

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукт - Приложение 1
Към РУ <u>11-1885</u> / <u>10.04.08г</u>
Одобрено: <u>10/18.12.07</u>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TAXOL® 6 mg/ml, concentrate for solution for infusion

ТАКСОЛ 6 mg/ml, концентрат за инфузионен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таксол 30 mg: опаковка от 5 ml съдържа 30 mg paclitaxel (паклитаксел) (6 mg paclitaxel/ml) (6 mg паклитаксел/ml).

Таксол 100 mg: опаковка от 16,7 ml съдържа 100mg paclitaxel (паклитаксел) (6 mg paclitaxel/ml) (6 mg паклитаксел/ml).

За помощни вещества виж т.6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Таксол® е прозрачен, безцветен до слабо жълтеникав вискозен разтвор

4. Клинични данни:

4.1. ПОКАЗАНИЯ

Карцином на яйчника:

При първа линия химиотерапия на карцином на яйчника, Таксол е показан за лечение на пациенти с напреднал карцином на яйчника или такива с остатъчен тумор (> 1 cm) след първоначална лапаротомия, в комбинация с цисплатина.

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

Карцином на млечната жлеза:

Като адювантна терапия, Таксол е показан за лечение на пациенти с карцином на млечната жлеза след лечение с антрациклин и циклофосфамид (АС).

Адювантната терапия с Таксол трябва да се разглежда като алтернатива на разширена АС терапия.



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

Като самостоятелно средство, Таксол 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:

Таксол, 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.

В подкрепа на тази индикация има ограничени данни за ефикасност, като резюме от такива проучвания е представено в раздел 5.1.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Преди лечението с Таксол, всички пациенти трябва да приемат кортикостероиди, антихистамини и H₂-антагонисти, напр.:

Лекарство	Доза	Приложение преди Таксол
dexamethasone	20mg перорално или интравенозно	Перорално: около 12 и 6 часа Интравенозно: 30 до 60 мин.
Diphenhydramine*	50mg интравенозно	30 до 60 мин.
cimetidine или ranitidine	300mg интравенозно 50mg интравенозно	30 до 60 мин.

* или еквивалентен антихистамин, напр. хлорфенирамин

Таксол трябва да се прилага с помощта на филтър с микропореста мембрана $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (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 Таксол и цисплатина. В зависимост от продължителността на инфузията, се препоръчват две схеми на дозиране на Таксол: Таксол 175 mg/m^2 , приложен интравенозно за период от 3 часа, последван от 75 mg/m^2 цисплатина, всеки 3 седмици или Таксол 135 mg/m^2 за 24-часова инфузия, последван от 75 mg/m^2 цисплатина, с 3-седмичен интервал между курсовете /виж 5.1/.



Втора линия химиотерапия при карцином на яйчника:

Препоръчаната доза Таксол е 175 mg/m^2 , приложени за период от 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете.

Адювантна химиотерапия при карцином на млечната жлеза:

Препоръчаната доза Таксол е 175 mg/m^2 , приложени за период от 3 часа, с 3-седмичен интервал между четири курсове на лечение, след АС терапия.

Първа линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза:

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

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

Втора линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза:
Препоръчаната доза Таксол е 175 mg/m^2 , приложена за период от 3 часа, с интервал от 3 седмици между курсовете на лечение.

Лечение на напреднал NSCLC:

Препоръчаната доза Таксол 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.

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

Приложението на Таксол не трябва да се възобновява, докато броят на неутрофилите не достигне $\geq 1500/\text{mm}^3$, а на тромбоцитите $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$. При пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 500/\text{mm}^3$ за период ≥ 7 дни) или тежка периферна невропатия, дозата трябва да се редуцира с 20% при следващите курсове на лечение (виж 4.4).

Пациенти с увредена чернодробна функция: Няма достатъчно данни, за да се препоръча промяна в дозировката при пациенти с леко до умерено увреждане на чернодробната функция (виж 4.4 и 5.2). Пациенти с тежки чернодробни увреждания не трябва да бъдат лекувани с raslitaxel.



4.3. Противопоказания

Таксол е противопоказан при пациенти с тежка свръхчувствителност към паклитаксел или някое от помощните вещества, особено към полиоксиетилирано рициново масло (виж 4.4).

Таксол е противопоказан по време на бременност и кърмене (виж 4.6) и не трябва да се прилага при пациенти с изходни нива на неутрофилите $< 1500/\text{mm}^3$.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Таксол трябва да се прилага под ръководството на лекар, имащ опит с използването на химиотерапевтици. Поради възможност за поява на тежки реакции на свръхчувствителност е необходимо наличието на реанимационна апаратура.

Преди лечението пациентите трябва да приемат кортикостероиди, антихистамини и H_2 -антагонисти (виж 4.2).

Таксол трябва да се прилага преди цисплатината, в случай на комбинирано лечение (виж 4.5).

