

Листовка към опаковката

РАСЛИТЕВА

РАСЛИТЕВА Concentrate for Solution for Infusion, 6 mg/ml

**ПАКЛИТЕВА**

ПАКЛИТЕВА концентрат за разтвор за инфузия, 6 mg/ml

### СЪСТАВ

Pacliteva Concentrate for Solution for Infusion 6 mg/ml флакони по 5 ml, 16.7 ml, 30 ml

Всеки ml от концентрата съдържа:

Лекарствено вещество:	Paclitaxel	6 mg
Помощни вещества:	Полиоксиллирано рициново масло	527 mg
	Етавол абсолютен (Абсолютен алкохол)	396 mg (49.7% v/v)
	Лимонена киселина безводна	q.s. за рН корекция

### ДЕЙСТВИЕ

Лекарственото вещество паклитаксел, използвано за производство на паклитаксел концентрат за разтвор за инфузия е натурален продукт, приготвен от изсушените дървесни части на *Taxus species* (Fam. Taxaceae). Тъй като е извънредно хидрофобен, паклитаксел е наличен в маслено/алкохолен разтвор.

Паклитаксел е антимикротубулен антинеопластичен агент. За разлика от някои други обикновени антимикротубулни лекарства, (т.е. винак алкалоиди), паклитаксел способства за формирането на микротубулите.

Паклитаксел засилва полимеризацията на тубулин, протеинната субединица на микротубулите на делителното вретено, дори при липса на фактори, които нормално се изискват за микротубулното формиране и индуцира формирането на стабилни нефункциониращи микротубули. Макар че точният механизъм на действие на лекарството не е напълно разбран, паклитаксел разрушава динамичното равновесие вътре в микротубулната система и блокира клетките в късната G2 фаза и M фаза на клетъчния цикъл, потискайки клетъчната репликация.

### ПОКАЗАНИЯ

#### Комбинирана терапия

##### Метастатичен рак на яйчника

Паклитаксел е показан, в комбинация с цисплатина, като първа линия лечение на напреднал рак на яйчника.

За втора линия лечение, виж Монотерапия тук по-долу.

##### Недребноклетъчен рак на белия дроб

Паклитаксел, в комбинация с цисплатина, е показан като първа линия лечение на недребноклетъчния рак на белия дроб при пациенти, които не са кандидати за потенциална лечебна хирургия и/или лъчелечение.

#### Монотерапия

##### Метастатичен рак на яйчника

Паклитаксел е показан за втора линия лечение на метастатичен рак на яйчника след неуспех на стандартната платина-съдържаща терапия.

##### Метастатичен рак на гърдата

Паклитаксел е използван като монотерапия за лечение на рак на гърдата при пациенти, които имат метастази, неповлияващи се от конвенционалната комбинирана химиотерапия, или имат рецидив в рамките на шест месеца след провеждане на адвантна химиотерапия.

##### Свързан със СПИН сарком на Капоши

Паклитаксел е показан за втора линия лечение на свързан със СПИН сарком на Капоши.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- > Предварително известна свръхчувствителност към терапия с паклитаксел.
- > Предварително известна свръхчувствителност към полиоксиллирано рициново масло, която е доказана от предварително използване на лекарства, в които това вещество е служило като vehiculum.
- > Използване при пациенти с твърди тумори, с изходен брой на неутрофилите <1500 клетки/mm<sup>3</sup>.

### СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

**Забележка:** Паклитаксел трябва да се прилага само под постоянния надзор на лекар, който има опит в използването на противоракови химиотерапевтични лекарствени продукти. Трябва да има в наличност леснодостъпни и адекватни диагностични и лечебни удобства и приспособления, в случай че пациентът развие някаква тежка реакция на свръхчувствителност към лечението с паклитаксел. (виж *Свръхчувствителност по-долу*).

#### Свръхчувствителност

Паклитаксел често причинява реакции на свръхчувствителност, които могат да бъдат тежки. В болшинството от пациентите, реакциите на свръхчувствителност се явяват по време на прилагане на първата доза паклитаксел, в рамките на 10 минути от започване на инфузията.

Точната причина за реакциите на свръхчувствителност не е известна, но реакциите могат да настъпват в резултат на полиоксиллираното рициново масло или на самия паклитаксел.

Анафилаксия и тежки реакции на свръхчувствителност, характеризирани се с диспнея и хипотония изискващи лечение, ангиоедем и генерализирана уртикария, се явяват при 2% от пациентите получаващи паклитаксел в клиничните проучвания.

Ако се появят белези или симптоми на тежки реакции, инфузията трябва да бъде прекъсната незабавно и да се започне агресивно симптоматично лечение, както е необходимо.

Една предпазна мярка за избягване на появата на тежки нежелани лекарствени реакции (НЛР) на свръхчувствителност се състои в предварителното лечение, прилагано на всички пациенти, получаващи паклитаксел. Всички пациенти, които се лекуват с паклитаксел, трябва да бъдат предварително подложени на премедикация.

Премедикацията се състои в прилагането на кортикостероиди, антихистамини и антагонисти на H2-рецепторите (виж Дозировка и начин на употреба). Трябва да се заяви, обаче, че значими реакции на свръхчувствителност, включително фатални НЛР, се явяват при пациенти, независимо от премедикацията.

