# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПАКЛИТАКСЕЛ АКОРД 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

PACLITAXEL ACCORD 6 mg/ml concentrate for solution for infusion

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 6 mg паклитаксел *(paclitaxel).*

Флакон от 5 ml съдържа 30 mg паклитаксел.

Флакон от 16,7 ml съдържа 100 mg паклитаксел.

Флакон от 25 ml съдържа 150 mg паклитаксел.

Флакон от 50 ml съдържа 300 mg паклитаксел.

Флакон от 100 ml съдържа 600 mg паклитаксел.

Помощни вещества с известно действие:

Полиоксил 35 рициново масло (макроголглицеролов рицинолеат 35) 527,0 mg/ml и етанол, безводен 391 mg/ml.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Паклитаксел Акорд 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор е бистър, безцветен до бледожълт разтвор, свободен от видими частици, с pH в границите 3,0 - 5,5 и осмоларитет >4000 mOsm/1.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

**Карцином на яйчника:** при първа линия химиотерапия на карцином на яйчника, паклитаксел е показан за лечение на пациенти с карцином на яйчника в напреднал стадий или остатъчно заболяване (>1 cm) след първоначална лапаротомия, в комбинация с цисплатина.

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

**Карцином на гърдата:** В адювантни схеми, Паклитаксел е показан за лечение на пациенти с карцином на гърдата със засегнати лимфни възли след терапия с антрациклин и циклофосфамид (АС). Адювантно лечение с Паклитаксел трябва да се обмисли като алтернатива на разширената АС терапия,

Паклитаксел е показан за начална терапия на локално напреднал 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 са със свръх експресия на HER-2 (рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор) на 3+ ниво, определено посредством имунохистохимия или които не са подходящи за лечение с антрациклин (вижте точки 4.4 и 5.1).

Като самостоятелно средство, Паклитаксел е показан за лечение на метастатичен карцином на гърдата при пациенти, които са претърпели неуспех или са кандидати за стандартна терапия, включваща антрациклин.

**Напреднал недребноклетъчен белодробен карцином:** Паклитаксел, 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:** Паклитаксел е показан за лечение на пациенти с напреднал сарком на Капоши (СК) вследствие на СПИН, който не се е повлиял от предхождаща липозомна антрацикл инова терапия.

Тази индикация се подкрепя от ограничени данни за ефикасността, като обобщение на съответните проучвания е предоставено в точка 5.1.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Паклитаксел трябва да се прилага само под наблюдението на квалифициран онколог в звена, специализирани в приложението на цитотоксични средства (вижте точка 6.6).

Всички пациенти трябва да бъдат подложени на премедикация с кортикостероиди, антихистамини и Н2 антагонисти преди началото на терапията с Паклитаксел 6 mg/ml, концентрат за инфузионен разтвор. Например:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лекарствен продукт** | **Доза** | **Приложение преди Паклитаксел** |
| дексаметазон | 20 mg перорално\* или интравенозно | За перорално приложение: приблизително 12 и 6 часа или за интравенозно приложение: 30 до 60 мин. |
| дифенхидрамин \* \* | 50 mg интравенозно | 30 до 60 мин. |
| циметидин *или* ранитидин | 300 mg интравенозно  50 mg интравенозно | 30 до 60 мин. |

\*8-20 mg за пациенти със СК

\*\* или еквивалентен антихистамин, напр, хлорфенирамин

**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 цисплатина. В зависимост от продължителността на инфузията се препоръчват две дози на паклитаксел: паклитаксел 175 mg/m2 прилаган интравенозно за повече от 3 часа, последван от цисплатина в доза 75 mg/m2 всеки три седмици или паклитаксел 135 mg/m2 в продължение на 24 часа, последвани от цисплатина в доза от 75 mg/m2 с 3 седмичен интервал между курсовете (вижте точка 5.1).

**Втора линия химиотерапия на карцином на яйчника;** препоръчва се прилагане на паклитаксел в доза 175 mg/m2 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/m2 в продължение на 3 часа на всеки 3 седмици за четири курса след АС терапия.

**Първа линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза:** когато се използва в комбинация с доксорубицин (50 mg/m2), паклитаксел трябва да се прилага 24 часа след доксорубицин. Препоръчителната доза паклитаксел е 220 mg/m2, приложена интравенозно в продължение на 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете (вижте точка 4.5 и 5.1). Когато се използва в комбинация с трастузумаб, препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m2, приложена интравенозно в продължение на 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете (вижте точка 5.1). Инфузията на паклитаксел може да започне в деня след първата доза трастузумаб или веднага след последващите дози трастузумаб, ако предишната доза трастузумаб е била добре понесена от пациента (за подробна информация относно режима на дозиране на трастузумаб вижте КХП на Херцептин®).

