на прилагачия.

Медицински изделия от типа на “Хемо-диспенсни игли” или подобни медицински изделия с остриета не трябва да се използват, тъй като може да деформират запушалката, което води до нарушаване стерилността на продукта.

Приготвяне на разтвора за интравенозно приложение

Преди инфузията, Paclitaxin трябва да се разтвори с помощта на асептична техника в 9 mg/ml (0.9%) Sodium chloride solution for infusion, или 50 mg/ml (5%) Glucose solution for infusion, или комбинация 9 mg/ml (0.9%) Sodium chloride solution for infusion и 50 mg/ml (5%) Glucose solution for infusion, или Ringer solution for infusion, съдържащ 50 mg/ml (5%) Glucose до получаване на крайна концентрация 0,3 до 1,2 mg/ml.

За микробиологичната, химичната и физичната стабилност на разредените разтвори виж част 6.3.

След приготвяне, разтвора може да изглежда мътен, което се дължи на разтворителя и не се премахва чрез филтрация. Paclitaxin трябва да се прилага през линеен филтър с микропореста мембрана $\leq 22 \mu\text{m}$. Не е наблюдавана значителна загуба на активността след преминаване на разтвора през IV тръбичка, съдържаща линеен филтър.

Съобщени са редки случаи на преципитация по време на инфузия на Paclitaxin, 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 пренасищането на разредения разтвор. За да се намали риска от преципитация, Paclitaxin трябва да се прилага веднага след разтварянто, 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 излагането на пациента на действието на пластификатора DEHF [diI-(2-ethylhexyl)phthalate], който може да бъде извлечен от направени от PVC инфузионни сакове или системи, разтворения Paclitaxin трябва да се съхранява в не-PVC бутилки (стъклени, полипропиленови) или пласмасови сакове (полипропиленови, полиолефинови) и да се прилага през инфузионни комплекти от линиран полиетилен. Използването на филтърни устройства поставени в PVC тръбичка, не води до значимо излизане на DEHF.

Изхвърляне

Всички материали, използвавани при приготвяне, прилагане или влезли в контакт с Paclitaxin, трябва да се унищожат според препоръките за работа с цитотоксични продукти.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
P.O.Box 552
2003 RN Haarlem
The Netherlands

8. Регистрационен номер в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на последна (частична) актуализация на текста

Септември 2005

