

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
GENEXOL (PACLITAXEL) ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА

Genexol® 6mg/ml
Генексол® 6mg/ml

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
II-10162/21.12.04	
Приложение към разрешение за употреба № 20040683	
666/14.12.04	<i>Милер</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Paclitaxel (USP) 6mg/ml

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтични показания

Genexol е предназначен за самостоятелна или комбинирана терапия на карцином на яйчника, млечната жлеза и белия дроб, както следва:

1) Карцином на яйчника:

а) При първа линия химиотерапия на карцином на яйчника, paclitaxel 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.

б) При втора линия химиотерапия на карцином на яйчника, paclitaxel е показан за лечение на метастатичен карцином на яйчниците след неуспех на стандартната терапия, съдържаща цисплатина.

2) Карцином на млечната жлеза:

а) Paclitaxel е показан за първоначално лечение на напреднал или метастатичен карцином на млечната жлеза или в комбинация с антрациклин при пациенти, за които е подходящо лечение с антрациклин, 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.

б) Като самостоятелно средство, paclitaxel 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 това лечение.

3) Напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб: Paclitaxel, в комбинация с цисплатина е показан за лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб, при пациенти на които няма да се прилага хирургично лечение и/или лъчетерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

- Премедикация



Всички пациенти трябва да бъдат премедикации при прилагането на Genexol инжекционен разтвор. Такава премедикация може да се състои от 20mg dexamethasone перорално, приет приблизително 12 и 6 часа преди прилагането на Genexol, 50mg diphenhydramine (или негов еквивалент) интравенозно 30 до 60 минути преди прилагането на Genexol, и cimetidine (300mg) или ranitidine (50mg) интравенозно 30 до 60 минути преди прилагането на Genexol. Genexol трябва да се прилага с помощта на филтър с микропореста мембрана $\leq 0.22 \mu\text{m}$.

-Доза и начин на приложение

- Първа линия химиотерапия при карцином на яйчника: Препоръчва се комбинирано приложение с цисплатина. В зависимост от продължителността на инфузията, се препоръчват две схеми на дозиране на paclitaxel: Paclitaxel 175 mg/m², приложен интравенозно за период от 3 часа, последван от 75 mg/m² цисплатина всеки 3 седмици, или Paclitaxel 135 mg/m² за 24-часова инфузия, последван от 75 mg/m² цисплатина, с три седмичен интервал между курсовете.
- Втора линия химиотерапия при карцином на яйчника: Препоръчаната доза Paclitaxel е 175mg/m², приложена за период от 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете.
- Първа линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза: Когато се използва в комбинация с доксорубицин (50 mg/m²), Paclitaxel трябва да се прилага 24 часа след доксорубицина. Препоръчаната доза Paclitaxel е 220 mg/m², приложена интравенозно за период от 3 часа, с интервал от 3 седмици между курсовете.
Когато се използва в комбинация с trastuzumab, препоръчаната доза Paclitaxel е 175 mg/m², приложена интравенозно за период от 3 часа, с 3 седмичен интервал между курсовете. Инфузията може да се започне в деня след първата инфузия с trastuzumab или веднага след последващите дози trastuzumab, ако предишната доза trastuzumab е била понесена добре.
- Втора линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза: Препоръчаната доза Paclitaxel е 175 mg/m², приложена за период от 3 часа, с интервал от 3 седмици между курсовете на лечение.
- Лечение на напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб: Препоръчаната доза Paclitaxel е 175 mg/m², приложена за период от 3 часа, последвана от 80 mg/m² цисплатина, с интервал от 3 седмици между курсовете на лечение.
Следващите дози Paclitaxel трябва да се определят, в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента.

4.3 Противопоказания

- 1) Genexol е противопоказан при пациенти, които са показвали остри реакции на свръхчувствителност към paclitaxel или други препарати, в чиято формула има Cremophor EL (полиоксил 35 рициново масло).
- 2) Genexol не трябва да бъде използван при пациенти с тежка неутропения (базови неутрофили < 1.500 клетки/mm³). (Неутропенията е дозо-лимитиращ вид токсичност и може да съпровожда някаква инфекция, което да доведе до състояния.)



