

## **Збирен извештај за особините на производ**

### **1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ**

Таксол® 6мг/мл, концентрат за раствор за инфузија

### **2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**

Паклитаксел: 6 мг на 1 мл концентрат за раствор за инфузија.

Виала од 5 мл содржи 30 мг паклитаксел.

Виала од 16,7 мл содржи 100 мг паклитаксел.

За ексципиенси види 6.1

### **3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК**

Концентрат за раствор за инфузија.

Таксол® е чист, безбоен или слабо жолто обоен вискозен раствор.

### **4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ**

#### **4.1 Терапевтски Индикации**

**Тумор на јаници :** При хемотерапија од прв избор за тумор на јајници, Таксолот е индициран за третман на пациенти со напреднат карцином на јајници или со резидуална болест (> 1 см) по иницијална лапаротомија, во комбинација со цисплатин.

При хемотерапија на канцер на јајници од втор избор, Таксолот е индициран за третман на метастатичен карцином на јајници по неуспех од стандардната терапија со платинум.

**Тумор на гради :** Таксол е индициран за иницијален третман на метастазиран тумор на гради во комбинација со трастузумаб, кај пациентки со преизразено HER-2 на 3+ ниво, одредено со имунохистохемија и за кои не одговара терапија со антрациклини (види 4.4 и 5.1).

Самостојно, Таксол е индициран за третман на метастазиран карцином на гради кај пациенти кои не реагирале или не се кандидати за стандардната антрациклинска терапија.

**Напреднат тумор на немалите клетки на белите дробови :** Таксол во комбинација со цисплатин, е индициран за третман на тумор на немалите клетки на белите дробови (NSCLC) кај пациенти кои не се кандидати за потенцијална хируршка и/или радијациона терапија.

Ограничени податоци за ефикасноста ја поддржуваат оваа индикација, објаснувањето за релевантните студии е дадено во одделот 5.1.

#### **4.2 Дозирање и Начин на Администрација**

Сите пациенти мора да се третираат предходно со кортикостероиди, антихистаминици и H<sub>2</sub> антагонисти пред администрација на Таксол, пр.

| Лек                        | Доза                  | Администрација пред Таксол |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Дексаметазон               | 20 мг орално*         | Приближно 12 и 6 часа      |
| Дифенхидрамин              | 50 мг ИВ              | 30 до 60 мин               |
| Циметидин или<br>ранитидин | 300 мг ИВ<br>50 мг ИВ | 30 до 60 мин               |

Таксолот треба да се администрира преку линеарен филтер со мембрана со микропори ≤ 0.22 µm (види 6.6).

**Хемотерапија од прв избор за карцином на јајници:** иако другите дозажни режими се под истражување, се препорачува комбинираниот режим на дозирање со Таксол и цисплатин. Во зависност од времетраењето на инфузијата, се препорачуваат две дозирања за Таксол: Таксол 175 мг/м<sup>2</sup> администриран интравенски преку 3 часа, пропратен со цисплатин во доза од 75 мг/м<sup>2</sup> на секои 3 недели или Таксол 135 мг/м<sup>2</sup>, со 24 часовна инфузија, пропратен со цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>, во три неделен интервал помеѓу третманите (види 5.1).

**Хемотерапија од втор избор за карцином на јајници:** препорачана доза за Таксол е 175 мг/м<sup>2</sup> администрирана во период од 3 часа, со 3 неделен интервал помеѓу третманите.

**Хемотерапија од прв избор за карцином на гради:** кога се употребува во комбинација со трастузумаб, препорачаната доза на Таксол е 175 мг/м<sup>2</sup> администриран интравенски преку 3 часа, во три неделен интервал помеѓу третманите (види 5.1). Инфузијата со Таксол може да почне на истиот ден со терапијата со трастузумаб или веднаш по последователната доза на трастузумаб ако првата доза на трастузумаб било добро поднесена (за деталното дозирање со трастузумаб види во Карактеристики на Производ за Херцептин®).

**Хемотерапија од втор избор за карцином на гради:** препорачана доза за Таксол е 175 мг/м<sup>2</sup> администрирана во период од 3 часа, со 3 неделен интервал помеѓу третманите.

**Третман на напреднат NSCLC:** препорачана доза за Таксол е 175 мг/м<sup>2</sup> администрирана во период од 3 часа, пропратен со цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup>, со 3 неделен интервал помеѓу третманите.

Последователните дози на Таксол треба да се администрираат во зависност од индивидуалната толеранција на пациентот.

Таксолот не треба да се ре-администрира се додека неутрофилите не бројат  $\geq 1,500/\text{мм}^3$ , а тромбоцитите  $\geq 100,000/\text{мм}^3$ . Пациентите кои искусиле тешка неутропенија (број на неутрофили  $< 500/\text{мм}^3$  за  $\geq 7$  дена) или тешка периферна невропатија треба да примаат редуцирана доза од 20% за секој поединечен курс (види 4.4).

