

Paclitaxel "Ebewe" 6 mg/ml

Кратка характеристика на продукта

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Допълнение към
разрешение за употреба № 11-11269/28.07.03

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

677/28.06.03

Мели

Paclitaxel "Ebewe" conc.inf. 6 mg/ml – 5 ml; - 16,7 ml; - 25 ml; - 50 ml

Паклитаксел "Ебеве" концентрат за инфузионен разтвор 6 mg/ml – 5 ml; - 16,7 ml; - 25 ml; - 50 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 6 mg/ml Paclitaxel (съответно 30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml или 300 mg/50 ml).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър, прозрачен до слабо жълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтични показания

Карцином на яйчника

Първа линия терапия на карцином на яйчника, в комбинация с Cisplatin, при пациенти с напреднал стадий на карцином на яйчника или остатъчно заболяване (>1 cm) след първоначална лапаротомия.

Втора линия терапия на метастатичен карцином на яйчника, след неуспешна стандартна терапия с продукти, съдържащи платина.

Карцином на гърдата

Лечение на метастатичен рак на гърдата при пациенти, които са претърпели неуспешна или, при които не може да се приложи стандартна терапия с антрациклини.

Недребноклетъчен белодробен карцином

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Първа линия терапия на карцином на яйчника



Paclitaxel "Ebewe" 6 mg/ml

Препоръчва се комбиниран режим, състоящ се от прилагане на Paclitaxel в доза 135 mg/m^2 в продължение на 24 часа, последван от Cisplatin 75 mg/m^2 , с 3-седмичен интервал между курсовете (виж раздел "Лекарствени и други взаимодействия"). Проучват се и други схеми на дозиране.

Втора линия терапия на карцином на яйчника и гърдата

Препоръчва се прилагане на Paclitaxel в доза 175 mg/m^2 в продължение на 3 часа с 3-седмичен интервал между курсовете на лечение.

Лечение на напреднал недребноклетъчен белодробен карцином

Препоръчва се прилагане на Paclitaxel в доза 175 mg/m^2 в продължение на 3 часа, последвано от прилагане на Cisplatin в доза 80 mg/m^2 , с 3-седмичен интервал между курсовете на лечение.

Специални условия:

При пациенти с чернодробна недостатъчност: не са проведени клинични проучвания при пациенти с чернодробна недостатъчност. Наличните данни не са достатъчни за препоръки относно дозирането при тези пациенти (виж раздел "Фармакокинетични свойства"). Пациенти с тежки нарушения на чернодробната функция не трябва да бъдат лекувани с Paclitaxel.

При пациенти с бъбречна недостатъчност: не са проведени клинични проучвания при пациенти с бъбречна недостатъчност. Наличните данни не са достатъчни за препоръки относно дозирането при тези пациенти (виж раздел "Фармакокинетични свойства").

При деца: не са проведени клинични проучвания по отношение безопасността и ефективността при деца (под 18 години). При деца не се препоръчва използването на Paclitaxel.

При пациенти в напреднала възраст: не са проведени клинични проучвания по отношение безопасността и ефикасността при пациенти в напреднала възраст (над 65 години). При пациенти в напреднала възраст не се препоръчва използване на Paclitaxel.

Последващите дози Paclitaxel трябва да се прилагат в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента.

Paclitaxel не трябва да се прилага отново, докато броят на неутрофилите не е $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ и броят на тромбоцитите не е $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$. При пациенти с тежка неутропения (брой неутрофили $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ в продължение на 7 дни) или тежка периферна невропатия, дозата Paclitaxel трябва се намали с 20% при следващите курсове (виж раздел "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").



Paclitaxel "Ebewe" 6 mg/ml

Преди началото на терапията с Paclitaxel, всички пациенти трябва да бъдат подложени на премедикация с кортикостероиди, антихистамини и H₂-антагонисти.

