# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Синдаксел 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

Sindaxel 6 mg/ml concentrate for solution for infusion

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 5 ml концентрат за интравенозна инфузия Синдаксел съдържа съответно 30 mg паклитаксел *(paclitaxel)* (6 mg/ml).

Един флакон с 16,67 ml концентрат за интравенозна инфузия Синдаксел съдържа съответно 100 mg паклитаксел *(paclitaxel)* (6 mg/ml).

Един флакон с 43,33 ml концентрат за интравенозна инфузия Синдаксел съдържа съответно 260 mg паклитаксел *(paclitaxel)* (6 mg/ml).

Един флакон с 50 ml концентрат за интравенозна инфузия Синдаксел съдържа съответно 300 mg паклитаксел *(paclitaxel)* (6 mg/ml).

Помощни вещества с известно действие: полиоксиетилирано рициново масло, алкохол

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър, леко вискозен разтвор, безцветен до бледожълт на цвят

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

**Недребноклетъчеи карцином на белия дроб**

Синдаксел в комбинация с цисплатина е показан за лечение на недребноклетъчеи карцином на белия дроб при пациенти, при които радикалната оперативна терапия или лъчетерапия не са показани.

**Карцином на яйчника**

Синдаксел е показан за лечението на напреднал карцином на яйчника като монотерапия или в комбинация с цисплатина.

* като химиотерапия от първа линия Синдаксел е показан при пациенти в напреднал стадий карцином на яйчника или с остатъчен тумор (над 1 cm) след инициална лапаротомия, в комбинация с цисплатина.
* като химиотерапия от втора линия на карцином на яйчника, Синдаксел е показан при метастазирал карцином, след неуспех на стандартното лечение.

**Рак на гърдата**

Синдаксел е показан при метастазирал карцином на гърдата, след неуспех от стандартната терапия.

**Сарком на Капоши при СПИН**

Паклитаксел е показан за лечение на пациенти с напреднал сарком на Капоши при СПИН (KS), при които липозомната антрациклинова терапия е неуспешна.

Ограничени данни за ефикасност подкрепят тази индикация.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

По лекарско предписание

Преди началото на лечението със Синдаксел всички пациенти трябва да са провели терапия с глюкокортикоиди (20 mg дексаметазон перорално 12 часа и 6 часа преди прилагането на паклитаксел), антихистамини анти-Н1 (50 mg дифенхидрамин или 10 mg хлофенирамин интравенозно) и антихистамини анти-Н2 (циметидин 300 mg или ранитидин 50 mg интравенозно, 30-60 минути преди лечението с паклитаксел).

Разтворът на паклитаксел трябва да се прилага през филтър с микропореста мембрана с диаметър на порите по-малко от 0,22 μm.

**Овариален рак**

*Първа линия на химиотерапия при карцином на яйчника*

Въпреки че другите лечебни режими се изследват все още, препоръчва се комбинацията на паклитаксел и цисплатин. В зависимост от продължителността на инфузията, препоръчваната доза е: паклитаксел 175 mg/m2 в интравенозна инфузия в продължение на 3 часа, последвана от цисплатин 75 mg/m2 на всеки три седмици, или паклитаксел 135 mg/m2 24-4acoвa инфузия, последвана от цисплатин 75 mg/m2, с пауза от 3 седмици между курсовете.

*Втора линия на лечение*

Препоръчваната доза паклитаксел е 175 mg/m2 в 3-часова интравенозна инфузия, с интервал от 3 седмици между циклите.

**Рак на гърдата**

*Адювантна терапия при карцином на гърдата*

Препоръчваната доза паклитаксел е 175 mg/m2, приложен за период от 3 часа на всеки 3 седмици в 4 курса, последващи АС терапията.

*Първа линия на лечение*

Когато се използва заедно с трастузумаб, препоръчваната доза паклитаксел е 175 mg/m2, приложена като интравенозна инфузия за 3 часа, с интервал от 3 седмици между курсовете. Инфузията паклитаксел може да започне в деня след приложението на първата доза трастузумаб или непосредствено след втората доза трастузумаб, ако първата доза се понася добре.

Когато се прилага в комбинация с доксорубицин (50 mg/m2), паклитаксел трябва да се приложи 24 часа след доксорубицин. Препоръчваната доза паклитаксел е 220 mg/m2, приложена венозно за период от 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете.

*Втора линия на лечение*

Препоръчваната доза паклитаксел е 175 mg/m2 в 3-часова инфузия, с интервал от 3 седмици между курсовете.

**Лечение на напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб**

Препоръчваната доза паклитаксел е 175 mg/m2, приложена чрез интравенозна инфузия за 3 часа, последвана от цисплатин *80* mg/m2, с интервал от 3 седмици между курсовете.