**Пациенти со хепатално оштетување:** Достапни се неадекватни податоци за препорачаните дозни алтерации кај пациенти со слабо до умерено хепатално нарушување (види 4.4 и 5.2). Пациенти со тешко хепатално нарушување, не треба да се третираат со паклитаксел.

#### 4.3 Контраиндикации

Таксолот е контраиндициран кај пациенти со тешка преосетливост кон паклитаксел или кон било кој од ексципиентите, посебно кон полиоксиетилираното рицинуово масло (види 4.4)

Таксолот е контраиндициран за време на бременост и лактација (види 4.6) и не треба да се дава кај пациенти со базофилни неутрофили  $< 1,500/\text{мм}^3$ .

#### 4.4 Предупредувања и мерки на претпазливост

Таксолот треба да се администрира под надзор на доктор со искуство во употребата на антиканцер терапија. Бидејќи може да се појават сигнификантни реакции на преосетливост, треба да се обезбеди сет за брза превенција на истите.

На пациентите мора да им се даде пред терапија со кортикостероиди, антихистаминици и H<sub>2</sub> антагонисти (види 4.2).

Таксолот треба да се даде пред цисплатинот кога се даваат во комбинација (види 4.5).

**Сигнификантни реакции на преосетливост** кои се карактеризираат со диспнеа и хипотензија бараат третман, ангиоедем и генерализирана уртикарија се појавиле кај  $< 1\%$  од пациентите кои примале Таксол после адекватна премедикација. Овие реакции се веројатно хистамин зависни. Во случај на тешки реакции на преосетливост, инфузијата со Таксол треба веднаш да се прекине и да се иницира симптоматска терапија, а пациентот да се подложи на повторена терапија со Таксол.

**Суџесија на коскенаџа срж** (примарна неутропенија) е дозно лимитирачка токсичност. Треба да се врши почесто мониторирање на крвната слика. На пациентите не треба да им се дава повторен третман додека неутрофилите не се доведат до  $\geq 1,500/\text{мм}^3$  а тромбоцитите до  $\geq 100,000/\text{мм}^3$ .

**Тешки абнормалности во ѝпроводливоста на срцевидниот мускул** поретко се пријавени, од Таксол како единствена терапија. Ако пациентите развијат сигнификантни абнормалности во проводливоста за време на администрацијата на Таксол, треба да се администрира соодветна терапија и да се спроведе континуирано мониторирање на срцето за време на терапијата со Таксол. Хипотензија, хипертензија и брадикардија се забележани за време на терапијата со Таксол; пациентите се вообичаено асимптоматски и генерално не бараат третман. За време на првиот час од администрацијата на инфузија со Таксол, треба да се врши мониторирање на виталните функции. Биле пријавени тешки кардиоваскуларни случаи многу почесто кај пациенти со NSCLC отколку кај оние со канцер на гради или јајници.

Кога Таксол се употребува во комбинација со трастузумаб за иницијален третман на метастазиран канцер на гради, треба да се обрне внимание на редовно мониторирање на срцевата функција. Кога пациентите се кандидати за третман со Таксол во оваа комбинација, треба да се подвргнат на основно тестирање на срцевата функција, вклучувајќи историја, физички испитувања, ЕЦГ, ехокардиограм и/или MUGA скен. Срцевата функција треба да се мониторира и за време на третманот (пр. на секои 3 месеци). Мониторирањето може да помогне да се идентификуваат пациентите кои развиле дисфункција на срцето. Пациентите кои развиле асимптоматична кардијална дисфункција, може да имаат бенефит од почесто мониторирање (пр. секои 6-8 недели). Ако пациентите имаат континуирано намалување на лево вентрикуларната ејекциона фракција, но останале асимптоматични, лекарот треба внимателно да го евалуира ризик-бенефит балансот. За повеќе информации, види Карактеристики на производ за Херцептин®).

Иако појавата на **периферна невропатија** е честа, развојот на тешки симптоми е ретка појава. При тешки случаи, редукција на дозата за 20% е препорачана за сите последователни курсеви на Таксол. Кај пациенти со NSCLC и канцер на јајници третирани со прв избор на хемотерапевтици, администрацијата на Таксол како тричасовна инфузија со цисплатин, резултира со поголема инциденца на невротоксичност отколку како единечна терапија со Таксол и циклофосфамид пропратена со цисплатин.

