

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Egilitax 6 mg/ml concentrate for solution for infusion**  
**Егилитакс 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор**

С...  
ДАТА 11-4935/20.05.2009

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 6 mg паклитаксел.

Всеки флакон от 5 ml съдържа 30 mg паклитаксел.  
Всеки флакон от 16,7 ml съдържа 100 mg паклитаксел.  
Всеки флакон от 25 ml съдържа 150 mg паклитаксел.  
Всеки флакон от 50 ml съдържа 300 mg паклитаксел.

Помощни вещества:

Анхидрозен етанол: 396 mg/ml

Макроголглицерол рицинолеат: 527 mg/ml

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър, прозрачен или слабо жълтеникав вискозен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

##### *Карцином на яйчника*

При първа линия терапия на карцином на яйчника, Егилитакс е показан за лечение на пациенти с напреднал стадий на карцином на яйчника или остатъчно заболяване (>1 cm) след първоначална лапаротомия, в комбинация с цисплатина.

При втора линия терапия на карцином на яйчника, Егилитакс е показан за лечение на метастатичен карцином на яйчника след неуспех на стандартната терапия с продукти, съдържащи платина.

##### *Карцином на гърдата*

В адювантни схеми, Егилитакс е показан за лечение на пациенти с карцином на гърдата с позитивирани възли след терапия с антрациклин и циклофосфамид.

Адювантно лечение с Егилитакс трябва да се обмисли като алтернатива на разширената АС терапия.



Егилитакс е показан за начална терапия на локално авансирал или метастатичен рак на гърдата или в комбинация с антрациклин при пациенти, при които антрациклиновата терапия е подходяща, или в комбинация с трастузумаб при пациенти, които прекомерно експресират рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER-2) на 3+ ниво, определено посредством имунохистохимия или които не са подходящи за лечение с антрациклин (виж т. 4.4. и 5.1.)

Като самостоятелно средство, Егилитакс е показан за лечение на метастатичен карцином на гърдата при пациенти, които са претърпяли неуспех или са кандидати за стандартна терапия, съдържаща антрациклин.

#### *Напреднал недребноклетъчен белодробен карцином*

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

#### *Сарком на Капоши, свързан със СПИН*

Егилитакс е показан за лечение на пациенти с напреднал сарком на Капоши (СК) вследствие на СПИН, който не се е повлиял от предхождаща липозомална антрациклинова терапия.

Тази индикация се подкрепя от ограничени данни за ефикасността като обобщение на съответните проучвания е представено в т. 5.1.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Преди началото на терапията с паклитаксел Stragen, всички пациенти трябва да бъдат подложени на премедикация с кортикостероиди, антихистамини и H<sub>2</sub>-антагонисти.

Например:

| Препарат                  | Доза                                      | Приложение преди прилагане на Егилитакс  |
|---------------------------|---|--|
| Dexamethasone             | 20mg орално* или интравенозно             | Приблизително 6-12 часа за орално приложение или 30-60 минути за интравенозно приложение |
| Diphenhydramine**         | 50 mg интравенозно                        | 30 -60 минути  |
| Cimetidine или Ranitidine | 300 mg интравенозно<br>50 mg интравенозно | 30 -60 минути  |

\* 8-20 мг за пациенти със СК

\*\* или еквивалентен антихистамин, напр. хлорфенирамин.

Егилитакс трябва да се прилага през включен в системата филтър с микропореста мембрана с големина на порите  $\leq 0,22 \mu m$  (виж т. 6.6.).

#### *Първа линия химиотерапия на карцином на яйчника*

Въпреки, че други схеми на дозиране са в процес на проучване, се препоръчва комбиниран режим, състоящ се от прилагане на паклитаксел и cisplatin. В зависимост от продължителността на инфузията се препоръчват две дози на паклитаксел: паклитаксел  $175 \text{ mg/m}^2$ , интравенозно за повече от 3 часа, последвано от cisplatin в доза  $75 \text{ mg/m}^2$  на всеки 3 седмици или паклитаксел  $135 \text{ mg/m}^2$



продължение на 24 часа, последвани от cisplatin в доза 75 mg/ m<sup>2</sup> с 3седмичен интервал между курсовете (виж т. 5.1).