**Втора линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза:** препоръчителната доза паклитаксел е 175 mg/m2 приложена за период от 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете.

**Лечение на напреднал недребноклетъчен белодробен карцином (НДБК):** препоръчителната доза паклитаксел 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.

**Лечение на свързан със СПИН сарком на Капоши:** препоръчителната доза паклитаксел е 100 п^т2приложена 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 ≥ 1,500/mm3 (≥ 1,000/mm3 за пациенти със сарком на Капоши) и ако броят на тромбоцитите е ≥ 100,000/mm3 (≥ 75,000/mm3 за пациенти със сарком на Капоши). При пациенти с тежка неутропения (брой неутрофили < 500/mm3 за седмица или повече) или тежка периферна невропатия, дозата трябва да се намали с 20% при следващите курсове на лечение (25% за пациенти със сарком на Капоши) (вижте точка 4.4).

**Пациенти с чернодробни увреждания:** Няма достатъчно данни относно промяна на препоръчителните дози при пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания (вижте т. 4.4 и 5.2). Пациенти с тежки чернодробни увреждания не трябва да бъдат лекувани с паклитаксел.

*Педиатрична популация*

Паклитаксел не се препоръчва за използване при деца на възраст под 18 години, поради липса на данни за безопасността и ефикасността.

Начин на приложение

Преди работа с или приложение на лекарствения продукт е необходимо да се предприемат предпазни мерки.

Концентратът за инфузионен разтвор трябва да се разреди преди употреба (вижте точка 6.6) и да се прилага само интравенозно. Паклитаксел трябва да се прилага интравенозно чрез включен в системата филтър с микропореста мембрана с големина на порите <0,22 μm (вижте точка 6.6).

## 4.3. Противопоказания

Паклитаксел е противопоказан при пациенти с тежка свръхчувствителност към паклитаксел или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, особено към полиоксиетилирано 35 рициново масло (вижте т. 4.4).

Паклитаксел не трябва да се прилага при пациенти с изходни нива на неутрофилите < 1 500/mm3 (< 1 000/mm3 за пациенти със сарком на Капоши) при започване на терапията.

Паклитаксел е противопоказан по време на кърмене (вижте т. 4.6).

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

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Паклитаксел 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 реанимационно оборудване.

Тъй като съществува вероятност за екстравазация, по време на приложение на лекарствения продукт се препоръчва стриктно наблюдение на мястото на инфузия за

възможна поява на инфилтрация.

Преди започване на лечението всички пациенти трябва да получат премедикация с кортикостероиди, антихистаминови лекарствени продукти и Н2 антагонисти (вижте точка 4.2).

Паклитаксел трябва да се прилага преди цисплатина, в случай на комбинирана терапия (вижте точка 4.5).

**Тежките реакции на свръхчувствителност** с диспнея и хипотония, изискващи лечение, ангиодем и генерализирана уртикария, се наблюдават при под 1% от пациентите, на които е прилаган паклитаксел, след съответна премедикация. Тези реакции са вероятно 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 броят на неутрофилите не се възстанови до 1,500/mm3 (≥ 1,000/mm3 за пациенти със сарком на Капоши) и ако тромбоцитите не се възстановят до ниво ≥ 100,000/mm3 (≥75,000/mm3 за пациенти със сарком на Капоши). В клинични проучвания за сарком на Капоши, голяма част от пациентите са получавали гранулоцитен колония- стимулиращ фактор (G-CSF).

**Пациентите с чернодробно увреждане** вероятно са с по-голям риск от токсичност, особено тези с 3-4 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 мониторирани за развитие на тежка миелосупресия (вижте точка 4.2). Няма достатъчно данни, за да се препоръча промяна на дозата при пациенти с леки до умерено тежки чернодробни увреждания (вижте т. 5.2).

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

**Тежки преводни нарушения на сърцето** са докладвани рядко по време на монотерапия с паклитаксел. Ако пациентите развият тежки преводни сърдечни нарушения по време на приложение на паклитаксел, трябва да се започне съответна терапия, 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 паклитаксел. Тежки сърдечно-съдови инциденти се наблюдават много по-често при пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб в сравнение с пациентите с 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 (mg/m2) на приложения антрациклин, при вземане на решения и при преценка на честотата на проследяване на вентрикуларната функция. Когато изследванията показват влошаване на сърдечната функция, дори и безсимптомно, лекуващият лекар трябва внимателно да прецени клиничната полза от по­нататъшна терапия срещу потенциалния риск от развитие на сърдечни усложнения, включително потенциални необратими увреждания. Ако е предписано допълнително лечение, контролът на сърдечната функция трябва да бъде много по-чест (напр, на всеки 1-2 цикъла). За повече подробности вижте КХП на Херцептин® или доксорубицин.

