

Кратка характеристика на продукта

1 Търговско име на лекарствения продукт

SINDAXEL®
СИНДАКСЕЛ®

2 Количествен и качествен състав

Един флакон с 5 ml концентрат за интравенозна инфузия СИНДАКСЕЛ® съдържа съответно 30 mg paclitaxel (6 mg/ml) като лекарствено вещество.

Един флакон с 16,67 ml концентрат за интравенозна инфузия СИНДАКСЕЛ® съдържа съответно 100 mg paclitaxel (6 mg/ml) като лекарствено вещество.

Един флакон с 43,33 ml концентрат за интравенозна инфузия СИНДАКСЕЛ® съдържа съответно 260 mg paclitaxel (6 mg/ml) като лекарствено вещество.

3. Лекарствена форма

Концентрат за интравенозна инфузия

4. Клинични данни

4.1. Показания

Недребноклетъчен карцином на белия дроб

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

Карцином на яйчника

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

- ◆ като първа линия на химиотерапия, 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 втора линия на химиотерапия на карцином на яйчника, Синдаксел е показан при метастазирал карцином, след неуспех от стандартното лечение.

Рак на гърдата

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

4.2. Дозировка и начин на употреба

Терапия на недребноклетъчен карцином на белия дроб

Препоръчителната дозировка на Синдаксел е 175 mg паклитаксел/m² в 3-часова инфузия, последвана от приложението на цисплатина с пауза 3 седмици между курсовете.

Първа линия на химиотерапия на карцином на яйчника

Препоръчителната дозировка на Синдаксел е 135 mg паклитаксел/m² в 24-часова венозна инфузия, последвана от приложението на цисплатина, 75 mg/m², с пауза 3 седмици между курсовете.

Терапия на карцином на гърдата и втора линия на химиотерапия на карцином на яйчника

Препоръчваната дозировка на Синдаксел е 175 mg паклитаксел/m², в 3-часова венозна инфузия с пауза 3 седмици между курсовете. Последващите дози Синдаксел се определят в зависимост от индивидуалния толеранс на пациента.

Синдаксел не се прилага, докато броят на неутрофилите не достигне 1500/mm³, а на тромбоцитите-100 000/mm³. При пациенти с тежка неутропения (под 500/mm³ за 7 или

повече дни) или с тежка периферна невропатия дозата трябва да се намали с 20% при следващите курсове (вж. 4.4.).

Преди прилагането на *Синдаксел*, всички пациенти трябва да получат премедикация с глюкокортикостероиди (дексаметазон 20 mg p.o. на 12-ия и 6-ия час преди началото на терапията със *Синдаксел*), антихистамини - H₁-рецепторни антагонисти (дифенхидрамин 50 mg i.v., 30-60 min преди прилагането на *Синдаксел*) и H₂-рецепторни антагонисти (симетидин 300 mg или ранитидин 50 mg i.v., 30-60 min преди прилагането на *Синдаксел*) (вж. т. 4.4.).

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. Тези разтвори са физически и химически стабилни до 24 часа при стайна температура (15°C-20°C) и дневна светлина. Приготвените за употреба разтвори не трябва да се замразяват. След приготвянето те може леко да опалесцират, което се дължи на разреждащите разтвори. *Синдаксел* се прилага през филтър от мембрана с големина на микропорите не повече от 0,22 µ. Това не води до промяна в активността на лекарствения продукт.

4.3. Противопоказания

- ◆ свръхчувствителност към паклитаксел или към някое от помощните вещества, особено Полиоксил 35 рициново масло (Кремофор[®]ЕЛ);
- ◆ бременност и лактация (вж. т. 4.6.);
- ◆ неутропения под 1500 mm³.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

Синдаксел трябва да се прилага само под непосредствен контрол от лекар с опит в антинеопластичната химиотерапия. Съществува риск от възникването на остри реакции на свръхчувствителност. Поради това трябва да са налице подходящо оборудване и готовност за оказване на адекватна терапия.

При комбинирана терапия, *Синдаксел* се прилага преди цисплатина. (вж. т. 4.5.).

