

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Наименование на лекарствения продукт

Рахепе/ Пахен

### 2. Качествен и количествен състав

Един флакон за еднократна употреба Рахепе съдържа 6 mg/ml paclitaxel (30 mg paclitaxel в 5 ml, 100 mg paclitaxel в 16,7 ml, 150 mg paclitaxel в 25 ml или 300 mg paclitaxel в 50 ml).

### 3. Лекарствена форма

Концентрат за инфузионен разтвор  
Рахепе е бистър, прозрачен до леко жълтеникав, гъст разтвор.

### Клинични данни

#### 4.1. Терапевтични показания

##### *Карцином на яйчника:*

Първа линия терапия на карцином на яйчниците в комбинация с цисплатина, при пациенти с напреднало заболяване или остатъчно заболяване (>1 см) след първоначална лапаротомия. Втора линия терапия на метастатичен карцином на яйчника след неуспешна стандартна терапия с продукти, съдържащи платина.

##### *Карцином на гърдата:*

Лечение на метастатичен карцином на гърдата при пациенти, които са претърпели неуспешна или не могат да приложат стандартната терапия с антрациклин.

Спомагателно лечение на възловиден карцином на гърдата приложено като последица на една стандартна комбинирана хемотерапия.

##### *Не-дребноклетъчен карцином на белия дроб:*


Рахепе е показан за лечение на не-дребноклетъчен карцином на белия дроб при пациенти които не са подходящи за евентуално хирургично и/или лъчево лечение.

##### *Сарком на Капоши:*

Лечение на пациенти с напреднал и свързан със СПИН сарком на Капоши, които са претърпели преди това неуспешна липозомална терапия с антрациклини.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Paclitaxel трябва да се прилага само под наблюдението на квалифициран онколог специализиран в прилагането на цитотоксични средства.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-8442/23.01.04	
049/09, 01.04	

*Първа линия терапия на карцином на яйчника:*

Препоръчва се комбиниран режим, състоящ се от прилагането на Рахепе в доза  $135 \text{ mg/m}^2$  в продължение на 24 часа и след това  $75 \text{ mg/m}^2$  цисплатина с три седмичен интервал между курсовете на лечение.

*Втора линия терапия на карцином на яйчника:*

Доза от  $175 \text{ mg/m}^2$  Рахепе трябва да се прилага в продължение на 3 часа с три седмичен интервал между курсовете на лечение.

*Спомагателно лечение на карцином на гърдата:*

Препоръчва се прилагането на Рахепе в доза  $175 \text{ mg/m}^2$  венозно в продължение на 3 часа на всеки 3 седмици за 4 курса приложени последващо към стандартна комбинирана хемотерапия.

*Вторично лечение на карцином на гърдата след неуспешна стандартна хемотерапия:*

Доза от  $175 \text{ mg/m}^2$  Рахепе трябва да се прилага венозно в продължение на 3 часа с 3 седмични интервали между курсовете.

*Лечение на първичен не-дребноклетъчен карцином на белия дроб:* Доза от  $175 \text{ mg/m}^2$  Рахепе трябва да се прилага венозно в продължение на 3 часа последвано от прилагането на цисплатина с 3 седмични интервали между курсовете.

*Лечение на сарком на Капоши:*

Препоръчваната доза на Рахепе е  $100 \text{ mg/m}^2$  приложена като 3 часова венозна инфузия на всеки 2 седмици.

Следващите дози от Рахепе трябва да се прилагат в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента.

Препоръчва се премедикация за да се избегне риска от тежки реакции на свръхчувствителност (виж т.4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Raxlitaxel трябва да се прилага посредством приспособление за контролиране на инфузията (помпа) използвайки не-PVC катетър и конектори. Филтър с мембрана и размер на микропорите ненадвишаващ  $0.22 \text{ микрона}$  трябва да се прикрепи към венозния катетър по време на инфузия с Рахепе.