Например:

Препарат	Доза	Приложение преди прилагане на Paclitaxel
Dexamethasone	20 mg орално	Приблизително 12-6 часа
Diphenhydramine или Chlorpheniramine	50 mg интравенозно 10 mg интравенозно	30 - 60 минути
Cimetidine или Ranitidine	300 mg интравенозно 50 mg интравенозно	30 - 60 минути

Paclitaxel трябва да се прилага през включен в системата филтър с микропореста мембрана с големина на порите $\leq 0.22 \mu\text{m}$ (виж раздел "Инструкции при употреба").

Не е установена дозата Paclitaxel при деца.

4.3. Противопоказания

Paclitaxel е противопоказан при пациенти, имащи в анамнезата си данни за тежки реакции на свръхчувствителност към Paclitaxel или към някоя от съставките на лекарствения продукт, особено полиетоксилирано рициново масло.

Paclitaxel не трябва да се прилага при пациенти с базови стойности на неутрофили $< 1500/\text{mm}^3$.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Paclitaxel трябва да се прилага под контрол на лекар-специалист, с опит в използването на противоракови химиотерапевтични лекарствени продукти. Прилагането на Paclitaxel трябва да се извършва в болнични заведения.

Няма достатъчно посочени данни за интраартериално приложение на Paclitaxel. Paclitaxel не трябва да се прилага интраартериално.

Paclitaxel често причинява реакции на свръхчувствителност. Поради това трябва да са налице подходящо оборудване и готовност за оказване на адекватна терапия. От особена важност е проследяването на кардиоваскуларната и дихателната функция през 1-я час на инфузията.

Преди начало на терапия с Paclitaxel, пациентите трябва да бъдат подложени на премедикация с кортикостероиди, антихистамини и H₂-антагонисти. При комбинирана терапия, Paclitaxel се прилага преди Cisplatin.



Paclitaxel "Ebewe" 6 mg/ml

Тежки реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с диспнея, хипотония изискваща лечение, ангиоедем и обща уртикария се наблюдават при по-малко от 1% от пациентите, подложени на адекватна премедикация преди прилагането на Paclitaxel. Тези реакции вероятно са хистамин-медиирани. В случаи на тежки реакции на свръхчувствителност, инфузията трябва да се прекрати незабавно и да се започне симптоматично лечение. Пациентът не трябва да се подлага отново на лечение с Paclitaxel.

Незначителни реакции на свръхчувствителност като кожни реакции, зачервяване, незначителна диспнея и слаба хипотония или тахикардия, не изискват прекъсване на лечението.

Костномозъчната супресия (главно неутропения) е дозолимитираща токсичност. Необходимо е редовно проследяване на кръвната картина. Лечението не трябва да се подновява, докато броят на неутрофилите не стане $\geq 1.5 \times 10^9/L$, а този на тромбоцитите $\geq 100 \times 10^9/L$.

При пациенти, третирани с Paclitaxel, се наблюдава повишен риск от развитие на инфекции и/или кървене, в резултат на настъпила неутропения и тромбоцитопения. Стоматологично лечение, по време на терапия с Paclitaxel, трябва да се провежда само при абсолютна необходимост. Пациентите да бъдат предупредени за значението на добрата дентална хигиена.

При пациенти, лекувани с Paclitaxel, рядко са наблюдавани тежки нарушения на сърдечната проводимост. При поява на тежки нарушения на сърдечната проводимост по време на терапия с Paclitaxel, при последващата терапия с Paclitaxel трябва да се предприеме адекватно лечение и продължително мониториране на сърдечната дейност.

Тежки кардиоваскуларни нарушения са наблюдавани по-често при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, отколкото при пациенти с карцином на яйчника и гърдата.

Хипотония, хипертония и брадикардия са наблюдавани по време на прилагане на Paclitaxel, като пациентите обикновено са асимптоматични и не се изисква лечение. Препоръчва се проследяване на жизненоважните функции чрез 1-я час от инфузията с Paclitaxel.