**Пациенти со хепатално оштетување** може да се со зголемен ризик од токсичност, воглавно миелосупресија степен III и IV. Не е евидентирано дека токсичноста на Таксолот се зголемува кога се дава како 3 часовна инфузија кај пациенти со умерена абнормалност на функцијата на јетрата. Кога Таксол се дава како подолготрајна инфузија, зголемена миелосупресија може да се види кај пациенти со умерено до тешко хепатално оштетување. Пациентите треба внимателно да се мониторираат поради развој на длабока миелосупресија (види 4.2). Нема адекватни податоци за препорака на дозни алтерации кај пациенти со средно и умерено хепатално оштетување (види 5.2).

Нема достапни податоци за пациенти со тешка базофилна холестаза. Таксолот не се препорачува кај пациенти со тешко хепатално оштетување.

Бидејќи Таксолот содржи етанол (396 мг/мл), треба да се има во предвид можниот ефект на ЦНС и другите функции.

Посебно треба да се внимава да се избегнува интраартеријална апликација на Таксол, бидејќи студиите кај животни во кои е испитувана локална толеранција, покажале тешки ткивни реакции кога се аплицира интраартеријално.

**Псевдомембранозен колиџитис** поретко е пријавуван вклучувајќи случаи на пациенти кои не биле истовремено третирани со антибиотици. Оваа реакција треба да се земе во предвид при диференцијална дијагноза на случаи на тешка и упорна дијареа која се јавува за време или кратко време по третманот со паклитаксел.

Таксол во комбинација со радијација на белите дробови, нереспективно хронолошки, може да придонесе за развој на **интерстицијална пневмонија**.

#### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

Клиренсот на паклитаксел не зависи од премедикацијата со циметидин.

Препорачаниот режим за администрација на Таксол, како хемотерапија од избор, за карцином на јајници е Таксолот да биде даден **пред** цисплатинот. Кога Таксол се дава **пред** цисплатин, сигурноста на е онаква како кога тој се дава како единечен медикамент. Кога Таксолот се дава **после** цисплатин, пациентите покажале појака миелосупресија приближно 20% намалување на клиренсот на паклитаксел.

Метаболизмот на паклитаксел е катализиран, во еден дел, од цитохром P450 изоензимот CYP2C8 и 3A4 (види 5.2). Клиничките студии покажале дека CYP2C8 – медицинскиот метаболизам на паклитакселот до 6-хидроксипаклитаксел, е главниот метаболички пат кај луѓе. Истовремена администрација на кетоназол,

познат потенцијален инхибитор на CYP3A4, не ја инхибира елиминацијата на паклитаксел кај пациентите така да двата лека можат да бидат администрирани заедно без прилагодување на дозите. Останати податоци за потенцијалните реакции меѓу паклитакселот и други CYP3A4 субстрати/инхибитори се ограничени. Затоа треба да се внимава при употреба на паклитакселот со други познати инхибитори на CYP3A4 или 3A4 (пр. еритромицин, флуоксетин, гемфиброзил) или индуцирачки супстанции (пр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, ефавиренц, невирапин).

#### 4.6 Бременост и лактација

Се покажало дека Таксолот е ембриотоксичен е фетусно токсичен кај зајаци и го намалува фертилитетот кај стаорци.

Не постојат информации за употреба на Таксолот кај бремени жени. Како и другите цитотоксични лекови, Таксолот може да предизвика оштетување на фетусот и затоа е контраиндициран за време на бременост. Пациентките треба да се советуваат да избегнуваат да останат бремени за време на терапијата со Таксол и веднаш да го известат својот доктор доколку ова се случи.

Не е познато дали паклитакселот се екскретира во човечкото млеко. Таксолот е контраиндициран за време на лактација. За време на терапијата треба да се прекине доењето.

#### 4.7 Способност за управување со возила и машини

Не е покажано дека Таксолот интерферира со оваа способност. Како и да е треба да се забележи дека Таксолот содржи алкохол (види 4.4 и 6.1).

#### 4.8 Несакани ефекти

Ако поинаку не е кажано, следнава дискусија се однесува на студиите со податоците од 812 пациенти со цврсти тумори, третирани со Таксол како единствен третман.

Фреквенцијата и тежината на несаканите ефекти, ако не е поинаку кажано, главно е слична помеѓу пациентите кои примаат Таксол за третман на канцер на јајници, канцер на гради или NSCLC. Ниедна од набљудуваните токсичности не е јасно под влијание на годините.

Најчест сигнификантен несакан ефект е **супресија на коскената срж**. Тешка неутропенија ( $< 500$  клетки/ $\text{mm}^3$ ) се појавува кај 28% од пациентите, но не е поврзана со фебрилни епизоди. Единствено 1% од пациентите искусиле тешка неутропенија за  $\geq 7$  дена.