**Приспособяване на дозата по време на лечение**

Курсовете с raxlitaxel не трябва да се прилагат отново докато броя на неутрофилите е поне  $1500 \text{ клетки/mm}^3$  ( $1000 \text{ клетки/mm}^3$  при пациенти със Сарком на Капоши и СПИН) и броят на тромбоцитите е поне  $100\,000 \text{ клетки/mm}^3$ . Пациенти, които имат тежка неутропения (броят на неутрофилите е  $< 500 \text{ клетки/mm}^3$  за  $\geq 1$  седмица) или тежка периферна невропатия по време на лечение с Рахепе трябва да имат намаление на дозировката с 20% за следващи курсове на лечение с Рахепе.



Пациенти с тежки нарушения на чернодробната функция не трябва да бъдат лекувани с racitaxel.

#### *Пациенти с нарушена бъбречна функция*

Прочувания при пациенти с нарушена бъбречна функция не са провеждани и има недостатъчно данни, които да позволят използването на препоръчаната дозировка (виж Фармакокинетични данни).

#### *Използване при деца*

Безопасността и ефикасността на продукта при деца (под 18 години) не са доказани. Затова racitaxel не се препоръчва за използване при деца.

#### *Използване при по-възрастни пациенти*

Формално не са провеждани проучвания за да се установи безопасността и ефикасността при по-възрастни пациенти (над 65 години). Затова racitaxel не се препоръчва за употреба при по-възрастни пациенти.

### **4.3. Противопоказания**

Рахепе е противопоказан при пациенти, имащи в анамнезата си данни за тежки реакции на свръхчувствителност към racitaxel или полиетоксилирано рициново масло.

Тежко увреждане на черния дроб.

Основна неутропения по-малко от 1500 клетки/ $\text{mm}^3$  (1000 клетки/ $\text{mm}^3$  при пациенти със сарком на Капоши и СПИН).

Едновременни, сериозни и никонтролирани инфекции

Бременност и кърмене.

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

Рахепе съдържа етанол (49.7% v/v). Тъй като в 1ml Рахепе се съдържа 392 mg етанол трябва да се им предвид възможни ефекти върху ЦНС и други ефекти.

Рахепе съдържа още полиетоксилирано рициново масло, което може да предизвика алергична реакция.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно в началните етапи на лечението. Трябва да разполагаме с подходяща поддържаща терапия в случаи на тежки реакции на свръхчувствителност.

Пациентите обикновено трябва предвалително да бъдат подготвени с кортикостероиди, антихистаминни средства и  $\text{H}_2$ -рецепторни антагонисти, за да се предотврати появата на тежки реакции на свръхчувствителност.

Препоръчва се следния режим на премедикация: dexamethasone 20 mg (или 10 mg при пациенти със саркома на Капоши) прилаган перорално или венозно 12 и 6 часа преди прилагането на racitaxel, diphenhydramine 50 mg венозно или еквивалентно антихистаминно средство 30 до 60 мин. преди racitaxel и cimetidine 300 mg, или ranitidine 50 mg венозно 30 до 6- мин. преди racitaxel. Трябва да има готовност за подходяща поддържаща терапия в случаи на тежки реакции на свръхчувствителност.

### **Реакции на свръхчувствителност:**

Незначителни симптоми като зачервяване или кожни реакции не изискват прекъсване на лечението. При тежки реакции обаче, такива като хипотензия изискваща лечение, диспнея изискваща бронходилататори, ангиоедем или генерализирана уртикария е наложително незабавно прекратяване

прилагането на paclitaxel и провеждане на активна симптоматична терапия. Пациентите с прояви на тежки реакции не трябва да се третират отново с продукта (виж също Нежелани лекарствени реакции).