Често се наблюдава периферна невропатия, но развитие на тежка невропатия е необичайно. В случай на тежка периферна невропатия, дозата Paclitaxel трябва да се намали с 20% за всички последващи курсове на лечение. При пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC), комбинацията на Paclitaxel с Cisplatin по-често води до тежка невротоксичност, отколкото монотерапия с Paclitaxel.

При пациенти, лекувани с невротоксични лекарствени продукти, може да се очаква дозолимитираща кумулативна невротоксичност.



Paclitaxel "Ebewe" 6 mg/ml

Не се препоръчва използването на Paclitaxel при пациенти с умерено тежка и тежко нарушена чернодробната функция. При тези пациенти е възможно усилване на костномозъчната супресия.

Като относителни противопоказания за прилагане на Paclitaxel се считат нарушена чернодробна функция, Herpes zoster, Varicella zoster, тежки инфекции, костномозъчна супресия, предварителна химиотерапия или лъчелечение, пациенти, имащи в анамнезата си данни за сърдечно ритъмни нарушения или миокардиален инфаркт.

При пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC), комбинираната терапия Paclitaxel с Cisplatin значително по-често води до неврологични нежелани реакции, отколкото монотерапия с Paclitaxel.

При лечение с Paclitaxel е възможно развитие на псевдомембранозен колит и интерстициален пневмонит.

Паклитаксел "Ебеве" съдържа етанол (401,66 mg/ml). Да се вземат под внимание възможните ефекти върху централната нервна система при пациенти с чернодробни заболявания, алкохолизъм, епилепсия и мозъчни увреждания. Премедикация с Diphenhydramine може да усилва ефектите на алкохола.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Костномозъчната супресия може да се усилва при едновременна или следваща терапия с други цитотоксични лекарствени продукти или лъчелечение.

При първа линия терапия на карцином на яйчника в комбинация с Cisplatin, се препоръчва Paclitaxel да се прилага преди Cisplatin. В този случай, профилът на безопасност съответства на този при монотерапия с Paclitaxel. Прилагането на Paclitaxel след Cisplatin, води до по-силно изразена миелосупресия и приблизително 20% намаление на клирънса на Paclitaxel.

Премедикацията с Cimetidine не влияе на клирънса на Paclitaxel, въпреки че е наблюдавано инхибиране на цитохром P450 в черния дроб, което се свързва с прилагането на Cimetidine. Това инхибиране не влияе върху ефикасността на Paclitaxel.

Paclitaxel се метаболизира от цитохром P450, изоензим CYP2C8 и CYP3A4 (виж раздел "Фармакокинетични свойства"). Клинични проучвания показват, че CYP2C8 посредничи при метаболизма на Paclitaxel до 6- α -хидроксипаклитаксел, което се явява основен метаболитен път при хора. На база досегашни клинични проучвания, не се очаква взаимодействие между Paclitaxel и субстрати или инхибитори на CYP2C8. Едновременното приложение на Ketoconazole (силен инхибитор на CYP3A4) и Paclitaxel, не влияе на елиминирането на Paclitaxel. Двата лекарствени продукта могат да се прилагат едновременно без необходимост от промяна на дозите. Липсват достатъчно данни за взаимодействие на Paclitaxel с други субстрати или инхибитори на CYP3A4. Необходимо е повишено внимание при едновременното прилагане на Paclitaxel с познати субстрати или инхибитори на CYP3A4.



Paclitaxel "Ebewe" 6 mg/ml

В резултат на настъпилата миелосупресия е възможно модифициране на имунния отговор. По време на терапия с Paclitaxel да не се прилагат живи ваксини. Пациентите трябва да избягват контакт с хора, на които е приложена орална, жива полио ваксина.

4.6. Бременност и кърмене

Няма данни за употребата на Paclitaxel при бременни. Подобно на други цитотоксични лекарствени продукти, Paclitaxel може да увреди плода.