Тежки реакции на свръхчувствителност (диспнея, артериална хипотония, изискваща лечение, ангиоедем и генерализирана уртикария) се наблюдават при по-малко от 1% от пациентите, лекувани със *Синдаксел* след съответна премедикация. Тези реакции вероятно са хистамин-медирирани. В такива случаи инфузията незабавно се прекратява и се започва симптоматична терапия. *Синдаксел* никога не се прилага повторно.

Основният дозозависим токсичен ефект е миелосупресията (особено неутропенията). Поради това е необходим регулярен контрол на пълната кръвна картина. *Синдаксел* не се прилага, докато броят на неутрофилите не достигне 1500/mm³, а на тромбоцитите - 100000/mm³.

Сърдечните проводни нарушения са редки. Ако обаче са тежки, се налага адекватното им лечение и продължителен ЕКГ-мониторинг при последващите курсове. При всички останали пациенти се мониторира жизнените показатели, особено през първия час на инфузията. Тежките сърдечно-съдови инциденти са по-чести при пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб, в сравнение с карцином на яйчника и гърдата.

Периферната невропатия е честа, но рядко се наблюдава тежка симптоматика. В такива случаи дозата на *Синдаксел* при следващите курсове трябва да се намали с 20%. При пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб, комбинираната терапия със *Синдаксел* и цисплатина по-често води до невротоксични ефекти, в сравнение с монотерапията.

Няма доказателства за увеличение на токсичността на *Синдаксел* при пациенти с лека чернодробна недостатъчност. Няма данни и за пациенти с предшестваща тежка

холестаза. Продължителните инфузии *Синдаксел* водят по-често до супресия на костния мозък при умерена, отколкото при лека чернодробна недостатъчност.

Не се препоръчва прилагане на *Синдаксел* при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Предупреждение: Този продукт съдържа 48,85 об. % етанол. Максималната дневна доза при средна телесна повърхност 1,70 m² може да достигне до 19,09 g абсолютен алкохол.

Внимание! Това лекарство 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 лекарства.

Синдаксел съдържа 385 mg/ml абсолютен алкохол. Поради това трябва да се имат предвид и ефекти върху централната нервна система и др.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Клирънсът на паклитаксел не се повлиява от симетидин, прилаган като премедикация.

Ако *Синдаксел* се използва при първа линия на химиотерапия на карцином на яйчника, трябва да се приложи преди цисплатина. По този начин вероятността от появата на нежелани лекарствени реакции е подобна на монотерапията. Прилагането на *Синдаксел* след цисплатина води до много по-тежка миелосупресия и клирънсът на паклитаксел намалява с 20%.

Експерименти *in vivo* и *in vitro* показват, че метаболизмът на паклитаксел се инхибира при пациенти, лекувани с кетоконазол. Това налага предпазливост при едновременното прилагане на двата лекарствени продукта.

Катализатори на метаболизма на паклитаксел са изоензим CYP2C8 и изоензим CYP3A4 на P450-цитохромите. При липса на клинични проучвания относно лекарствени взаимодействия, *Синдаксел* трябва предпазливо да се прилага с ензимни индуктори и инхибитори (вж. т. 5.2.).

4.6. Бременност и кърмене

Доказано е, че *Синдаксел* е ембриотоксичен и фетотоксичен за зайци и намалява фертилността при плъхове.

Няма данни за употребата на *Синдаксел* при бременни жени. Подобно на други цитотоксични лекарствени продукти, той може да увреди фетуса. Ето защо е контраиндициран при бременност. По време на лечение със *Синдаксел*, жените в детеродна възраст трябва да избягват забременяване и в обратен случай незабавно да информират лекуващия ги лекар.

Не е известно дали *Синдаксел* се екскретира с майчиното мляко и затова е контраиндициран по време на лактация.

При лечение със *Синдаксел* кърменето се преустановява.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма доказателства за влияние на *Синдаксел* върху способността за шофиране и работа с машини. Той обаче съдържа алкохол, за което трябва да се предупредят пациентите.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Тежестта и честотата на нежеланите лекарствени реакции на *Синдаксел* са подобни, независимо от показанията за прилагането му. Токсичните му ефекти не са ясно зависими от възрастта.