#### **Хематология:**

Paclitaxel предизвиква потискане на костния мозък и затова трябва често да се проследява кръвната картина на всички пациенти по време на лечението. Пациентите не трябва да се третират с paclitaxel, ако броят на неутрофилите е по-малко от 1,500 клетки в  $\text{mm}^3$  (1,000 клетки в  $\text{mm}^3$  при пациенти със сарком на Капоши и СПИН). Пациенти с тежка неутропения (< 500 клетки в  $\text{mm}^3$  в продължение на 7 и повече дни) по време на курса на лечение с paclitaxel или неутропеничен сепсис трябва да получат paclitaxel в доза намалена с 20% за последващите курсове на лечение. Пациентите не трябва да се третират повторно с paclitaxel, докато неутрофилите се възстановят до ниво > 1,500 клетки в  $\text{mm}^3$  и тромбоцитите се възстановят до ниво > 100,000 клетки в  $\text{mm}^3$ .

#### **Мукозит**

При спазване на препоръчаната дозировка и схема на лечение с Paхene се наблюдава рядко тежък мукозит.

#### **Невропатия**

Рядко се наблюдава тежка периферна невропатия при използване на препоръчаната доза и схема на лечение с Paхene.

Ако се появат обаче тежки реакции се препоръчва намаляване на дозата с 20 % за всички следващи курсове на лечение с Paхene.

#### **Нарушения на сърдечната проводимост и аритмии**

При пациенти лекувани с paclitaxel рядко са наблюдавани тежки нарушения на сърдечната проводимост. Ако пациентите развият значими нарушения на проводимостта по време на прилагането на paclitaxel трябва да се предприеме подходяща терапия и продължително мониториране на сърдечната дейност по време на следващите етапи на лечение с продукта.

Хипотония, хипертония и брадикардия са наблюдавани по време на лечение с paclitaxel, като пациентите са обикновено асимптоматични и не се изисква лечение. Препоръчва се често мониториране на жизнено важните функции през първите часове на инфузията. Единичен случай на сърдечна недостатъчност свързан с Paхene бе наблюдаван при клинично проучване на пациенти със сарком на Капоши при СПИН.

Леки промени в ЕКГ са наблюдавани по време на прилагането на paclitaxel. Не се препоръчва мониториране на сърдечната дейност освен при пациенти със сериозни нарушения на проводимостта или аритмии.

#### **4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани клинични проучвания върху лекарствените взаимодействия на Paхene.

Клирънс на paclitaxel не се повлиява при премедикация със циметидин.

Препоръчваният режим на приложение за Paхene при лечението на първичния карцином на яйчниците е да се дава преди цисплатина и това не е свързано с увеличената поява на тежки нежелани реакции. Когато paclitaxel се прилага след цисплатина пациентите показват по-продължителна миелосупресия и приблизително с 20% намаление на клирънса на paclitaxel.

Има данни за евентуално инхибиране метаболизма на Рахепе при пациенти лекувани с кетоконазол. Затова Рахепе трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти, които едновременно се лекуват с кетоконазол.

Тъй като paclitaxel се метаболизира от цитохром P450 3A4 и 2C8 е необходимо повишено внимание при едновременното му прилагане с други лекарства, които инхибират (напр. еритромицин, флуоксетин) или индуцират (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин) тези ензими, тъй като те могат да повлияят фармакокинетиката на paclitaxel.

Проучвания проведени на пациенти със сарком на Капоши, които са вземали Рахепе и едновременно много други лекарства показват, че системния клирънс на paclitaxel бе значимо по-нисък ( $p < 0.05$ ) при наличието на nelfinavir и ritonavir, но не и при indinavir. Съществува достатъчна информация за взаимодействия с други протеазни инхибитори. Следователно Рахепе трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти лекувани едновременно с протеазни инхибитори.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Paclitaxel приложен венозно в доза 0.6 mg/kg дневно предизвиква развитието на репродуктивна и фетална токсичност на плъхове.

Рахепе е противопоказан за употреба при бременност. Жените трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване по време на лечение с Рахепе и да информират незабавно лекуващия лекар за налична бременност.