Paclitaxel е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жените трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване по време на лечение с Paclitaxel и да информират незабавно лекуващия лекар, ако това се случи.

Не е известно дали Paclitaxel се екскретира с майчиното мляко.

Paclitaxel е противопоказан по време на кърмене. Кърменето трябва да се преустанови по време на терапия с Paclitaxel.

Доказано е, че Paclitaxel е ембриотоксичен и фетотоксичен при зайци и намалява фертилността при плъхове.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Паклитаксел "Ебеве" съдържа алкохол (виж раздел "Списък на помощните вещества") и е възможно влошаване на способността на пациентите за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Клиничните проучвания показват, че Paclitaxel е добре поносим, приложен в препоръчаните дози и схеми.

Тежестта и честотата на нежеланите лекарствени реакции на Paclitaxel зависят от дозата и общото функционално състояние, и са подобни, независимо от показанията за прилагането му. Няма връзка между възрастта на пациента и тежестта на нежеланите лекарствени реакции.

Данните от клиничните проучвания относно безопасността на лекарствения продукт са резултат от проучвания при пациенти с карцином на яйчника или гърдата, третирани с 175 mg/m² Paclitaxel в продължение на 3 часа, във фаза III на клиничните проучвания.

Безопасността на комбинацията Paclitaxel/Cisplatin е била оценена при големи рандомизирани, контролирани клинични проучвания при пациенти с карцином на яйчника (24-часова инфузия, GOG-111) и големи проучвания във фаза III при лечение на недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC). Комбинирането



Paclitaxel "Ebewe" 6 mg/ml

на Paclitaxel/Cisplatin или инфузия на Paclitaxel в продължение на 24 часа, не води до някакви клинично значими промени в профила на безопасност на Paclitaxel.

Описани са следните нежелани лекарствени реакции:

Инфекции и паразитози

Много често

При 24% от пациентите е наблюдаван инфекциозен случай. Във фаза III на клиничните проучвания са отбелязани два случая на инфекция с фатален изход при препоръчани дози и инфузионна програма.

Най-често инфекциите, свързани с възникналата неутропенията, са на пикочо-половия тракт, дихателния тракт и сепсис.

Кръв и лимфна система

Много често

Най-тежка и честа нежелана лекарствена реакция е костномозъчната супресия. Тежка неутропения ($<0.5 \times 10^9/L$) е била наблюдава при 24% от пациентите, но не е свързана с фебрилен случай. Само при 1% от пациентите е наблюдавана тежка неутропения, продължаваща 7 и повече дни. Неутропенията отзвучава бързо.

Тромбоцитопения е наблюдавана при 11% от пациентите. При 3% от пациентите е отбелязан спад в броя на тромбоцитите със стойности $<50 \times 10^9/L$, поне веднъж по време на проучването.

Анемия е отбелязана при 64% от пациентите, но само при 6% тежка ($Hb < 5 \text{ mmol/L}$).

Миелосупресията е по-лека и с по-малка честота при 3-часова инфузия, в сравнение с 24-часова инфузия.

Препоръчаната схема на дозиране при комбинирана терапия Paclitaxel/Cisplatin, при първа линия терапия на карцином на яйчника, предизвиква по-тежка миелосупресия, в сравнение с терапия Paclitaxel в доза 175 mg/m^2 в продължение на 3 часа. Не е наблюдавано повишение в клиничната втора серия.

Описани са много редки случаи на миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром.

Имунна система

Много често

При 34% от пациентите се наблюдават незначителни реакции (при 17% всички курсове) на зачервяване, обрив, които не изискват терапевтична намеса или прекратяване на лечението с Paclitaxel.



Често

След подходяща премедикация, при два пациента (<1%) са наблюдавани реакции на свръхчувствителност с хипотония изискваща лечение, ангиоедем, нарушена дихателна функция, изискваща приложение на бронходилататори или обща уртикария.

Нервна система

Много често

При 2/3 от пациентите е описана периферна невропатия, манифестирана основно чрез парестезии.