**Забележка:** Лечение с паклитаксел не трябва да се предприема при който и да е пациент, който е преживял тежка реакция на свръхчувствителност по време на предишен курс лечение с това лекарство.

### **Потискане на костния мозък**

Потискане на костния мозък е главната НЛР на терапията с паклитаксел, като неутропенията е най-важната дозозимитираща проява на токсичност. Появата на тежка неутропения се свързва с прилагане на висока доза паклитаксел и използване на схема с 24 часова инфузия на лекарството. Предизвиканата от паклитаксел неутропения изглежда не е кумулативна или необратима; тя като правило изчезва бързо и рядко става причина за прекъсване на приложението на лекарството. Последващите дози паклитаксел не трябва да бъдат прилагани докато абсолютният брой на неутрофилите у пациента не стане над 1500 клетки/ $\text{mm}^3$  и тромбоцитите се възстановят до ниво над 100,000 клетки/ $\text{mm}^3$ .

Миелосупресията е по-малко честа и по-малко тежка при 3-часовата, отколкото при 24-часовата инфузионна схема.

Поява на треска е наблюдавано при 12% от всички курсове на лечение с паклитаксел. Случаи на инфекции са намерени при 30% от всички пациенти и при 9% от всички лечебни курсове; тези епизоди са били фатални при 1% от всички пациенти и те включвали сепсис, пневмония и перитонит. Инфекции на уринарния тракт и инфекции на горните дихателни пътища са били най-често докладваните инфекциозни усложнения.

### **Нарушения в сърдечната проводимост**

Тежки нарушения на сърдечната проводимост са докладвани рядко (при по-малко от 1% от пациентите) по време на терапията с паклитаксел, изискващи при някои случаи поставянето на пемейкър. Ако се яви такава НЛР по време на инфузия на паклитаксел, трябва да се започне съответно лечение и трябва да се провежда продължително наблюдение на сърцето по време на последващата терапия с паклитаксел.

### **Периферна невропатия**

Периферната невропатия е най-често докладваната неврологична проява на лечението с паклитаксел. Невропатията се характеризира с парестезия със скованост и изтръпналост, която обхваща дисталните части на ръцете и краката (тип "ръкавица-чорап"). Докладвано е също за периорална парестезия и за това, че много пациенти изпитват пареща болка, съчетавана често с хиперестезия, специално в областта на ходилата. Тази невропатия обикновено е сензорна по природа и е била тежка при 5% от пациентите-включая пациентите без предшестваща невропатия; прекъсване на лекарството е било нужно да се направи само при 1% от пациентите.

Предшестващи невропатии, резултат от предишни лечения, не представляват контраиндикации за провеждане на терапия с паклитаксел.

### **Употреба в педиатрията**

Безопасността и ефективността на паклитаксел при педиатрични пациенти не е била установена.

### **Предупреждение за съдържанието на алкохол**

Този продукт съдържа 49.7% v/v абсолютен етанол (абсолютен алкохол). Всеки ml от неразредения концентрат на лекарствения продукт Paclitexa съдържа 396 mg абсолютен етанол. Всеки флакон съдържа абсолютен етанол както следва: флакон от 5 ml – 1980 mg, флакон от 16.7 ml – 6613 mg, флакон от 50 ml – 19 800 mg.

При телесна повърхност на пациента 1.5 m<sup>2</sup>, една единична (тя и дневна) доза 175 mg/m<sup>2</sup> от лекарствения продукт се съдържа в 43.75 ml от неразредения концентрат, които от своя страна съдържат 17.325 g абсолютен етанол. Представява опасност за страдащите от чернодробни заболявания, алкохолизъм, епилепсия, мозъчни увреждания или заболявания, както и за бременни и деца и може да промени или засили действието на други лекарства.

### **Хематология**

Лечение с паклитаксел не трябва да бъде прилагано на пациенти с изходни нива за броя на неутрофилите < 1500 клетки/ $\text{mm}^3$ .

За да се мониторира появата на индуцираната от паклитаксел костномозъчна супресия, главно неутропения, която може да бъде тежка и да завърши като последица с инфекция, препоръчва се да се извършва често преброяване на кръвните клетки в периферната кръв на всички пациенти, получаващи лекарството. Последващ курс на лечение с паклитаксел не трябва да бъде прилаган, докато абсолютният брой на неутрофилите у пациента не се възвърне до над 1500 клетки/ $\text{mm}^3$  (повече от 1000 клетки/ $\text{mm}^3$  за пациенти със Сарком на Капоши) и тромбоцитите да се възстановят на ниво над 100,000 клетки/ $\text{mm}^3$ .

При пациенти, при които настъпва тежка неутропения (с неутрофили по-малко от 500 клетки/ $\text{mm}^3$ , в течение на поне 7 дни) по време на лечение с паклитаксел, се препоръчва да получават доза, намалена с 20% за последващите курсове на лечение с паклитаксел.

При пациенти с напреднало HIV заболяване и свързан със СПИН сарком на Капоши с лоша прогноза, лечение с паклитаксел може да бъде започнато и повтаряно при препоръчаната за това заболяване доза, ако броят на неутрофилите е поне 1000 клетки/ $\text{mm}^3$ .