*Втора линия химиотерапия на карцином на яйчника*

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

*Адювантна химиотерапия при рак на гърдата*

Препоръчва се прилагане на паклитаксел в доза 175 mg/m<sup>2</sup> в продължение на всеки 3 седмици за четири курса след АС терапия.

*Първа линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза*

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

Когато се използва в комбинация с trastuzumab, препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/ m<sup>2</sup>, приложена интравенозно в продължение на 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете (виж т. 5.1). Инфузията на паклитаксел 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 паклитаксел е 175 mg/ m<sup>2</sup> приложена за период от 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете.

*Лечение на напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб*

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

*Лечение на свързан със СПИН сарком на Капоши*

Препоръчаната доза паклитаксел е 100 mg/ m<sup>2</sup>, приложена като 3-часова интравенозна инфузия, на всеки 2 седмици.

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

Повторно лечение с паклитаксел се прилага само, ако броят на неутрофилите е  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ( $\geq 1 \times 10^9/l$  за пациентите със сарком на Капоши) и ако броят на тромбоцитите е  $\geq 100 \times 10^9/l$  ( $\geq 75 \times 10^9/l$  за пациентите със сарком на Капоши).

При пациенти с тежка неутропения (брой неутрофили  $< 0,5 \times 10^9/l$  за  $\geq 7$  дни) или тежка периферна невропатия, дозата трябва да се намали с 20% при следващите курсове на лечение (25% за пациентите със сарком на Капоши) (виж т. 4.4.).

*Пациенти с чернодробни увреждания*

Няма достатъчно данни относно промяна на препоръчителните дози при пациенти с леки до умерени чернодробни нарушения (виж т. 4.4 и 5.2).

Пациенти с тежки чернодробни увреждания не трябва да бъдат лекувани с паклитаксел.



*Начин на приложение:* Концентратът за инфузионен разтвор трябва да бъде разтворен преди употреба (виж т. 6.6) и трябва да се прилага единствено интравенозно.

### 4.3. Противопоказания

Егилитакс е противопоказан при пациенти с тежка свръхчувствителност към паклитаксел или някое от помощните вещества, особено към макроголглицерол рицинолеат (виж т. 4.4.).

Егилитакс е противопоказан по време на бременност и кърмене (виж т. 4.6) и не трябва да се прилага при пациенти с изходни нива на неутрофилите  $<1,5 \times 10^9/l$  ( $<1 \times 10^9$  за пациенти със сарком на Капоши).

При сарком на Капоши, Егилитакс е също така противопоказан за пациенти със съпътстващи, сериозни, неконтролирани инфекции.

### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Егилитакс 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 т. 4.2).

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

Тежките реакции на свръхчувствителност с диспнея и хипотония, изискващи лечение, ангиоедем уртикария, се наблюдават при под 1 % от пациентите, на които е прилаган паклитаксел, след съответна премедикация. Тези реакции вероятно са хистамин-медиирани. В случай на тежки реакции на свръхчувствителност, инфузията на паклитаксел 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 до  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ( $\geq 1 \times 10^9/l$  за пациентите със сарком на Капоши) и ако тромбоцитите не се възстановят до ниво  $\geq 100 \times 10^9/l$  ( $\geq 75 \times 10^9/l$  за пациентите със сарком на Капоши). В клинични проучвания за сарком на Капоши, голяма част от пациентите са получавали гранулоцит-колония стимулиращ фактор (G-CSF).

Тежки проводни нарушения на сърцето са докладвани рядко по време на терапията с паклитаксел. Ако пациентите развият тежки проводни нарушения на сърдечната дейност по време на лечение с паклитаксел, трябва да се започне съответно лечение.