Често

При 5% от пациентите е наблюдавана тежка периферна невропатия. При пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC), случаите на тежка периферна невропатия са малко по-високи – 6%. Периферната невропатия може да се прояви с по-голяма честота при последващите цикли на химиотерапия с Paclitaxel и може да бъде причина за прекъсване на лечението с Paclitaxel. Предшестващи невропатии, резултат от предишни лечения, не представляват контраиндикации за провеждане на терапия с Paclitaxel, но съществуващите симптоми на невропатия могат да се усилят поради кумулативния токсичен ефект. Сензорните симптоми на невропатия обикновено се подобряват или изчезват в рамките на няколко месеца след прекъсването на лечението.

Много рядко са описани случаи на "grand mal" епилептични припадъци, енцефалопатия, моторна невропатия, автономна невропатия с паралитичен илеус и ортостатична хипотония.

Зрителни смущения

Много рядко

Съобщено е за нарушения на зрителния нерв и/или визуални нарушения (скотома), най-вече при пациенти третирани с дози по-високи от препоръчаните. Тези ефекти са обратими.

Сърдечни нарушения

Много често

При 22% от пациентите е наблюдава хипотония и при 5%-брадикардия. Степента на проявите е слаба и не изисква прекратяване на терапията.

Нетипично

Наблюдавани се абнормални ЕКГ промени. При повечето случаи не е установена пряка връзка между прилагането на Paclitaxel и ЕКГ промените, които са са били слаби и без клинично значение.



Paclitaxel "Ebewe" 6 mg/ml

Много рядко се наблюдава хипертония по време на терапия с Paclitaxel. Описани са случаи на хипертония, придружена със септичен шок и тежки тромботични прояви (екстремна тромбоза и тромбофлебит).

Описани са следните нежелани лекарствени реакции от страна на сърдечно-съдовата система: критична вентрикуларна тахикардия, тахикардия с бигеминия, AV блок, синкоп, кардиомиопатия, конгестивна сърдечна недостатъчност, миокардиален инфаркт, хипотония. Тези нежелани лекарствени реакции се наблюдават по-често при пациенти, лекувани с други химиотерапевтични препарати (особено антрациклини) или при пациенти с недребно клетъчен белодробен карцином (NSCLC). Виж раздел "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба".

Гастроинтестинални смущения

Много често

Смущенията от страна на гастроинтестиналния тракт са слаби до умерени: при приблизително 40% от пациентите е описано гадене/повръщане; при приблизително 30%- диария, а при около 20%- мукозит.

Рядко са описани чревна обструкция/перфорация, мезентерична тромбоза, включваща исхемичен колит.

Описани са случаи на неутропичен ентероколит и пневмония при едновременно лъчелечение.

Хепато-билиарна система

Често

При 5% от пациентите е наблюдавано значително повишение на стойностите (повече от 5 пъти над нормата) на AST (SGOT) и при 4% от пациентите на алкалната фосфатаза.

Нетипично

При 1% от пациентите е наблюдавано значително повишение на стойностите (повече от 5 пъти над нормата) на билирубин.

Много рядко

Докладвани са случаи на чернодробна некроза, чернодробна енцефалопатия и периферен едем.

Кожа и подкожни тъкани

Много често

Алопеция се наблюдава при почти всички пациенти.

Много рядко

Описан е ексфолиативен дерматит.



Paclitaxel "Ebewe" 6 mg/ml

Описани са случаи на синдром на Steven-Johnson, епидермална некролиза и еритема мултиформе. Не е известно, дали съпътстващи обстоятелства са способствали за развитието на тези нежелани лекарствени реакции.

Смущения от страна на скелетно-мускулната система, съединителната тъкан и костите

Много често

При 60% от пациентите се наблюдава атралгия или миалгия. Болката се появява до 2-3 дни след началото на лечението и отшумява до 5 дни.