- 3) Genexol не трябва да бъде използван при пациенти със съпровождаща инфекция.
(Инфекцията може да се влоши поради костно-мозъчна супресия.)
- 4) Genexol не трябва да бъде използван при бременни или жени, възнамеряващи да забременяват.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- 1) Хематология: Терапия с Genexol не трябва да бъде назначавана на пациенти с базови неутрофили, наброяващи по-малко от 1,500 клетки/ mm³. С цел да се следи за поява на миелотоксичност, се препоръчва да се правят чести преброявания на периферните кръвни клетки при всички пациенти, приемащи Genexol. Пациентите не трябва да бъдат третирани повторно с Genexol, докато неутрофилните клетки не се възстановят до ниво повече от 1,500 клетки/ mm³, а тромбоцитите – до ниво повече от 100,000 клетки/ mm³. В случай на поява на тежка неутропения (<500 клетки/ mm³ за седем дни или повече) по време на терапията с Genexol, се препоръчва намаляване на дозата с 20% при последващите курсове на терапията.
- 2) Реакции на свръхчувствителност: Пациенти, които са показвали остри реакции на свръхчувствителност към продукти, съдържащи Stenophor EL (полиоксиетилирано боброво масло), не трябва да бъдат лекувани с Genexol. По-незначителни симптоми като зачервяване, кожни реакции, диспнея, хипотензия или тахикардия, не изискват спиране на терапията. Тежките реакции, такива като хипотензия, налагаща лечение, диспнея, налагаща употреба на бронходилататори, ангиоедема или уртикария, налагат незабавно прекъсване употребата на Genexol и агресивно коригиране на тези симптоми. Пациенти, които развиват остри реакции на свръхчувствителност, не трябва да бъдат повторно третирани с Genexol. Raslitaxel трябва да се прилага под ръководството на лекар, имащ опит с използването на химиотерапевтици. Поради възможността за поява на тежки реакции на свръхчувствителност е необходимо наличие на реанимационна апаратура. Преди лечението пациентите трябва да приемат кортикостероиди, антихистамини и H₂-антагонисти. Raslitaxel трябва да се прилага преди цисплатината, в случай на комбинирано лечение.
- 3) Сърдечно-съдова система: В някои случаи са били наблюдавани хипотензия и брадикардия при назначаването на Genexol, но в общия случай тези симптоми не изискват допълнително лечение. Препоръчва се следене на сърдечната функция, особено през първия час на инфузията с Genexol. Постоянно сърдечно мониториране не се препоръчва, освен при пациенти със сериозни нарушения в тези функции. Тежки проводни нарушения на сърцето се наблюдават рядко. В случай на развитие на тежко проводно нарушение по време на прилагане на raslitaxel трябва да се започне съответна терапия, като при следващите курсове на лечение с raslitaxel е необходимо непрекъснато проследяване на сърдечната честота. Тежки сърдечно-съдови инциденти са наблюдавани по-често при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, отколкото при такива с рак на млечната жлеза или яйчниците. Когато



използва в комбинация с антрациклин или trastuzumab за първоначално лечение на метастатичен карцином на млечната жлеза с необходимо внимателно проследяване на сърдечната дейност.