като при следващите курсове на лечение с паклитаксел е необходимо непрекъснато проследяване на сърдечната дейност. Хипотония, хипертония и брадикардия са наблюдавани по време на лечението с паклитаксел; обикновено пациентите са асимптомни и по принцип не се налага лечение. Препоръчва се чест мониторинг на жизнените показатели, особено през първия час на интравенозната инфузия на Егилитакс. 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 паклитаксел е наблюдаван в клинични проучвания на свързан със СПИН сарком на Капоши.

Когато паклитаксел 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 паклитаксел в тези комбинации, те трябва да бъдат подложени на изходна оценка на сърдечните показатели, която включва снемане на анамнеза, физикално изследване, 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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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 подробности 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 Егилитакс. При пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб и карцином на яйчниците, на първа линия на лечение, прилагането на паклитаксел под формата на 3-часова инфузия в комбинация от цисплатина, води до честа поява на тежка невротоксичност, в сравнение със самостоятелно лечение с паклитаксел 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 паклитаксел се увеличава, когато се прилага под формата на 3-часова инфузия при пациенти с леко увредена чернодробна функция. Когато паклитаксел 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 мониториран за развитие на тежка миелосупресия. (виж т. 4.2). Няма достатъчно данни, за да се препоръча промяна на дозата при пациенти с леки до умерено тежки чернодробни увреждания (виж т. 5.2).



Няма налични данни за пациенти с тежка холестаза. При пациенти с тежки чернодробни увреждания не се препоръчва лечение с паклитаксел.

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

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

Необходимо е повишено внимание за избягване на интраартериално прилагане на паклитаксел, 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 паклитаксел.

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

Паклитаксел показва тератогенен, ембриотоксичен и мутагенен ефект при много експериментални системи. Ето защо, пациентите от женски и мъжки пол и/или техните партньори трябва да използват контрацептиви за поне 6 месеца след лечението с паклитаксел.

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

#### **4. 5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие**

Клирънса на паклитаксел не се повлиява от премедикацията с cymetidine.

Препоръчваният режим на режим на паклитаксел като първа линия химиотерапия при карцином на яйчника е паклитаксел да се приема преди цисплатината. Когато паклитаксел се прилага преди цисплатината, неговия профил на безопасност е както при самостоятелното му приложение.

Когато паклитаксел се прилага след цисплатината, пациентите показват по-силна миелосупресия и приблизително 20 % понижение на клирънса на паклитаксел. Пациентите лекувани с паклитаксел 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 паклитаксел и доксорубицин са приложени в сравнително кратки интервали, паклитаксел за първоначална терапия на метастатичен карцином на млечната жлеза трябва да се прилага 24 часа след доксорубицин (вижт. 5.2).



Метаболизмът на паклитаксел се катализира отчасти от цитохром P450, изоензимите CYP2C8 и CYP3A4 (виж т. 5.2). Клиничните проучвания показват, че CYP2C8-медириания метаболизъм на паклитаксел до 6 $\alpha$ -hydroхупаклитаксел, е основният метаболитен път при човека. Едновременното приложение на кетоназол, 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 паклитаксел и други CYP3A4 субстрати/инхибитори са ограничени. Ето защо е необходимо голямо внимание при едновременното приложение на паклитаксел 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 системния клирънс на паклитаксел 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 паклитаксел трябва да се прилага много внимателно при пациенти, получаващи протеазни инхибитори като съпътстваща терапия.

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### *Употреба при бременност*

Паклитаксел е показал ембрио- и фетотоксичност при зайци и намалена фертилност при плъхове. Няма данни за приложението на паклитаксел при бременни жени. Както и другите цитостатици, паклитаксел може да причини увреждане на плода и по тази причина е противопоказан по време на бременност. Жените трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на терапия с паклитаксел, а в случай на настъпване на бременност да информират незабавно лекуващия лекар за това.

##### *Употреба по време на кърмене*

Не е известно дали паклитаксел се екскретира в майчиното мляко. Паклитаксел 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

Паклитаксел не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, трябва да се отбележи че Paclitaxin съдържа алкохол (виж т. 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 паклитаксел 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 паклитаксел. Никой от наблюдаваните случаи на токсичност не беше ясно повлиян от възрастния статус.