Последващите дози паклитаксел се прилагат в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента.

Приложението на паклитаксел не трябва да се възобновява, докато броят

стане >1 500/mm3 и на тромбоцитите >100 ООО/пнп3. Пациенти с тежка неутропения под 500/mm3 за 7 дни или по-дълго) или тежка периферна невропатия трябва да приемат 20% по- ниски дози в следващите курсове.

**Лечение на свързан със СПИН сарком на Капоши**

Препоръчителната доза паклитаксел е 100 mg/m2, приложена като 3-часова венозна инфузия на всеки две седмици. Последващите дози паклитаксел трябва да се прилагат съобразно индивидуалната поносимост на пациента. Продуктът не трябва да се прилага, ако броят на неутрофилите не е над 1,5x109/1 (≥ 1 х109/1 за пациенти със сарком на Капоши) и броят на тромбоцитите не е над 100х109/1 (≥ 75x109/1 за тези пациенти). Пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите под 0,5x109/1 в продължение на 7 дни или по-дълго) или тежка периферна невропатия трябва да получават 20% от последващите дози (25% за пациенти със сарком на Капоши).

**Специални популации**

*Пациенти с чернодробно увреждане*

Не са провеждани проучвания при пациенти с увредена чернодробна функция. Няма достатъчно данни за да се препоръча дозировка при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане. Пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се лекуват с паклитаксел.

*Пациенти с нарушена бъбречна функция*

Не са провеждани проучвания при пациенти с нарушена бъбречна функция и няма достатъчно данни, които да позволяват препоръки за дозировката.

**Педиатрична популация**

Безопасността и ефикасността при деца (под 18 години) не са установени. Ето защо паклитаксел не се препоръчва за педиатрична употреба.

*Приготвяне на разтвор за интравенозно приложение*

Преди инфузията Синдаксел се разрежда, като се спазват стриктно правилата на антисептиката. За разреждането на Синдаксел се използват някои от следните инфузионни разтвори за интравенозно приложение: 0,9% натриев хлорид, 5% глюкоза, 5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид, 5% глюкоза в разтвор на Рингер. Крайната концентрация трябва да бъде между 0,3-1,2 mg/ml.

## 4.3. Противопоказания

• Свръхчувствителност към паклитаксел или някое от помощните вещества в продукта, изброени в точка 6.1, особено към полиоксиетилирано рициново масло (вж. точка 4.4).

• Пациенти с изходен брой на неутрофилите под 1 500/mm3 (за пациенти със сарком на Капоши (KS) < 1 000/mm3);

• Кърмене (вж. точка 4.6)

• При пациенти със сарком на Капоши паклитаксел също е противопоказан, когато са налични тежки, неконтролирани инфекции.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Паклитаксел трябва да се прилага под наблюдение от специалисти-лекари с опит в лечението с антинеопластични лекарства. Тъй като могат да настъпят тежки реакции на свръхчувствителност, трябва да са на разположение подходящи лекарства и оборудване.

Поради възможността за екстравазация е препоръчително да се наблюдава внимателно мястото на инфузията за възможна инфилтрация по време на прилагане на лекарството.

Като премедикация на пациентите трябва да се прилагат кортикостероиди, антихистамини и Н2-антагонисти (вж. точка 4.2).

Паклитаксел трябва да се прилага преди цисплатин, когато се използват в комбинация (вж. точка 4.5).

След приложение на подходяща премедикация при по-малко от 1% от пациентите, лекувани с паклитаксел са наблюдавани *тежки реакции на свръхчувствителност* (диспнея, хипотония, изискваща лечение, ангиоедем и генерализирана уртикария). Тези реакции вероятно са хистамин-медиирани. При тежки реакции на свръхчувствителност инфузията на паклитаксел трябва да се прекрати незабавно, да се започне симптоматично лечение и пациентът никога не трябва да възобновява лечението с лекарствения продукт.

*Потискането на костния мозък* (главно неутропения) е токсичност, ограничаваща дозата. Трябва да се извършва редовно проследяване на кръвната картина. Пациентите не трябва да се лекуват повторно преди броят на неутрофилите да се възстанови до ≥ 1 500/mm3 (≥ 1 000/mm3 за пациенти със сарком на Капоши) и тромбоцитите да се възстановят до ≥ 100 000/mm3 (≥ 75 000/mm3 за пациенти със сарком на Капоши).

В клинично проучване при пациенти със KS, по-голямата част от пациентите са получавали гранулоцит колония-стимулиращ фактор (G-CSF).

