

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложено към разрешение за употреба № 8550/06.02.04	
649/09.01.04	<i>Амени</i>

10/01/04
New instructions
revised

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

TAXOL®

1. Търговско име на лекарствения продукт

Taxol®
Таксол

2. Количествен и качествен състав

Taxol 30mg : опаковка от 5 ml съдържа 30mg paclitaxel (6 mg paclitaxel/ml).
Taxol 100mg : опаковка от 16.7 ml съдържа 100mg paclitaxel (6mg paclitaxel/ml).
Taxol 300mg : опаковка от 50 ml съдържа 300mg paclitaxel (6mg paclitaxel/ml).

3. Лекарствена форма

Концентрат за инфузионен разтвор.

4. Клинични данни:

4.1. Показания

Карцином на яйчника:

При първа линия химиотерапия на карцином на яйчника, Taxol е показан за лечение на пациенти с напреднал карцином на яйчника или такива с остатъчен тумор (> 1 см) след първоначална лапаротомия, в комбинация с цисплатина.

При втора линия химиотерапия на карцином на яйчника, Taxol е показан за лечение на метастатичен карцином на яйчниците след неуспех на стандартната терапия, съдържаща платина.

Карцином на млечната жлеза:

Taxol е показан за първоначално лечение на напреднал или метастатичен карцином на млечната жлеза или в комбинация с антрациклин при пациенти, за които е подходящо лечение с антрациклин, или в комбинация с trastuzumab при пациенти, с ниво 3+ на свръхекспресия HER-2, определено имунохистохимично и за които лечението с антрациклин не е подходящо (виж 4.4 и 5.6).



Като самостоятелно средство, Taxol е показан за лечение на метастатичен карцином на млечната жлеза, при пациенти след неуспех на стандартната терапия с антрациклин или такива, които не са подходящи за този вид лечение.

Напреднал не-дребноклетъчен рак на белия дроб:

Taxol, в комбинация с цисплатина, е показан за лечение на не-дребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC), при пациенти на които няма да се прилага хирургично лечение и/или лъчетерапия.

Резюме от проучвания, в подкрепа на тази индикация е представено в раздел 5.1.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Преди лечението с Taxol, всички пациенти трябва да приемат кортикостероиди, антихистамини и H₂-антагонисти, напр.:

Лекарство	Доза	Приложение преди Taxol
dexamethasone	20mg перорално	около 12 и 6 часа
diphenhydramine	50mg интравенозно	30 до 60 мин.
cimetidine или ranitidine	300mg интравенозно 50mg интравенозно	30 до 60 мин.

Taxol трябва да се прилага с помощта на филтър с микропореста мембрана $\leq 0.22 \mu\text{m}$ (виж т.6.6.)

Първа линия химиотерапия при карцином на яйчника:

Въпреки, че и други режими на дозиране са обект на проучвания, препоръчва се комбинирано прилагане на Taxol и цисплатина. В зависимост от продължителността на инфузията, се препоръчват две схеми на дозиране на Taxol: Taxol 175 mg/m², приложен интравенозно за период от 3 часа, последван от 75 mg/m² цисплатина, всеки 3 седмици или Taxol 135 mg/m² за 24-часова инфузия, последван от 75 mg/m² цисплатина, с 3-седмичен интервал между курсовете (виж 5.1/).

Втора линия химиотерапия при карцином на яйчника:

Препоръчаната доза Taxol е 175 mg/m², приложени за период от 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете.

Първа линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза: когато се използва в комбинация с доксорубицин (50 mg/m²), Taxol трябва да се прилага 24 часа след доксорубицин. Препоръчаната доза Taxol е 220 mg/m², приложена интравенозно в продължение на 3 часа, с интервал от 3 седмици между курсовете (виж 4.5 и 5.1).

Когато се използва в комбинация с trastuzumab, препоръчаната доза Taxol е 175 mg/m² приложена интравенозно в продължение на 3 часа, с 3-седмичен интервал между курсовете (виж 5.1). Инфузията на Taxol може да започне в деня след



първата доза *trastuzumab* или веднага след последващите дози *trastuzumab*, ако предишната доза *trastuzumab* е била понесена добре (за подробна информация, относно режима на дозиране на *trastuzumab*, виж Кратката характеристика на продукта *Herceptin*).

Втора линия химиотерапия при карцином на млечната жлеза:
препоръчаната доза *Taxol* е 175 mg/m², приложена за период от 3 часа, с интервал от 3 седмици между курсовете на лечение.

Лечение на напреднал NSCLC:

Препоръчаната доза *Taxol* е 175 mg/m², приложена за период от 3 часа, последвана от 80 mg/m² цисплатина, с интервал от 3 седмици между курсовете на лечение.