Най-тежката и честа нежелана лекарствена реакция е миелосупресията. Тя е по-лека и рядка при 3-часова инфузия, в сравнение с 24-часовата инфузия. Супресията на костномозъчната функция е по-тежка при комбинирана терапия със *Синдаксел* и цисплатина, приложени при първа линия на химиотерапия на рак на яйчника, в сравнение с монотерапия със *Синдаксел*, приложен в препоръчителни дози 175 mg/m², в 3-часова инфузия.

След 8 дни от началото на терапията е възможна появата на гранулоцитопения. Има данни за тежка неутропения ($<500/\text{mm}^3$), продължаваща 7 и повече дни. Тромбоцитопения се среща по-рядко и е умерена ($50000 - 100\,000/\text{mm}^3$).

Анемия има в 90% от случаите. Честотата и тежестта ѝ зависят от изходното ниво на хемоглобина, продължителността на терапията и приложената доза паклитаксел.

Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност с артериална хипотония, ангиоедем, нарушен дихателна функция (bronхоспазъм, диспнея), изискваща приложение на бронходилататори и генерализирана уртикария.

Паклитаксел може да предизвика нежелани лекарствени реакции от страна на сърдечно-съдовата система: артериална хипотония, придружена със септичен шок, кардиомиопатия и тахикардия, съпроводени с треска, асимптомна камерна тахикардия, тахикардия с бигеминия, атриовентрикуларен блок и синкоп.

Наблюдавани са и неврологични прояви: периферна невропатия с парестезии, "grand mal" епилептични припадъци, зрителни смущения, енцефалопатия, вегетативна невропатия с паралитичен илеус и ортостатична хипотония.

Могат да се появят и артралгии, миалгии, алопеция, гастроинтестинални нарушения (гадене, повръщане, диария и стоматит).

Рядко се наблюдава значително повишение (повече от 5 пъти над нормата) на ASAT (SGOT), алкалната фосфатаза и билирубина.

Възможна е появата на лекостепенни преходни промени по ноктите и кожата.

Реакциите на мястото на интравенозното приложение могат да доведат до локализиран едем, болка, еритем, оток, а понякога и целулит от екстравазацията. Възможна е поява на зони на кожата с липсваща пигментация. Засега не е известно специфично лечение в случаи на екстравазация.

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

Редки нежелани лекарствени реакции са еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Steven–Johnson, токсична епидермална некролиза.

4.9. Предозиране

Не е известен антидот на паклитаксел. Възможни усложнения при предозиране са: костномозъчна супресия, периферна невротоксичност и стоматит.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластичен лекарствен продукт, растителни алкалоиди и други природни продукти, таксани.

АТС код: L01C D01.

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

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

Фармакокинетичните показатели на паклитаксел са определени след 3- и 24-часова инфузия на дози $135\text{ mg}/\text{m}^2$ и $175\text{ mg}/\text{m}^2$. Средното време на полуживот в плазмата е 3-52,7 часа; средните стойности на общия клирънс според некомпартменталния модел са между $11,6\text{--}24\text{ l/h}$ и m^2 ; тоталният телесен клирънс намалява с увеличаване на плазмената концентрация на паклитаксел. Средният обем на разпределение в стабилно състояние (study state) е между 198 и $688\text{ l}/\text{m}^2$ и показва голямо екстравазално

разпределение и проникване в тъканите. Фармакокинетичните показатели на паклитаксел не са праволинейни при 3-часова инфузия с увеличаващи се дози. При увеличение на дозата с 30%, от 135 mg/m² до 175 mg/m², стойностите на максималната плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата на плазмената концентрация (AUC_{0-∞}) се повишава съответно със 75% и 81%.

При системно прилагане на паклитаксел индивидуалните различия са минимални.

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 симетидин, ранитидин, дексаметазон или дифенхидрамин.