*При пациенти с чернодробно увреждане* рискът от токсичност, особено 3-4 степен миелосупресия може да бъде повишен. 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 по-продължителна инфузия, при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане може да се наблюдава повишена миелосупресия. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за развитие на тежка миелосупресия (вж. точка 4.2). Няма достатъчно данни, въз основа на които да се препоръча промяна на дозата при пациенти с леко до умерено изразени чернодробни увреждания (вж. точка 5.2).

Няма достатъчно данни за пациенти с тежка форма на холестаза изходно. Пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да бъдат лекувани с паклитаксел.

Рядко са докладвани *тежки нарушения на сърдечната проводимост, когато продуктът* е прилаган като монотерапия. Ако по време на лечение с паклитаксел пациентите развият значими проводни нарушения, трябва да се приложи подходяща терапия и при последваща терапия с паклитаксел непрекъснато да се проследява сърдечната дейност. По време на лечение с паклитаксел са наблюдавани хипотония, хипертония и брадикардия, пациентите обикновено са асимптоматични и като цяло не се нуждаят от лечение. Препоръчва се често мониториране на жизнените показатели, особено през първия час на инфузията с паклитаксел. Тежки сърдечно-съдови усложнения са наблюдавани по-често при пациенти с напреднал недребноклетъчен карцином на белия дроб (ННКБД), отколкото при карцином на гърдата или рак на яйчника. В проучване при пациенти със СПИН и сарком на Капоши е наблюдаван само един случай на сърдечна недостатъчност, свързан с употребата на паклитаксел.

Когато паклитаксел се прилага в комбинация с доксорубицин или трастузумаб за първоначално лечение на метастатичен рак на гърдата, вниманието трябва да бъде насочено върху проследяването на сърдечната функция. Когато пациентите са кандидати за лечение с паклитаксел при тези комбинации, те трябва да бъдат подложени на основен кардиологичен преглед, включващ анамнеза, физикален преглед, ЕКГ, ехокардиография, и/или MUGA scan (радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум). Сърдечната функция трябва да се проследява допълнително по време на лечението (например на всеки три месеца). Наблюдението може да помогне да се идентифицират пациенти, които развиват сърдечна дисфункция. Лекуващите лекари трябва внимателно да преценят кумулативната доза (mg/m2) на приложения антрациклин и по-често да мониторират камерната функция. Когато изследванията показват влошаване на сърдечната функция, дори и безсимптомно, лекуваният лекар трябва внимателно да прецени клиничните ползи от продължаване на лечението срещу

възможността за увреждане на сърцето, включително и потенциални необратими увреждания.

Ако се прилага допълнително лечение, сърдечната функция трябва да се наблюдава по-често (например на всеки 1-2 цикъла). За повече подробности вижте кратките характеристики на продуктите Herceptin или доксорубицин.

Въпреки че *периферна невропатия* се проявява често, развитието на тежки симптоми обикновено е рядко. При тежки случаи се препоръчва дозата паклитаксел да се редуцира с 20% (25% за пациенти със сарком на Капоши) при всички последващи курсове. При пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб и при тези с овариален карцином, прилагането на паклитаксел под формата на 3-часова инфузия, в комбинация с цисплатин като първа линия на лечение води до по-висока честота на тежка невротоксичност, отколкото при пациенти на монотерапия с паклитаксел или при терапия с циклофосфамид, последван от цисплатин.

Необходимо е специално внимание за избягване на *интраартериално* попадане на паклитаксел. При изследвания върху опитни животни, проучващи локалната поносимост на продукта, са настъпили тежки тъканни реакции след интраартериално попадане на паклитаксел.

Паклитаксел в комбинация с лъчетерапия на белия дроб може да доведе до развитие на *интерстициален пневмонит,* без значение от техния хронологичен ред.

Рядко е докладван *псевдомембранозен колит,* вкл. при пациенти, които не са лекувани едновременно с антибиотици. Тези реакции трябва да бъдат взети в предвид при диференциалната диагноза на тежка и персистираща диария, появила се скоро след лечение с паклитаксел.

Хормоналните контрацептиви са противопоказани при тумори, положителни за хормонални рецептори.

При пациенти със сарком на Капоши рядко се среща *тежък мукозит.* Ако настъпят тежки реакции, дозата на паклитаксел трябва да се редуцира с 25%.

*Етанол*

Тъй като паклитаксел съдържа абсолютен етанол (920 mg/ml) трябва да се имат предвид евентуални ефекти върху ЦНС, както и други ефекти.

*Макроглицеролов рицинолеат*

Синдаксел съдържа макроглицеролов рицинолеат (полиетоксилираното рициново масло), който при парентерално приложение може да причини тежки алергични реакции.