Следващите дози *Taxol* трябва да се определят, в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента.

Приложението на *Taxol* не трябва да се възобновява, докато броят на неутрофилите не достигне $\geq 1500/\text{mm}^3$, а на тромбоцитите $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$. При пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 500/\text{mm}^3$ за период ≥ 7 дни) или тежка периферна невропатия, дозата трябва да се редуцира с 20% при следващите курсове на лечение (виж 4.4).

4.3. Противопоказания

Taxol е противопоказан при пациенти с тежка свръхчувствителност към *racitaxel* или някое от помощните вещества, особено към *polyoxyethylated castor oil* (виж 4.4).

Taxol е противопоказан по време на бременност и кърмене (виж 4.6) и не трябва да се прилага при пациенти с изходни нива на неутрофилите $< 1500/\text{mm}^3$.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Taxol трябва да се прилага под ръководството на лекар, имащ опит с използването на химиотерапевтици. Поради възможност за поява на тежки реакции на свръхчувствителност е необходимо наличието на реанимационна апаратура.

Преди лечението пациентите трябва да приемат кортикостероиди, антихистамини и H₂-антагонисти (виж 4.2).

Taxol трябва да се прилага преди цисплатината, в случай на комбинирано лечение (виж 4.5).

Значимите (тежки) реакции на свръхчувствителност, характеризирани се с диспнея и хипотензия, изискващи лечение, ангиоедем и генерализирана уртикария се срещат при под 1% от пациентите на които е прилаган *Taxol*, след съответна



премедикация. Тези реакции вероятно са хистамин-медиирани. В случай на тежки реакции на свръхчувствителност, инфузията на Taxol трябва незабавно да се прекрати, да се започне симптоматично лечение, като пациента не трябва да се връща повече към въпросното лечение.

Костно-мозъчната супресия (*главно* неутропения) представлява дозо-зависима токсичност. Необходимо е често проследяване на кръвната картина. На пациентите не трябва да се прилага следващо лечение, докато броя на неутрофилите не се възстанови до $\geq 1,500/mm^3$, а тромбоцитите $\geq 100,100/mm^3$.

Тежки проводни нарушения на сърцето се наблюдават рядко. В случай на развитие на значително проводно нарушение по време на прилагането на Taxol, трябва да се започне съответна терапия, като при следващите курсове на лечение с Taxol е необходимо непрекъснато проследяване на сърдечната дейност. Хипотензия, хипертензия и брадикардия се наблюдават рядко по време на прилагане на Taxol; обикновено пациентите са асимптомни и не изискват лечение. Препоръчва се често проследяване на жизнените показатели, особено по време на първия час от инфузията на Taxol. Тежки кардиоваскуларни инциденти се наблюдават по-често при пациенти с NSCLC, отколкото при такива с рак на млечната жлеза или яйчниците.

Когато Taxol се използва в комбинация с антрациклини или trastuzumab за първоначално лечение на метастатичен карцином на млечната жлеза, е необходимо внимателно проследяване на сърдечната дейност (виж 4.8 и Кратката характеристика на продукта Herceptin).

Въпреки че **периферна невропатия** се появява често, развитието на тежки симптоми не е характерно. При тежки случаи се препоръчва намаляване на дозата с 20%, за всички следващи курсове на лечение с Taxol. При пациенти с NSCLC и такива с рак на яйчниците на първа линия на лечение, прилагането на Taxol под формата на 3 часова инфузия в комбинация с цисплатина, води до по-честа поява на тежка невротоксичност, в сравнение със самостоятелното лечение с Taxol или циклофосфамид, последвано от цисплатина.

Няма данни, че токсичността на Taxol се увеличава, когато се прилага под формата на 3-часова инфузия при пациенти с леко увредена чернодробна функция. Няма данни за пациенти с тежка холестаза. Когато Taxol се прилага с помощта на по-продължителна инфузия, може да се наблюдава повишена миелосупресия, при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане.

Не се препоръчва прилагането на Taxol при пациенти с **тежко нарушена чернодробна функция**.

Тъй като Taxol съдържа етанол (396mg/ml), трябва да се имат предвид възможните ЦНС и други ефекти.



Необходимо е повишено внимание за избягване на интраартериално прилагане на Taxol, тъй като тестовете за локална поносимост при животни, са показали тежки тъканни реакции след интраартериално прилагане.

За псевдомембранозен колит се съобщава рядко, включително и при пациенти, които не са лекувани едновременно с антибиотици. Тази реакция трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на случаите с тежка или персистираща диария, настъпила по време или малко след лечението с паклитаксел.