Не е известно дали paclitaxel се излъчва с кърмата. Затова се препоръчва да се прекрати кърменето по време на лечение с Рахепе.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

След инфузия на Рахепе способността на пациентите да извършват квалифицирани дейности (шофиране, работа с машини и др.) може да бъде нарушена поради съдържанието на етилов алкохол в Рахепе.

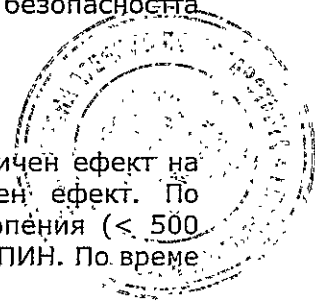
#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Данните от клиничните проучвания относно безопасността на продукта са проведени върху 120 пациенти с карцином на яйчника при неконтролирано проучване, фаза II, на 172 пациенти с карцином на гърдата рандомизирани във фаза III на проучването, лекувани с Рахепе 175 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 3 часа на всеки 3 седмици във фаза II и 107 пациенти със сарком на Капоши и СПИН лекувани с 100 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 3 часа на всеки 2 седмици. Данни от тези клинични проучвания показват, че Рахепе приложен в препоръчаните дози и схеми е добре поносим и наблюдаваните нежелани ефекти не се повлияват от възрастта.

Безопасността бе също оценена при други големи проучвания на paclitaxel при друга постановка включваща рандомизирано проучване (GOG-111), което сравнява paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 24 часа)/ cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) с ciclophosphamide/cisplatin при 410 пациенти (196 от тях получаващи paclitaxel). Комбинирането на paclitaxel с платина или инфузията на paclitaxel не води до никакви клинично значими промени в профила на безопасността на paclitaxel.

#### **Хематология**

Потискането на костния мозък бе основния доза зависим токсичен ефект на Рахепе. Неутропенията е най-важния хематологично-токсичен ефект. По време на първия курс на лечение се наблюдава тежка неутропения (< 500 клетки/mm<sup>3</sup>) при 20% от пациентите със сарком на Капоши и СПИН. По време



на лечението бе наблюдавана тежка неутропения при 28% от пациентите с карцином на гърдата или яйчниците и при 39% от пациентите със сарком на Капоши и СПИН. Случаи на 4 степен на неутропения продължаваща 7 или повече дни, което е типично при 1% или по-малко от пациентите с карцином на гърдата или яйчниците и бе 22% при пациентите със сарком на Капоши и СПИН.

Втрисане свързано с неутропенията, която е рядка при пациентите с карцином на гърдата и яйчниците бе наблюдавана при 14% от пациентите със сарком на Капоши и СПИН и 1.3% по време на тяхното лечение. Имаше 3 септични случаи (2.8%) по време на прилагането на Рахепе свързани с прилагането на продукта при проучването на пациенти със сарком на Капоши и СПИН, които доказват фаталния изход на заболяването.

Тромбоцитопения бе наблюдавана при 21% (тежка т.е. < 50 000 клетки/mm<sup>3</sup> при до 3%) от пациентите с рак на гърдата и яйчника и при 50% (тежка при 9%) от пациентите със сарком на Капоши и СПИН. Случаи на кръвене свързани с Рахепе са наблюдавани при по-малко от 3% от пациентите със сарком на Капоши и СПИН, но случаите с кръвоизливи бяха локализирани.

Анемия (Hb < 11 g/dl) бе наблюдавана при 63% от пациентите и бе тежка (Hb < 8 g/dl) при 10% от пациентите. Хемотрансфузия на еритроцити бе необходима при 21% от пациентите със сарком на Капоши и СПИН.

#### **Реакции на свръхчувствителност**

Всички пациенти, които получаваха премедикация преди Рахепе (виж Дозировка и приложение). Реакции на свръхчувствителност бяха наблюдавани при 18% от пациентите. Тези реакции бяха тежки при < 3% от пациентите. Виж също Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

#### **Сърдечно-съдови**

Значими сърдечно-съдови ефекти, вероятно свързани с Рахепе се наблюдаваха при < 2% от пациентите. Тези ефекти включват хипертония и застойна сърдечна недостатъчност.