**Внимание!** Този лекарствен продукт не трябва да се използва от деца и бременни, както и от пациенти, страдащи от чернодробни заболявания, епилепсия, алкохолизъм и мозъчни увреждания или заболявания. Може да се забави реакцията при шофиране и работа с машини. Може да промени или засили действието на други лекарствени продукти.

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

Метаболизмът на паклитаксел се катализира отчасти от цитохром Р450 изоензими CYP2C8 и CYP3A4. Следователно, в отсъствието на проучване за ФК 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 е известно, че индуцират CYP2C8 или CYP3A4 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, ефавиренц, невирапин), не се препоръчва, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана поради понижената експозиция на паклитаксел.

Препоръчваната схема, когато се прилага като първа линия на лечение при овариален карцином е паклитаксел да се прилага преди цисплатин. Когато паклитаксел се приложи преди цисплатин профилът на безопасност на паклитаксел е подобен на този, наблюдаван при употребата му като монотерапия. Прилагането на паклитаксел след цисплатин води до по-тежко потискане на функцията на костния мозък и намаляване на клирънса на паклитаксел с около 20%. При пациенти, лекувани с паклитаксел и цисплатин съществува повишен риск от бъбречна недостатъчност, в сравнение с цисплатин монотерапия при пациенти с рак на половите органи. Тъй като елиминирането на доксорубицин и активните му метаболити може да се редуцира, когато паклитаксел и доксорубицин се прилагат непосредствено един след друг, то първоначално лечение с паклитаксел при метастазирал карцином на гърдата трябва да започне 24 часа след доксорубицин (вж. точка 5.2).

Клирънсът на паклитаксел не се влияе от прием на циметидин като премедикация.

Изследвания върху пациенти със сарком на Капоши, които са приемали едновременно с паклитаксел множество лекарства показват, че системният клирънс на паклитаксел е значително по-нисък в присъствието на нелфинавир и ритонавир, но не и с индинавир. Съществува недостатъчна информация за взаимодействията с други протеазни инхибитори. Следователно, паклитаксел трябва да се прилага с внимание при пациенти, получаващи протеазни инхибитори като съпътстваща терапия.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Няма достатъчно налична информация за приложението на паклитаксел при бременни жени. Доказано е, че паклитаксел има ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци и намалява фертилитета при плъхове. Както всички цитотоксични лекарства, паклитаксел може да причини фетални малформации при бременни жени, поради което паклитаксел не трябва да се прилага по време на бременност, освен при категорична необходимост. Жените в репродуктивна възраст, провеждащи лечение с паклитаксел трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване по време на лечението с продукта и да информират незабавно лекуващия си лекар, ако забременеят. Пациентите от двата пола във фертилна възраст и/или техните партньори, трябва да използват контрацепция най-малко 6 месеца след лечението с продукта.

### Кърмене

Паклитаксел е противопоказан за употреба по време на кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали паклитаксел се екскретира в кърмата при хора. По време на лечението кърменето трябва да се преустанови.

### Фертилитет

Пациентите от мъжки пол трябва да потърсят съвет относно криоконсервация на сперма преди началото на лечението с паклитаксел, поради възможността за безплодие.

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

Паклитаксел не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Лекарственият продукт обаче съдържа алкохол, поради което пациентите трябва да бъдат предупредени (вж. точка 4.4).

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Освен, ако не е отбелязано друго, следващите данни се основават на общата база данни безопасност при 812 пациенти със солидни тумори, лекувани с паклитаксел монотерапия в клинични проучвания. Тъй като популацията пациенти със сарком на Капоши е много специфична, на края на този раздел са представени данни от клинични пpoyчвания върху 107 пациенти.

Честотата и тежестта на нежеланите реакции са подобни при пациентите, приемащи паклитаксел за лечение на овариален рак, рак на гърдата и недребноклетьчен рак на белия дроб. Нито една от наблюдаваните нежеланите реакции не се влияе от възрастта.

*Тежка реакция на свръхчувствителност,* при която е бил възможен смъртен изход (дефинирана като хипотония, изискваща лечение, ангиоедем, респираторен дистрес, изискващ терапия с бронходилататори или генерализирана уртикария) е настъпила при двама (< 1%) от пациентите. При тридесет и четири процента от пациентите (17% от всички курсове) са наблюдавани слабо изразени реакции на свръхчувствителност. Тези слабо изразени реакции, главно горещи вълни и обрив, не са изисквали нито терапевтична намеса нито прекратяване на лечението.