### **Сърдечно-съдови**

Тъй като паклитаксел може да причинява хипотония, хипертония и брадикардия, препоръчва се често мониториране на жизнените показатели, особено през първия час на лекарствената инфузия.

Не се изисква продължително наблюдение на сърдечната функция, освен при пациенти с предшестващи сериозни нарушения в сърдечната проводимост. (виж също Специални предупреждения).

### **Неврологични**

При пациенти които претърпяват тежка периферна невропатия докато се лекуват с паклитаксел, се препоръчва намаляване на дозата с 20% за следващите курсове на лечение. Паклитаксел концентрат за разтвор за инфузия съдържа относително висока концентрация абсолютен алкохол, 396 mg/ml.

Трябва да се вземат в предвид възможните ефекти на алкохола върху ЦНС и други органи и системи.

### **Чернодробни**

Тъй като има доказателства, които показват, че черният дроб играе важна роля в метаболизма на паклитаксел и тъй като има свидетелства, че токсичността на паклитаксел е повишена при пациенти с повишени чернодробни ензими, трябва да се действа предпазливо, когато паклитаксел се прилага на пациенти с умерени или тежки чернодробни увреждания и трябва да се обмисли коригиране на дозата.

### **Реакции на мястото на инжектирането**

Тъй като специално третиране на реакциите на екстравазация не е познато понастоящем, налага се голяма предпазливост, за да има сигурност, че иглата е правилно позиционирана във вената; препоръчва се непрекъснато и внимателно мониториране на мястото на инфузия за възможни инфилтрации по време на прилагането на паклитаксел.

### **Ефект върху способността за шофиране и работа с машини**

Поради относително високото алкохолно съдържание в лекарствената форма, трябва да се вземат предвид възможните ефекти върху ЦНС при пациенти, ангажирани в активности, които изискват будност на ума или физическа координация. Поради това шофирането и работата с машини се ограничават.

### **НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

Свърхчувствителност (виж също Специални предупреждения)

Реакциите на свръхчувствителност наблюдавани по време на терапията с паклитаксел могат да бъдат тежки или леки. Значими реакции на свръхчувствителност с възможен фатален изход (докладвани при < 1% от пациентите) се състоят от хипотония, изискваща лечение, респираторен дистрес, изискващ бронходилататорна терапия, болки в гръдния кош, ангиоедем или генерализирана уртикария. Честотата и тежестта на реакциите на свръхчувствителност не са били повлияни от големината на дозата или от схемата на прилагане на паклитаксел. Леки реакции на свръхчувствителност, главно почервяване, обрив, диспнея, тахикардия, хипотония или хипертония не са изисквали терапевтични намеси, нито са предотвратявали продължаването на терапията с паклитаксел. Има редки съобщения за студени тръпки и болки в гърба.

**Хематологични (виж също Специални предупреждения)**

**Неутропения:** (виж Специални предупреждения)

**Тромбоцитопения:** Тромбоцитопенията е нечеста и почти никога не е била тежка (<50,000 клетки/ $\text{mm}^3$ ). Докладвани са епизоди на кървене, но повечето от хеморагичните епизоди са били локализирани и честотата на тези събития не е била свързана с дозата или със схемата за прилагане на паклитаксел.

**Анемия:** (хемоглобин по-малко от 11 g/dl) е била наблюдавана при 78% от пациентите, но е била тежка (хемоглобин по-малко от 8 g/dl) при само 16% от пациентите. Броят на случаите и тежестта на анемията са били свързани с изходния статус на хемоглобина. Не е установена съществена връзка между дозата или схемата на прилагане на паклитаксел и честотата на появата на анемия.

**Сърдечно-съдови**

Хипотонията и брадикардията са най-честите кардиоваскуларни НЛР на паклитаксел. Честотата на хипотонията или на брадикардията не изглежда да е повлияна от големината на дозата или от схемата на прилагане на паклитаксел, или от предшестващата терапия с антрациклин. Повече от епизодите на хипотония или брадикардия са били асимптоматични и не са изисквали прекратяване на лекарството, макар че хипотонията съчетана с тежки реакции на свръхчувствителност към лекарството може да изисква интервенция.

Нарушения в електрокардиограмата (ЕКГ) са били чести сред пациенти лекувани с паклитаксел, включително при пациенти с нормални изходни данни. Най-често докладваните ЕКГ промени са били неспецифични реполяризационни нарушения, синусова брадикардия, синусова тахикардия и екстрасистоли. ЕКГ нарушенията са били обикновено асимптомни, не дозолимитиращи и не са изисквали терапевтична намеса. Сред пациентите с нормални изходни ЕКГ резултати, предварително проведената терапия с антрациклини не е повлияла честотата на ЕКГ нарушенията.

Тежки кардиоваскуларни НЛР, които вероятно са свързани с прилагането на паклитаксел, са срещани в около 1% от пациентите, получаващи паклитаксел. Тези реакции включвали аритмия (т.е. асимптомна вентрикуларна тахикардия, бигеминия, предсърдно мъждене, суправентрикуларна тахикардия, нодална тахикардия), синкоп, хипертония, венозна тромбоза и тежки проводни нарушения.