- 4) Нервна система: Въпреки че появата на периферна невропатия е често явление, развиването на тежки симптоми не е обичайно и изисква дозова редукция с 20% за всички следващи курсове Genexol. Препаратът съдържа дехидратиран етанол 396mg/ml, така че трябва да се вземат предвид и този вид ефекти върху ЦНС.
При пациентите с недребноклетъчен карцином на белия дроб и такива с рак на яйчниците на първа линия лечение, прилагането на racitaxel под формата на 3 часова инфузия в комбинация с цисплатина, води до по-честа поява на тежка невротоксичност. в сравнение със самостоятелното лечение с racitaxel или циклофосфамид, последвано от цисплатина.
- 5) Черен дроб: Няма доказателства за увеличаване токсичността на Genexol при пациенти с леко намалена чернодробна функция. Няма данни за пациенти с тежка основна холестаза. Костно-мозъчната супресия се увеличава при пациенти с умерена до тежка чернодробна дисфункция, които са приели инфузия с racitaxel през последните 24 часа, в сравнение с пациенти с леко повишени тестови данни за чернодробната функция. Не се препоръчва прилагането на racitaxel при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция.
- 6) Тъй като появата на треска е често явление, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Такива пациенти трябва да получат адекватно допълнително лечение с антипиретици. Състоянието на треска се появява обикновено от 6 до 10 дни след началото на терапията с Genexol.
- 7) Трябва да се внимава за появата или развитието на инфекция (септисемия) и хеморагия.
- 8) Тъй като страничните ефекти могат да се появят дори в началото на лечение с ниски дози, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани.
- 9) При полово съзряващи пациенти трябва да се вземе предвид и ефекта върху половите жлези.
- 10) Необходимо е повишено внимание за избягване на интраартериално прилагане на racitaxel, тъй като тестовете за локална поносимост при животни, са показали тежки тъканни реакции след интраартериално прилагане.
- 11) За псевдомембранозен колит се съобщава рядко, включително и при пациенти, които не са лекувани едновременно с антибиотици. Газна реакция трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на случаите с тежка или персистираща диария, настъпила по време или малко след лечението с racitaxel.
- 12) Racitaxel в комбинация с лъчелечение на белия дроб, независимо от хронологичния ред на приложение, може да допринесе за развитието на интерстициален пневмонит.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

- 1) В публикувано клинично проучване фаза I с racitaxel (4-часова инфузия) и цисплатина (назначена в доза 1mg/мин.) мие



е била по-задълбочена, когато paclitaxel е приложен след цисплатината, отколкото в обратния ред. Профилът на безопасност на paclitaxel, когато е приложен преди цисплатината, съответства на единично третиране. Фармакокинетичните данни при тези пациенти показват намаляване клирънса на paclitaxel от порядъка на 33%, когато е приложен след цисплатината. По тази причина, когато двата препарата се използват в комбинация, paclitaxel трябва да се прилага пръв. Периферната невропатия може да се увеличи поради съвместното приложение. При такова приложение евентуално трябва да се предвиди коригиране на дозата или удължен дозов интервал.

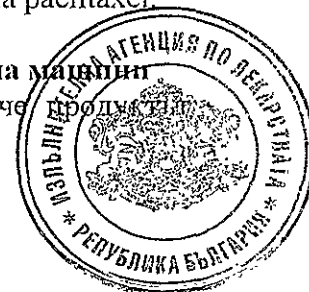
- 2) Paclitaxel може да потисне метаболизма и да увеличи концентрацията в кръвта на витамин А, азолови противогъбични средства (напр. ketoconazole, miconazole), макролидни хормони (напр. етинил естрадиол), дихидропиридинови инхибитори на калциевия канал (напр. nifedipine), terfenadine, cyclosporine, verapamil, quinidine, midazolam и phenacetin. При едновременно приложение евентуално трябва да се предвиди коригиране на дозата или удължен дозов интервал.
- 3) По литературни данни плазмените нива на doxorubicin (и неговия активен метаболит doxorubicin) могат да бъдат увеличени, когато paclitaxel и doxorubicin се използват в комбинация. Това може да увеличи сърдечната токсичност. Когато paclitaxel бъде приложен преди doxorubicin, миелосупресията може да бъде в по-голяма степен в сравнение с приложението в обратен ред. Paclitaxel се прилага 24 часа след доксорубицин.
- 4) Съществуват данни, че при комбинирана радиотерапия в областта на гръдния кош може да се наблюдават тежък езофагит и белодробен ентрит, както и да се увеличи степента на имуносупресия.
- 5) Комбинираната терапия с антитуморни лекарства може да увеличи риска от имуносупресия.
- 6) Метаболизмът на paclitaxel се катализира отчасти от цитохром P450 и изоензимите CYP2C8 и 3A4. Ето защо прилагането на paclitaxel с известни субстрати или инхибитори на CYP3A4 трябва да става много внимателно.

4.6 Бременност и кърмене

- 1) Бременност: Paclitaxel може да причини увреждане на плода и е противопоказан по време на бременност. По време на лечението си с paclitaxel, жените трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, а в случай на поява на бременност да информират незабавно лекуващия лекар за това. Не е известно дали paclitaxel преминава в кърмата. При зайци paclitaxel показва ембрио- и фето-токсичност, а при плъхове намалява фертилитета. Не са правени проучвания за ефекта при бременни жени.
- 2) Кърмещи: Paclitaxel не трябва да бъде назначаван на кърмещи или кърменето трябва да бъде преустановявано, когато се приема paclitaxel.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и управление на машини

Не са известни. Въпреки това трябва да се отбележи, че съдържа алкохол.



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 Genexol. Не се наблюдава и влияние на възрастта при наблюдаваните случаи на токсичност.

При прилагането на Genexol 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 Genexol, 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 Genexol чрез 3-часова инфузия, последвана от цисплатина, отколкото при циклофосфамид, последван от цисплатина.

При първа линия химиотерапия на метастатичен карцином на млечната жлеза се съобщава по-често за неутропения, анемия, периферна невропатия, артралгия/миалгия, астения, повишена температура (треска) и диария, когато Genexol (220 мг/м²) се прилага чрез 3-часова инфузия, 24 часа след доксорубицин (50 мг/м²) в сравнение със стандартната FAC терапия (5 FU 500 мг/м², доксорубицин 50 мг/м² и циклофосфамид 500 мг/м²); неутропенията, периферната невропатия и артралгията/миалгията също са били по-тежки. При режима Genexol (220 мг/м²)/доксорубицин (50 мг/м²) гаденето и повръщането са били по-редки и не така тежки, както при стандартния FAC режим.

Когато Genexol 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 Genexol или trastuzumab) се съобщават по-често, отколкото при лечение само с Genexol: сърдечна недостатъчност (8% спрямо 1%), инфекция (46% спрямо 27%), тръпки (42% срещу 4%), кашлица (42% срещу 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 Genexol/trastuzumab, както и Genexol като самостоятелно лечение.

Следните нежелани реакции се отнасят до самостоятелното приложение на Genexol като 3-часова инфузия при лечение на метастатичен рак.

Най-честата значима нежелана реакция е **супресията на костния мозък**. Тежка неутропения (< 500 клетки/mm³) се среща при 28% от пациентите.



но не е свързана с фебрилни епизоди. Само 1% от пациентите развиват тежка неутропения ≥ 7 дни.

24% от пациентите са имали случаи на **инфекции**. В трета фаза на клинични проучвания са наблюдавани 2 случая на фатални инфекции при препоръчаните доза и инфузионен режим.

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.

Остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром се наблюдават много рядко извън III фаза на клиничните изпитвания.

При 3-часова инфузия **миелосупресията** е с по-малка честота и тежест, отколкото при 24-часовата инфузионна схема. За разлика от самостоятелното приложение на Genexol 24-часовият режим Genexol/cisplatin като първа линия химиотерапия при карцином на яйчника, изглежда причинява по-тежка миелосупресия в сравнение със самостоятелното приложение на Genexol или Genexol, последван от цисплатина при прилагане на схемата 175 mg/m^2 под формата на 3-часова инфузия. Genexol (220 mg/m^2) в комбинация с доксорубин за лечение на метастатичен карцином на млечната жлеза показва по-честа и тежка супресия на костния мозък, отколкото самостоятелното приложение на Genexol (175 mg/m^2) или стандартната FAC терапия. С тази комбинация Genexol/doxorubicin 4 степен неутропения, продължаваща ≥ 7 дни е наблюдавана при $< 1\%$ от пациентите.

При самостоятелното приложение на Genexol **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 са имали леки реакции на свръхчувствителност, главно под формата на зачервяване и обрив, неизискващи терапевтични мерки или прекъсване на лечението с Genexol.

Хипотензия или брадикардия се наблюдава съответно при 22 и 5% от пациентите, като степента на промените обикновено е лека и не изисква лечение.

17% от пациентите са имали **ЕКГ отклонения** по време на клиничните изпитвания. При повечето пациенти не е установена ясна връзка между приема на Genexol и отклоненията в ЕКГ, като тези отклонения са били без или с минимална клинична значимост.

По време на лечението с Genexol един пациент ($< 1\%$) е имал **хипертензия**. В допълнение на това 2 пациенти ($< 1\%$) са имали **сърце**



тромбозен инцидент (тромбоза на горните крайници и тромбоз на вените). При един пациент (< 1%) са наблюдавани следните **значими кардиоваскуларни нарушения**: хипотензия, свързана със септичен шок, кардиомиопатия и тахикардия, свързани с повишена температура (треска). В ранните клинични проучвания, проведени с различни дози и инфузионни схеми, 2% от пациентите са имали тежки кардиоваскуларни инциденти, вероятно свързани с приема на Genexol, включващи асимптомна вентрикуларна тахикардия, тахикардия с бигемини, AV блок и синкоп. Тези състояния възникват по-често при пациенти с NSCLC.

Рядко се съобщават случаи с **инфаркт на миокарда**. Конгестивна сърдечна недостатъчност се съобщава обикновено при пациенти, получавали друга химиотерапия, по-точно антрациклини.

Когато доксорубицин е прилаган в комбинация с Genexol при метастатичен карцином на млечната жлеза, **нарушения в сърдечната контрактилност** ($\geq 20\%$ редукция на левокамерната фракция на изтласкване) се наблюдават при 15% от пациентите, срещу 10% при тези на стандартния FAC режим. **Конгестивна сърдечна недостатъчност** се наблюдава при по-малко от 1% от случаите на лечение, както с Genexol/doxorubicin, така и на FAC режим. Прилагането на trastuzumab в комбинация с Genexol при пациенти, лекувани преди това с антрациклини, води до повишена честота и тежест на **сърдечната дисфункция**. в сравнение с пациентите, лекувани само с Genexol (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 съответното лечение.

Проявите на невротоксичност, главно периферна невропатия, са по-чести и тежки при 3-часова инфузия на 175 mg/m² (85% навротоксичност, 15% тежка), отколкото при 24-часова инфузия на 135 mg/m² (25% периферна невропатия, 3% тежка), когато Genexol се комбинира с cisplatin. При пациенти с NSCLC и рак на яйчника, лекувани с Genexol като 3-часова инфузия, последвана от цисплатина, се наблюдава повишена честота на тежка невротоксичност.

Честотата и тежестта на невротоксичността при самостоятелното прилагане на Genexol (175 mg/m²) чрез 3-часова инфузия са подобни на тези при 3-часова инфузия на Genexol (220 mg/m²), комбинирана с доксорубицин при лечение на пациенти с метастатичен рак на гърдата (63% невротоксичност, 12% тежка), докато при стандартното FAC лечение са по-големи.

Периферната невропатия може да се появи след първия курс и да се влоши с нарастване броя на курсовете на лечение с Genexol, 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 Genexol. Прекратяването на невропатията в резултат на предходно лечение, не е противопоказание за лечение с Genexol. Сред пациентите, лекувани с Genexol



рандомизирани проучвания, са наблюдавани случаи на grand mal припадък, енцефалопатия, моторна невропатия, водеща до слабост в дисталните части, автономна невропатия, водеща до паралитичен илеус, както и ортостатична хипотензия. При пациенти, на които са прилагани дози по-високи от препоръчаните, се съобщават и за случаи на увреждане на очния нерв и/или зрителни нарушения (scintillating scotomata). Тези ефекти обикновено са обратими. Ототоксичност (загуба на слуха, тинитус) се среща много рядко и може да е свързана с невропатия при предишно прилагане на Genexol или вече съществуващи състояния.

При самостоятелно лечение с Genexol (175 tg/m²) артралгия и миалгия се срещат при 60% от случаите, като при 13% тя е тежка. Честотата и тежестта на артралгията и миалгията са сходни при прилагането на Genexol (220 tg/t²) с доксорубицин при лечение на пациенти с метастатичен рак на гърдата (73%, 10% тежка), докато при стандартното FAC лечение са по-големи.

Алопеция се среща почти при всички пациенти.

Наблюдавани са **преходни и леки промени на ноктите и кожата**. Рядко се съобщава за кожни промени, свързани с облъчвания, извън изпитванията от III фаза.

Нежеланите лекарствени реакции от страна на **гастро-интестиналния тракт**, при самостоятелното приложение на Genexol най-често включват гадене, повръщане, диария и мукозално възпаление.

Подобна честота на тези симптоми е наблюдавана и при 3-часова инфузия на Genexol (220 tg/t²) с доксорубицин при пациенти с метастатичен рак на гърдата. Честотата и тежестта на гаденето/повръщането при тази комбинация Genexol /doxorubicin е по-малка от тази при стандартния FAC режим (60% срещу 74%), докато честотата на диарията, главно лека до умерена е била по-висока (29% срещу 8%). Други случаи от страна на стомашно-чревния тракт, извън тези рандомизирани проучвания включват чревна обструкция/перфорация и (мезентериална тромбоза, включително исхемия) колит. Псевдомембранозен колит е наблюдаван рядко.

Значително повишаване (> 5 x нормалните стойности) на AST (SGOT), алкалната фосфатаза или билирубина е наблюдавано съответно при 5%, 4% и <1% от пациентите. Чернодробна некроза и чернодробна енцефалопатия са съобщавани при пациенти, лекувани с Genexol, извън III фаза на проучванията.

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 Genexol. В настоящия момент няма специфично лечение на реакциите вследствие на екстравазацията.



Синдромът на Stevens-Johnson, епидермална некролиза и еритема мултиформ представляват много редки нежелани реакции, за развитието на които могат да съдействат някои съпътстващи фактори.

По време на прилагането на Genexol се съобщава за много редки случаи на ексфолиативен дерматит.

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

4.9 Предозиране

Не е познат антидот при предозиране на paclitaxel. Главните очаквани усложнения от предозирането са костно-мозъчна супресия, периферна невротоксичност и мукозит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

- фармакотерапевтична група:
Антинеопластичен агент
- механизъм на действие (ако е известен):
Paclitaxel инхибира деполимеризацията. Тази устойчивост води до инхибиране на нормалната динамична реорганизация на микротубулната мрежа, необходима за интерфазата и митотичните клетъчни функции. В допълнение paclitaxel предизвиква абнормно подреждане и струпване на микротубулите по време на клетъчния цикъл и митозата.
- фармакодинамични ефекти от практическо значение при предписване (ефекти, поради които има демонстрация или поне някакво доказателство за връзката с терапевтичния ефект или които могат да индуцират ADR).

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение paclitaxel показва бифазно спадане в плазмените концентрации, със среден краен полу-живот между 3 и 50 часа. Фармакокинетичният профил е нелинеен.

Обемът на разпределение в стабилно състояние е в порядъка между 200 до около 700 литра на m^2 , което говори за дълго вътресъдово разпределение или свързване с тъканите, или и двете. В условия *in vitro* paclitaxel е 89% и повече свързан с плазмените протеини. Елиминирането му не е съвсем изяснено; само от 1 до 12% от дозата се екскретират с урината непроменени, което е знак за дълъг не-ренален клирънс. Paclitaxel се метаболизира в черния дроб, като главният метаболитен път очевидно е медиран от цитохром P450, изоформ CYP2C8, въпреки че е възможно и CYP3A4 да играе незначителна роля.

В жлъчката са открити високи концентрации на paclitaxel.

В клинични проучвания при едновременно прилагане на paclitaxel и docetaxel, времето на разпределение и елементиране на docetaxel



неговите метаболити е удължено. Общото количество на doxorubicin в плазмата е с 30% по-високо при прилагане на raslitaxel веднага след doxorubicin, в сравнение с прилагането на двата лекарствени продукта през 24 часов интервал помежду им.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на raslitaxel не е проучен. Въпреки това raslitaxel е потенциално канцерогенно и генотоксично лекарство въз основа на неговия механизъм на действие. Той е показал мутагенен потенциал, както при in vitro, така и при in vivo тестове при бозайници.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на помощните вещества (количествен) на милилитър

Polyoxyl 35 castor oil	NF	527mg
Dehydrated ethanol	USP	396mg

6.2 Несъвместимости

Установено е, че помощното вещество полиоксиетилирано рициново масло в инжекционния разтвор на raslitaxel, може да разтвори пластификатора диетилхексил фталат в някои от пластмасовите системи. Ето защо приготвянето, съхранението и прилагането на разтворения raslitaxel не трябва да се извършва в съдове, направени от PVC.