Значимите (тежки) реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с диспнея и хипотензия, изискващи лечение, ангиоедем и генерализирана уртикария се срещат при под 1% от пациентите, на които е прилаган Таксол, след съответна премедикация. Тези реакции вероятно са хистамин-медиирани. В случай на тежки реакции на свръхчувствителност, инфузията на Таксол трябва незабавно да се прекрати, да се започне симптоматично лечение, като пациента не трябва да се връща повече към въпросното лечение.

Костно-мозъчната супресия (главно неутропения) представлява дозо-зависима токсичност. Необходимо е често проследяване на кръвната картина. На пациентите не трябва да се прилага следващо лечение, докато броя на неутрофилите не се възстанови до $\geq 1,500/\text{mm}^3$, а тромбоцитите $\geq 100,100/\text{mm}^3$.

Тежки проводни нарушения на сърцето се наблюдават рядко. В случай на развитие на значително проводно нарушение по време на прилагането на Таксол, трябва да се започне съответна терапия, като при следващите курсове на лечение с Таксол е необходимо непрекъснато проследяване на сърдечната дейност. Хипотензия, хипертензия и брадикардия се наблюдават рядко по време на прилагане на Таксол; обикновено пациентите са асимптомни и не изискват лечение. Препоръчва се често проследяване на жизнените показатели, особено по време на първия час от инфузията на Таксол. Тежки кардиоваскуларни инциденти се наблюдават по-често при пациенти с NSCLC, отколкото при такива с рак на млечната жлеза или яйчниците.



Когато Таксол се използва 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 Таксол в тези комбинации, те трябва да преминат основни кардиологични изследвания, вкл. история, физически преглед, ЕКГ, ехокардиограма, и/или MUGA скенер . Сърдечната функция трябва да се следи по време на лечението (напр. през три месеца). Това може да помогне да се открият пациенти с нарушена сърдечна функция. Пациенти, които развият асимптомна сърдечна дисфункция, могат да се възползват от по-често проследяване (напр. през 6-8 седмици). Ако пациентите продължават да имат редукция на левокамерната фракция на изтласкване, но остават асимптомни, лекарят трябва внимателно да прецени съотношението риск-полза. За повече подробности виж Кратката характеристика на продукта Херцептин или доксорубицин.

Въпреки че периферна невропатия се появява често, развитието на тежки симптоми не е характерно. При тежки случаи се препоръчва намаляване на дозата с 20%, за всички следващи курсове на лечение с Таксол. При пациенти с NSCLC и такива с рак на яйчниците на първа линия на лечение, прилагането на Таксол под формата на 3 часова инфузия в комбинация с цисплатина, води до по-честа поява на тежка невротоксичност, в сравнение със самостоятелното лечение с Таксол или циклофосфамид, последвано от цисплатина.

За пациенти с увредена чернодробна функция може да има по-голям риск от токсичност, особено при миелосупресия степен III-IV. Няма данни, че токсичността на Таксол се увеличава, когато се прилага под формата на 3-часова инфузия при пациенти с леко увредена чернодробна функция. Когато Таксол се прилага с помощта на по-продължителна инфузия, може да се наблюдава повишена миелосупресия, при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. Пациентите трябва внимателно да се следят, в случай че развият тежка миелосупресия (виж 4.2). Няма достатъчно данни, за да се препоръча промяна в дозировката при пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания (виж 5.2) Няма данни за пациенти с тежка холестаза. Не се препоръчва прилагането на raslitaxel при пациенти с тежко увредена чернодробна функция.

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

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

За псевдомембранозен колит се съобщава рядко, включително и 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 Таксол.



Таксол в комбинация с лъчетерапия на белия дроб, независимо от хронологичния ред на приложение, може да допринесе за развитието на интерстициален пневмонит.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Клирънс на паклитаксел не се повлиява от премедикацията с циметидин.

Препоръчваният режим на Таксол, като първа линия химиотерапия при рак на яйчника, е Таксол да се приема преди цисплатината. Когато Таксол се прилага преди цисплатината, неговия профил на безопасност е както при самостоятелното му приложение. Когато Таксол се прилага след цисплатината, пациентите показват по-силна миелосупресия и приблизително 20% понижение на клирънса на паклитаксел. При пациенти лекувани с Таксол и цисплатина може да има повишен риск от бъбречна недостатъчност в сравнение с прилагането само на цисплатина при гинекологични карциноми.

Тъй като елиминирането на doxorubicin и неговите активни метаболити може да се намали, когато паклитаксел и доксорубицин се прилагат на близки интервали, Таксол за първоначално лечение на метастатичен карцином на млечната жлеза трябва да се прилага 24 часа след doxorubicin (виж 5.2).