Разпределението на паклитаксел в организма на човека не е напълно изяснено. Средните стойности на клирънса с урината на непроменено лекарство варира между 1,3-12,6% от приложената доза, което показва значителен екстраренален клирънс. Главният механизъм за елиминирането на паклитаксел е чернодробния метаболизъм и излъчването с жлъчката. Паклитаксел се метаболизира главно от ензими на P450-цитохромите. Основните метаболити се хидроксилират. Получаването на 6-α-хидроксипаклитаксел, 3'-p-хидроксипаклитаксел и 6-α, 3'-p-дихидроксипаклитаксел се катализира от CYP2C8, 3A4, или и от двата ензима 2C8 и 3A4. Не е установено влияние на чернодробната и бъбречната недостатъчност върху разпределението на паклитаксел след прилагане на 3-часова инфузия. Фармакокинетичните параметри при пациенти на хемодиализа след 3-часова инфузия *Синдаксел* 135 mg/m² са еднакви с тези, които не са на хемодиализа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Липсват данни.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощни вещества	Sindaxel® 30 mg/5 ml	Sindaxel® 100 mg/ 16,67 ml	Sindaxel® 260 mg/ 43,33 ml
Anhydrous citric acid	10 mg	33,3 mg	86,7 mg
Polyoxyl 35 castor oil (Cremophor® EL)	2635 mg	8785,1 mg	22834,9 mg
Absolute alcohol	4600 mg (съответстващи на 5ml)	15336,4 mg (съответстващи на 16,67 ml)	39863,6 mg (съответстващи на 43,33 ml)

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не трябва да се използват инфузионни системи, съдържащи PVC съставки, тъй като при контакт с polyoxyl-35-castor oil (Cremophor® EL) в лекарствения продукт от тях може да се отдели ДХЕФ [ди-(2-етилхексил)фталат]. Разтворът трябва да се съхранява в стъклени флакони или в платмасови сакове за инфузии (полипропиленови, полиолефинови) и да се прилага с полиетиленови инфузионни системи.

6.3. Срок на годност

1 година

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура 2-8°C, в оригинална опаковка на тъмно място!
Приготвените за употреба разтвори (0,3 –1,2 mg/ml) се съхраняват между 15°C - 25°C не повече от 24 часа!

6.5. Данни за опаковката

Синдаксел® - 30 mg/5 ml

Картонена кутия с един флакон, съдържащ 5 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Синдаксел® - 100 mg/16,67 ml

Картонена кутия с един флакон, съдържащ 16,67 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Синдаксел® - 260 mg/43,33 ml

Картонена кутия с един флакон, съдържащ 43,33 ml концентрат за инфузионен разтвор.

6.6. Препоръки при употреба.

Подобно на останалите антинеопластични лекарства, приготвянето на разтвора за инфузия се извършва от обучено лице с опит в боравенето с цитотоксични лекарствени продукти.

Приготвянето на разтвора се извършва само на строго определени места (за предпочитане са специални помещения с контролирана атмосфера) от лице с подходящо предпазно облекло (ръкавици, манта, маска, защитни очила). В случай на контакт на кожата с разтвора, засегнатото място се измива обилно с вода и сапун, а лигавиците - само с вода.

Всички инструменти, празните флакони и облеклото, използвани за приготвяне на разтвора се поставят в двойни полиетиленови пликосе, които се херметизират и изгарят при температура 1100°C.

При случайно разливане, засегнатата площ внимателно се ограничава и се покрива с абсорбиращи материали (абсорбираща тъкан, абсорбиращи гранули). Може да се третира с 5% натриев хлорид. Използваните материали се събират в двойни полиетиленови пликосе, херметизират се и се надписват, подобно на токсични отпадъци. Те се разпадат при изгаряне на 1100°C поне за една секунда. Най-накрая площта обилно се измива с вода.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

SINDAN S.R.L.

11th Ion Mihalache Blvd, sector 1

78168 Bucharest, Romania

8. Регистрационен номер в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

Reg. №

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на актуализация на текста

Януари, 2002 г.