Taxol в комбинация с лъчетерапия на белия дроб, независимо от хронологичния ред на приложение, може да допринесе за развитието на интерстициален пневмонит.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Клирънс на паклитаксел не се повлиява от премедикацията с циметидин.

Препоръчваният режим на Taxol, като първа линия химиотерапия при рак на яйчника, е Taxol да се приема преди цисплатината. Когато Taxol се прилага преди цисплатината, неговия профил на безопасност е както при самостоятелното му приложение. Когато Taxol се прилага след цисплатината, пациентите показват по-силна миелосупресия и приблизително 20% понижение на клирънс на паклитаксел.

Препоръчваният режим на Taxol за първоначална терапия на метастатичен карцином на млечната жлеза е Taxol да се прилага 24 часа след доксорубицин тъй като елиминирането на доксорубицин и неговите активни метаболити може да се понижи, когато паклитаксел и доксорубицин се прилагат през по-кратки интервали (виж 5.2).

Метаболизмът на паклитаксел се катализира отчасти от цитохром P450 изоензимите CYP2C8 и 3A4 /виж 5.2/. Клиничните изследвания показват, че CYP2C8 – медирания метаболизъм на паклитаксел до 6 α -hydroxupaclitaxel, е основният метаболитен път при човека. На базата на известните данни, не се очакват клинично значими взаимодействия между паклитаксел и други CYP2C8-субстрати. Едновременното прилагане на кетоназол – известен мощен инхибитор на CYP3A4, не инхибира елиминирането на паклитаксел при пациентите; по този начин и двата продукта може да се прилагат едновременно, без коригиране на дозата. Други данни за възможни взаимодействия между паклитаксел и други CYP3A4 субстрати/инхибитори са ограничени. Ето защо прилагането на paclitaxel едновременно с известни субстрати или инхибитори на CYP3A4 трябва да става много внимателно.

4.6. Бременност и кърмене

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



Няма данни за приложението на Taxol при бременни жени. Както и другите цитостатици, Taxol може да причини увреждане на плода и е противопоказан по време на бременност. По време на лечението с Taxol, жените трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, а в случай на поява на бременност да информират незабавно лекуващия лекар за това.

Не е известно дали паклитаксел преминава в кърмата. Taxol е противопоказан по време на кърмене. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Taxol не е показал влияние върху тези способности. Въпреки това, трябва да се отбележи, че Taxol съдържа алкохол (виж 4.4 и 6.1).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Освен в споменатите случаи, честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции, като цяло са подобни при пациенти с рак на яйчниците, млечната жлеза или NSCLC, лекувани с Taxol. Не се наблюдава и влияние на възрастта при наблюдаваните случаи на токсичност.

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

При първа линия химиотерапия на метастатичен карцином на млечната жлеза, се съобщава по-често за неутропения, анемия, периферна невропатия, артралгия/миалгия, астения, повишена температура (треска) и диария, когато Taxol (220 мг/м²) се прилага чрез 3-часова инфузия, 24 часа след доксорубицин (50 мг/м²) в сравнение със стандартната FAC терапия (5 FU 500мг/м², доксорубицин 50 мг/м² и циклофосфамид 500мг/м²); неутропенията, периферната невропатия и артралгията/миалгията също са били по-тежки. При режима Taxol (220мг/м²)/доксорубицин (50мг/м²) гаденето и повръщането са били по-редки и не така тежки, както при стандартния FAC режим.

Когато Taxol се прилага под формата на 3-часова инфузия в комбинация с trastuzumab, като първа линия терапия на пациенти с метастатичен карцином на млечната жлеза, следните случаи (независимо от връзката с Taxol или trastuzumab) се съобщават по-често, отколкото при лечение, само с Taxol: сърдечна недостатъчност (8% спрямо 1%), инфекция (46% спрямо 27%), тръпки (42% спрямо 4%), повишена температура (47% спрямо 23%), кашлица (42%



спрямо 22%), обрив (39% спрямо 18%), артралгия (37% спрямо 21%), тахикардия (12% спрямо 4%), диария (45% спрямо 30%), хипертония (11% спрямо 3%), епистаксис (18% спрямо 4%), акне (11% спрямо 3%), херпес симплекс (12% спрямо 3%), наранявания (13% спрямо 3%), безсъние (25% спрямо 13%), ринит (22% спрямо 5%), синусит (21% спрямо 7%) и инфекция на мястото на инжектиране (7% спрямо 1%). Някои от тези разлики в честотата се дължат на по-големия брой и времетраене на лечението с комбинация Taxol/trastuzumab спрямо лечението само с Taxol. Тежки случаи се съобщават с подобна честота и при Taxol/trastuzumab, както и Taxol като самостоятелно лечение.