Най-честата значима нежелана лекарствена реакция беше *костно мозъчната супресия*. Тежка неутропения ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) се наблюдава при 28 % от пациентите, но не е свързана с епизоди на фебрилитет. Само 1 % от пациентите развиват тежка неутропения за  $\geq 7$  дни. За *тромбоцитопения* се съобщава при 11 % от пациентите. Три процента от пациентите са имали брой на тромбоцитите  $< 50 \times 10^9/l$  поне веднъж в рамките на цялото проучване. *Анемия* е наблюдавана при 64% от пациентите, но е била тежка (хемоглобин  $< 5 \text{ mmol/l}$ ) само при 6% от пациентите. Броят на случаите и тежестта на анемията са били свързани с изходните нива на хемоглобина.

Проявите на *невротоксичност*, главно *периферна невропатия* са много по-чести и тежки при 3-часова инфузия с паклитаксел  $175 \text{ mg/m}^2$  (85% невротоксичност, 15% тежка) отколкото при 24-часова инфузия на паклитаксел  $135 \text{ mg/m}^2$  (25% периферна невропатия, 3% тежка) когато паклитаксел се комбинира с цисплатина. При пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб и карцином на яйчника, лекувани с паклитаксел 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 влоти с нарастване броя на курсовете на лечение с паклитаксел.

В няколко случая периферната невропатия беше причина за прекъсване на лечението с паклитаксел. 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 паклитаксел.

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 паклитаксел на различно място, т.е., "рецидив", е докладвано рядко. До настоящия момент не е известно лечение на реакциите, вследствие на екстравазацията.

Таблицата по-долу показва нежеланите лекарствени реакции, докладвани в пост-маркетингови проучвания, свързани с приложението на паклитаксел 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  | Много чести: инфекция (основно инфекции на уринарния тракт и горните дихателни пътища), с докладвани случаи на фатален изход   |
|   | Нечести: септичен шок  |
|   | Редки*: пневмония, перитонит, сепсис   |
| Кръв и лимфна система                             | Много чести: миелосупресия, неутропения, анемия, тромбоцитопения, левкопения, кървене  |
|   | Редки*: фебрилна неутропения   |
|   | Много редки*: остра миелоидна левкемия, миелодиспластичен синдром  |
| Имунна система                                    | Много чести: леки реакции на свръхчувствителност (главно зачервяване и обрив)  |
|   | Нечести: значими реакции на свръхчувствителност изискващи лечение (хипотония, ангионевротичен едем, респираторен дистрес, генерализирана уртикария, студени тръпки, болка в гърба, болка в гърдите, тахикардия, абдоминална болка, болка в крайниците, диафореза и хипертония) |
|   | Редки*: анафилактични реакции  |
|   | Много редки*: анафилактичен шок  |
| Метаболитни и хранителни нарушения                | Много редки*: анорексия  |
| Психиатрични нарушения                            | Много редки*: състояния на обърканост  |
| Нарушения на нервната система                     | Много чести*: невротоксичност (главно периферна невропатия)  |
|   | Редки*: моторна невропатия (с лека дистална слабост)   |
|   | Много редки*: автономна невропатия (водеща до паралитичен илеус и ортостатична хипотония), голям припадък, конвулсии, енцефалопатия, замаяност, главоболие, атаксия.   |
| Нарушения на окото                                | Много редки*: нарушения на оптичния нерв и/или зрителни нарушения (трептящ скотом), особено при пациенти, които са приемали по-висока доза от препоръчаната  |
| Нарушения на ухото и лабиринтите                  | Много редки*: ототоксичност, загуба на слуха, тинитус, вертиго   |
| Сърдечни нарушения                                | Чести: брадикардия   |
|   | Нечести: кардиомиопатия, асимптоматична камерна тахикардия, тахикардия с бигеминия, AV блок и синкоп, миокарден инфаркт  |
|   | Много редки*: предсърдни фибрилации, надкамерна тахикардия   |
| Съдови нарушения                                  | Много чести: хипотония   |
|   | Нечести: хипертония, тромбоза, тромбофлебит  |
|   | Много редки*: шок  |
| Респираторни, торакални и медиастинални нарушения | Редки*: диспнея, плеврален излив, интерстициална пневмония, белодробна фиброза, белодробна емболия, респираторна недостатъчност  |
|   | Много рядко*: кашлица  |
| Гастроинтестинални нарушения                      | Много чести: гадене, повръщане, диария, възпаление на лигавиците   |
|   | Редки*: чревна обструкция, чревна непроходимост, исхемичен колит, панкреатит   |