Най-честото клинично-значимо нежелано събитие е *потискането на функцията на костния мозък.* Тежка неутропения (<0,5 х 109/1) настъпва при 28% от пациентите, но не е свързана с фебрилитет. Пациентите, при които се наблюдава тежка неутропения в продължение на 7 или повече дни са само 1%. Тромбоцитопения е докладвана при 11% от пациентите. Три процента от пациентите са имали нисък брой на тромбоцитите под 50 х 109/1 най-малко един път по време на проучването. Анемия се наблюдава при 64% от пациентите, но тежка форма (Нb <80 g/1) е наблюдавана само при 6%. Честотата на възникване и тежестта на анемията са свързани с изходния статус на хемоглобина.

Когато паклитаксел се комбинира с цисплатин изглежда се наблюдава по-често и по-тежко изявена *невротоксичност,* предимно *периферна невропатия* при прилагане на 175 mg/m2 3-часова инфузия (85% невротоксичност; 15% тежка), отколкото при 135 mg/m2 24-часова инфузия (25% периферна невропатия; 3% тежка). При пациенти с недребноклетьчен карцином на белия дроб и при пациенти с карцином на яйчниците и гърдата, лекувани с паклитаксел в продължение на 3 часа, последвано от цисплатин, честотата на тежката невротоксичност е силно повишена. Периферна невропатия може да настъпи след първия курс и да се влоши с повишаване на експозицията на паклитаксел. Освен това е доказано, че периферните невропатии могат да персистират повече от 6 месеца след прекратяване на паклитаксел. Периферната невропатия е била причина за прекъсване на лечението с паклитаксел в много малко случаи. Симптомите, свързани с чувствителността са се подобрили или отзвучали за няколко месеца след прекъсване на лечението. Предходни невропатии, получени от предишни терапии не са контраиндикация за лечението с паклитаксел.

*Артралгия или миалгия* е засегнала около 60% от пациентите и е била тежка при 13% от пациентите.

*Реакции на мястото на инжектиране* при интравенозно приложение могат да доведат до локализиран оток, болка, еритема и втвърдяване; при отделни случаи екстравазацията може да доведе до целулит. Понякога са докладвани също свързани с екстравазацията напукване на кожата и/или излющване. Може да се появи и промяна в цвета на кожата. Рядко се съобщава за повторна поява на кожни реакции, т.е. "рецидив" на мястото на предишна екстравазация след прилагане на паклитаксел на различно място. Засега не е известно специфично лечение на екстравазацията.

В някои случаи, реакция на мястото на инжектиране възниква по време на продължителна инфузия или началото се забавя от една седмица до 10 дни.

Съобщава се за *дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК),* често свързана със сепсис или мултиорганна недостатъчност.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

*Алопеция* се наблюдава при 87% от пациентите и има внезапно начало. Изразен косопад 50%

се очаква при по-голяма част от пациентите, които получат алопеция.

Болшинството от случаите на алопеция се проявяват по-малко от месец след началото на

терапията с паклитаксел.

В таблицата по-долу са изброени нежеланите реакции, наблюдавани при приложението на паклитаксел монотерапия, под формата на тричасова инфузия при пациенти с метастази (812 пациенти, лекувани в клинични проучвания) и нежеланите реакции от постмаркетинговия опит\*.

Последните могат да се дължат на паклитаксел, независимо от схемата на лечение.

Честотата на нежеланите реакции е определена, като е използвана следната конвенция: 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). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

|  |
| --- |
| *Инфекции и инфестации* |
| *Много чести:* | инфекции (предимно инфекции на пикочните пътища, на горните дихателни пътища) с докладвани случаи на фатален изход; |
| *Нечести:* | септичен шок; |
| *Редки:* | сепсис\*, перитонит\*, пневмония\* |

*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:* | слаби реакции на свръхчувствителност (основно зачервяване на лицето и обрив) |
| *Нечести:* | тежки реакции на свръхчувствителност, изискващи лечение (напр. хипотония, ангионевротичен едем, респираторен дистрес, генерализирана уртикария, втрисане, болки в гърба, болки в гърдите, тахикардия, болка в областта на корема, болки в крайниците, диафореза и хипертония) |
| *Редки:* | анафилактични реакции\* |
| *Много редки:* | анафилактичен шок\* |

*Нарушения на метаболизма и храненето*

|  |  |
| --- | --- |
| *Много редки:**С неизвестна честота:* | анорексия\*синдром на туморен разпад\* |
| *Психични нарушения Много редки:* | състояния на обърканост\* |

*Нарушения на нервната система*

|  |  |
| --- | --- |
| *Много чести:* | невротоксичност (главно периферна невропатия, която може да |
|  | персистира повече от 6 месеца след прекратяване на паклитаксел); |
| *Редки:* | моторна невропатия (с последствие незначителна дистална слабост\*); |
| *Много редки’.* | grand mal гърчове\*, вегетативна невропатия (водеща до паралитичен илеус и ортостатична хипотония\*), енцефалопатия\*, конвулсии\*, замайване\*, атаксия\*, главоболие\*. |
| *Нарушения на очите* |  |
| *Много редки:* | нарушения на очния нерв и/или нарушения на зрението.(scintillating scotomata), особено при пациенти, които са |
|  | получавали дози, по-високи от препоръчваните |
| *С неизвестна честота:* | едем на макулата\*, фотопсия\*. замъгляване на стъкловидното тяло\* |