Следните нежелани реакции се отнасят до самостоятелното приложение на Taxol, като 3-часова инфузия при лечение на метастатичен рак.

Най-честата значима нежелана лекарствена реакция е **супресията на костния мозък**. Тежка неутропения (< 500 клетки/ mm^3) се среща при 28% от пациентите, но не е свързана с фебрилни епизоди. Само 1% от пациентите развиват тежка неутропения ≥ 7 дни.

24% от пациентите са имали случаи на **инфекции**. В трета фаза на клинични проучвания, са наблюдавани 2 случая на фатални инфекции, при препоръчаните доза и инфузионен режим.

Тромбоцитопения се наблюдава при 11% от пациентите. Три процента от пациентите са имали брой на тромбоцитите $< 50\,000/\text{mm}^3$, най-малко веднъж по време на проучването.

Анемия се наблюдава при 64% от пациентите, но само при 6% от тях тя е тежка ($\text{Hb} < 5 \text{ g/dl}$). Появата и тежестта на анемията е свързана с изходните нива на хемоглобина.

Остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром се наблюдават много рядко извън III фаза на клиничните изпитвания.

При 3-часова инфузия **миелосупресията** е с по-малка честота и тежест, отколкото при 24-часовата инфузионна схема. За разлика от самостоятелното приложение на Taxol, 24-часовия режим Taxol/cisplatin като първа линия химиотерапия при карцином на яйчника, изглежда причинява по-тежка миелосупресия, в сравнение със самостоятелното приложение на Taxol или Taxol, последван от цисплатина при прилагане на схемата 175 mg/m^2 под формата на 3-часова инфузия. Taxol (220 mg/m^2) в комбинация с доксорубин за лечение на метастатичен карцином на млечната жлеза показва по-честа и тежка супресия на костния мозък, отколкото самостоятелното приложение на Taxol (175 mg/m^2) или стандартна FAC терапия. С тази комбинация Taxol/doxorubicin, 4 степен неутропения, продължаваща ≥ 7 дни е наблюдавана при $< 1\%$ от пациентите, а анемия при 75% от пациентите, но тя е била тежка само при 9%. Тази комбинация не



показва разлика, относно честотата на фебрилната неутропения, в сравнение със стандартната FAC терапия (съответно 8% спрямо 5%).

При самостоятелното приложение на Taxol, значима реакция на свръхчувствителност, с възможен фатален изход (характеризираща се с хипотензия, изискваща лечение, ангиоедем, дихателна недостатъчност, изискваща бронходилататорно лечение или генерализирана уртикария) се наблюдава при <1% от пациентите. 34% от пациентите са имали леки реакции на свръхчувствителност, главно под формата на зачервяване и обрив, неизискващи терапевтични мерки или прекъсване на лечението с Taxol.

Хипотензия или брадикардия се наблюдава съответно при 22 и 5% от пациентите, като степента на промените обикновено е лека и не изисква лечение.

17% от пациентите са имали **ЕКГ отклонения**, по време на клиничните изпитвания. При повечето пациенти не е установена ясна връзка между приема на Taxol и отклоненията в ЕКГ, като тези отклонения са били без или с минимална клинична значимост.

По време на лечението с Taxol един пациент (< 1%) е имал **хипертензия**. В допълнение на това, 2 пациента (< 1%) са имали **тежък тромбозен инцидент** (тромбоза на горните крайници и тромбофлебит). При един пациент (< 1%) са наблюдавани следните **значими кардиоваскуларни нарушения**: хипотензия, свързана със септичен шок, кардиомиопатия и тахикардия свързани с повишена температура (треска). В ранните клинични проучвания, проведени с различни дози и инфузионни схеми, 2% от пациентите са имали тежки кардиоваскуларни инциденти, вероятно свързани с приема на Taxol, включващи асимптомна вентрикуларна тахикардия, тахикардия с бигемини, AV блок и синкоп. Тези състояния възникват по-често при пациенти с NSCLC (виж 4.4).

Рядко се съобщават случаи с **инфаркт на миокарда**. Конгестивна сърдечна недостатъчност се съобщава обикновено при пациенти, получавали друга химиотерапия, по-точно антрациклини.