Въпреки че **периферна невропатия** е честа, 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 паклитаксел. При пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб и карцином на яйчниците, на първа линия 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.

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.

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

Тъй като паклитаксел концентрат за инфузионен разтвор съдържа безводен етанол (391 mg/ml), трябва да се вземат предвид възможните ЦНС и други ефекти.

Паклитаксел концентрат за инфузионен разтвор съдържа макроголглицеролов рицинолеат, който може да причини тежки алергични реакции.

**За псевдомембранозен колит** се съобщава рядко, включително при пациенти, които не са лекувани съвместно 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.

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%.

Паклитаксел показва тератогенен, ембриотоксичен и мутагенен ефект при много експериментални системи.

Ето защо, сексуално активните фертилни пациенти от женски и мъжки пол трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечението и поне 6 месеца след лечението с паклитаксел (вижте точка 4.6). Хормоналните контрацептиви са противопоказани при тумори, положителни за хормонални рецептори.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Препоръчителният режим на паклитаксел като първа линия линия химиотерапия при карцином на яйчника е паклитаксел да се прилага преди цисплатина. Когато паклитаксел се прилага преди цисплатина, неговият профил на безопасност е както при самостоятелното му приложение. Когато паклитаксел се прилага след цисплатина, 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 гинекологични ракови заболявания.

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 (вижте точка 5.2).

Метаболизмът на паклитаксел се катализира отчасти от цитохром Р450 изоензимите CYP2C8 и CYP3A4 (вижте точка 5.2). Следователно, в отсъствието на проучване за фармакокинетични взаимодействия от типа „лекарство-лекарство", трябва да се внимава при съпътстваща употреба на паклитаксел с лекарства, известни като инхибитори на CYP3A4 или CYP2C8 (напр. кетоконазол и други имидазолови антимикотици, еритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, клопидогрел, циметидин, ритонавир, саквинавир, индинавир и нелфинавир), тъй като токсичността на паклитаксел може да се повиши поради по-висока експозиция на паклитаксел. Съпътстващата употреба на паклитаксел с лекарства, за които известно, че индуциратCYP2C8 или CYP3A4 (напр. рифамшшин, карбамазепин, фенитоин, ефавиренц, невирапин), не се препоръчва, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана поради понижената експозиция на паклитаксел.

Проучвания при пациенти със сарком на Капоши, които приемат голям брой лекарства

едновременно, установяват, че системният клирънс на паклитаксел е значително по-нисък в присъствието на нелфинавир и ритонавир, но не и в присъствието на индинавир. 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. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Има много ограничени данни за употребата на паклитаксел при бременни жени. Паклитаксел може да причини сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на бременност. Паклитаксел е показал ембрио- и фетотоксичност при зайци и намалена фертилност при плъхове. Както и другите цитостатици, паклитаксел може да причини увреждане на плода, когато се прилага на бременни жени. Така че паклитаксел не трябва да се използва по време на бременност, освен ако няма абсолютна необходимост. Също така Паклитаксел не трябва да се използва при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция ако клиничното състояние на майката не изисква лечение с паклитаксел.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и 6 месеца след лечението с паклитаксел.

Мъжете пациенти, лекувани с паклитаксел, се съветват да не създават дете по време на и до 6 месеца след лечението.

### Кърмене

Паклитаксел е противопоказан през периода на кърмене (вижте точка 4.3). Не е известно дали паклитаксел се отделя в човешката кърма. Изследвания при животни са показали преминаването на паклитаксел в кърмата (вижте точка 5.3). Кърменето трябва да се прекрати по време на лечението.

### Фертилитет

Паклитаксел причинява безплодие при мъжките плъхове (вижте точка 5.3). Значението на този факт при хора е неизвестно. Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет относно криоконсервацията на сперма преди лечението с паклитаксел, поради риска от необратимо безплодие.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Паклитаксел не е показал, че влияе на тази способност. Въпреки това трябва да се отбележи, че лекарствената форма съдържа алкохол (вижте точка 4.4 и 6.1).

Способността за шофиране или работа с машини може да бъде намалена поради съдържанието на алкохол в този лекарствен продукт.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Ако не е отбелязано друго, дискусията по-долу се отнася за цялостна база данни от 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 специален раздел, основаващ се на клинични проучвания със 107 пациенти.

Честотата и тежестта на нежеланите реакции, освен ако не е отбелязано друго, 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 е бил ясно повлиян от възрастовия статус.

**Тежки реакции на свръхчувствителност** с възможен фатален изход (хипотония, изискваща лечение, ангиодем, 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 с паклитаксел.

Най-честата значима нежелана лекарствена реакция е **костно-мозъчната супресия.** Тежка неутропения (< 500 клетки/mm3) се наблюдава при 28% от пациентите, но не е свързана с епизоди на фебрилитет. Само 1 % от пациентите развиват тежка неутропения за ≥ 7 дни.