Тромбоцитопенија била пријавена кај 11% од пациентите. 3% од пациентите имале тромбоцити  $< 50,000/\text{mm}^3$  најмалку еднаш на студиите. Анемија била забележана кај 64% од пациентите, но тешка ( $\text{Hb} < 5$  ммол/л) кај само 6% од пациентите. Инциденцата и тежината на анемијата е поврзана со базофилниот хемоглобински статус.

**Невротоксичност**, главно **периферна невропатија**, се појавува почесто, потешка е со  $175 \text{ mg/m}^2$  тричасовна инфузија (85% невротоксичност, 15% тешка) отколку со  $135 \text{ mg/m}^2$  24 часовна инфузија (25% периферна невропатија, 3% тешка) кога Таксолот се комбинира со цисплатин. Кај NSCLC пациенти и кај пациенти со канцер на јајници, третирани со Таксол преку 3 часа пропратен со цисплатин, постои забележителен пораст на инциденцата од тешка невротоксичност. Периферна невропатија може да се појави следејќи го првиот курс и може да се влоши со зголемување на изложеноста кон Таксол. Периферната невропатија била причина за прекин на терапијата со Таксол кај неколку случаи. Сензорните симптоми вообичаено се подобруваат и решаваат неколку месеци по прекин на терапијата со Таксол. Постоечките невропатии кои резултираат од предходни терапии не се контраиндикација за терапија со Таксол.

**Артралгија или миалгија** афектираат 60% од пациентите, а се сериозни кај 13% од пациентите.

**Сигнификантни реакции на преосетливост** со можен смртен исход (дефинирано како хипотензија која бара третман, ангиоедем, респираторни пореметувања кои бараат бронходилататорна терапија или генерализирана уртикарија), се појавуваат кај 2 ( $< 1\%$ ) од пациентите. 34% од пациентите (17% од сите курсеви), искусиле минорни реакции на преосетливост. Овие полесни реакции, главно воспаленија и црвенило не бараат терапевтска интервенција ниту прекин на терапијата со Таксол.

**Реакции на местото на инјектирање** за време на интравенската инфузија може да доведе до локализирана едема, болка, еритема, и стврднување; повремено екстравазација може да резултира со целулит. Пријавени се

неравномерност и/или истенчување на кожата, понекогаш поврзани со екстравазација. Може да се појави и обезбојување на кожата. Оздравување од овие реакции на местото на првобитната апликација, пропратено со менување на местото, е пријавено поретко. Не е познат засега специфичен третман за екстравазација.

Табелата подолу ги набројува несаканите ефекти по тежина, поврзани со администрација на Таксол како единствен агенс, како тричасовна инфузија, во метастазираните места (812 пациенти третирани во клинички студии) и како што се пријавени во постмаркетиншките преживувања\* на Таксол.

Фреквенцијата на несаканите ефекти, набројана подолу е дефинирана со употреба на следниве конвенционални изрази: многу често ( $\geq 1/10$ ); често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечесто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); ретко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); многу ретко ( $< 1/10000$ ).

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации:</b>                    | <i>Многу често</i> : инфекции<br><i>Нечесто</i> : септичен шок<br><i>Ретко</i> *: пневмонија, сепса                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Болести на крвта и лимфниот систем:</b>       | <i>Многу често</i> : миелосупресија, неутропенија, анемија, тромбоцитопенија, леукопенија<br><i>Многу ретко</i> *: акутна миелоидна леукемија, миелодиспластичен синдром                                                                                                                                                                              |
| <b>Болести на имуниот систем:</b>                | <i>Многу често</i> : минорни реакции на преосетливост (главно воспаление и црвенило)<br><i>Нечесто</i> : сигнификантни реакции на преосетливост кои бараат терапија (пр. хипотензија, ангионевротичен едем, респираторни пореметувања, генерализирана уртикарија)<br><i>Ретко</i> *: анафилактични реакции<br><i>Многу ретко</i> *: анафилактичен шок |
| <b>Пореметувања на метаболизмот и исхраната:</b> | <i>Многу ретко</i> *: анорексија                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Психијатриски пореметувања:</b>               | <i>Многу ретко</i> *: конфузија                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Пореметувања на нервниот систем:</b>          | <i>Многу често</i> : невротоксичност (главно: периферна невропатија)<br><i>Ретко</i> *: моторна невропатија (со минорна дистална слабост)<br><i>Многу ретко</i> *: автономна невропатија (која резултира со паралитичен илеус и ортостатска хипотензија), гранд мал грчеви, конвулзии, енцефалопатија, вртоглавица, главоболка                        |
| <b>Пореметувања на очите:</b>                    | <i>Многу ретко</i> *: пореметувања на оптичкиот нерв и/или визуелни пореметувања (сциндирирачка скотома), главно кај пациенти кои примиле повисоки дози од препорачаните                                                                                                                                                                              |
| <b>Пореметувања на ушите и лабиринтот:</b>       | <i>Многу ретко</i> *: губење на слухот, тиннитус, вертиго                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Срцеви нарушувања:</b>                        | <i>Често</i> : брадикардија<br><i>Нечесто</i> : кардиомиопатија, асимптоматична вентрикуларна тахикардија, тахикардија со бигеминија, АВ блок и синкопа, миокардијален инфаркт<br><i>Многу ретко</i> *: атријална фибрилација                                                                                                                         |
| <b>Васкуларни нарушувања:</b>                    | <i>Многу често</i> : хипотензија<br><i>Нечесто</i> : хипертензија, тромбоза, тромбофлебитис<br><i>Многу ретко</i> *: шок                                                                                                                                                                                                                              |

**Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања:**

*Рейко\**: диспнеа, плеврална ефузија  
*Многу рейко \**: кашлица

**Гастроинтестинални пореметувања:**

*Многу чесџо*: наузеа, повраќање, дијареа, мукозна инфламација  
*Многу рейко \**: опструкција на цревата, перфорација на цревата, исхемичен колит, мезентерична тромбоза, псевдомембранозен колит, езофагитис, констипација, асцит, панкреатитис

**Хепато-билијарни пореметувања:**

*Многу рейко \**: хепатална некроза, хепатална енцефалопатија

**Пореметувања на кожно и поткожно ткиво:**

*Многу чесџо*: алопеција  
*Чесџо*: транзитни и умерени промени на ноктите и кожата  
*Рейко\**: пруритус, раш, еритема  
*Многу рейко \**: Stevens-Johnson -ов синдром, епидермална некролиза, еритема мултиформе, ексфолијативен дерматитис, уртикарија, онихолиза, (пациенти на терапија треба да носат заштита од сонце на рацете и стапалата)

**Пореметувања на мускулно-скелетното, сврзното ткиво и коските:**

*Многу чесџо*: артралгија, миалгија

**Општи пореметувања и состојби на местото на администрација:**

*Чесџо*: реакции на местото на инјекција (вклучувајќи локализиран едем, болка, еритема, зацврстување, повремено екстравазацијата може да доведе до целулитис)  
*Рейко\**: астенија, пирексија, дехидратација

**Истражувања:**

*Чесџо*: тешка елевација на AST (SGOT), тешка елевација на алкалната фосфатаза  
*Нечесџо*: тешка елевација на билирубин

## **Комбинирана терапија**

Следната дискусија се однесува две големи студии за хемотерапија од прв избор на карцином на јајници (Таксол + цисплатин: преку 1050 пациенти), планирана анализа на субгрупа за третман на метастазиран карцином на гради, од прв избор (Таксол + трастузумаб: 188 пациенти) и дво фазни III студии за третман на напреднат NSCLC (Таксол + цисплатин: преку 360 пациенти) (види 5.1).

Кога се администрира како тричасовна инфузија, како хемотерапија од прв избор за третман на канцер на јаници, биле пријавени невротоксичност, артралгија/миалгија и преосетливост како почести и потешки, кај пациенти третирани со Таксол пропратен од цисплатин, отколку кај пациенти третирани со циклофосфамид пропратен со цисплатин. Миелосупресија се појавува поретко и е полесна со Таксол како тричасовна инфузија пропратена со цисплатин во споредба со циклофосфамид пропратен со цисплатин.

Кога Таксол се администрира како 3 часовна инфузија во комбинација со трастузумаб за прволиниска терапија на пациенти со метастазиран канцер на гради, биле пријавени следниве ефекти, почесто отколку ако се дава единствено Таксол (неповрзано со Таксолот или трастузумаб): срцева слабост (8% vs 1%), инфекции (46% vs 27%), температура (42% vs 4%), треска (47% vs 23%), кашлица (42% vs 22%), црвенило (39% vs 18%), артралгија (37% vs 21%), тахикардија (12% vs 4%), дијареа (45% vs 30%), хипертонија (11% vs 3%), крварење од носот (18% vs 4%), акни (11% vs 3%), херпес симплекс (12% vs 3%), случајна повреда (13% vs 3%), инсомнија (25% vs 13%), ринитис (22% vs 5%), синуситис (21% vs 7%) и реакции на местото на инјекција (7% vs 1%).

Некои од овие разлики во фреквенцијата може да се должат на зголемениот број и времетраење на третманите со Таксол/трастузумаб комбинацијата vs Таксол како единствен лек. Тешки реакции биле пријавени слично како и за Таксол/трастузумаб vs Таксол единствено.