Случаи на миокарден инфаркт са докладвани рядко. Конгестивна сърдечна слабост е докладвана типично при пациенти, които са получавали друга химиотерапия, особено антрациклини.

Едем е бил често докладван при всички пациенти, лекувани с паклитаксел, включително пациенти без изходен едем. Едемът е бил обикновено фокален и свързан със заболяването.

Докладвани са рядко съобщения за появата на предсърдно мъждене и суправентрикуларна тахикардия.

**Неврологични**

Честотата и тежестта на неврологичните прояви е била дозово зависима, но не е била повлияна от продължителността на инфузията. Неврологичните прояви могат да бъдат сензорни, моторни или автономни по природа.

**Сензорна невропатия:** Периферна невропатия е наблюдавана при 60% от всички пациенти (3% тежки), често манифестираща се като парестезия, и при 52% (2% тежки) от пациентите без предшестваща невропатия. Началото може да бъде бързо, явяващо се в рамките на няколко дни. Сърбеж, предшестващ началото на периферната невропатия е докладван при пациенти получаващи високи дози паклитаксел с 3- часовата инфузионна схема. Периферна невропатия е била причина за прекъсване на лечението с паклитаксел при 1% от всички пациенти. Сензорни симптоми обикновено се подобряват или изчезват в рамките на няколко месеца от прекъсване на лечението.

**Моторна невропатия:** Рядко гърчове (тонично-клонични), синкоп, атаксия и невроенцефалопатия се явяват по време на или незабавно след прилагането на паклитаксел.

**Автономна невропатия:** Рядко е докладвано за автономна невропатия, водеща до паралитичен илеус.

Докладвани са също увреждания на оптичния нерв и/или визуални нарушения (сцинтилиращи скотоми), специално при пациенти, които получават по-голяма от препоръчаната доза паклитаксел.

Тези ефекти обикновено са обратими. Редките съобщения за абнормални визуални евокирани потенциали при пациенти, обаче, предполагат наличие на персистиращо очно нарушение.

**Гастро-интестинални**

Гадене, повръщане, диария, мукозити, са докладвани често при терапия с паклитаксел. Индуцираният от паклитаксел мукозит се характеризира с дифузна улцерация на устните, устната кухина и фаринкса; могат да се появят дисфагия и болка, отразяващи въвличането на хранопровода.

Появата на мукозит зависи от прилаганата лечебна схема и се появява по-често при 24-часовата, отколкото при 3-часовата инфузионна схема. Докладвано е също за появата на анорексия и за промяна във вкуса. Чревна обструкция, чревна перфорация, панкреатит, исхемичен колит и дехидратация се явяват рядко при пациенти, получаващи паклитаксел.

Редки случаи на неутропеничен ентероколит (тифлит), въпреки едновременното прилагане на G-CSF, са били наблюдавани при пациенти, лекувани с паклитаксел самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтични лекарства.

**Чернодробни**

При пациенти, получаващи паклитаксел, се срещат абнормни резултати при лабораторно изследване на чернодробната функция, но изглежда това не зависи от големината на дозата или от схемата на прилагане. Има доказателства, че токсичността на паклитаксел е повишена у пациенти с повишени нива на чернодробните ензими в серума, но няма налични данни при пациенти с тежка изходна холестаза.

У пациенти, получаващи паклитаксел, се среща рядко чернодробна некроза и чернодробна енцефалопатия, водеща до смърт.

**Дерматологични**

Алопеция е наблюдавана у почти всички пациенти. Индуцираната от паклитаксел алопеция е обратима обикновено в рамките на 6-8 седмици след лечението и пациенти, получаващи многократни курсове терапия, често получават наново израстване на косата след 5-7 цикъла.

Наблюдавани са преходни и леки промени по кожата (почервяване, обрив). Промени по ноктите (пигментация, промени в цвета на ноктите) са докладвани при около 2% от пациентите.

Докладвани са редки случаи на кожни нарушения, свързани с повторно облъчване, както и случаи на макулопапуларен обрив и сърбеж при пациенти, подложени на терапия с паклитаксел.

Отбелязани са кожни реакции, свързани със свръхчувствителност към паклитаксел, включително акрална еритема, генерализирана пустулна дерматоза и булзни фиксирани лекарствени ерупции.

#### **Бъбречни**

Бъбречна токсичност от III или IV степен е докладвана сред пациентите със сарком на Капоши, лекувани с паклитаксел. Лечението е трябвало да бъде прекъснато при един пациент със суспектна HIV нефропатия с тежест IV степен, докато другите докладвани пациенти са имали бъбречна недостатъчност с реверзибелни покачвания на серумния креатинин.

#### **Респираторни**

Интерстициална пневмония, белодробна фиброза и белодробен емболизъм са докладвани рядко. Радиационен пневмонит след лечение с паклитаксел и едновременна лъчетерапия е докладван също така рядко.

#### **Мускулно-скелетни**

Артралгия/миалгия, обикновено състоящи се от болка в големите стави на ръцете и краката, се явяват често (60%) у пациенти получаващи паклитаксел и са били тежки при 8% от пациентите. Мускулно-скелетните прояви биват обикновено леки и преходни, явяват се 2-3 дни след прилагането на паклитаксел и преминават в рамките на няколко дни. Честотата и тежестта на мускулно-скелетните симптоми изглежда не са зависими от дозата или схемата на прилагане и те остават непроменени през лечебния период.