Един пациент със сарком на Капоши и СПИН умря от застойна сърдечна недостатъчност и белодробна хипертония, които бяха свързани с прилагането на Рахепе.

#### **Неврологични**

Периферна невропатия бе наблюдавана при 70% от пациентите и бе тежка при 3% от тях.

#### **Артралгия/Миалгия**

Артралгия/Миалгия бе наблюдавана при 60% от пациентите и бе тежка при 1% от тях.

#### **Чернодробни**

Тежки (>5 пъти над основните нива) увеличение на билирубина, алкалната фосфатаза и AST (SGOT) бяха наблюдавани при <5% от пациентите.

#### **Стомашно-чревни**

Гадене/повръщане, диария и мукозит бяха наблюдавани при 46%, 39% и 28% респективно сред пациентите с карцином на гърдата и яйчника и бяха обикновено леки до умерени. Диария бе наблюдавана при 71% от пациентите със сарком на Капоши и СПИН и бе тежка при 12% от тях.

#### **Реакция в мястото на инжектиране**

Реакциите в мястото на инжектиране включително вторични реакции на екстравазация бяха обикновено леки и се състояха от еритем, болезненост,

потъмняване на кожата или подуване в мястото на инжектиране. Специфично лечение на реакциите на екстравазация понастоящем не е известно.

#### **Други клинични ефекти**

При повечето пациенти бе наблюдавана алопеция. Преходни кожни промени дължащи се на Рахене бяха наблюдавани, но няма други реакции на кожна токсичност значимо свързани с прилагането на Рахене. Промени в ноктите (промени в пигментацията или потъмняване на основата на нокъта) бяха наблюдавани при по-малко от 1% от пациентите.

#### **4.9. Предозиране**

Не е известен антидот при предозиране с Рахене. При данни за предозиране пациентите трябва да се мониторира. Лечението трябва да бъде директно върху основните поряви на токсичност, които са потискане на костния мозък, мукозит и периферна невропатия.

### **5. Фармакологични данни**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

*Фармакотерапевтична група:* Антинеопластични средства (таксани), АТС код L01C D01.

Лекарственото вещество на Рахене е paclitaxel. Точният механизъм на противотуморното действие на paclitaxel не е известен. Основно се приема, че paclitaxel спомага за събирането на микротубулите от тубулиновия димер и предотвратява деполимеризацията. Стабилизирането води до потискане на нормалната динамична реорганизация на микротубулната мрежа, което е съществено за жизнената интерфаза и митотичните клетъчни функции. Освен това paclitaxel предизвиква групиране на микротубулите в края на клетъчния цикъл и многобройни звездички от микротубули по време на митоза.

#### **5.2. Фармакокинетични свойства**

След интравенозно прилагане на paclitaxel, плазмените концентрации намаляват по двуфазен или трифазен начин. Разпределението на paclitaxel е нелинейно (концентрация – зависимо), като системното излагане се повишава повече отколкото е очаквано след увеличаване на дозировката.

Въз основата на in-vitro проучвания бе установено, че степента на свързване на плазмените протеини е от порядъка на 88 - 98%. Въпреки това високо свързване с плазмените протеини paclitaxel се разпределя широко в тъканите. След интравенозна доза от 100 mg/m<sup>2</sup> приложена като 3 часова инфузия на 19 пациенти със сарком на Капоши свързан със СПИН максималните концентрации са от порядъка на 761 – 2860 ng/ml (средно 1530) и средна площ под кривата плазмена концентрация/време (AUC) бе 5619 ng/h/ml (средно 2609 - 9428). Клирънсът бе 20.6 l/h/m<sup>2</sup> (средно 11-38) и обемът на разпределение бе 291 l/m<sup>2</sup> (средно 121 - 638). Окончателното време на полуелиминиране бе средно 23.7 часа (средно 12-33).

Бъбречната екскреция играе незначителна роля при елиминирането на paclitaxel като по-малко от 10% от дозата бе установено, че се екскретира с урината в непроменен вид. Основният път на елиминиране е метаболизма последван от злъчна екскреция; при 6 пациенти 39-87% от интравенозната доза (175 mg/m<sup>2</sup>) беше екскретирана с фекалиите и средно само 10% от дозата бе екскретирана като непроменен paclitaxel. Няколко метаболити бяха

открити, но само 3 от тях бяха установени: 6-alpha-hydroxypaclitaxel, 3'-para-hydroxypaclitaxel и 6-para-dihydroxypaclitaxel респективно.

Фармакокинетиката на paclitaxel бе определена още след 3 и 24 часова инфузия в дози от 135 и 175 mg/m<sup>2</sup>. Плазменния полуживот варира средно от 3.0 – 52.7 часа и несвързаните с компартментите стойности за общия клирънс на организма варираха от 11.6 – 24.0 L/h/m<sup>2</sup>; общия клирънс на организма се явява да се намали повече от плазмената концентрация на paclitaxel. Състоянието на равновесие при обема на разпределение варира от 198 – 688 L/m<sup>2</sup>, показвайки изразено извънсъдово разпределение и/или свързване с тъканите. При 3 часова инфузия увеличаването на дозите води до нелинейна фармакокинетика при 30% увеличение на дозата от 135 mg/m<sup>2</sup> до 175 mg/m<sup>2</sup>. Стойностите на максималната концентрация и площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) се увеличиха 75% и 81% респективно. Вариабилността сред пациентите при системното излагане на paclitaxel е минимална. Няма данни за натрупване на paclitaxel при многократни курсове на лечение.

In-vitro проучвания върху свързването на paclitaxel с човешките серумни протеини, използвайки paclitaxel в концентрации от 0.1 до 50 µg/ml показва, че е свързан в 89-98 %; наличието на циметидин, ранитидин, дексаметазон или дифенхидрамин не повлиява свързването на paclitaxel с протеините.

Средните стойности за кумулативно отделяне в урината на непромененото лекарство варират от 1.3 до 12.6 % от дозата, показвайки голям извънбъбречен клирънс. Беше установено, че основните метаболити са хидроксиланите метаболити. Има данни за изразен чернодробен и жлъчен метаболизъм на paclitaxel. Ефектът от нарушената бъбречна или чернодробна функция по отношение разположението на paclitaxel след 3 часова инфузия формално не беше изследван. Фармакокинетичните параметри, получени от един пациент подложен на хемодиализа, на който беше направена три часова инфузия на paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> бяха в интервала на тези параметри определени при пациенти, които не са подложени на диализа.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

#### **Канцерогенност, мутагенност, нарушение на фертилитета:**

Има данни, че Paclitaxel проявява мутагенен ефект in vivo (микроядрен тест на мишки); той, обаче не оказва мутагенен ефект при теста на Ames или СНО/НГРРТ изследване на генната трансформация. Канцерогенната активност на paclitaxel не беше проучена. Paclitaxel обаче се отнася към клас от вещества, които са потенциално канцерогенни на основата на техния механизъм на действие. Paclitaxel в ниски дози от 0.6 mg/kg/дневно paclitaxel предизвиква намаляване на фертилитета и фетотоксичност на плъхове. Проучвания върху експериментални животни показват необратими токсични ефекти на paclitaxel върху мъжките репродуктивни органи при клинично съответстващи нива на третиране.

#### **Фармацевтични данни**

##### **6.1. Списък на помощните вещества**

Polyethoxylated castor oil, citric acid (anhydrous) и ethanol (около 392 mg/ml)

##### **6.2. Несъвместимости**

Не се препоръчва контакт на неразредения концентрат с пластмасови PVC съдове или приспособления използвани за приготвяне на инфузионния



разтвор. За да се намали излагането на пациента на пластмасовия DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate], който може да се отдели от PVC-инфузионните торбички или набори, то разрежданият разтвор на Рахепе трябва да се съхранява във флакони (стъклени или полипропиленови) или пластмасови торбички (полипропиленови, полиолефинови) и да се прилага чрез покрити с полиетилен набори.