Администрацијата на трастузумаб во комбинација со Таксол кај пациенти предходно третирани со антрациклини, резултираат со зголемена фреквенција и тежина на **срцевата дисфункција** во споредба со пациентите третирани со Таксол како единствен агенс (NYHA класа I/II 10% vs 0%; NYHA класа I/II 10% vs 0%) и ретко се поврзани со смрт (види Карактеристики на производ за трастузумаб). Кај сите, освен во овие ретки случаи, пациентите реагирале на соодветен медицински третман.

**Конгестивна срцева слабост**, исто така била пријавена од комбинираната терапија на Таксол и доксорубицин, кај предходно нетретирани пациенти со метастазиран карцином на гради и без предходна терапија.

**Радијациона пневмонија** била пријавена кај пациенти кои примале истовремена радиотерапија.

#### 4.9 Предозирање

Не постои познат антидот при предозирање со Таксол. Главните компликации од предозирање со Таксол ќе се состојат од супресија на коскената срж, периферна невротоксичност и воспаление на слузокожата.

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

#### 5.1 Фармакодинамики

Фармакотерапевтска група / АТС код: цитотоксичен агенс, L01CD01.

Паклитакселот е понов антимикротубулен агенс кој ги потпомага групите на микротубули од тубуларните места и ги стабилизира со превенција на деполимеризацијата. Оваа стабилизација резултира со инхибиција на нормалната динамична реорганизација на микротубулната мрежа, која е есенцијална за виталната интерфаза и митотичните целуларни функции. Во продолжение паклитакселот ги индуцира абнормалните редови на микротубулите преку клеточните циклуси и мултипните звездести формации на микротубули за време на митозата.

Во хемотерапијата од прв избор при канцер на јајници, сигурноста и ефикасноста на Таксол е евалуирана во 2 главни, рандомизирани, контролирани (циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup>/цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>) студии. Во интерклиничките студии (B-MS CA139-209), преку 650 пациенти со фаза II<sub>b-ц</sub>, III или IV примарен канцер на јајници, примале максимално 9 третмани на Таксол (175мг/м<sup>2</sup> преку 3 часа) пропратен од цисплатин (75 мг/м<sup>2</sup>) или контролен раствор. Втората главна студија (GOG-111/B-MS CA139-022) евалуирана кај максимум 6 курсеви на, или Таксол (135 мг/м<sup>2</sup> преку 24 часа) пропратен со цисплатин (75 мг/м<sup>2</sup>) или контролна проба кај повеќе од 400 пациенти со фаза III/IV примарен канцер на јајници, со > 1 cm резидуална болест после лапаротомија, или со дистални метастази. Додека двете различни дозирања со Таксол не биле споредени една со друга директно, во двете студии пациентите третирани со Таксол во комбинација со цисплатин имале сигнификантно поголеми нивоа на одговор, подолго време на прогресија, и подолго време на преживување кога е споредено со стандардната терапија. Зголемена невротоксичност, артралгија/миалгија но редуцирана миелосупресија биле набљудувани кај напреднат канцер на јајници, кај пациенти каде е администрирана 3 часовна инфузија Таксол/цисплатин споредено со пациенти кои примале циклофосфамид/цисплатин.

Во прволиниски третман на метастазиран карцином на гради, ефикасноста и сигурноста на Таксол и Херцептин® комбинацијата, била евалуирана во анализата на субгрупата (метастазиран канцер кај пациенти кои предходно примале антрациклини), на студијата NO648g. Ефикасноста на Херцептин® во комбинација со паклитаксел, кај пациенти кои не примиле предходно антрациклини не е докажана. Комбинацијата на трастузумаб (4мг/кг неделно, почетна доза) и Таксол (175 мг/м<sup>2</sup>), како 3 часовна инфузија на секои 3 недели, била споредена со Таксол (175 мг/м<sup>2</sup>) даван како единствен агенс, како 3 часовна инфузија на секои 3 недели, кај 188 пациенти со метастазиран карцином на гради со изразено HER2 (2+ или 3+, мерено со имунохистохемија), кои предходно биле третирани со антрациклини. Таксол бил администриран на секои 3 недели, најмалку 6 курсеви, додека трастузумаб бил даван неделно, додека не се јави прогресија на болеста.. Студијата покажала сигнификантен бенефит во полза на комбинацијата Таксол/трастузумаб, во смисла на време на прогресија (6.9 vs 3.0 месеци), рата на одговор (41% vs 17%) и време на одговор (10.5 vs 4.5 месеци), споредено со Таксол сам агенс. Најзначајната токсичност забележана кај комбинацијата Таксол/трастузумаб била срцевата дисфункција (види 4.8).