|  |  |
|--|--|
|  | Много редки*: мезентериална тромбоза, псевдомембранозен колит, езофагит, запек, асцит, неутропеничен колит   |
| Хепатобилиарни нарушения                                     | Много редки*: чернодробна некроза, чернодробна енцефалопатия (и двете са съобщени с фатален изход)   |
| Нарушения на кожата и подкожието                             | Много чести: алоpecia  |
|  | Чести: преходни и леки промени на ноктите и кожата   |
|  | Редки*: пруритус, обрив, еритема   |
|  | Много редки*: синдром на Stevens-Johnson, епидермална некролиза, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза (пациенти на терапия трябва да слагат слънчезащитни средства върху ръцете и краката) |
| Мускулоскелетни, съединително тъканни и костни нарушения     | Много чести: артралгия, миалгия  |
| Общи нарушения и състояния, свързани с мястото на приложение | Чести: реакция на мястото на инжектиране (включително локализиран едем, болка, еритема, индурация, в редки случаи екстравазацията може да доведе до целулит, кожна фиброза и кожна некроза)                            |
|  | Редки*: астения, пирексия, дехидратация, едем, неразположение  |
| Изследвания  | Чести: силно увеличение на АСАТ (СГОТ), силно увеличение на алкалната фосфатаза  |
|  | Нечести: силно увеличение на билирубина  |
|  | Редки*: увеличение на креатинина в кръвта  |

Пациентите с карцином на млечната жлеза лекувани се паклитаксел в адювантна схема 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 постоянна при използване на паклитаксел като самостоятелно средство, както е докладвано по-горе.

#### *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 111 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 111 за лечение на напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб (паклитаксел + цисплатина: над 360 пациенти) (виж т. 5.1).

При приложение на паклитаксел като 3-часова инфузия като първа линия на химиотерапия при карцином на яйчника, се съобщава за по-чести и тежки случаи на невротоксичност, атралгия/миалгия и свръхчувствителност при пациенти лекувани с паклитаксел 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 паклитаксел като 3-часова инфузия последван 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 паклитаксел ( $220 \text{ mg/m}^2$ ) се прилага като 3-часова инфузия, 24 часа след доxorубин ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) в сравнение с стандартната FAC терапия (5-FU  $500 \text{ mg/m}^2$ , doxorubicin  $50 \text{ mg/m}^2$ , cyclophosphamide  $500 \text{ mg/m}^2$ ). Гадене и повръщане се наблюдават по-рядко и не са толкова тежки при режим с паклитаксел ( $220 \text{ mg/m}^2$ / doxorubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) в сравнение със стандартната FAC схема на лечение. Използването на кортикостероиди може да спомогне за намалаване честотата и тежестта на гаденето и повръщането в комбинацията паклитаксел/доксорубин.

Когато паклитаксел се прилага под формата на 3-часова инфузия в комбинация с трастузумаб като първа линия на лечение на пациенти с метастатичен карцином на млечната жлеза, много по-често са докладвани следните нежелани реакции, отколкото при лечение само с паклитаксел (независимо от връзката с паклитаксел или недостатъчност (8% спрямо 1%), инфекция (46% 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 паклитаксел/трастузумаб спрямо лечението само с паклитаксел.

Когато доxorубин е прилаган в комбинация с паклитаксел 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 FAC режим. **Конгестивна сърдечна недостатъчност** е била наблюдавана при  $<1\%$  от случаите на лечение, както с паклитаксел /доксорубин, така и на FAC режим. Прилагането на трастузумаб в комбинация с паклитаксел при пациенти, лекувани преди това с антрациклини, води до повишена честота и тежест на **сърдечна дисфункция** в сравнение с пациентите лекувани само с паклитаксел (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 със СПИН 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 паклитаксел, базирани се на клинично проучване обхващащо 107 пациенти.

**Нарушения в лимфната система и кръвта:** костно-мозъчната супресия е била главната дозо-лимитираща токсичност. Неутропенията е най-важната



хематологична токсичност. По време на първия курс на лечение тежка неутропения ( $<0.5 \times 10^9/l$ ) е наблюдавана при 20% от пациентите. По време на целия период на лечение, тежка неутропения е наблюдавана при 39% от пациентите. Неутропения се наблюдаваше в продължение на  $> 7$  дни при 41% и продължение на 30-35 дни при 8% от пациентите. Тя изчезва за период от около 35 дни при всички пациенти. Разпространението на Степен 4 на неутропения продължаваща  $\geq 7$  дни беше 22%. Неутропенична треска, свързана с паклитаксел 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 паклитаксел, свързани с лекарствения продукт, които бяха с летален изход.

Тромбоцитопения беше наблюдавана при 50% от пациентите и беше тежка ( $<50$  клетки  $\times 10^9/l$ ) при 9%. Само при 14% от пациентите броя на тромбоцитите се понижи  $< 75$  клетки  $\times 10^9/l$ , поне веднъж по време на лечението. Епизоди на кървене, свързани с паклитаксел, бяха докладвани при  $< 3\%$  от пациентите, но хеморагичните епизоди бяха локализирани. Анемия (хемоглобин  $<11$  g/dL) се наблюдавана при 61 % от пациентите, но само при 10% от тях тя беше тежка (хемоглобин  $< 8$  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 случаите.

#### 4.9. Предозиране

Няма антидот при предозиране с паклитаксел. 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

Паклитаксел 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 паклитаксел индуцира абнормното повишаване или пакетирание 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 паклитаксел е оценена в 2 големи, рандомизирани, контролирани (спрямо cyclophosphamide  $750$  mg/ $m^2$  / cisplatin  $75$  mg/ $m^2$ ) клинични проучвания. По време на Intergroup проучването (BMS CA139-209) повече от 650 пациенти с първичен карцином на яйчника във фаза II Б-с, III или IV са получили майкелс курс на Paclitaxel ( $175$  mg/ $m^2$ , 3-часова) последвани от цисплатина ( $75$  mg/ $m^2$ ).



контрола. Второто голямо проучване (GOG-111Б-MS CA139-022) направи оценка на максимум 6 курса с Paclitaxl 135 mg/m<sup>2</sup>, 24-часова инфузия), последвани от цисплатина (75 mg/m<sup>2</sup>) 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 паклитаксел не бяха сравнени директно една с друга, в двете проучвания пациентите лекувани с паклитаксел 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 паклитаксел /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 паклитаксел или без химиотерапия с последващи 4 курса на лечение с доксорубин и циклофосфамид (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Средното проследяване беше 69 месеца. Общо, паклитаксел показваше значителна редуция при 18% от пациентите с риск от рецидив отнесено към пациентите, получаващи AC терапия (0,0014) и значителна редуция при 19% от пациентите с риск от смърт (p=0,0044) отнесено към пациентите, получаващи AC 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 AC 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 (AC 4 цикъла; AC + паклитаксел 8 цикъла). Следователно адювантното лечение с паклитаксел трябва да се прилага като алтернатива на разширена AC терапия.

Във второ разширено клинично проучване с подобен модел, при пациенти с адювантен рак на гърдата с позитивни възли, 3060 пациенти бяха рандомизирани да проведат или да не проведат 4 курса с паклитаксел с дози по-високи от 225 mg/m<sup>2</sup> след 4 курса със стандартна AC терапия (NSABP B-28, BMS CA139- 270). При средно проследяване от 64 месеца, при пациентите лекувани с паклитаксел се наблюдаваше значително понижение от 17% на риска от рецидиви на заболяването, в сравнение с пациентите, лекувани само със стандартна AC терапия (p=0.006); лечението с паклитаксел 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 паклитаксел е оценена в две пилотни фаза III рандомизирани, контролирани проучвания.

В първото проучване (BMS CA139-278) е сравнена комбинацията от доксорубин (50 mg/m<sup>2</sup>) последван след 24 часа от паклитаксел (220 mg/m<sup>2</sup>)



часова инфузия) (АТ) със стандартен FAC режим (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>) 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 неантрациклинова адювантна такава. Резултатите показаха отношение времето на прогресия за пациентите сравнение с тези лекувани със стандартната FAC (8,2 месеца срещу 6.2 месеца; p=0.029). Средната преживяемост беше в полза на паклитаксел/доксорубицин срещу FAC (23,0 месеца срещу 18,3 месеца; p=0.004). При пациентите на АТ 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 АТ в сравнение с FAC режима (68% срещу 55%). Пълен отговор беше наблюдавани при 19% от пациентите на паклитаксел /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 паклитаксел 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 N0648g. Ефикасността на комбинираното лечение с трастузумаб и паклитаксел 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 паклитаксел (175 mg/m<sup>2</sup>) на всеки 3 седмици, е сравнена със самостоятелното прилагане на 3-часова инфузия на паклитаксел (175 mg/m<sup>2</sup>), всеки 3 седмици, при 188 пациенти с метастатичен рак на гърдата със свръхекспресия на HER2 (2+ или 3+ установени с имунохистохимчни методи лекувани преди това с антрациклини). паклитаксел е прилаган на всеки 3 седмици, най-малко 6 курса, докато трастузумаб е прилаган ежеседмично, докато е имало прогресия на заболяването. Проучването показва значителни предимства на комбинацията паклитаксел /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 паклитаксел. Най-значимата проява на токсичност при комбинацията паклитаксел/трастузумаб е била сърдечната дисфункция (виж т. 4.8).

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



При лечение на СПИН-свързан със сарком на Капоши, ефикасността и безопасността на паклитаксел са изследвани в не-сравнително клинично проучване при пациенти, с напреднал сарком на Капоши, по-рано лекувани със системна химиотерапия. Първоначалната крайна точка 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 (пълнен/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 паклитаксел (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, паклитаксел показва двуфазно понижаване на плазмените концентрации.

Фармакокинетиката на паклитаксел беше определена след 3- и 24-часови инфузии в дози  $135 \text{ mg/m}^2$  и  $175 \text{ mg/m}^2$ . Средното крайно време на полуелиминиране варира от 3.0 до 52.7 часа, средните стойности на крайните деривати за оценка на общия телесен клирънс варира от 11.6 до  $24.0 \text{ l/hr/m}^2$ ; общият телесен клирънс се понижава при по-високи плазмени концентрации на паклитаксел. Средният обем на разпределение в равновесно състояние варира от 198 до  $688 \text{ l/m}^2$ , 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  $135 \text{ mg/m}^2$  на  $175 \text{ mg/m}^2$ , има 75% повишение на максималната серумна концентрация и 81% повишение в AUC.

След интравенозна доза от  $100 \text{ mg/m}^2$  като 3-часова инфузия при 19 пациенти със сарком на Капоши, средното  $C_{\text{max}}$  беше  $1,530 \text{ ng/ml}$  (норма  $761\text{-}2,860 \text{ ng/ml}$ ) и среден AUC  $5,619 \text{ ng.hr/m}^2$  (норма  $2,609\text{-}9,428 \text{ ng.hr/m}^2$ ). Клирънсът беше  $20,6 \text{ l/hr/m}^2$  (норма  $11\text{-}38$ ) и обемът на разпределение беше  $291 \text{ l/m}^2$  (норма  $121\text{-}638$ ). Крайното време на полуелиминиране достигна 23,7 часа (норма  $12\text{-}33$ ).

Вариабилността при различните пациенти при системно лечение с паклитаксел 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 паклитаксел.

Разпределението на паклитаксел не е напълно изяснено при хора. Средните нива на кумулиране на лекарството в урината в непроменен вид варира 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 паклитаксел се метаболизира основно от ензимите



цитохром Р450. След прилагане на белязан с радиоактивен изотоп паклитаксел, средно 26,2 и 6% от радиоактивния paclitaxel се екскретира чрез фекалиите под формата на баhydroхупаклитаксел, 3'-p-hydroхупаклитаксел и ба-3'-p-dihydroхупаклитаксел 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 паклитаксел след 3-часова инфузия не е проучено. Фармакокинетичните параметри получени от един пациент на хемодиализа, подложен на 3-часова инфузия с паклитаксел 135 mg/m<sup>2</sup>, са подобни на тези, определяни при пациенти, които не са на хемодиализа. В клинични проучвания при едновременно прилагане на паклитаксел 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 паклитаксел веднага след доксорубицин, в сравнение с прилагането на двете лекарства при 24-часов интервал помежду им.

За прилагане на Егилитакс 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 паклитаксел не е проучен. Въпреки това паклитаксел 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

Етанол безводен

Макроголглицерол рицинолеат

### 6. 2. Несъвместимости

Макроголглицерол рицинолеат може да доведе до ДЕХФ (ди-(2-етилхексил)фталат), филтриращ се 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 разтвори на паклитаксел не трябва да се извършва в съдове, направени от PVC.

### 6. 3. Срок на годност

Срок на годност преди отваряне на флакона: 2 години.





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, концентрираният 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.

Срок на годност след разреждане:

Химичните и физичните данни за стабилност на прготвения разтвор за инфузия са демонстрирани за 27 часа при температура 25 °С, 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.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван веднага. Ако не се използва веднага, броят пъти, в които готовият съхранен разтвор за инфузия се използва и условията преди употреба са отговорност на използващия го и не би трябвало да бъдат повече от 24 часа при 2 до 8 °С, освен ако разреждането не е било извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

#### 6. 4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка на място, защитено от светлина. За разтворите: виж т. 6.3.

#### 6. 5. Данни за опаковката

Безцветни, тип 1 стъклени флакони с бромбутилова тапа с тефлонова обкатка, алуминиева плomba и пластмасов клипс. Флакони от 5 ml, 16.7 ml, 25 ml и 50 ml. Не всички размери опаковки могат да се продават.

#### 6. 6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа с лекарствения продукт

Както при всички антинеопластични лекарствени продукти, е необходимо повишено внимание при работа с паклитаксел. 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 сърбеж, 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. Бременните жени трябва да избягват работата с Егилитакс.

Ако неотворени флакони се замразят, може да се образува преципитат, който се разтваря с леко разклащане, докато достигне стайна температура. Качеството на продукта не се повлиява. Ако разтворът остава мътен или се забелязва неравномерен преципитат, флаконът трябва да се изхвърли.



### *Приготвяне на разтвора за интравенозно приложение*

Преди инфузията, Егилитакс трябва да се разтвори с помощта на асептична техника в 9 mg/ml (0.9%) натриев хлорид за инфузионен разтвор, или 50 mg/ml (5%) глюкозен разтвор за инфузии, или комбинация 9 mg/ml (0.9%) натриев хлорид за инфузионен разтвор и 50 mg/ml (5%) глюкозен разтвор за инфузии или Ringer разтвор за инфузии, съдържащ 50 mg/ml (5%) глюкоза до получаване на крайна концентрация 0,3 до 1,2 mg/ml. За микробиологичната, химичната и физичната стабилност на разредените разтвори виж т. 6.3.

След приготвяне, разтвора може да изглежда мътен, което се дължи на разтворителя и не се премахва чрез филтрация. Егилитакс 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 интравенозна тръбичка, съдържаща линеен филтър.

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

С цел намаляване излагането на пациента на действието на пластификатора ДЕХФ (ди-(2-етилхексил)фталат), който може да бъде извлечен от направени от PVC инфузионни сакове или системи, разтворения паклитаксел 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 ДЕХФ.

### *Изхвърляне*

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**EGIS Pharmaceuticals PLC**  
**1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.**  
**УНГАРИЯ**

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