Когато доксорубицин е прилаган в комбинация с Taxol при метастатичен карцином на млечната жлеза, **нарушения в сърдечната контрактилност** ($\geq 20\%$ редукция на левокамерната фракция на изтласкване) се наблюдават при 15% от пациентите, срещу 10% при тези на стандартния FAC режим. **Конгестивна сърдечна недостатъчност** се наблюдава при по-малко от 1% от случаите на лечение, както с Taxol/doxorubicin, така и на FAC режим. **Прилагането на trastuzumab в комбинация с Taxol при пациенти, лекувани преди това с антрациклини, води до повишена честота и тежест на сърдечната дисфункция**, в сравнение с пациентите лекувани само с Taxol (NYHA Class I/II 10% срещу 0%; NYHA Class III/IV 2% срещу 1%) и рядко е свързано със смъртен изход (виж Кратката характеристика на продукта trastuzumab). При всички тези редки случаи, пациентите са се повлияли от съответно лечение.



Проявите на невротоксичност, главно периферна невропатия, са по-чести и тежки при 3-часова инфузия на 175 mg/m² (85% навротоксичност, 15% тежка), отколкото при 24-часова инфузия на 135 mg/m² (25% периферна невропатия, 3% тежка), когато Taxol се комбинира с cisplatin. При пациенти с NSCLC и рак на яйчника, лекувани с Taxol като 3-часова инфузия, последвана от цисплатина, се наблюдава повишена честота на тежка невротоксичност.

Честотата и тежестта на невротоксичността при самостоятелното прилагане на Taxol (175 mg/m²) чрез 3-часова инфузия са подобни на тези при 3-часова инфузия на Taxol (220 mg/m²), комбинирана с доксорубицин при лечение на пациенти с метастатичен рак на гърдата (63% невротоксичност, 12% тежка), докато при стандартното FAC лечение са по-големи.

Периферната невропатия може да се появи след първия курс и да се влоши с нарастване броя на курсовете на лечение с Taxol, като може да бъде причина за прекъсване на лечението при някои пациенти.

Сетивността обикновено се подобрява и възстановява в рамките на няколко месеца след спиране на лечението с Taxol. Прекараната невропатия, в резултат на предходно лечение не е противопоказание за лечение с Taxol. Сред пациентите, лекувани с Taxol извън тези рандомизирани проучвания, са наблюдавани случаи на grand mal припадък, енцефалопатия, моторна невропатия, водеща до слабост в дисталните части, автономна невропатия, водеща до паралитичен илеус, както и ортостатична хипотензия. При пациенти, на които са прилагани дози по-високи от препоръчаните, се съобщават и за случаи на увреждане на очния нерв и/или зрителни нарушения (scintillating scotomata). Тези ефекти обикновено са обратими. Ототоксичност (загуба на слуха, тинитус) се среща много рядко и може да е свързана с невропатия при предишно прилагане на Taxol или вече съществуващи състояния.

При самостоятелно лечение с Taxol (175 mg/m²) артралгия и миалгия се срещат при 60% от случаите, като при 13% тя е тежка. Честотата и тежестта на артралгията и миалгията са сходни при прилагането на Taxol (220 mg/m²) с доксорубицин при лечение на пациенти с метастатичен рак на гърдата (73%, 10% тежка), докато при стандартното FAC лечение са по-големи.

Алоpecia се среща почти при всички пациенти.

Наблюдавани са преходни и леки промени на ноктите и кожата. Рядко се съобщава за кожни промени, свързани с облъчвания, извън изпитванията от III фаза.

Нежеланите лекарствени реакции от страна на **гастро-интестиналния тракт**, при самостоятелното прилагане на Taxol са леки до умерени и включват: гадене/повръщане, диария, мукозит, съответно при 43 %, 28% и 18% от пациентите.



Подобна честота на тези симптоми е наблюдавана и при 3-часова инфузия на Taxol (220 mg/m²) с доксорубицин при пациенти с метастатичен рак на гърдата. Честотата и тежестта на гаденето/повръщането при тази комбинация Taxol/doxorubicin е по-малка от тази при стандартния FAC режим (60% срещу 74%), докато честотата на диарията, главно лека до умерена е била по-висока (29% срещу 8%). Други случаи от страна на стомашно-чревния тракт, извън тези рандомизирани проучвания включват чревна обструкция/перфорация и (мезентериална тромбоза, включително исхемия) колит. Псевдомембранозен колит е наблюдаван рядко (виж 4.4).

Значително повишаване (> 5 x нормалните стойности) на AST (SGOT), алкалната фосфатаза или билирубина е наблюдавано съответно при 5%, 4% и < 1% от пациентите. Чернодробна некроза и чернодробна енцефалопатия са съобщавани при пациенти, лекувани с Taxol, извън III фаза на проучванията.