Во третман на напреднат NSCLC, Таксол во доза од 175 мг/м<sup>2</sup> пропратен со цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup>, биле евалуирани во 2 фази III клинички студии (367 пациенти на Таксол режим). Двете биле рандомизирани студии, една споредена со третман со цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>, другата користела тенипосид 100 мг/м<sup>2</sup> пропратен со цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> како компаратор (367 пациенти на споредба). Резултатите кај секоја студија биле слични. За примарен исход на смртност, не постоела сигнификантна разлика помеѓу режимот со Таксол и компараторот (средно време на преживување 8.1 пати и 9.5 месеци на Таксол режимот и 8.6 и 9.9 месеци на компараторот). Слично, за прогресивно слободното време на преживување, не постоела сигнификантна разлика помеѓу третманите. Постоел сигнификантен бенефит во смисла на нивоата на клинички одговор. Резултатите за бенефитот и квалитетот на животот, од режимот со Таксол, во смисла на губење на апетитот овозможуваат јасен доказ за инфериорноста од режимот со Таксол во смисла на периферна невропатија ( $p < 0.008$ ).

## 5.2 Фармакокинетски

По интравенска администрација паклитакселот покажува снижување во плазма концентрациите.

Фармакокинетиката на паклитакселот е детерминирана по 3 и 24 часовна инфузија, во дози од 135 и 175 мг/м<sup>2</sup>. Главниот краен полуживот достигнува нивоа од 3.0 до 52.7 часа, и главно не разграден, вредностите за тоталниот клиренс се движат од 11.6 до 24.0 л/час/м<sup>2</sup>; тоталниот клиренс се зголемува со повисоките плазма концентрации на паклитаксел. Главниот волумен на дистрибуција се движи од 198 до 688 л/м<sup>2</sup>, индицирајќи екстензивна екстравакуларна дистрибуција и/или врзување за ткивата. Со 3 часовна инфузија, зголемениите дози резултираат со нелинеарна фармакокинетика. За зголемување на дозата од 30 % од 135 мг/м<sup>2</sup> до 175 мг/м<sup>2</sup>, вредностите за  $C_{max}$  и  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ , се зголемуваат за 75% и 81% последователно.

Варијациите кај пациентите кон системската изложеност кон паклитаксел се минимални. Не постои евиденција за акумулација на паклитакселот со мултипните третмани.

*Ин виџро* студиите на врзување со човечките серумски протеини, индицира дека 89-98% од лекот се врзува. Присуството на циметидин, ранитидин, дексаметазон или дифенилхидрамин не влијае врз врзувањето на паклитакселот со протеините.

Изложеноста кон паклитакселот не е целосно испитана кај луѓе. Главните вредности за кумулативните уринарни излачувања на непроменет лек, се движат од 1.3 до 12.6% од дозата, индикативен, продолжен не ренален клиренс. Хепаталниот метаболизам и жолчниот клиренс може да се главни принципи за диспозиција на паклитаксел. Паклитакселот се покажало дека се метаболизира примарно со цитохром P450. По администрација на радиомаркиран паклитаксел, во просек 26,2 и 6% од радиоактивноста била екскретирана во фецесот како 6 $\alpha$ -hidroksipaklitaxel, 3'-p-hidroksipaklitaxel и 6 $\alpha$ -3'-p- hidroksipaklitaxel, соодветно. Формулацијата на овие хидроксилирани метаболити е катализирана од CYP2C8, -3A4 и двата -2C8 и -3A4 соодветно. Ефектот на реналната или хепаталната дисфункција од диспозицијата кон паклитаксел, по 3 часовна инфузија не се испитани формално. Фармакокинетските параметри добиени од еден пациент подвргнат на хемодијализа кој примил 3 часовна инфузија на Таксол, 135 мг/м<sup>2</sup> биле во границите на оние дефинирани кај недијализирани пациенти.

## 5.3 ПРЕДКЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА

Карциногениот потенцијал на Таксол не е испитан. Како и да е паклитакселот е потенцијално карциноген и генотоксичен агенс, базирано на фармакодинамскиот механизам на делување. Се покажало дека Таксолот е мутаген во *ин виџро* и *ин vivo* тестирања кај цицачи.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

Етанол (види 4.4

Хроматографски пречистено полиоксиетилирачко рицинуово масло.

### 6.2 Инкопатибилија

Полиоксиетилирачкото рицинуово масло може да доведе до ДЕНП (ди-(2-етилхексил) фталат) кој настанува од пластифицираниот поливинил хлорид (PVC) контејнер, на нивоа кои кои се зголемуваат со време и

концентрација. Последователно, припремањето, чувањето и администрацијата на разредениот Таксол треба да се врши со употреба на не-PVC апаратура.

### 6.3 Рок на траење

2 години.

Хемиска и физичка стабилност е демонстрирана за време од 27 часа на 25°C. Приготвените раствори не треба да се смрзнуваат.