*Нарушения на ухото и лабиринта*

|  |  |
| --- | --- |
| *Много редки:* | ототоксичност\*, загуба на слуха\*, 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:* | предсърдно мъждене\*, суправентрикуларна тахикардия\*; |
| *Съдови нарушения**Много чести:* | хипотония; |
| *Нечести:* | тромбоза, хипертония, тромбофлебит; |
| *Много редки:* | шок\* |
| *С неизвестна честота:* | флебит\* |

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

|  |  |
| --- | --- |
| *Редки:* | дихателна недостатъчност\*, белодробна емболия\*, белодробна фиброза\*, интрестициална пневмония\*, диспнея\*, плеврален излив\*; |
| *Много редки:* | кашлица\* |

*Стомашно-чревни нарушения*

|  |  |
| --- | --- |
| *Много чести:* | гадене, повръщане, диария, възпаления на лигавиците; |
| *Редки:* | чревна обструкция\*, перфорация на червата\*, исхемичен колит\*, панкреатит\*; |
| *Много редки:* | мезентериална тромбоза\*, псевдомембранозен колит\*, неутропеничен колит\*, асцит\*, езофагит\*, констипация\*. |

*Хепатобилиарни нарушения*

*Много редки:*

чернодробна некроза\*, чернодробна енцефалопатия\* (и при двете

е докладван фатален изход);

*Нарушения на кожата и подкожните тъкани*

|  |  |
| --- | --- |
| *Много чести:* | алопеция; |
| *Чести:* | преходни и леки промени на кожата и ноктите; |
| *Редки:* | пруритус\*, обрив\*, еритема\*; |
| *Много редки:* | синдром на Стивънс-Джонсън\*, епидермална некролиза\*, еритема мултиформе\*, ексфолиативен дерматит\*, уртикария, онихолиза (по време на лечението пациентите трябва да |
|  | използват протективни слънчезащитни средства върху ръцете и |
| *С неизвестна честота:* | краката)\*.склеродермия\*, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия \* |

*Нарушения на мускулно-скелетната система и на съединителната тъкан Много чести:* артралгия, миалгия.

*С неизвестна честота:* системен лупус еритематозус\*

|  |
| --- |
| *Обши нарушения и ефекти на мястото на приложение* |
| *Чести:* | реакции на мястото на инжектиране (вкл. локализиран едем,болка, еритема, втвърдяване, при екстравазация може да настъпи целулит, кожна фиброза и кожна некроза); |
| *Редки:* | пирексия\*, дехидратация\*, астения\*, едем\*, общо неразположение \* |

|  |
| --- |
| Изследвания: |
| Чести: | тежка елевация на AST (SGOT), тежка елевация на алкалнатафосфатаза; |
| Нечести: | тежка елевация на нивата на билирубина; |
| Редки: | повишен креатинин в кръвта\*. |

При пациенти с рак на гърдата, на които паклитаксел е прилаган като адювантна терапия след АС се наблюдават с по-висока честота невросензорна токсичност, реакции на свръхчувствителност, артралгия/миалгия, анемия, инфекция, треска, гадене/повръщане и диария, отколкото при пациенти, които са получавали само АС. Въпреки това, честотата на тези събития съответства на посочената по-горе при самостоятелна употреба на паклитаксел.

Комбинирано лечение

Следващата дискусия се отнася до две големи проучвания за първа линия на химиотерапия при овариален карцином (паклитаксел + цисплатин при над 1 050 пациенти); две проучвания фаза III за първа линия на лечение на метастазирал рак на гърдата - едното изследващо комбинацията паклитаксел + доксорубицин при 267 пациенти, а другото, изследващо комбинацията с трастузумаб (паклитаксел + трастузумаб при 188 пациенти) и две проучвания фаза III за лечение на напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб (паклитаксел + цисплатин при повече от 360 пациенти) (вж. точка 5.1).

Когато паклитаксел се прилага като 3-часова инфузия за първа линия химиотерапия на овариален карцином, се съобщава за по-чести и по-тежко изразени случаи на невротоксичност, артралгия/миалгия и реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани с паклитаксел, последван от цисплатин, отколкото при пациенти, лекувани с циклофосфамид, последван от цисплатин. Миелосупресията изглежда е по-рядка и по-слабо изразена при паклитаксел, приложен като 3-часова инфузия, последван от цисплатин в сравнение с циклофосфамид, последван от цисплатин.