#### **Реакции на мястото на инжекцията**

Реакциите на мястото на инжекцията, включително реакции вторични на екстравазацията, са обикновено леки и се състоят от зачервяване, болезненост, промяна в цвета на кожата или оток на инжекционното място.

Докладвани са, обаче, по-тежки усложнения, т.е. флебит, целулит, индурация, ексфолиация на кожата, некроза и фиброза.

В някои случаи началото на реакцията в мястото на инфузията настъпва или по време на дълготрайна инфузия, или след 7-10 дни.

Повтаряне на кожните реакции на мястото на предишни екстравазации, след прилагане на паклитаксел на едно различно място, т.е., "рецидив", е докладвано рядко.

Специфично лечение за реакциите на екстравазация е непознато понастоящем. Следователно, препоръчително е да се извършва внимателно мониториране на инфузионното място за възможна инфилтрация по време на прилагане на паклитаксел.

#### **Бременност и кърмене**

##### **Употреба при бременност**

Паклитаксел може да причини увреждане на плода когато се прилага на бременна жена.

Няма подходящи и добре контролирани проучвания върху бременни жени. Тъй като паклитаксел е с доказана ембриотоксичност и фетотоксичност при опити с животни, ако лекарството се приложи по време на бременност или такава настъпи по време на лечението, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за плода.

Жени в детеродна възраст не трябва да започват лечение с паклитаксел преди да се изключи наличието на бременност и трябва да бъдат напълно информирани за сериозния риск за плода, ако забременеят по време на лечението.

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да не забременеят по време на провеждане на терапия с паклитаксел.

##### **Употреба при кърмене**

Не се знае дали паклитаксел се секретира в майчиното мляко. Поради това, че много лекарства се екскретират в майчиното мляко и поради възможността от причиняване на тежки нежелани лекарствени реакции у кърмените бебета, препоръчва се кърменето да бъде преустановено по време на терапия с паклитаксел.

#### **ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

##### **Паклитаксел/Цисплатина:**

Показано е, че прилагането на цисплатин, последвано от паклитаксел, в рамките на комбинирана терапия, намалява клирънса на паклитаксел с приблизително 33%, причинявайки по-дълбока миелосупресия. Следователно, когато цисплатина и паклитаксел се прилагат последователно, паклитаксел трябва да бъде приложен преди цисплатина, а не след това.

##### **Паклитаксел/Доксорубин:**

Използването на паклитаксел в комбинирана терапия с доксорубин може да има за последица повишена плазмена концентрация на доксорубин и неговия активен метаболит доксорубинол, което води до повишен брой на случаите със сърдечна токсичност.

##### **Паклитаксел/Лекарства въздействащи върху чернодробните микрозомални ензими:**

Метаболизмът на паклитаксел се медуира от цитохром P-450 чернодробни микрозомални ензими, именно изоензимите CYP2C8 и CYP3A4.

Взаимодействие с лекарства, които индуцират CYP2C8 и CYP3A4: Едновременното прилагане на паклитаксел с тези лекарства може да намали плазмената концентрация на паклитаксела.

Взаимодействие с лекарства, които инхибират CYP2C8 и CYP3A4: Едновременното прилагане на паклитаксел с тези лекарства може да повиши плазмената концентрация на паклитаксела.

Взаимодействие с други лекарства, които се метаболизират от CYP2C8 и CYP3A4: Едновременното прилагане на паклитаксел с тези лекарства може да има за последица намаление на метаболизма на лекарството/лекарствата поради конкуренция за ензима/ензимите. Поради това се препоръчва коригиране на дозата и мониториране на токсичността на паклитаксел и/или на другите лекарства.

##### **Паклитаксел/Лекарства потискащи централната нервна система:**

Поради високото съдържание на алкохол в състава на паклитаксел концентрат за инжекции (396 mg/ml), трябва да се подхожда предпазливо, когато паклитаксел се прилага едновременно с лекарства потискащи централната нервна система, такива като антихистамините или наркотичните вещества, тъй като тези лекарства могат да потенцират потискането на ЦНС.

##### **Паклитаксел/Лекарства потискащи костния мозък**

Тъй като потискането на костния мозък е най-важната НЛР на терапията с паклитаксел, трябва да се подхожда с внимание, когато лекарства потискащи костния мозък се използват едновременно с паклитаксел; броят на кръвните клетки трябва да бъде основата за коригиране на дозата или съответно за временно прекъсване на терапията с паклитаксел.

##### **Паклитаксел/Ваксини, убит вирус**

Тъй като нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати от лечението с паклитаксел, антигенният отговор на пациента към ваксината може да бъде намален. Интервалът между прекратяването на медикацията, която причинява имunosупресията и възстановяването на способността на пациента да отговаря на ваксината, зависи от силата и типа на причиняващата имunosупресия медикация, която се използва, от вида на заболяването и от други фактори; изчисленията за предполагаемото време за възстановяване на имунния отговор варират от 3 месеца до 1 година.