Од микробиолошка страна, еднаш отворениот производ може да се чува максимум 28 дена на 25°C. Останатите начини на чување се одговорност на оној кој го употребува производот.

### 6.4 Упатство за чување

Да не се чува на температури повисоки од 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување и заштитено од светлина.

Смрзнувањето нема несакан ефект врз производот.

### 6.5 Природа и состав на амбалажата

Тип I стаклени виали (со бутилен затварач) кои содржат 30, 100, 150 или 300 мг паклитаксел во 5, 16.7, 25 или 50 мл раствор, последователно. Виалите се индивидуално пакувани во картонска амбалажа. Кутии со 10 картони се исто така достапни.

### 6.6 Начин на употреба/ ракување

**Ракување:** како и сите антинеопластични агенси, Таксолот бара претпазливост при ракување. Разредувањето треба да се изврши под асептични услови со трениран персонал во соодветен простор за таа намена. Треба да се користат заштитни ракавици. Треба да се внимава да се избегнува контакт со кожата и слузокожата. Во случај на контакт со кожата, местото треба да се измие со сапун и вода. Забележани се површински надразнувања, изгореници и црвенило. Во случај на контакт со слузокожата, треба да се исплакне со вода. При инхалација, се забележани диспнеа, болка во градите, изгореници на грлото и наузеа.

Ако неотворени виали се замрзнат, може да се јави преципитација која се раствара кога повторно ќе се постигне собна температура. Квалитетот на производот не е променет. Ако растворот остане заматен или нерастворен, виалите не треба да се користат.

Прободување со остри делови или слични методи не треба да се вршат зашто може да доведат до оштетување на затварачот што резултира со губење на стерилноста.

**Припрема за ИВ администрација:** пред инфузија Таксолот треба да се разреди под асептични услови користејќи 0.9% инјекција на Натриум Хлорид или 5% инјекција на Декстроза и 0.9% Натриум Хлорид или 5% Декстроза во инјекција од Рингеров раствор до крајна концентрација од 0.3 до 1.2 мг/мл.

Растворите припремени за инфузија се стабилни 27 часа на 25°C. И покрај повеќекратните прободувања со игли, и извлекувања на производот, Таксолот останува, микробиолошки, хемиски и физички стабилен 28 дена на 25°C. Останатите начини на чување се одговорност на оној кој го употребува производот. Приготвените раствори не треба да се смрзнуваат.

По приготвувањето, растворите може да покажат магловитост од употребениот растворувач која не се отстранува со филтрација. Таксолот треба да се администрира преку филтер со микропорни мембрани  $\leq 0.22$   $\mu\text{m}$ . Не е забележано сигнификантно губење на ефикасноста по симултано пренесување на растворот преку ИВ канали кои содржат ваков филтер.

Постојат ретки пријавувања за преципитација за време на инфузиите со Таксол, вообичаено на крајот на 24 часовната инфузија. Иако причините за преципитација не се докажани, најверојатно се поврзани со презаситување на разредениот раствор. За да се намали ризикот од преципитација, Таксолот треба да се употреби што побрзо по разредувањето и да се избегнува вибрирање и протресување. Инфузионите сетови треба да се исплакнат пред употреба. За време на инфузијата, изгледот на растворот треба да се мониторира регуларно а инфузијата треба да се стопира ако се појави преципитација.

За да се минимализира изложеноста на пациентот кон ДЕНР што може да настане од пластифицираните PVC инфузии кеси, сетови или други медицински инструменти, расворениот Таксол треба да се чува во не PVC шишиња (стакло, полипропилен) или пластични кеси (полипропилен, полиолефин) и да се администрира преку полиетиленски сетови. Употребата на филтри (пример IVEX-2®) чие инкорпорирање кон надворешниот и/или внатрешниот PVC материјал не резултирало со сигнификантна појава на ДЕНР.

**Изложеност:** сите ставки употребени за припрема, администрација или било која друга ситуација на доаѓање во допир со Таксол треба да се вршат спрема локалните водичи за ракување со цитотоксични агенси.

## **7. СОПСТВЕНИК НА РЕШЕНИЕТО ЗА РЕГИСТРАЦИЈА**

PharmaSwiss  
Ул. Лондонска 19/3/6  
1000, Скопје, Македонија

## **8. БРОЈ(ЕВИ) НА РЕШЕНИЕТО ЗА РЕГИСТРАЦИЈА**

Taxol 30mg – 15-10423/08 од 30.07.2009  
Taxol 100mg – 15-10422/08 од 30.07.2009

## **9. ДАТА НА ПРВАТА АВТОРИЗАЦИЈА/ОБНОВУВАЊЕ НА РЕШЕНИЕТО 30.07.2009**

## **10. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Мај 2008