При първа линия химиотерапия на метастатичен рак на гърдата, са докладвани неутропения, анемия, периферна невропатия, артралгия/миалгия, астения, треска и диария, които са по-чести и по-тежко протичащи, 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-флуороурацил 500 mg/m2, доксорубицин 50 mg/m2, циклофосфамид 500 mg/m2). Гадене и повръщане се наблюдават по-рядко и в по-лека степен при лечение с режима паклитаксел (220 mg/m2)/доксорубицин (50 mg/m2) в сравнение със стандартния FAC режим. Използването на кортикостероиди може да допринесе за по-ниска честота и по-слабо изразена тежест на гаденето и повръщането при паклитаксел/доксорубицин.

Когато паклитаксел е прилаган като 3-часова инфузия в комбинация с трастузумаб като първа линия на лечение при пациенти с метастатичен рак на гърдата, по-често са докладвани следните събития (без значение дали са във връзка с паклитаксел или трастузумаб) в сравнение с прилагането на паклитаксел като монотерапия: сърдечна недостатъчност (8% спрямо 1%), инфекции (46% спрямо 27%), втрисане (42% спрямо 4%), треска (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%), случайно нараняване (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 тези разлики в честотата седължат на повишения брой и продължителност на лечението с комбинацията.

паклитаксел/трастузумаб в сравнение с паклитаксел, прилаган самостоятелно. Тежките събития са с подобна честота за паклитаксел/трастузумаб и паклитаксел самостоятелно.

Когато доксорубицин се прилага в комбинация с паклитаксел при метастатичен рак на гърдата, *аномалии на сърдечния контрактилшпет* (20% редукция на фракцията на изтласкване на лявата камера) се наблюдава при 15% от пациентите спрямо 10% при стандартния FAC режим. *Застойна сърдечна недостатъчност е* наблюдавана при <1% от пациентите и при двата режима - при паклитаксел/доксорубицин и в стандартното FAC рамо. Прилагането на трастузумаб в комбинация с паклитаксел при пациенти, предходно лекувани с антрациклини е довело до повишена честота и тежест на *сърдечната дисфункция* в сравнение с пациентите, лекувани с паклитаксел самостоятелно (NYHA клас I/II 10% спрямо 0%; NYHA клас III/IV 2% спрямо 1 %) и рядко е била свързана със смъртен изход. (вж. Кратката характеристика на продукта трастузумаб). Във всички случаи, които са редки, пациентите са се повлияли от подходящото лечение

*Радиационен пневмонит* е докладван при пациенти, на които едновременно е прилагана лъчетерапия.

*Сарком на Капоши при СПИН*

В клинично проучване, проведено върху 107 пациенти е установено, че с изключение на хематологичните и чернодробни нежелани ефекти (вж. по-долу), честотата и тежестта на нежеланите реакции като цяло е подобна при пациенти със сарком на Капоши и пациенти, на които е прилаган паклитаксел монотерапия за лечение поради наличие на други солидни тумори.

*Нарушение на кръвта и лимфната система*

Супресията на костния мозък е главната дозолимитираща токсичност. Неутропенията е най- важната хематологична токсичност. През първия курс на лечение тежка неутропения (<500 клетки/mm3) настъпва при 20% от пациентите. За целия период тежка неутропения е наблюдавана при 39% от пациентите. Неутропения, която продължава повече от 7 дни се наблюдава при 41% от пациентите и която продължава 30-35 дни - при 8% от пациентите. Тя отзвучава до 35 дни при всички пациенти, които са проследени. Честотата на IV степен неутропения, продължаваща >7 дни е 22%.

Неутропенична треска, свързана с паклитаксел е докладвана при 14% от пациентите и при 1,3% от циклите на лечение. Наблюдавани са три случая на сепсис (2,8%), свързани с лекарствения продукт, които са били фатални.

Тромбоцитопения е наблюдавана при 50% от пациентите и е била тежка (< 50 000 клетки/mm3) при 9%. Само при 14% тромбоцитите са спаднали < 75 000 клетки/mm3, най-малко веднъж по време на лечението. Случаи на кървене, свързани с паклитаксел са докладвани при < 3% от пациентите, но хеморагиите са били локализирани.

Анемия (Нb <11 g/dl) е наблюдавана при 61% от пациентите и е била тежка (Нb < 8 g/dl) при 10%. Преливане на еритроцитна маса се е наложило при 21% от пациентите.