6.3 Срок на годност

24 месеца от датата на производство

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналните опаковки под 25°C. Да се пази от светлина.

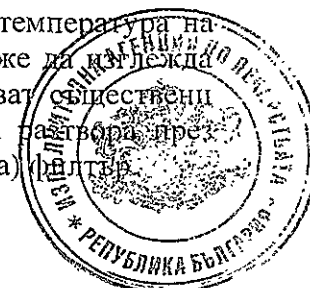
6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 флакон от стъкло тип I с тефлонова гумена запушалка и алуминиева капачка.

6.6 Инструкции при употреба

-Подготовка за интравенозно приложение

Genexol трябва да бъде разреден преди инфузията. За разреждането се използват натриев хлорид 0.9%, декстроза 5%, декстроза 5% и натриев хлорид 0.9%, или декстроза 5% в разтвор на Рингер до крайна концентрация от 0.3 до 1.2mg/ml. Разредените разтвори на Genexol са физически и химически стабилни за около 27 часа при температура на околната среда 15-30°C. При приготвянето разтворът може да изглежда мътен, което се дължи на разтворителя. Не се наблюдават съществени промени в действието след симулирано провеждане на инфузия през интравенозна система, съдържаща вътрешен (0.22 микрона) филтър.



Събраните данни за присъствието на екстрахираната моделна субстанция, ДЕХФ [ди-(2-етилхексил) фталат], показват, че нивата на ДЕХФ се увеличават правопрпорционално на времето и концентрацията, когато разрежданията се приготвят в PVC опаковка. По тази причина използването на PVC опаковки и системи не е препоръчително. Разтворите на Genexol трябва да бъдат приготвяни и съхранявани в стъклени, полипропиленови или полиолефинови опаковки. Трябва да се използват несъдържащи PVC системи, например такива с полиетиленов ръб.

1) Неразреденият концентрат не трябва да влиза в контакт с PVC оборудване с цел да се минимизира контакта на пациентите с пластификатора ДХЕП [ди-(2-етилхексил) фталат], който може да бъде отмит от стените на PVC контейнери или системи. Разредените разтвори на GENEXOL трябва да се съхраняват в бутилки (стъклени, пропиленови) или пластмасови контейнери (полипропилен, полиолефин) и да се прилагат през системи с полиетиленов ръб.

2) GENEXOL трябва да се прилага през филтър с микропореста мембрана, не по-голяма от 0.22 микрона. Употребата на филтри като IVEX-2, характерни с PVC мембрани с кратък вход и изход, не води до значимо разтваряне на ДХЕП.

3) GENEXOL представлява цитотоксичен противораков лекарствен препарат и, както при други потенциално токсични лекарства, при оперирането с него трябва да се подхожда внимателно и умело. Препоръчителна е употребата на ръкавици. Ако разтворът на GENEXOL влезе в контакт с кожата, тя трябва веднага да бъде измита със сапун и вода. Ако мукозната мембрана влезе в контакт с GENEXOL, трябва веднага да бъде обилно изплакната с вода.

4) Температурни условия на съхранение на готовите разтвори – под 25°C.

5) Изхвърляне: Всички материали, използвани при приготвяне, прилагане или влезли в контакт с racitaxel, трябва да се унищожат според препоръките за работа с цитостатични средства.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

SAMYANG CORPORATION
263 Yeonji-Dong, Chogno-Gu, Seoul
Korea

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SAMYANG CORPORATION
263 Yeonji-Dong, Chogno-Gu, Seoul
Korea

9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

10. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА



11. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
14 април 2004г.