Реакция на инжекционното място, по време на интравенозното приложение може да доведе до локален оток, болка, еритема и индурация; като в редки случаи излизането извън съда може да причини целулит. Съобщени са случаи на напукване и/или люцене на кожата, в резултат на екстравазацията. Може да се появят и промени в пигментацията на кожата. Рядко се съобщава за повторна поява на различно място, на локалните кожни реакции след екстравазация при прилагане на Taxol. В настоящия момент няма специфично лечение на реакциите, следствие екстравазацията.

Синдромът на Stevens-Johnson, епидермална некролиза и еритема мултиформ представляват много редки нежелани реакции, за развитието на които могат да съдействат някои съпътстващи фактори.

По време на прилагането на Taxol се съобщава за много редки случаи на **ексфолиативен дерматит**.

Лъчев пневмонит се наблюдава при пациентки, които са получавали едновременно и лъчетерапия.

4.9. Предозиране

Няма антидот при предозиране с Taxol. Главните усложнения при предозиране са костно-мозъчна супресия, периферна невротоксичност и мукозит.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група / АТС код: цитостатик, L01CD01



Паклитаксел е нов антимиотубулен агент, подпомагащ събирането на микротубулите от тубулните димери и стабилизиращ микротубулите чрез предотвратяване на деполимеризацията. Тази устойчивост води до инхибиране на нормалната динамична реорганизация на микротубулната мрежа, необходима за интерфазата и митотичните клетъчни функции. В допълнение, паклитаксел предизвиква абнормално подреждане и сгрупване на микротубулите по време на клетъчния цикъл и митозата.

При първа линия химиотерапия на карцином на яйчника, безопасността и ефикасността на Taxol е оценена в две големи, рандомизирани, контролирани (vs cyclophosphamide 750 mg/m² / cisplatin 75 mg/m²) проучвания. По време на проучването Intergroup (BMS CA 139-209), повече от 650 пациенти с първичен карцином на яйчника във фаза II_b-c, III или IV са получили максимум 9 лечебни курса Taxol (175 mg/m² за 3 часа) последвани от cisplatin (75 mg/m²) или контрола. Второто голямо проучване (GOG-111/B-MS CA 139-022) направи оценка на максимум 6 курса с Taxol (135 mg/m² за 24 часа), последвани от cisplatin (75 mg/m²) или контрола при повече от 400 пациенти с първичен овариален карцином фаза III/IV, с > 1cm остатъчен тумор след лапаротомия или с далечни метастази. И в двете изследвания пациентите, лекувани с Taxol в комбинация с cisplatin са показали значително по-добър отговор, по-дълго време за прогресиране и по-голяма средна преживяемост, в сравнение със стандартната терапия. Повишена невротоксичност, артралгия/миалгия, но понижена миелосупресия, са наблюдавани при пациенти с напреднал овариален карцином, на които е била приложена 3-часова инфузия Taxol/cisplatin, в сравнение с пациенти, получаващи cyclophosphamide/cisplatin.

Ефективността и безопасността на Taxol при първа линия лечение на метастатичен карцином на гърдата е оценена в две пилотни фаза III, рандомизирани, контролирани проучвания.

В първото проучване (BMS CA 139-278) е сравнена комбинацията от болус doxorubicin (50 mg/m²), последван (след 24 часа) от 3-часова инфузия на Taxol (220 mg/m²) (AT), със стандартния FAC режим (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²), като и двата типа лечение се състоят от 8 курса, през три седмици. В това рандомизирано проучване са включени 267 пациентки с метастатичен рак на гърдата, на които не е провеждана никаква химиотерапия или само не-антрациклична адювантна такава. Резултатите показват значителни различия по отношение на времето на прогресия и средната преживяемост в полза на Taxol/doxorubicin срещу FAC (8.3 срещу 6.2 месеца и съответно 23.3 срещу 18.3 месеца). Общия отговор към лечението също е значително по-добър при AT, в сравнение с FAC режима (68% срещу 55%). Пълнен отговор се наблюдава при 19% от пациентите на Taxol/doxorubicin, в сравнение с 8% при FAC режима. По отношение на профила на токсичност на отделните компоненти на режимите на лечение, степента на невротоксичност, астения и миелосупресия е по висока при AT режима, в сравнение с FAC, но гадене и повръщане се наблюдават по-рядко при лечението с Taxol/doxorubicin. Няма разлика по отношение на качеството на живот (виж 4.8). Въпреки това са



наблюдавани някои специфични за отделните пациенти промени, което рефлектира върху споменатите по-горе различия.