**Тромбоцитопения** се съобщава при 11% от пациентите. 3% от пациентите са имали брой на тромбоцитите < 50,000/mm3 клетки поне веднъж в рамките на цялото проучване.

**Анемия** е наблюдавана при 64% от пациентите, но е била тежка (хемоглобин < 5 mmol/1) при само 6% от пациентите. Броят на случаите и тежестта на анемията се 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 mg/m2 (85% невротоксичност, 15% тежка), отколкото При 24-часова инфузия на паклитаксел 135 mg/m2 (25% периферна невропатия, 3% тежка), комбиниран с цисплатина. При пациенти с недребнокдетъчен 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 влоши с нарастване броя на курсовете на Лечение е паклитаксел. В няколко случая периферната невропатия е била 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. Освен това е доказано, че Периферните невропатии могат да персистират повече от 6 месеца след прекратяване на паклитаксел.

**Артралгия или миалгия** са наблюдавани при 60% от пациентите и при 13% са били в тежка форма.

**Реакции на мястото на инжектиране** по време на интравенозното приложение могат да доведат до локален оток, болка, еритема и втвърдяване на мястото на убождане; понякога екстравазацията може да доведе до целулитис. Съобщени са случаи на напукване и/или олющване на кожата, понякога свързани с екстравазацията. Може да се появят и промени в Пигментацията на кожата. Повторната поява на реакции на мястото на предишна екстравазация, след прилагане на паклитаксел на различно място, т.е. "recall" феномен, **е** Съобщавана рядко. Към днешна дата няма специфично лечение на реакциите вследствие на екстравазацията,

В някои случаи, възникването на реакция на мястото на инжектиране е било наблюдавано по време на продължителна инфузия или е било отложено седмица до десет дни след нея.

Алопеция: Алопеция е наблюдавана при 87% от пациентите и има внезапно начало. Изразен Косопад >50 % се очаква при по-голяма част от пациентите, които получат алопеция.

Съобщава се за дисеминирана инграваскударна коагулация (DIC), често свързана със сепсис или полиорганна недостатъчност.

Таблицата по-долу показва нежеланите лекарствени реакции, свързани с приложението на паклитаксел като 3-часова инфузия самостоятелно, при наличие на метастази (812 пациенти участвали в клинични проучвания), и нежеланите реакции от постмаркетинговия опит\*. Последните могат да се дължат на паклитаксел, независимо от схемата на лечение.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции по-долу е определена като е използвана Следната класификация:

Много чести 1/10); чести (≥1/100, < 1/10); нечести (≥ 1/1,000, < 1/100); редки (≥1/10,000, < 1/1,000); много редки (< 1/10,000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