**Паклитаксел/Ваксини жив вирус**

Тъй като нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати от терапията с паклитаксел, при едновременната употреба на ваксина с жив вирус може да се потенцира репликацията на ваксинния вирус, да се увеличат нежеланите реакции, предизвикани от ваксината и/или може да се намали антигения отговор на пациента спрямо ваксината; имунизацията на тези пациенти трябва да бъде предприемана само с изключителна предпазливост, след грижлив преглед на хематологичния статус на пациента и само със знанието и съгласието на лекаря, провеждащ лечението с паклитаксел. Интервалът между прекратяването на медикацията, която причинява имunosупресията и възстановяването на способността на пациента да отговаря на ваксината, зависи от силата и типа на причиняващата имunosупресия медикация, която се използва, от вида на заболяването и от други фактори; изчисленията за предполагаемото време за възстановяване на имунния отговор варират от 3 месеца до 1 година.

Пациенти с левкемия в ремисия не трябва да присмат ваксини с жив вирус поне 3 месеца след своята последна химиотерапия. В допълнение, при лица, които са в близък контакт с пациента, специално при членове на семейството, имунизацията с орална полио-вирусна ваксина трябва да бъде отложена.

**Взаимодействия с други видове лечение****Паклитаксел/Ълчетерапия**

Може да се яви допълнително потискане на костния мозък когато паклитаксел и йонизираща радиация се използват едновременно или последователно. Трябва да се обмисли намаляване на дозата.

**ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА**

Парентералните лекарствени продукти трябва да бъдат разглеждани визуално за неразтворени частици и промени в цвета преди употреба, там където разтворът и контейнерът позволяват това.

Както при всички други парентерални антинеопластични лекарства, трябва да бъдат взети всички възможни мерки, за да се осигури точна дозировка и правилно прилагане и употреба. Указанията, които трябва да се спазват при антинеопластична терапия, включително с паклитаксел, са следните:

**Приложение****Общи указания**

- Химиотерапията трябва да се прилага само под надзора на лекар, който има опит в използването на противоракови химиотерапевтични лекарствени продукти.
- Трябва да има в наличност леснодостъпни и адекватни диагностични и лечебни удобства и приспособления, за да се осигури съответно овладяване и лечение на възможни усложнения и нежелани лекарствени реакции.
- Целият персонал, ангажиран с боравенето с химиотерапевтични лекарствени продукти, трябва да бъде напълно запознат с възможните опасности. Прилагането на тези лекарства не трябва никога да се счита като обикновена, рутинна работа.
- Табла с нормалните дози на химиотерапевтичните лекарства трябва да бъдат поставени във всички сестрински стаи, както и там, където се приготвят или прилагат лекарствата.
- Дозировката трябва да бъде грижливо изчислена като  $\text{mg}/\text{m}^2$ , според това как се прилага лекарството, и записана на таблото. Таблото трябва да включва общата доза, изразена като концентрация в общия обем, който трябва да бъде приложен.

**Специфични**

- Паклитаксел концентрат за разтвор за инфузия е предназначен само за интравенозно използване.
- Паклитаксел концентрат за разтвор за инфузия трябва да бъде прилаган само през включен в системата за интравенозно въвеждане филтър с микропореста мембрана, с големина на порите не повече от 0.22 микрона.
- **Премедикация:** Всички пациенти, подложени на лечение с паклитаксел, трябва да бъдат подложени на предварително лечение (виж Предупреждения). Премедикацията се състои от дексаметазон, приложен през устата, или от дексаметазон натриум фосфат 20 mg, приложен интравенозно приблизително 12 и 6 часа преди прилагането на паклитаксел, плюс някакъв антихистамин, например promethazine HCl 25-50 mg интравенозно или интрамускулно, diphenhydramine 50 mg или chlorpheniramine 10 mg, приложен интравенозно 30-60 минути преди прилагането на паклитаксел, плюс cimetidine (300 mg) или ranitidine (50 mg), приложени интравенозно 30-60 минути преди употребата на паклитаксел.
- Има съобщения за появата на преципитация, вероятно свързана със свърхнасищане на разреждения разтвор, обикновено към края на един 24 часов инфузионен период на паклитаксел. За да се избегне рискът от преципитация, паклитаксел трябва да бъде приложен колкото е възможно по-скоро след разреждането и трябва да се избегнат прекалени разбърквания и разбивания, вибрации или разклащания. Комплектите за провеждане на инфузия трябва да бъдат цялостно промити преди използване. Видът на разтвора трябва да бъде наблюдаван редовно и инфузията трябва да бъде спряна, ако се появи преципитация.

**Дозировка****Забележки**

- При пациенти с метастатичен рак на яйчника, недребноклетъчен рак на белия дроб и метастатичен рак на гърдата, последващи курсове на паклитаксел не трябва да бъдат прилагани, докато абсолютният брой на неутрофилите у пациента е под  $1500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ , и докато тромбоцитите не се възстановят на ниво  $100,000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ .
- При пациенти със свързан със СПИН сарком на Капоши, паклитаксел не трябва да се прилага, ако изходният или последващият брой на неутрофилите е по-малко от  $1000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ .
- Пациенти, при които настъпва тежка неутропения (с неутрофили по-малко от  $500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ , в течение на поне 7 дни), или тежка периферна невропатия по време на лечението с паклитаксел, трябва да получават доза, намалена с 20% за последващите курсове на лечение с паклитаксел.

**Метастатичен рак на яйчника**

Паклитаксел се използва в няколко дозировки и схеми при пациенти с рак на яйчника; оптималната схема, обаче, все още не е ясна.

Препоръчват се следните лечебни схеми:

**Първа линия лечение**

Препоръчаната дозова схема е паклитаксел приложен за 24 часа в доза  $135 \text{ mg}/\text{m}^2$ , последван от цисплатина в доза  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ , с 3-седмичен интервал между курсовете.

**Втора линия лечение**

Препоръчаната дозова схема е паклитаксел  $135 \text{ mg}/\text{m}^2$ , или  $175 \text{ mg}/\text{m}^2$ , приложен за 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете.

**Недребноклетъчен рак на белия дроб**

Препоръчаната дозова схема е паклитаксел приложен за 24 часа в доза  $135 \text{ mg}/\text{m}^2$ , последван от цисплатина в доза  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ , с 3-седмичен интервал между курсовете.

**Метастатичен рак на гърдата**

Препоръчаната дозова схема е паклитаксел 175 mg/m<sup>2</sup>, приложен за 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете.

**Свързан със СПИН сарком на Капоши**

Препоръчаната дозова схема е паклитаксел приложен за 3 часа, всеки 3 седмици, в доза 135 mg/m<sup>2</sup>, или за 3 часа, всеки 2 седмици, в доза 100 mg/m<sup>2</sup> (дозов интензитет 45-50 mg/m<sup>2</sup>/седмица).

В клиничните опити, които оценяват тези схеми, първата схема, а именно 135 mg/m<sup>2</sup>, всеки 3 седмици, е била по-токсична, отколкото втората схема. В добавка, всички пациенти със слабо повлияване са били лекувани с втората схема, т.е., 100 mg/m<sup>2</sup> всеки 2 седмици.

Базирайки се на имunosупресията, която се наблюдава при пациенти с напреднало HIV заболяване, са препоръчани следните модификации в лечението на тези пациенти:

- 1) Намаляване на дозата на дексаметазона в премедикационното третиране от 20 mg на 10 mg.
- 2) Започване на лечението с, или повторно лечение с паклитаксел, само ако броят на неутрофили е поне 1000 клетки/mm<sup>3</sup>;
- 3) Намаляване на дозата на последващите курсове с паклитаксел с 20% при пациенти, при които настъпва тежка неутропения (с неутрофили по-малко от 500 клетки/mm<sup>3</sup>, в течение на една седмица или по-дълго);

Започване на едновременно лечение с хематопоетичен растежен фактор (G-CSF), когато е клинически индицирано.

**ПРЕДОЗИРАНЕ**

Няма познат антидот в случай на предозирание на паклитаксел. Основните усложнения вследствие на предозиранието могат да включват: потискане на костния мозък, периферна невротоксичност и мукозит.

**БОРАВЕНЕ С ПРЕНАРАТА И ИЗХВЪРЛЯНЕ НА ОТПАДЪЦИТЕ**

Както при всички цитотоксични продукти, трябва да бъдат взети специални предпазни мерки за безопасно боравене с лекарството и изхвърляне на отпадъците.

Трябва да се вземат стриктни мерки за предпазване от инхалиране на частици и излагане на кожата на действието на паклитаксел.

Трябва да се вземат следните специални предпазни мерки за безопасно боравене и изхвърляне на отпадъците:

1. Само обучен персонал трябва да приготвя лекарството. Бременни жени не трябва да се допускат до работа с него.
2. Приготовянето трябва да се извършва в специално предназначена за целта зона, в идеалния случай - във вертикален ламинарен флоу бокс (биологически обезопасен кабинет - клас II), с работна повърхност, покрита с адсорбираща хартия за еднократна употреба, с подплатен с пластмасова материя гръб, която да се подменя след работа.
3. Трябва да се носи адекватно предпазно облекло, т.е. ръкавици от PVC, предпазни очила, престилки и маски за еднократна употреба, които да се подменят след работа. В случай на инцидентно попадане на лекарството върху кожата, да се измие обилно със сапун и топла вода; в случай на контакт с лигавиците или очите, незабавно да се приложи стандартната техника на промиване с обилно количество вода и/или физиологичен разтвор.
4. Да се използват приспособления Luer-Lock за всички спринцовки и набори от инструменти и системи за инфузия. Възможното образуване на аерозоли може да бъде намалено чрез използване на големи игли-сонди и игли с клапани.
5. Всички неизползвани материали - игли, спринцовки, флакони и други вещи, които са били в контакт с цитотоксичните лекарства, трябва да бъдат отделени, поставени в двойноподплатени полнетиленови торби и изгорени при температура 1000 °C или повече. Екскретите трябва да бъдат третирани по същия начин. Течните остатъци трябва да бъдат отмити с изобилно количество вода.

**ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ****Физиохимични несъвместимости**

Полиоксиглираното рициново масло, хемикулум в паклитаксел концентрат за инжекции, може да причини разтваряне и извличане на диетилхексилфталат (ДЕНР=ДЕХФ) от PVC контейнери и, след разреждане на паклитаксел концентрат за инжекции в PVC контейнери, може да настъпи значително разтваряне и извличане на ДЕХФ, в зависимост от концентрацията на разтвора и времето на престоя му в такива контейнери. С оглед да се направи минимално излагането на пациента на действието на пластификатора ДЕХФ, който може да бъде разтворен и извлечен от направени от PVC инфузионни сакове или системи, подготовянето, съхранението и прилагането на разредените разтвори на паклитаксел трябва да се извършва чрез използване на оборудване и съоръжения, несъдържащи PVC (съхранение в стъклени или полипропиленови бутилки, или в полипропиленови или полиолефинови пластмасови торбички и прилагане през инфузионни комплекти от линиран полиетилен).

**Срок на годност**

- а). Паклитаксел концентрат за разтвор за инфузия 6 mg/ml има срок на годност две години от датата на производство, когато се съхранява в оригинална опаковка при температура под 25°C, предпазен от светлина.
- б). Когато са разредени както е препоръчано, инфузионните разтвори са физически и химически стабилни до 72 часа при температура под 25°C.

Лекарството да не се използва след изтичане на срока на годност, означен върху опаковката.

**Специални условия на съхранение**

а). Неотворените оригинални опаковки да се съхраняват при температура под 25°C, предпазени от светлина. Флаконите да се съхраняват в оригиналната си външна картонена опаковка при температура под 25°C. Да не се охлажда (под 15°C) или замразява. Да не се съхранява в хладилник. Да се пази от светлина.

б). Разредените според препоръките инфузионни разтвори са физически и химически стабилни до 72 часа на температура под 25°C (всъщност температурата трябва да бъде "стайна" - 15-25°C). Не трябва да се охлажда (под 15°C), не трябва да се замразяват, нито да се поставят в хладилник. Могат да останат при условията на стайна осветеност, но да се палят от прекалена светлина.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**Данни за опаковката**

Флакони от 5 ml, съдържащи 30 mg паклитаксел, в картонени кутии по 1, по 5 или по 10 флакона.

Флакони от 16.7 ml, съдържащи 100 mg паклитаксел, в картонени кутии по 1, по 5 или по 10 флакона.

Флакони от 50 ml, съдържащи 300 mg паклитаксел, в картонени кутии по 1, по 5 или по 10 флакона.

**Препоръки при употреба**

- *Приготовянето, съхранението и прилагането на разредените разтвори на паклитаксел трябва да се извършва чрез използване на оборудване и съоръжения, несъдържащи PVC (съхранение в стъклени или полипропиленови бутилки, или в полипропиленови или полиолефинови инфузионни сакове и прилагане през инфузионни системи от линиран полиетилен).*
- *Преди инфузията, паклитаксел концентрат за разтвор за инфузия трябва да бъде разреден с помощта на асептична техника и оборудване, за да се получи крайна концентрация от 0.3 до 1.2 mg/ml, използвайки един от следните инфузионни разтвори:*
  - 0.9% натриев хлорид инжекции
  - 5% глюкоза инжекции

- 5% глюкоза и 0.9% натриев хлорид инжекции
  - 5% глюкоза и Рингеров разтвор инжекции
- Разредените разтвори не трябва да бъдат охлаждавани под 15°C, нито да бъдат съхранявани в хладилник.
- Когато са разредени както е препоръчано, инфузионните разтвори са физически и химически стабилни до 72 часа на температура под 25°C (всъщност трябва да бъде стайна температура 15-25°C). Могат да останат при условията на стайна осветеност, но да се пазят от прекалена светлина.
  - След като се приготви, разтворът може да покаже известна мътнина, която се дължи на вежикулама на лекарствената форма и не е отстранима посредством филтрация.
  - *Лекарството да не се използва след изтичане на срока на годност, означен върху опаковката.*
  - Разреденият според указанията и вече готов за използване паклитаксел трябва да бъде прилаган само през включен в системата за интравенозно въвеждане филтър с микропореста мембрана с големина на порите не по-голяма от 0.22 микрона.
  - Всички пациенти, подложени на лечение с паклитаксел, трябва да бъдат подложени на предварително лечение (виж Предупреждения). Премедикацията се състои от дексаметазон, приложен през устата или от дексаметазон натриум фосфат 20 mg, приложен интравенозно приблизително 12 и 6 часа преди прилагането на паклитаксел, плюс някакъв антихистамин, например promethazine HCl 25-50 mg интравенозно или интрамускулно, плюс diphenhydramine 50 mg или chlorpheniramine 10 mg, приложен интравенозно 30-60 минути преди прилагането на паклитаксел, плюс cimetidine (300 mg) или ranitidine (50 mg), приложени интравенозно 30-60 минути преди употребата на паклитаксел.

**Притежател на разрешението за употреба:**  
 TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.  
 5 Basel Street  
 P.O. Box 3190  
 Petach Tikva 49131  
 Israel

Регистрационен номер:

**Производител:**  
 Laboratorio Tuteur S.A.C.I.F.A.  
 Teva Group  
 Avda. Juan de Garay 848/850, 1153 Buenos Aires  
 Argentina

Дата на последна редакция на листовката:  
 20.10.2003 г.