Общи смущения и увреждания в мястото на приложение

Много често

При 13% от пациентите се наблюдава локален едем, болка, еритема и втвърдяване на мястото на интравенозното приложение.

Рядко

В редки случаи с докладван рецидив ("recall" феномен) от страна на кожата в мястото на интравенозното приложение.

Описани са случаи на целулит и депигментация при екстравазиране на разтвора.

Много рядко

При пациенти, едновременно лекувани с лъчетерапия, може да се наблюдава радиационен пневмонит.

4.9. Предозиране

Не е известен специфичен антидот при предозиране с Paclitaxel. Възможни усложнения при предозиране са костномозъчна супресия, периферна невротоксичност и мукозит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: L01C D01

Paclitaxel е съвременен лекарствен продукт, който подпомага сближаването на микротубулите от тубулните димери и стабилизира микротубулите чрез предотвратяване на деполимеризацията на микротубулната система. Тази стабилност завършва с инхибиране на нормалната динамична реорганизация на микротубулната мрежа, която е есенциална за жизнените функции на клетката по време на интерфазата и митозата. Допълнително, Paclitaxel индуцира формирането на абнормални струпания или снопове от микротубули по време на клетъчния цикъл, и на абнормални звездовидни образувания от микротубули по време на митозата.



5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение на Paclitaxel, плазмената му концентрация намалява, следвайки една бифазна крива.

Фармакокинетичните показатели на Paclitaxel са определени след 3-часова и 24-часова инфузия на дози 135 mg/m^2 и 175 mg/m^2 . Средното време на полуживот в плазмата е 3-52,7 часа и средните получени стойности за тоталния телесен клирънс са между 11,6 и $24,0 \text{ L/hr/m}^2$. Тоталният телесен клирънс намалява с увеличаване на плазмената концентрация на Paclitaxel. Средният steady-state обем на разпределение варира от 198 to 688 L/m^2 и показва голямо екстравазално разпределение, и/или проникване в тъканите. Наблюдават се нелинейни фармакокинетични показатели при 3-часова инфузия с увеличаване на дози. При увеличение на дозата с 30%, от 135 mg/m^2 до 175 mg/m^2 , стойностите на максималната плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата на плазмена концентрация-време ($\text{AUC}_{0-\infty}$) се повишават съответно със 75% и 81%.

При системно прилагане на Paclitaxel индивидуалните различия са минимални. Не се съобщава за кумулация на Paclitaxel след многократно приложение.

При *in vitro* експерименти свързването с плазмените протеини е 89-98%. Свързването на Paclitaxel с плазмените протеини не се повлиява от Cimetidine, Rantidine, Dexamethasone или Diphenhydramine.

Разпределението на Paclitaxel в организма на човека все още не е напълно изяснено. Средните стойности на непроменения лекарствен продукт в урината варират между 1,3 и 12,6% от приложената доза, което показва значителен небъбречен клирънс. Главният механизъм за елиминиране на Paclitaxel е чернодробния метаболизъм и излъчването чрез жлъчката. Paclitaxel се метаболизира главно от P450 цитохром ензими. При прилагане на белязан Paclitaxel е установено, че той се екскретира през изпражненията под формата на 6- α -hydroхураclitaxel (средно 26%), 3'- p -dihydroхураclitaxel (средно 2%) и 6 α -3'- p -hydroхураclitaxel (средно 6%). Образуването на хидроксилатни метаболити се катализира от CYP2C8, -3A4, или от двата ензима – 2C8 и -3A4. Не е установено влиянието на чернодробната и бъбречната недостатъчност върху разпределението на Paclitaxel след 3-часова инфузия. Фармакокинетичните параметри при пациенти на хемодиализа след 3-часова инфузия с Paclitaxel 135 mg/m^2 са еднакви с тези, които не са на хемодиализа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Не е проучен канцерогенният потенциал на Paclitaxel. Счита се, на база фармакодинамичен механизъм на действие, че Paclitaxel е потенциално канцерогенен и генотоксичен. При *in vitro* and *in vivo* млекопитаещи тестови системи е установено, че Paclitaxel е мутагенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества



Paclitaxel "Ebewe" 6 mg/ml

6.1. Списък на помощните вещества

Macrogolglycerol ricinoleate
Ethanol, anhydrous

6.2. Несъвместимости

Не трябва да се използват PVC (поливинилхлоридни) инфузионни системи, тъй като при контакт на polyoxyl castor oil, съдържащо се в Паклитаксел "Ебеве", може да се отдели DEHP [di(2-ethylhexyl)phthalate]. Разтворът трябва да се подготвя, съхранява и прилага чрез системи несъдържащи PVC.

6.3. Срок на годност

3 години (преди отваряне).

Условия за съхранение: при температура под 30°C, на защитено от светлина място.

Срок на годност след отваряне на опаковката и изтегляне на разтвора: 28 дни.

Срок на годност на готовия разтвор за инфузия: до 48 часа, при температура под 25°C. Да не се съхранява в хладилник.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C! Да се съхранява в плътно затворена опаковка! Да се пази от светлина! Да не се замразява, поради възможност от преципитация!

Приготвеният разтвор за инфузия не се изисква да се пази от светлина.

Приготвеният разтвор за инфузия не трябва да се съхранява в хладилник, поради възможност от преципитация.

6.5. Данни за опаковката

Оцветени в бяло стъклени флакони, Type I, Ph. Eur. с номинална вместимост от 5 ml, 16,7 ml, 25 ml и 50 ml. Флаконите се съхраняват в картонена кутия.

6.6. Инструкции при употреба

Подобно на останалите антинеопластични лекарствени продукти, приготвянето на разтвора за инфузия се извършва от обучено лице, с опит в боравенето с цитотоксични лекарствени продукти. Приготвянето на разтвора да се извършва при асептични условия в специални помещения. Да се използва предпазно облекло. Да се избягва контакт на разтвора с кожа и лигавици. В случай на контакт на кожата с разтвора, засегнатото място се измива обилно с вода и сапун. При използване на локални препарати е наблюдавано изтръпване, парене и зачервяване. В случай на контакт с лигавици, засегнатото място се измива



Paclitaxel "Ebewe" 6 mg/ml

само с вода. При инхалация са описани диспнея, болка в гърдите, парене в гърлото и гадене.

Преди употреба, Паклитаксел "Ебеве" трябва да се разрежи при асептични условия с 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% глюкоза, или 5% глюкоза и 0,9% разтвор на натриев хлорид до концентрация 0,3 до 1,2 mg/ml. Разтворите Paclitaxel са доказано стабилни до 48 часа при стайна температура (25°C) и нормално осветление. Приготвеният разтвор за инфузия не трябва да се съхранява в хладилник.

При приготвяне разтворите могат да бъдат мътни, което не се отстранява чрез филтриране. Paclitaxel трябва да се прилага през включен в системата филтър с микропореста мембрана с големина на порите $\leq 0.22 \mu\text{m}$. Не се отчитат загуби в свойствата на разтвора при използването на интравенозна система с включен филтър.

С цел намаляване риска за контакт на пациента с DENP, който може да се филтрира през PVC инфузионни системи и сакове, разтворът Паклитаксел "Ебеве" трябва да се съхранява в системи несъдържащи PVC – стъклени или полипропиленови, или в пластмасови сакове за инфузии (полипропиленови, полиолефинови). Разтворът трябва да се прилага с полиетиленови системи. Използването на филтри с входящ и/или изходящ PVC маркуч не води до съществено филтриране на DENP.

Всички материали, използвани за приготвяне, прилагане или други, които са били в контакт с Paclitaxel, трябва да бъдат унищожени в съответствие със съществуващите наредби за работа с цитотоксични средства.

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични средства!

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Austria

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември, 2004.