Във второто проучване (НО648g) комбинацията от trastuzumab (4 mg/kg ударна доза и след това 2 mg/kg седмично) и 3-часова инфузия на Taxol (175 mg/m²) всеки три седмици, е сравнена със самостоятелното прилагане на 3-часова инфузия на Taxol (175 mg/m²), всеки три седмици, при 188 пациента с метастатичен рак на гърдата със свръхекспресия на HER2 (2+ или 3+, измерени имунохистохимично), лекувани преди това с антрациклини. Таксол е приеман всеки 3 седмици, най-малко 6 курса, докато trastuzumab е даван ежеседмично, докато е имало прогресия на болестта. Проучването показва значителни предимства на комбинацията Taxol/ trastuzumab, по отношение на прогресията (6.9 срещу 3.0 месеца), степента на отговора (41% срещу 17%), както и продължителността на отговора (10.5 срещу 4.5 месеца), в сравнение със самостоятелното прилагане на Taxol. Най-значимата проява на токсичност при комбинацията Taxol/ trastuzumab е била сърдечната дисфункция (виж 4.8).

При лечение на напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб, Taxol 175 mg/m² последван от cisplatin 80mg/m² е оценен в две изследвания във III фаза (367 пациенти на режим, съдържащ Taxol). И двете проучвания са били рандомизирани - едното сравнено с лечението с cisplatin 100 mg/m², а другото с teniposide 100mg/m², последван от cisplatin 80mg/m², за сравнение (367 пациенти за сравнение). Резултатите от всяко проучване са били сходни. По отношение на смъртността няма значима разлика между режима, съдържащ Taxol и контролата (средна преживяемост 8.1 и 9.5 месеца при режима съдържащ Taxol и съответно 8.6 и 9.9 месеца за контролната група). Подобно на това, по отношение на преживяемостта без прогресия на заболяването, не е установена значима разлика между отделните типа терапия. Значително предимство е отбелязано по отношение на клиничния отговор. Резултатите, свързани с качеството на живот, са в полза на режимите съдържащи Taxol, по отношение загубата на апетит, като същевременно дават данни за недостатъците на режимите съдържащи Taxol по отношение на периферната невропатия (p < 0.008).

5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение, паклитаксел претърпява двуфазно понижаване на плазмените концентрации.

Фармакокинетиката на паклитаксел е определена след 3 и 24-часова инфузия при дози 135 и 175 mg/m². Средното крайно време на полу-елиминиране варира от 3.0 до 52.7 часа, средните стойности на крайните деривати за оценка на общия телесен клирънс варират от 11.6 до 24.0 l/hr/m²; общия телесен клирънс се понижава при повисоки плазмени концентрации на паклитаксел. Средният steady-stay обем на разпределение варира от 198 до 688 l/m², показващ екстензивно екстравазално разпределение и/или тъканно свързване. При 3-часова инфузия увеличаването на



дозата води до не-линейна фармакокинетика. При 30% увеличение на дозата от 135 mg/m² на 175 mg/m², стойностите на C_{max} и AUC_{0-∞} нарастват съответно с 75 и 81%.

Индивидуалните вариации при системно приложение на паклитаксел са минимални. Няма данни за акумулиране на паклитаксел при многократни курсове на лечение.

In vitro проучванията при човек показват, че 89-98% от лекарството се свързва със серумните белтъци. Наличието на циметидин, ранитидин, дексаметазон и дифенхидрамин не оказва влияние върху свързването на паклитаксел с белтъците.

Разпределението на паклитаксел не е напълно изяснено. Средните нива на кумулиране на лекарството в урината в непроменен вид варират от 1.3 до 12.6%, което показва неговия не-ренален клирънс. Чернодробният метаболизъм и билиарният клирънс може би са в основата на механизма на разпределение на паклитаксел. Паклитаксел изглежда се метаболизира основно от ензимите на цитохром P 450. След прилагане на белязан (чрез радиологичен метод) паклитаксел, около 26, 2 и 6% от радиоактивния паклитаксел се отделя чрез изпражненията под формата съответно на 6 α -hydroxypaclitaxel, 3'-p-hydroxypaclitaxel и 6 α -3' dihydroxypaclitaxel. Образуването на тези метаболити се катализира съответно от CYP2C8, -3A4, както и едновременно от -2C8 и 3A4. Влиянието на бъбречната и чернодробна дисфункция върху разпределението на паклитаксел след 3-часова инфузия, не е подробно изучено. Фармакокинетичните параметри, получени от един пациент на хемодиализа, подложен на 3-часова инфузия с Taxol 135 mg/m², са подобни на тези, определяни при пациенти, които не са на хемодиализа.