|  |  |
| --- | --- |
| **Системо-органен клас** | **Честота/Нежелани реакции** |
| Инфекции и инфестации: | Много чести: инфекция (основно инфекци на урипарния тракт и горните дихателни пътища), с докладвани случаи на фатален изход  Нечести: септичен шок  Редки\*: сепсис, перитонит, пневмония  Много редки\*: псевдомемранозен колит |
| Нарушения на кръвта и лимфната система: | Много чести: миелосупресия, неутропения, анемия, тромбоцитопения, левкопения, кървене Редки\*: фебрилна неутропения  Много редки\*: остра миелоидна левкемия, миелодиспластичен синдром  С неизвестна честота: дисеминирана интраваскуларна коагулация |
| Нарушения на имунната система: | Много чести: леки реакции на свръхчувствителност (главно прекомерно 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\*: анафилатични реакции  Много редки\*: анафилатичен шок  С неизвестна честота\*: бронхоспазъм |
| Нарушения на метаболизма и храненето: | Редки\*: дехидратация  Много редки\*: анорексия  С неизвестна честота\*: синдром на туморен лизис |
| Психични нарушения: | Много редки\*: състояние на обърканост |
| Нарушения на нервната система: | Много чести: невротоксичност (главно: периферна невропатия\*\*)  Редки\*: моторна невропатия\*\* (с лека дистална слабост) Много редки\*: гърчове, автономна невропатия\*\* (водеща до паралитичен илеус и ортостатична хипотония), голям припадък, конвулсии, замаяност, атаксия, главоболие |
| Нарушения на очите: | Много редки\*: нарушения на оптичния нерв и/или зрителни нарушения (трептящ скотом), особено при пациенти, които са приемали по-висока доза от препоръчваната  С неизвестна честота\*: макуларна едема, фотопсия, помътняване на стъкловидното тяло |
| Нарушения на ухото и лабиринта: | Много редки\*: загуба на слух, ототоксичност, тинитус, вертиго |
| Сърдечни нарушения: | Чести: брадикардия  Нечести: миокарден инфаркт, AV блок и синкоп, кардиомиопатия, асимптоматична камерна тахикардия, тахикардия с бигеминия  Редки: сърдечна недостатъчност  Много редки\*: предсърдни фибрилации, надкамерна тахикардия |
| Съдови нарушения: | Много чести: хипотония  Нечести: тромбоза, хипертония, тромбофлебит  Много редки\*: шок  С неизвестна честота\*: флебит |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: | Редки\*: респираторна недостатъчност, белодробна емболия, белодробна фиброза, интерстициална пневмония, диспнея, плеврален излив  Много редки\*: кашлица |
| Гастроинтестинални нарушения: | Много чести: диария, повръщане, гадене  Редки\*: чревна обструкция, чревна перфорация, исхемичен колит, панкреатит  Много редки\*: мезентериална тромбоза, неутропеничен колит, асцит, езофагит, запек |
| Хепато-билиарни нарушения: | Много редки\*: чернодробна некроза, чернодробна енцефалопатия (и двете са съобщени с фатален изход) |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан: | Много чести: алопеция  Чести: преходни и леки промени на ноктите и кожата Редки\*: пруритус, сърбеж, еритема  Много редки\*: синдром на Stevens-Johnson, епидермална некролиза, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза (пациенти на терапия трябва да слагат слънцезащитни средства върху дланите и ходилата) С неизвестна честота\*: склеродерма, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия\* |
| Мускулоскелетни и съединително тъканни нарушения: | Много чести: артралгия, миалгия  С неизвестна честота\*: системен лупус еритематозус |
| Общи нарушения и състояния, свързани с мястото на приложение: | Много чести: възпаление на лигавиците  Чести: реакция на мястото на инжектиране (включително локализиран едем, болка, еритема, индурация, в редки случаи екстравазацията може да доведе до целулитис, кожна фиброза и кожна некроза)  Редки\*: пирексия, астения, едем, неразположение |
| Изследвания: | Чести: силно увеличаване на АСАТ (СГОТ), силно увеличение на алкалната фосфатаза  Нечести: силно увеличение на билирубина  Редки\*: увеличение на креатинина в кръвта |

\*Както се съобщава при посмаркетинговото наблюдение на паклитаксел.

\*\*Може да персистира повече от 6 месеца след прекратяване на паклитаксел.

Пациентите с карцином на млечната жлеза, лекувани с паклитаксел в адювантна схема след АС терапия, получават по-често невросензорна токсичност, реакции на свръхчувствителност, артралгия/миалгия, анемия, инфекция, треска, гадене/повръщане и диария в сравнение с пациентите, които получават АС като самостоятелно лечение. Въпреки това 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 основни клинични проучвания за първа линия химиотерапия на овариален карцином (паклитаксел + цисплатина: над 1050 пациенти), 2 клинични проучвания на фаза III при първа линия на лечение на метастатичен рак на млечната жлеза: едно изпитване при комбинирано лечение с доксорубицин (паклитаксел + доксорубицин: 267 пациенти), и друго изпитване на комбинирано лечение с трастузумаб (планирана аналитична субгрупа паклитаксел + трастузумаб: 188 пациент) и 2 клинични проучвания, фаза Ill за лечение на напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб (паклитаксел + цисплатина: над 360 пациенти) (вижте точка 5.1).

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

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

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 трастузумаб): сърдечна недостатъчност (8% спрямо 1 %), инфекция (46% спрямо 27%), студени тръпки (42% спрямо 4%), висока температура (47% спрямо 23%), кашлица (42% спрямо 22%), обрив (39% спрямо 18%), 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%), случайни наранявания (13% спрямо 3%), безсъние (25% спрямо 13%), ринит (22% спрямо 5%), синузит (21% спрямо 7%) и реакции на мястото на инжектиране (7% спрямо 1%).

Някои от разликите в честотата се дължат на по-големия брой и продължителността на лечението с комбинация паклитаксел/трастузумаб спрямо лечението само с паклитаксел. Тежки събития са били докладвани при подобни стойности за паклитаксел/трастузумаб и само за паклитаксел.

Когато паклитаксел е прилаган в комбинация с паклитаксел при пациенти с метастатичен карцином на млечната жлеза, **нарушения в сърдечната контрактилност (≥** 20% редукция на 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/доксорубицин, 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 днсфункция** в сравнение с пациентите, лекувани само с паклитаксел (NYHA Class I/1I 10% срещу 0%; NYHA Class III/IV V 2% срещу 1%) и рядко е свързано със смъртен изход (вижте КХП на трастузумаб). При всички тези редки случаи, пациентите са се повлияли от съответното лечение.

**Лъчев пневмонит** се наблюдава при пациенти, които са получавали съпътстваща лъчетерапия.

**Сарком на Капоши, свързан със СПИН**

Като се изключат случаите на хематологични и чернодробни нежелани реакции (вижте 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, базирайки се на клинично проучване обхващащо 107 пациенти.

**Нарушения в лимфната система и кръвта:** костно-мозъчната супресия е била основната дозо зависима токсичност. Неутропения е най-важната хематологична токсичност. По време на първия курс на лечение, тежка неутропения (< 500 клетки/mm3) е наблюдавана при 20% от пациентите. По време на целия период на лечение, тежка неутропения е наблюдавана при 39% от пациентите. Неутропения е била наблюдавана в продължение на > 7 дни при 41% и в продължение на 30-35 дни при *8% от* пациентите. Тя изчезва за период от около 35 дни при всички пациенти, които са били проследени. Разпространението на Grade 4 на неутропения продължаваща ≥7 дни е било 22%.

Неутропенична треска свързана с паклитаксел е била 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 е била наблюдавана при 50% от пациентите и е била тежка (< 50,000 клетки/mm3) при 9%. Само при 14% от пациентите броят на тромбоцитите се е понижил < 75,000 клетки/mm3, поне веднъж по време на лечението. Епизоди на кървене свързани с паклитаксел са били докладвани при < 3% от пациентите, но хеморагичните епизоди са били локализирани.

Анемия (Hb < 11 g/dL) е била наблюдавана при 61% от пациентите, но само при 10% от тях е била тежка (Нb < 8 g/dL). Преливане на еритроцитна маса се е наложило 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 АСАТ (СГОТ) респективно. За всеки от тези показатели, повишаването е било тежко при 1 % от случаите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

Няма известен антидот при предозиране с паклитаксел. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде внимателно проследяван. Лечението трябва да бъде насочено към основните усложнения при предозиране, конто са костно-мозъчна супресия, периферна невротоксичност и мукозит.

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти предозирането може да бъде свързано с остра етанолова токсичност.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

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

Паклитаксел е антимикротубулен агент, подпомагащ пакетирането 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 жизнено важната интерфаза и клетъчните митотични функции. В допълнение паклитаксел индуцира абнормното подреждане или формиране на снопчетата на микротубулите по време на целия клетъчен цикъл и мултиплициране на микротубулите по време на митозата.

Карцином на яйчника

При първа линия на химиотерапия на карцином на яйчника, безопасността и ефикасността на паклитаксел е оценена в 2 големи, рандомизирани, контролирани (спрямо циклофосфамид 750 mg/m2 / цисплатина 75 mg/m2) клинични проучвания. По време на Intergroup проучването (BMS СА139-209) повече от 650 пациенти с първичен карцином на яйчника във фаза IIb-c, III или IV са получили максимум 9 курса паклитаксел (175 mg/m2, 3-часова) последвани от цисплатина (75 mg/m2) или контрола. Второто голямо проучване (GOG-111/BMS СА139-022) направи оценка на максимум 6 курса с паклитаксел (135 mg/m2, 24-часова инфузия), последвани от цисплатина (75 mg/m2) или контрола при повече от 400 пациенти с първичен овариален карцином, фаза III/IV с > 1 cm остатъчен тумор след лапаротомия или с далечни метастази. Когато двете различни дозировки на 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, артралгия/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.

Карцином на гърдата

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 доксорубицин и циклофосфамид (CALGB 9344, BMS СА 139- 223). Средният период от проследяване беше 69 месеца. Като цяло паклитаксел показваше значителна редукция при 18% от пациентите с риск от рецидив на заболяването, отнесено към пациентите, получаващи АС терапия самостоятелно (р = 0,0014) и значителна редукция при 19% от пациентите с риск от смърт (р = 0,0044) отнесено към пациентите, получаващи АС самостоятелно. Ретроспективният анализ показва полза при всички пациенти. При пациенти с тумори с неустановен рецеторен статус /негативни за хормонални рецептори, понижението на риска от рецидив на болестта беше 28% (95% CI: 0,59-0,86). При субгрупа от пациенти с тумор негативни хормонални рецептори, понижението на риска от рецидив на болестта беше 9% (95% CI:0,78-1,07).

Дизайнът на проучването, обаче, не изследва ефекта на удължена АС терапия извън тези 4 цикъла. На базата само на това проучване не може да се изключи факта, че наблизаните нежелани реакции могат да се дължат отчасти на разликата в продължителбостта на химиотерапията между двете групи пациенти (АС 4 цикъла; АС + паклитаксел 8 цикъла).

Следователно адювантното лечение с паклитаксел трябва да се прилага като алтернатива на разширената АС терапия.

Във второ разширено клинично проучване с подобен дизайн, при пациенти с рак на гърдата със засегнати лимфни възли , 3060 пациенти бяха рандомизирани да проведат или да не проведат 4 курса с паклитаксел с дози по-високи от 225 mg/m2 след 4 курса със стандартна АС терапия (NSABP В-28, BMS СА139-270). 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 със стандартна АС терапия (р = 0,006); лечението с паклитаксел беше свързано с намаление на риска от смърт с 7% (95%С1: 0,78-1,12). Всички групи анализи бяха в полза на паклитаксел, В това проучване пациентите с тумор положителен за хормонални рецептори показаха намаление на риска от рецидив с 23% (95% CI: 0,6-0,92); при подгрупата от пациенти с тумор отрицателен за хормонални рецептори, намалението на риска от рецидив на болестта беше 10% (95% С1: 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 СА139-278) е сравнена комбинацията от болус доксорубицин (50 mg/m2) последван след 24 часа от паклитаксел (220 mg/m2 за 3-часова инфузия) (АТ) със стандартен FAC режим (5-FU 500 mg/m2, доксорубицин 50 mg/m2, циклофосфамид 500 mg/m2), като и двата типа лечение се състоят от 8 курса през 3 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 значителни различия по отношение на времето до прогресия за пациентите, получаващи АТ, в сравнение с тези лекувани със стандартната FAC (8,2 срещу 6,2 месеца; р= 0,029). Средната преживяемост беше в полза на паклитаксел/доксорубицин срещу FAC (23,0 срещу 18,3 месеца; р= 0,004). При пациентите на АТ и FAC терапия, 44% и 48% респективно получаваха последваща химиотерапия, която включва таксани при 7% и 50% респективно. Общият отговор към лечението беше значително по-висок при АТ, в сравнение с FAC режима (68% срещу 55%). Пълен отговор беше наблюдаван при 19% от пациентите на паклитаксел/доксорубицин срещу 8% от пациентите при FAC режима. Всички данни за ефикасност са били впоследствие потвърдени чрез заслепено независимо проучване.
* Във второто пилотно проучване, ефикасността и безопасността на комбинирано лечение с паклитаксел и Херцептин® бяха оценявани в планиран подгрупов анализ (пациенти с метастатичен рак на млечната жлеза, които преди са лекувани с адювантна антрациклинова терапия) на клинично проучване HO648g. Ефикасността на комбинираното лечение с Херцептин® 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/m2) на всеки 3 седмици е сравнена със самостоятелното прилагане на 3-часова инфузия на паклитаксел (175 mg/m2) всеки 3 седмици при 188 пациенти с метастатичен рак на гърдата със свръхекспресия на HER2 *(2+* или 3+ установени с имунохистохимични методи), лекувани преди това с антрациклини, Паклитаксел е прилаган на всеки 3 седмици най-малко 6 курса, докато трастузумаб е прилаган ежеседмично, до поява е имало прогресия на заболяването. Проучването показва значителни предимства на комбинацията паклитаксел/трастузумаб по отношение на времето до 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 (вижте точка 4.8)

Напреднал недребноклетъчен белодробен карцином

При лечение на напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб, паклитаксел 175 mg/m2 последван от цисплатина 80 mg/m2 е оценен в 2 клинични проучвания от фаза III (367 пациенти на режим, съдържащ паклитаксел). И двете проучвания са били рандомизирани, като в първото се сравнява с лечение с цисплатина 100 mg/m2, а другото с тенипозид 100 mg/m2 последван от цисплатина 80 mg/m2 за сравнение (367 пациенти за сравнение). Резултатите за всяко проучване са били сходни. По отношение на 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 значителна разлика между 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 на загуба на апетит, като същевременно дават данни за недостатъците на режимите, съдържащи паклитаксел по отношение на периферната невропатия (р < 0,008).

Сарком на Капоши, свързан със СПИН

При лечение на сарком на Капоши свързан със СПИН, ефикасността и безопасността на паклитаксел са изследвани в несравнително клинично проучване при пациенти с напреднал сарком на Капоши, по-рано лекувани със системна химиотерапия. Първичната крайна точка беше най-добрият туморен отговор. От 107 пациенти, 63-ма бяха с доказана резистентност към липозомни антрациклини. Тази подгрупа се счита, че представлява основната популация за оценка на ефикасността. Общото ниво на успех (пълен/частичен отговор) след 15 цикъла на лечение беше 57% (CI 44 - 70%) при пациенти, резистентни на липозомни антрациклини. Над 50% от клиничните отговори бяха видими след 3 цикъла на лечение. При пациенти резистентни на липозомни антрациклини, нивата на клиничен отговор бяха сравними с тези на пациентите, които никога не са лекувани с протеазен инхибитор (55,6%) и с тези на пациентите, които са получили един най-малко 2 месеца преди лечението с паклитаксел (60,9%). Средното време за прогресия в основната на популация беше 468 дни (95% CI 257- NE). Средната преживяемост не можеше да бъде изчислена, но по-ниската граница от 95% беше 617 дни при пациентите от основната популация.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение, паклитаксел показва двуфазно понижение на плазмените концентрации. Фармакокинетиката на паклитаксел беше определена след 3- и 24-часови инфузии в дози 135 и 175 mg/m2. Средното време на полуживот варира от 3,0 до 52,7 часа и произлизащите от тях средни некомпартментни стойности на общия телесен клирънс варират от 11,6 до 24,0 l/hr/m2; общият телесен клирънс се понижава при по-високи плазмени концентрации на паклитаксел. Средният обем на разпределение в равновесно състояние варира от 198 до 688 1/m2, показващ екстензивно екстраваскуларно разпределение и/или тъканно свързване. При 3-часова инфузия увеличаването на дозата води до нелинейна фармакокинетика. При 30% увеличение на дозата от 135 mg/m2 до 175 mg/m2, има 75% повишение на максималната серумна концентрация (Сmах) и 81% повишение в AUC→∞

След интравенозна доза от 100 mg/m2 като 3-часова инфузия при 19 пациенти със сарком на Капоши, средното Сmax беше 1,530 ng/ml (обхват 761 - 2,860 ng/ml) и среден AUC 5,619 ng.hr/ml (обхват 2,609 - 9,428 ng.hr/ml). Клирънсът беше 20,6 l/h/ m2 (обхват 11-38) и обемът на разпределение беше 291 1/т2 (норма 121-638). Средното време на полуживот достигна 23,7 часа (обхват 12-33).

Интраиндивидуалната вариабилност при различните пациенти при системно лечение с паклитаксел беше минимална. Няма данни за акумулиране на паклитаксел при многократни курсове на лечение.

*In vitro* проучванията при хора показват, че 89%-98% от лекарството се свързва със серумните протеини. Наличието на циметидин, ранитидин, дексаметазон или дифенилхидрамин не повлиява протеиновото свързване с паклитаксел.

Разпределението на паклитаксел не е напълно изяснено при хора. Средните нива на кумулиране на лекарството в урината в непроменен вид варират от 1,3 до 12,6%, което показва неговия екстензивен бъбречен клирънс. Чернодробният метаболизъм и билиарният клирънс най-вероятно са в основата на механизма на разпределение на паклитаксел. Изглежда, че паклитаксел се метаболизира основно от ензимите на цитохром Р450. След прилагане на белязан с радиоактивен изотоп паклитаксел, средно 26, 2 и 6% от радиоактивния паклитаксел се екскретира чрез фекалиите под формата на 6α-хидроксипаклитаксел, 3'-р- хидроксипаклитаксел и 6α-3’-р-дихидрокси-паклитаксел 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 подробно проучено. Фармакокинетичните параметри, получени от един пациент на хемодиализа, подложен на 3- часова инфузия с паклитаксел 135 mg/m2 са подобни на тези, определяни при пациенти, които не са на хемодиализа.

В клинични проучвания при съвместно прилагане на паклитаксел и доксорубицин,

времето на разпределението и елиминирането на доксорубицин и неговите метаболити е било удължено. Общата плазмена концентрация на доксорубицин е била с 30% по-висока при прилагане на паклитаксел веднага след доксорубицин, в сравнение с прилагането на двете лекарства при 24- часов интервал помежду им.

За прилагане на паклитаксел в комбинация с други лекарствени продукти, моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта на цисплатина, доксорубицин или трасгузумаб за информация относно 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. Паклитаксел е показал мутагенен потенциал както в *in vitro,* така и в *in vivo* изследвания при бозайници.

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

Нежелан ефект върху мъжките репродуктивни органи е наблюдаван при ниски дози, увреждане на мъжката и женската плодовидост е наблюдавано при токсични дози. Ембрио- фетална токсичност, за която свидетелстват интраутеринна смъртност, увеличена фетална резорбция и повишена смърт на ембрионите са били наблюдавани при токсични за майката дози при плъхове и зайци. При зайци тератогенни последици са наблюдавани при дози под токсичната за майката. Ограничено отделяне на паклитаксел е наблюдавано в кърмата на плъхове. Паклитаксел не е бил мутагенен, но е причинил хромозомни промени *in vitro* и *in vivo.* Канцерогенният потенциал на паклитаксел не е бил проучван. Забавени невротоксични ефекти са били наблюдавани след повторно дозиране без/със ограничени данни за възстановяване.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,

ul. Tasmowa 7,

02-677, Warszawa, Mazowieckie,

Полша

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №20110463

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

Дата на първо разрешаване: 28.07.2011 г.

Дата на последно подновяване: 06.06.2016 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2020 г.