При липсата на проучвания за съвместимост продуктът не трябва да се смесва с други лекарства.

### **6.3. Срок на годност**

3 години за неотворените флакони

Установена бе физико-химична стабилност поне 24 часа при температура под 25°C на тъмно място.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не бъде използван веднага времето и условията на съхранение преди употреба са отговорни и би било нормално да не са по-дълги от 24 часа при температура 2-8 °C, освен ако разреждането е извършено на определено място и при асептични условия.

### **6.4. Специални предпазни мерки за съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в картонената кутия:

### **6.5. Произход и съдържание на опаковката**

Налице са 4 размера на опаковката: 30 mg/ 5 ml, 100 mg/16.7 ml, 150 mg/ 25 ml и 300 mg/50 ml поставени в картонена кутия.

Рахепе 30 mg е в 5 ml стъклен прозрачен флакон (тип I), снабден с въртяща се капачка.

Рахепе 100 mg е в 16.7 ml стъклен прозрачен флакон (тип I), снабден с въртяща се капачка.

Рахепе 150 mg е в 30 ml стъклен прозрачен флакон (тип I), снабден с въртяща се капачка.

Рахепе 300 mg е в 50 ml стъклен прозрачен флакон (тип I), снабден с въртяща се капачка.

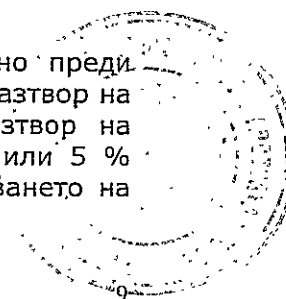
### **6.6. Указание за употреба, манипулиране и отпускане**

*Предпазни мерки при приготвяне и прилагане:*

PAXENE е цитотоксично противотуморно средство и подобно на други потенциално токсични съединения се налага повишено внимание при манипулирането с продукта и затова се препоръчва използването на ръкавици. Ако разтвор на Рахепе попадне върху кожата незабавно я измийте със сапун и вода. Ако Рахепе попадне върху лигавиците, те трябва да се промият с вода.

*Приготвяне за интравенозна инфузия:*

Рахепе концентрат за инфузионен разтвор трябва предварително преди инфузията да бъде разреден. Рахепе трябва да се разреди в 0.9 % разтвор на натриев хлорид за интравенозна инфузия, 5 % инфузионен разтвор на глюкоза, или 5 % глюкоза + 0.9 % разтвор на натриев хлорид, или 5 % глюкоза в разтвор на Рингер за интравенозна инфузия до получаването на



крайна концентрация от 0.3 до 1.2 mg/ml. Получените разтвори са физико-химически стабилни в продължение на 24 часа при температура под 25°C и на защитено от светлина място. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднатата, то условията и времето на съхранение преди употреба на продукта са отговорни и нормално не е по-дълго от 24 часа при температура 2-8°C, освен ако разреждането е извършено на определени места и при асептични условия.

Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за помътняване и обезцветяване преди прилагането. След приготвяне разтворите може да помътнеят, което се дължи на помощните вещества в разтвора.

Рахене трябва да се прилага през поставен филтър с мембрана и размер на микропорите не надвишаващи 0.22 микрона. Използването на филтърни приспособления като тези, които включват къси входни и изходни PVC покрити тръбички не водят до съществено отделяне на DEHP.

#### *Манипулиране и отпускане:*

Трябва да се следват точно процедурите за манипулиране и употреба с противотуморни средства.

#### **7. Притежател на разрешението за употреба**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o., Ostravska 29, 747 70 Opava, Czech Republic

#### **8. Регистрационен номер**

**9. Дата на разрешението за употреба/ подновяване на разрешението за употреба**

#### **10. Дата на редакция на текста**

06/2000

BG01/2003