Метаболизмът на паклитаксел се катализира отчасти от цитохром P450 изоензимите CYP2C8 и 3A4 /виж 5.2/. Клиничните изследвания показват, че CYP2C8 – медирания метаболитизъм на паклитаксел до 6 α -hydroxupaclitaxel, е основният метаболитен път при човека. На базата на известните данни, не се очакват клинично значими взаимодействия между паклитаксел и други CYP2C8-субстрати. Едновременното прилагане на кетоназол – известен мощен инхибитор на CYP3A4, не инхибира елиминирането на паклитаксел при пациентите; по този начин и двата продукта може да се прилагат едновременно, без коригиране на дозата. Други данни за възможни взаимодействия между паклитаксел и други CYP3A4 субстрати/инхибитори са ограничени. Ето защо прилагането на паклитаксел едновременно с известни лекарства, които инхибират (напр. еритромицин, флуоксетин, гемфиброзил) или индуцират (рифамицин, царбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ефавиренц, невирапин) CYP2C8 или 3A4 трябва да става много внимателно.

4.6. Бременност и кърмене

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

Няма данни за приложението на Таксол при бременни жени. Както и другите цитостатици, Таксол може да причини увреждане на плода и е противопоказан по време на бременност. По време на лечението с Таксол жените трябва да бъдат



съветвани да избягват забременяване, а в случай на бременност да информират незабавно лекуващия лекар за това.

Не е известно дали паклитаксел преминава в кърмата. Таксол е противопоказан по време на кърмене. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Таксол не е показал влияние върху тези способности. Въпреки това, трябва да се отбележи, че Таксол съдържа алкохол (виж 4.4 и 6.1).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Освен в споменатите случаи, честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции, като цяло са подобни при пациенти с рак на яйчниците, млечната жлеза или NSCLC, лекувани с Таксол. Не се наблюдава и влияние на възрастта при наблюдаваните случаи на токсичност.

Най-честата значима нежелана лекарствена реакция е **супресията на костния мозък**. Тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3) се среща при 28% от пациентите, но не е свързана с фебрилни епизоди. Само 1% от пациентите развиват тежка неутропения ≥ 7 дни.

Тромбоцитопения се наблюдава при 11% от пациентите. Три процента от пациентите са имали брой на тромбоцитите $< 50\,000/\text{mm}^3$, най-малко веднъж по време на проучването. Анемия се наблюдава при 64% от пациентите, но само при 6% от тях тя е тежка ($\text{Hb} < 5 \text{ mmol/l}$). Появата и тежестта на анемията е свързана с изходните нива на хемоглобина.

Проявите на невротоксичност, главно периферна невропатия, са по-чести и тежки при 3-часова инфузия на 175 mg/m^2 (85% навротоксичност, 15% тежка), отколкото при 24-часова инфузия на 135 mg/m^2 (25% периферна невропатия, 3% тежка), когато Таксол се комбинира с cisplatin. При пациенти с NSCLC и рак на яйчника, лекувани с Таксол 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 Таксол, като може да бъде причина за прекъсване на лечението при някои пациенти.

Сетивността обикновено се подобрява и възстановява в рамките на няколко месеца след спиране на лечението с Таксол. Прекараната невропатия, в резултат на предходно лечение не е противопоказание за лечение с Таксол.

Артралгия или миалгия се срещат при 60% от случаите, като при 13% тя е тежка.

Значима реакция на свръхчувствителност, с възможен фатален изход (характеризираща се с хипотензия, изискваща лечение, ангиоедем, дихателна



недостатъчност, изискваща бронходилататорно лечение или генерализирана уртикария) се наблюдава при <1% от пациентите. 34% от пациентите (17% от всички курсове на лечение) са имали леки реакции на свръхчувствителност, главно под формата на зачервяване и обрив, неизискващи терапевтични мерки или прекъсване на лечението с Таксол.

Реакция на инжекционното място, по време на интравенозното приложение може да доведе до локален оток, болка, еритема и индурация; като в редки случаи излизането извън съда може да причини целулит. Съобщени са случаи на напукване и/или лющене на кожата, в резултат на екстравазацията. Може да се появят и промени в пигментацията на кожата. Рядко се съобщава за повторна поява на различно място, на локалните кожни реакции след екстравазация при прилагане на Таксол. В настоящия момент няма специфично лечение на реакциите, следствие екстравазацията.

Следните нежелани реакции се отнасят до самостоятелното приложение на Таксол, като 3-часова инфузия при лечение на метастатичен рак (812 пациенти лекувани в клинични проучвания).

Честотата на изброените по-долу нежелани реакции се определя по следния начин: много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$, $< 1/10$); не често ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); рядко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); много рядко ($< 1/10,000$).

Инфекции:

Много често: инфекция (главно инфекции на пикочните и на горните дихателни пътища), някои с фатален изход
Не често: септичен шок
Рядко: пневмония, перитонит, сепсис

Нарушения в кръвоносната и лимфна система:

Много често: миелосупресия, неутропения, анемия, тромбоцитопения, левкопения, кървене
Рядко: фебрилна неутропения
Много рядко: остра миелоидна левкемия, миелодиспластичен синдром

Нарушения в имунната система:

Много често: леки реакции на свръхчувствителност (главно зачервяване и обрив)
Не често: значими реакции на

свръхчувствителност,

изискващи лечение (напр. хипотензия, ангионевротичен оток, нарушено дишане, генерализирана уртикария, втрисане и болки в гърба, болки в гърдите, тахикардия, коремна болка, болки в крайниците, диафореза и хипертония)



	Рядко: анафилактични реакции Много рядко: анафилактичен шок
Нарушения в метаболизма и храненето:	Много рядко: анорексия
Психиатрични отклонения:	Много рядко: състояние на объркване
Нарушения в нервната система:	Много често: невротоксичност (главно периферна невропатия) Рядко: моторна невропатия (водеща до слабост в дисталните части) Много рядко: автономна невропатия (водеща до паралитичен илеус, както и ортостатична хипотензия), grand mal припадъци, конвулсии, енцефалопатия, световъртеж, главоболие, атаксия
Зрителни увреждания:	Много рядко: увреждане на очния нерв и/или зрителни нарушения (scintillating scotomata), особено при пациенти, които са приели по-високи от препоръчаните дози
Слухови увреждания:	Много рядко: ототоксичност, загуба на слуха, тинитус, вертиго
Сърдечна дисфункция:	Често: брадикардия Не често: кардиомиопатия, асимптомна вентрикуларна тахикардия, тахикардия с бигемини, AV блок и синкоп, инфаркт на миокарда. Много рядко: атриална фибрилация, суправентрикуларна тахикардия
Васкуларни увреждания:	Много често: хипотензия Не често: хипертензия, тромбоза, тромбофлебит Много рядко: шок
Респираторни, торакални и медиастинални увреждания:	Рядко: диспнея, плеврален излив, интерстициална пневмония, белодробна фиброза, белодробна емболия, респираторна недостатъчност Много рядко: кашлица
Увреждания на гастроинтестиналния тракт:	Много често: гадене, повръщане, диария, мукозит



Рядко: чревна обструкция, чревна перфорация, исхемичен колит, панкреатит

Много рядко: мезентериална тромбоза, псевдомембранозен колит, езофагит, запек, асцит, неутропеничен колит

Увреждания на черния дроб и жлъчката:

Много рядко: чернодробна некроза, чернодробна енцефалопатия (и в двата случая има съобщения за фатален изход)

Увреждания на кожата и подкожните тъкани:

Много често: алопеция

Често: преходни и леки изменения в ноктите и кожата

Рядко: пруритус, обрив, еритема

Много рядко: синдром на Стивънс-Джонсън, епидермална некролиза, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза (пациенти на лечение трябва да предпазват ръцете и краката си от излагане на слънце)

Увреждания на мускуло-скелетната система, костите и съединителната тъкан:

Много често: артралгия, миалгия

Общи увреждания и реакция на инжекционното място:

Често: реакция на инжекционното място (вкл. локален оток, болка, еритема, индурация; в някои случаи екстравазацията може да доведе до целулит, кожна фиброза и кожна некроза)

Рядко: астения, пирексия, обезводняване, оток, неразположение

Изследвания:

Често: Значително повишаване на AST (SGOT), значително повишаване на алкалната фосфатаза

Не често: значително повишаване на билирубин

Рядко: повишаване на креатинина на кръвта

При прилагането на Таксол като адювантна терапия при рак на млечната жлеза след АС терапия, се съобщава за по-чести случаи на невротоксичност, артралгия/миалгия, свръхчувствителност, анемия, инфекция, треска, гадене/повръщане и диария, отколкото при пациенти, на които е прилагана само АС терапия. Както се съобщава по-горе, честотата на тези инциденти е съвместима с използването на Таксол като единствено средство.



Комбинирано лечение

Изложеното по-долу се отнася до две големи проучвания за първа линия химиотерапия на карцином на яйчника (Таксол + cisplatin: повече от 1050 пациенти); две Фаза III проучвания за първа линия лечение на метастатичен карцином на млечната жлеза: едното изследва комбинацията с doxorubicin (Таксол + doxorubicin: 267 пациенти), а другото изследва комбинацията с trastuzumab (планиран анализ на Таксол + trastuzumab: 188 пациенти) и две Фаза III проучвания за лечение на напреднал NSCLC (Таксол + cisplatin: над 360 пациенти) (виж 5.1.)

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

За първа линия химиотерапия на метастатичен карцином на млечната жлеза, се съобщава по-често и в по-тежка форма за неутропения, анемия, периферна невропатия, артралгия/миалгия, астения, треска и диария, когато Таксол (220 mg/m²) се прилага под формата на 3-часова инфузия в продължение на 24 часа след doxorubicin (50 mg/m²), в сравнение със стандартната FAC терапия (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²). Гадене и повръщане се срещат по-рядко и в по-лека форма при режим Таксол (220 mg/m²)/doxorubicin (50 mg/m²) в сравнение със стандартния FAC режим. Прилагането на кортикостероиди може да е причина да се среща по-рядко и в по-лека форма гадене и повръщане при прилагането на Таксол/doxorubicin.

Когато Таксол се прилага под формата на 3-часова инфузия в комбинация с trastuzumab, като първа линия терапия на пациенти с метастатичен карцином на млечната жлеза, следните случаи (независимо от връзката с Таксол или trastuzumab) се съобщават по-често, отколкото при лечение, само с Таксол: сърдечна недостатъчност (8% спрямо 1%), инфекция (46% спрямо 27%), тръпки (42% спрямо 4%), повишена 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%), наранявания (13% спрямо 3%), безсъние (25% спрямо 13%), ринит (22% спрямо 5%), синусит (21% спрямо 7%) и инфекция на мястото на инжектиране (7% спрямо 1%). Някои от тези разлики в честотата се дължат на по-големия брой и времетраене на лечението с комбинация Таксол/trastuzumab спрямо лечението само с Таксол. Тежки случаи се съобщават с подобна честота и при Таксол/trastuzumab, както и Таксол като самостоятелно лечение.



Когато doxorubicin се прилага в комбинация с Таксол при лечение на пациенти метастатичен карцином на млечната жлеза, нарушения в сърдечната функция ($\geq 20\%$ редуция на левокамерната фракция на изтласкване) са наблюдавани при 15% от пациентите спрямо 10% на стандартен FAC режим.

Конгестивна сърдечна недостатъчност се наблюдава при $< 1\%$ както при комбинирана терапия на Таксол / doxorubicin, така и при стандартна FAC терапия. Прилагането на trastuzumab в комбинация с Таксол при пациенти, лекувани преди това с антрациклини, води до повишена честота и тежест на сърдечната дисфункция, в сравнение с пациентите лекувани само с Таксол (NYHA Class I/II 10% срещу 0%; NYHA Class III/IV 2% срещу 1%) и рядко е свързано със смъртен изход (виж Кратката характеристика на продукта trastuzumab). При всички тези редки случаи, пациентите са се повлияли от съответно лечение.

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

Увреждания на кръвоносната и лимфна система: Супресията на костния мозък е основната дозозависима токсичност. Неутропенията е най-значимата хематологична токсичност. По време на първия курс лечение, тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3) е наблюдавана при 20% от пациентите. По време на целия курс на лечение, тежка неутропения е наблюдавана при 39% от пациентите. Неутропения е наблюдавана в продължение на > 7 дни при 41% и в продължение на 30-35 дни при 8% от пациентите. След 35 дни тя не е наблюдавана при пациентите, чието състояние е било следено. Четвърта степен неутропения продължаваща ≥ 7 дни е наблюдавана при 22%.

Фебрилна неутропения свързана с паклитаксел е наблюдавана при 14% от пациентите и в 1.3% от курсовете на лечение. Съобщава се за 3 септични епизоди (2.8%) по време на приложение на паклитаксел и свързани с лекарствения продукт, които са имали фатален изход.

Тромбоцитопения се наблюдава при 50% от пациентите, а в тежка форма (брой на тромбоцитите $< 50\,000/\text{mm}^3$) при 9%. Само при 14% броят на тромбоцитите е паднал до $< 75\,000/\text{mm}^3$ поне веднъж по време на лечението. Съобщава се за инциденти на кървене свързано с паклитаксел при $< 3\%$ от пациентите, но кръвоизливите са били локализирани.

Анемия ($\text{Hb} < 11$ g/dL) се наблюдава при 61% от пациентите, но само при 10% от тях тя е тежка ($\text{Hb} < 8$ g/dL). Преливане на червени кръвни клетки е било необходимо при 21% от пациентите.

Увреждания на функцията на черния дроб и жлъчката: От пациентите ($> 50\%$ на протеазни инхибитори) с нормални показатели на черния дроб, 28%, 43% и 44% са имали повишени стойности съответно на билирубин, алкална фосфатаза и



AST(SGOT). За всеки от тези параметри увеличението е било тежко в 1% от случаите.

4.9. Предозиране

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

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група / АТС код: цитостатик, L01CD01

Паклитаксел е нов антимиотубулен агент, подпомагащ събирането на микротубулите от тубулните димери и стабилизиращ микротубулите чрез предотвратяване на деполимеризацията. Тази устойчивост води до инхибиране на нормалната динамична реорганизация на микротубулната мрежа, необходима за интерфазата и митотичните клетъчни функции. В допълнение, паклитаксел предизвиква абнормално подреждане и струпване на микротубулите по време на клетъчния цикъл и митозата.

При първа линия химиотерапия на карцином на яйчника, безопасността и ефикасността на Таксол е оценена в две големи, рандомизирани, контролирани (vs cyclophosphamide 750 mg/m² / cisplatin 75 mg/m²) проучвания. По време на проучването Intergroup (BMS CA 139-209), повече от 650 пациенти с първичен карцином на яйчника във фаза II_b-c, III или IV са получили максимум 9 лечебни курса Таксол (175 mg/m² за 3 часа) последвани от cisplatin (75 mg/m²) или контрола. Второто голямо проучване (GOG-111/B-MS CA 139-022) направи оценка на максимум 6 курса с Таксол (135 mg/m² за 24 часа), последвани от cisplatin (75 mg/m²) или контрола при повече от 400 пациенти с първичен овариален карцином фаза III/IV, с > 1cm остатъчен тумор след лапаротомия или с далечни метастази. И в двете изследвания пациентите, лекувани с Таксол в комбинация с cisplatin са показали значително по-добър отговор, по-дълго време за прогресиране и по-голяма средна преживяемост, в сравнение със стандартната терапия. Повишена невротоксичност, артралгия/миалгия, но понижена миелосупресия, са наблюдавани при пациенти с напреднал овариален карцином, на които е била приложена 3-часова инфузия Таксол/cisplatin, в сравнение с пациенти, получаващи cyclophosphamide/cisplatin.

При адювантна терапия на карцином на гърдата, 3121 пациентки получаващи адювантна терапия с Таксол или не са получили химиотерапия след четири курса на лечение с доксорубин и циклофосфамид (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Проследяването е било средно 69 месеца. Общо взето, пациентите на Таксол са показали едно значително 18% намаление на риска от рецидив по отношение на пациентки, които са само на АС терапия (p=0.0014) и значително 9% намаление



на риска от смърт ($p=0.0044$), по отношение на пациентки, които са само на АС терапия. Ретроспективен анализ показва благотворен ефект при всички пациентки. При пациентки с негативни хормонални рецептори/ неизвестни тумори, се наблюдава 28% намаление на риска от рецидив (95% CI: 0.59-0.86). В групата на пациентките с позитивни хормонални рецептори тумори, се наблюдава 9% намаление на риска от рецидив (95% CI: 0.78-1.07).

В едно второ рандомизирано голямо клинично проучване на адювантна терапия при карцином на млечната жлеза, са подбрани 3060 пациентки дали да получат или не четири курса Таксол при по-висока дозировка от 225 mg/m² след четири курса АС терапия (NSABP B-28, BMS CA 139-270). При проследяване за период средно 64 месеца, пациентките на Таксол са показали значително намаление 17% на рецидив на заболяването в сравнение с пациентките само на АС терапия ($p=0.006$). Лечението с Таксол се свързва с намаляване на риска от смъртност със 7% (95% CI: 0.78-1.12). Всички поданализи са в полза на режима с Таксол. В това проучване пациентките с позитивни хормонални рецептори тумори показват намаляване с 10% на риска от рецидив на заболяването (95% CI: 0.7-1.11).

При първа линия лечение на метастатичен карцином на млечната жлеза, ефективността и безопасността на Таксол е оценена в две рандомизирани фаза III, контролирани открити проучвания. В първото проучване (BMS CA 139-278), комбинацията от болус доксорубин (50 mg/m²) последвана след 24 часа от Таксол (220 mg/m² в тричасова инфузия) (АТ) е сравнена спрямо стандартната FAC терапия (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²), и двете прилагани всеки 3 седмици 8 курса. В това рандомизирано проучване са записани 267 пациентки с метастатичен карцином на млечната жлеза, които или не са били подлагани преди това на химиотерапия, или са получили адювантна химиотерапия само с не-антрациклини. Резултатите показват значителна разлика във времето до прогресия на болестта за пациентки лекувани с АТ в сравнение с тези на FAC терапия (8.2 спрямо 6.2 месеца; $p=0.029$). Средната преживяемост е в полза на Таксол/doxorubicin спрямо FAC (23.0 спрямо 18.3 месеца; $p=0.004$). При терапията АТ и FAC 44% и 48% съответно са получили последваща химиотерапия включваща таксани в 7% и 50% съответно. Цялостният отговор също е бил значително по-висок при АТ в сравнение с FAC терапията (68% спрямо 55%). Пълни отговори се наблюдават при 19% от пациентите на Таксол/doxorubicin спрямо 8% от пациентите на FAC терапия. Всички резултати за ефективност след това са потвърдени от сляпо независимо изследване.

Във второто проучване ефективността и безопасността на комбинацията Таксол и Herceptin при първа линия лечение на метастатичен карцином на гърдата е оценена в планиран анализ на подгрупа (пациентки с метастатичен карцином на гърдата, които преди това са получили адювантна терапия с антрациклини) в проучване N0648g. Не е доказана ефективността на Herceptin в комбинация с



паклитаксел при пациентки, които не са получили преди това адювантна терапия с антрациклини. Сравнена е комбинацията от trastuzumab (4 mg/kg ударна доза, след това 2 mg/kg седмично) и Таксол (175 mg/m²) в тричасова инфузия през три седмици, със самостоятелно приложение на Таксол (175 mg/m²) в тричасова инфузия през три седмици, при 188 пациентки с метастатичен карцином на гърдата със свръхекспресия на HER2 (2+ или 3+, измерени имунохистохимично), лекувани преди това с антрациклини. Таксол е приеман всеки 3 седмици, най-малко 6 курса, докато trastuzumab е даван ежеседмично, докато е имало прогресия на болестта. Проучването показва значителни предимства на комбинацията Таксол/ trastuzumab, по отношение на прогресията (6.9 срещу 3.0 месеца), степента на отговора (41% срещу 17%), както и продължителността на отговора (10.5 срещу 4.5 месеца), в сравнение със самостоятелното прилагане на Таксол. Най-значимата проява на токсичност при комбинацията Таксол/ trastuzumab е била сърдечната дисфункция (виж 4.8).

При лечение на напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC), Таксол 175 mg/m² последван от cisplatin 80mg/m² е оценен в две изследвания в III фаза (367 пациенти на режим, съдържащ Таксол). И двете проучвания са били рандомизирани - едното сравнено с лечението с cisplatin 100 mg/m², а другото с тенипозиде 100mg/m², последван от цисплатин 80mg/m², за сравнение (367 пациенти за сравнение). Резултатите от всяко проучване са били сходни. По отношение на смъртността няма значима разлика между режима, съдържащ Таксол и контролата (средна преживяемост 8.1 и 9.5 месеца при режима съдържащ Таксол и съответно 8.6 и 9.9 месеца за контролната група). Подобно на това, по отношение на преживяемостта без прогресия на заболяването, не е установена значима разлика между отделните типа терапия. Значително предимство е отбелязано по отношение на клиничния отговор. Резултатите, свързани с качеството на живот, са в полза на режимите съдържащи Таксол, по отношение загубата на апетит, като същевременно дават данни за недостатъците на режимите съдържащи Таксол по отношение на периферната невропатия (p < 0.008).

5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение, паклитаксел претърпява двуфазно понижение на плазмените концентрации.

Фармакокинетиката на паклитаксел е определена след 3 и 24-часова инфузия при дози 135 и 175 mg/m². Средното крайно време на елиминационен полуживот 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 плазмени концентрации на паклитаксел. Средния steady-state обем на разпределение варира от 198 до 688 l/m², показващ екстензивно екстравазално 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, стойностите на C_{max} и AUC_{0-∞} нарастват съответно с 75 и 81%.

Индивидуалните вариации при системно приложение на паклитаксел са минимални. Няма данни за акумулиране на паклитаксел при многократни курсове на лечение.

In vitro проучванията при човек показват, че 89-98% от лекарството се свързва със серумните белтъци. Наличието на циметидин, ранитидин, дексаметазон и дифенхидрамин не оказва влияние върху свързването на паклитаксел с белтъците.

Разпределението на паклитаксел не е напълно изяснено. Средните нива на кумулиране на лекарството в урината в непроменен вид варират от 1.3 до 12.6%, което показва неговия не-ренален клирънс. Чернодробният метаболизъм и билиарният клирънс може би са в основата на механизма на разпределение на паклитаксел. Паклитаксел изглежда се метаболизира основно от ензимите на цитохром Р 450. След прилагане на белязан (чрез радиологичен метод) паклитаксел, около 26, 2 и 6% от радиоактивния паклитаксел се отделя чрез изпражненията под формата съответно на 6 α -hydroxupaclitaxel, 3'-p-hydroxupaclitaxel и 6 α -3' dihydroxy-paclitaxel. Образуването на тези метаболити се катализира съответно от CYP2C8, -3A4, както и едновременно от -2C8 и 3A4. Влиянието на бъбречната и чернодробна дисфункция върху разпределението на паклитаксел след 3-часова инфузия, не е подробно изучено. Фармакокинетичните параметри, получени от един пациент на хемодиализа, подложен на 3-часова инфузия с Таксол 135 mg/m², са подобни на тези, определяни при пациенти, които не са на хемодиализа.

В клиничните проучвания, в които Таксол и doxorubicin се прилагат едновременно, разпределението и елиминирането на doxorubicin и неговите метаболити става по-бавно. Общата плазмена експозиция на doxorubicin е 30% по-висока, когато paclitaxel се прилага веднага след doxorubicin, отколкото ако има 24-часов интервал между лекарствата.

За приложението на Таксол в комбинация с други терапии, вижте Кратка характеристика на продукта cisplatin или trastuzumab за информация относно използването на тези лекарствени продукти.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на Таксол не е проучен. Въпреки това, паклитаксел е потенциално канцерогенно и генотоксично средство, въз основа на неговия фармакодинамичен механизъм на действие. Таксол е показал мутагенен потенциал, както при *in vitro*, така и при *in vivo* тестове при бозайници.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества



Етанол (виж 4.4)

хроматографски пречистено полиоксиетилирано рициново масло.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Полиоксиетилираното рициново масло преминаващо в DEHP (di-(2-ethylhexyl)phtalate), може да се филтрира (преминава) през PVC контейнери, като този процес нараства с течение на времето и увеличаване на концентрацията. Ето защо, приготвянето, съхранението и прилагането на разтворения Таксол не трябва да се извършва в съдове, направени от PVC.

6.3. Срок на годност

Преди отваряне на флакона: 2 години.

След отваряне на флакона, преди разреждане:

Химическата и физическа стабилност е демонстрирана в продължение на 28 дни при 25°C след многократно вкарване на иглата и изтегляне на продукта. От микробиологична гледна точка, щом веднъж се отвори продукта, той трябва да се съхранява максимум 28 дни при 25°C. Други срокове и условия на съхранение са на отговорност на ползвателя.

След разреждане:

Химическата и физическа стабилност на подготовения за инфузия разтвор е демонстрирана в продължение на 7 дни при 5°C и 25°C когато е разреден в Dextrose solution, и в продължение на 14 дни, когато е разреден в 0.9% Sodium Chloride Injection.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. В противен случай, сроковете и условия на съхранение преди употреба са на отговорност на ползвателя и не би трябвало да надвишават 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Да се пази от светлина.

Замразяването не уврежда продукта.

За разредени разтвори: виж 6.3

6.5 Данни за опаковката



Стъклени флакони тип 1 (с бутилова гумена запушалка) от 30mg, 100mg, или 300mg paclitaxel в 5ml, 16,7 ml, или 50ml разтвор съответно.

Флаконите се предлагат в индивидуални картонени опаковки. Предлагат се и кутии по 10 опаковки.

Възможно е не всички опаковки да се предлагат в различните страни.

6.6. Препоръки при употреба

Работа (боравене):

Както при всички антинеопластични средства, е необходимо повишено внимание при работа с Таксол. 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 попадане върху кожата, мястото трябва да 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, когато 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 продукта, флаконът запазва микробна, химическата и физическа стабилност в продължение на 28 дни при 25°C. Други срокове и условия на съхранение са на отговорност на ползвателя.

Не трябва да се използват остри предмети за отваряне, тъй като може да се наруши стерилността на флакона.

Приготвяне на разтвора за IV приложение:

Преди инфузията, Таксол трябва да се разтвори с помощта на асептична техника в 0.9% Sodium Chloride Injection, или 5% Dextrose Injection, или 5% Dextrose и 0.9% Sodium Chloride Injection, или 5% Dextrose в Ringer's Injection, до получаване на крайна концентрация от 0.3 до 1.2 mg/ml.

Химическата и физическа стабилност на подготвения за инфузия разтвор е демонстрирана в продължение на 7 дни при 5°C и 25°C когато е разреден в Dextrose solution, и в продължение на 14 дни, когато е разреден в 0.9% Sodium Chloride Injection.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. В противен случай, сроковете и условия на съхранение преди употреба са на отговорност на ползвателя и не би трябвало да надвишават 24 часа при 2 до 8°C. освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

След разреждане разтворът е само за еднократна употреба



След приготвяне, разтвора може да изглежда мътен, което се дължи на разтворителя и не се премахва чрез филтрация. Таксол трябва да се прилага през линеен филтър с микропореста мембрана $\leq 0.22 \mu\text{m}$. 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 инфузията на Таксол, обикновено към края на 24-часовия период на инфузия. Въпреки че причината за тази преципитация не е изяснена, тя вероятно е свързана с пренасищането на разтвора. За намаляване риска от преципитация, Таксол трябва да се прилага възможно най-скоро след разтварянето, като трябва да се избягват прекомерните разклащания и вибрации. Инфузионната система трябва да се промие преди употреба. По време на инфузията, външния вид на разтвора трябва редовно да се проверява, като при поява на преципитация инфузията трябва да се спре.

С цел намаляване излагането на пациента на действието на DEHP, който може да премине през PVC инфузионната торбичка, устройства или други медицински инструменти, разтворения Таксол трябва да се съхранява в не-PVC шишета (стъклени или полипропиленови) или пластмасови торби (polypropylene, polyolefin) и да се прилага с помощта на polyethylene-lined системи. Използването на филтърно устройство (например IVEX-2®), поставено в PVC-тръбичка, не води до значимо излизане на DEHP.

Изхвърляне:

Всички материали, използвани при приготвяне, прилагане или влезли в контакт с Таксол, трябва да се унищожат, според препоръките за работа с цитотоксични средства.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Kft
Szatadsag ter 7
1054 Budapest, Унгария

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА - 9700023

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт
(подновяване на разрешението)**
27.01.1997 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста.
май 2005 г.