В клинични проучвания при едновременно прилагане на Taxol и doxorubicin, времето на разпределението и елиминирането на доксорубицин и неговите метаболити е било удължено. Общото количество на доксорубицин в плазмата било с 30% по-високо, при прилагане на паклитаксел, веднага след доксорубицин, в сравнение с прилагането на двете лекарства при 24 часов интервал помежду им.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенният потенциал на Taxol не е проучен. Въпреки това, паклитаксел е потенциално канцерогенно и генотоксично средство, въз основа на неговия фармакодинамичен механизъм на действие. Taxol е показал мутагенен потенциал, както при *in vitro*, така и при *in vivo* тестове при бозайници.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Ethanol (396 mg/ml), chromatographically purified polyoxyethylated castor oil



6.2. Физико-химични несъвместимости

Полиоксиетилираното рициново масло преминаващо в DEHP (di-(2-ethylhexyl)phtalate), може да се филтрира (преминава) през PVC контейнери, като този процес нараства с течение на времето и увеличаване на концентрацията. Ето защо, приготвянето, съхранението и прилагането на разтворения Тахоl не трябва да се извършва в съдове, направени от PVC.

6.3. Срок на годност

2 години.

Замразяването не уврежда продукта.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Стъклени многодозови флакони (с бутилова гумена запушалка) от 30mg/5ml, 100mg/17 ml , 300mg/50ml. Флаконите се предлагат в индивидуални картонени опаковки.

6.6. Препоръки при употреба

Работа (боравене):

Както при всички антинеопластични средства, е необходимо повишено внимание при работа с Тахоl. Разтварянето трябва да се осъществява при асептични условия, от обучен в съответната област персонал. Трябва да се носят подходящи предпазни ръкавици. Необходимо е да се вземат предпазни мерки за избягване на контакт с кожата и лигавиците. В случай на попадане върху кожата, мястото трябва да измие с вода и сапун. В този случай има данни за парене и зачервяване. При попадане върху лигавиците, те трябва да се измият обилно с вода. При инхалация се съобщава за диспнея, болка в гърдите, парене в гърлото и гадене.

Ако неотворени флакони се замразят, може да се образува преципитат, който се разтваря с леко разклащане, когато достигне стайна температура. Качеството на продукта не се повлиява. Ако разтворът остава мътен или се забелязва неразтворен преципитат, флаконът трябва да се изхвърли.

Не трябва да се използват остри предмети за отваряне, тъй като може да се наруши стерилността на флакона.



Приготвяне на разтвора за IV приложение:

Преди инфузията, Taxol трябва да се разтвори с помощта на асептична техника в 0.9% Sodium Chloride Injection, или 5% Dextrose Injection, или 5% Dextrose и 0.9% Sodium Chloride Injection, или 5% Dextrose в Ringer's Injection, до получаване на крайна концентрация от 0.3 до 1.2 mg/ml.

Приготвеният инфузионен разтвор е стабилен 27 часа при 25°C. След многократно вкарване на иглата и изтегляне на разтвора, флаконите Taxol с многократни дози запазват микробна, химическа и физическа стабилност до 28 дни при 25°C. Разредените разтвори не трябва да се замразяват.

След приготвяне, разтвора може да изглежда мътен, което се дължи на разтворителя и не се премахва чрез филтрация. Таксол трябва да се прилага през линеен филтър с микропореста мембрана $\leq 0.22 \mu\text{m}$. Не е наблюдавана значителна загуба на активността след преминаване на разтвора през IV тръбичка, съдържаща линеен филтър.

Съобщени са редки случаи на преципитация по време на инфузията на Taxol, обикновено към края на 24-часовия период на инфузия. Въпреки че причината за тази преципитация не е изяснена, тя вероятно е свързана с пренасищането на разтвора. За намаляване риска от преципитация, Taxol трябва да се прилага възможно най-скоро след разтварянето, като трябва да се избягват прекомерните разклащания и вибрации. Инфузионната система трябва да се промие преди употреба. По време на инфузията, външния вид на разтвора трябва редовно да се проверява, като при поява на преципитация инфузията трябва да се спре.

С цел намаляване излагането на пациента на действието на DENP, който може да премине през PVC инфузионната торбичка, устройства или други медицински инструменти, разтворения Taxol трябва да се съхранява в не-PVC шишета (стъклени или полипропиленови) или пластмасови торби (polypropylene, polyolefin) и да се прилага с помощта на polyethylene-lined системи. Използването на филтърно устройство (например IVEX-2®), поставено в PVC-тръбичка, не води до значимо излизане на DENP.

Изхвърляне:

Всички материали, използвани при приготвяне, прилагане или влезли в контакт с Taxol, трябва да се унищожат, според препоръките за работа с цитотоксични средства.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Company, USA



8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт
(подновяване на разрешението)**

27.01.1997 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста.

Декември 2003 г.