*Хепатобилиарни нарушения*

Сред пациентите (>50% на протеазни инхибитори) с нормална изходна чернодробна функция, при 28%, 43% и 44% се повишават билирубина, алкалната фосфатаза и AST (SGOT). За всеки от тези параметри повишението е било силно 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Не е известен антидот при предозиране с паклитаксел. При предозиране пациентът трябва да се наблюдава внимателно. Лечението трябва да бъде насочено към основните очаквани токсични ефекти, като потискане на костния мозък, периферна невротоксичност и мукозит.

Педиатрична популация

Предозирането при педиатрични пациенти, може да бъде вследствие и на остра етанолова токсичност.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичен лекарствен продукт, растителни алкалоиди и други природни продукти, таксани, АТС код: L01CD01

Механизъм на действие

Паклитаксел е химиотерапевтичен лекарствен продукт, който стимулира сближаването на микротубулите на тубулните димери и ги стабилизира, като предотвратява деполимеризацията. Това инхибира нормалната динамична реорганизация на микротубулната мрежа, която е есенциална за жизнените функции на клетката по време на интерфазата и митозата.

Паклитаксел индуцира формирането на абнормни “струпвания” или “снопове” от микротубули по време на клетъчния цикъл и на абнормни звездовидни образувания от микротубули по време на митозата.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Фармакокинетичните показатели на паклитаксел са определени след 3- и 24-часова инфузия на дози 135 mg/m2 и 175 mg/m2. Средното време на терминален полуживот в плазмата е 3-52,7 часа; средните стойности на общия клирънс според некомпартиментния модел са между 11,6-24 l/h и m2; тоталният телесен клирънс намалява с увеличаване на плазмената концентрация на паклитаксел.

### Линейност/нелинейност

След интравенозно приложение на паклитаксел, плазмената му концентрация намалява бифазно.

При 3-часова инфузия на паклитаксел, увеличаването на дозата води до нелинейност на фармакокинетичните параметри. При увеличение на дозата с 30%, от 135 mg/m2 до 175 mg/m2, стойностите на максималната плазмена концентрация (Cmax) и площта под кривата на плазмената концентрация (AUC0-∞) се повишават съответно със 75% и 81%.

При системно прилагане на паклитаксел индивидуалните различия са минимални.

### Разпределение

Разпределението на паклитаксел в организма на човека не е напълно изяснено.

Не се съобщава за кумулация на паклитаксел след многократното му приложение. Според експерименти *in vitro* свързването с плазмените протеини е 89-98%. То не се повлиява от циметидин, ранитидин, дексаметазон или дифенхидрамин.

Средният обем на разпределение в равновесно състояние (steady state) е между 198 и 688 l/m2 и показва голямо екстравазално разпределение и/или проникване в тъканите.

### Биотрансформация

Паклитаксел се метаболизира главно от цитохром Р450-изоензимите. Основните метаболити се хидроксилират. Получаването на 6-α-хидроксипаклитаксел, 3’-р-хидроксипаклитаксел и 6-α, 3’- р-дихидроксипаклитаксел се катализира от CYP2C8, ЗА4, или и от двата ензима 2С8 и 3А4.

### Елиминиране

Средните стойности на кумулиране на непроменено лекарство в урината варира между 1,3-12,6% от приложената доза, което показва значителен екстраренален клирънс. В основата на механизма за елиминирането на паклитаксел са чернодробният метаболизъм и излъчването с жлъчката.

В клинични проучвания, при едновременно приложение на паклитаксел и доксорубицин, се наблюдава забавено разпределение и удължено елиминиране на доксорубицин и неговите метаболити. Общата плазмена експозиция на доксорубицин е с 30% по-висока, когато паклитаксел се прилага непосредствено след доксорубицин, отколкото, когато има 24-часов интервал между лекарствените вещества.

За използване на паклитаксел в комбинация с други терапии, моля консултирайте се с кратките характеристики на продуктите цисплатин, доксорубицин или трастузумаб за информация относно употребата на тези лекарствени продукти.

Не е изследвано влиянието на чернодробната и бъбречната недостатъчност върху разпределението на паклитаксел след прилагане на 3-часова инфузия. Фармакокинетичните параметри при пациент на хемодиализа след 3-часова инфузия на 135 mg/m2 паклитаксел са били еднакви с тези при пациенти, които не са на хемодиализа.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на паклитаксел не е проучен. Въпреки това, въз основа на фармакодинамичния механизъм на действие паклитаксел притежава канцерогенен потенциал и генотоксичност. При *in vitro* и *in vivo* тестове върху бозайници паклитаксел има данни за мутагенност.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД,

ул. "Атанас Дуков" № 29

гр. София,

България

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20040017

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

Дата на първо разрешаване за употреба - 23.01.2004 г.

Дата на последно подновяване - 14.01.2009 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА