
TAXOL® / TAKCOL®
PACLITAXEL
концентрирајќи за расшвор за инфузија

СОСТАВ

Еден ml содржи 6 mg паклитаксел во облик на сштерилен, концентриран расшвор за инштравенска ушшшреба.

- Вијала 5 ml (30 mg паклитаксел)
- Вијала 16.7 ml (100 mg паклитаксел)

ФАРМАКО - ТЕРАПЕВТСКА ГРУПА

Паклитаксел е антинеопластичен лек, кој ја стимулира полимеризацијата на димерите на тубулинот во микротубулите, ги стабилизира микротубулите и ја спречува нивната деполимеризација. На тој начин тој ја нарушува динамичката рамнотежа помеѓу полимеризираните и солубилните димери на тубулинот, што резултира со попречување на сите функции на клетките зависни од микротубулите. Цитотоксичкото дејство на паклитаксел се базира на инхибицијата на функционирањето на делбеното вретено и оневозможување на клеточната делба. Дејството на паклитаксел е специфично за клеточниот циклус и најизразено е во неговата G₂ и/или М фаза. По својот механизам на дејство, паклитаксел се разликува како од сите други цитотоксични лекови, така и од другите лекови кои делуваат преку микротубулите (винка алкалоидите и колхицин) кои ја инхибираат (а не ја забрзуваат) полимеризацијата на тубулините.

Паклитаксел се применува интравенски. После тричасовна интравенска инфузија на еднократна доза на паклитаксел, концентрацијата на лекот во плазмата покажува трофазна кинетика, со брза почетна фаза на дистрибуција ($t_{1/2\alpha} = 0.2h$), после која следи интермедијарна фаза ($t_{1/2\beta} = 1.4h$) и завршна фаза на елиминација ($t_{1/2\gamma} = 14.4h$). При ваков начин на апликација, кинетиката на лекот е нелинеарна (сатурабилна). Паклитаксел кратко се задржува во плазмата, бидејќи во голема мера се врзува за телесните ткива (волуменот на дистрибуција во состојба на рамнотежа е 98% l/m²), од каде што споро се отпушта и се елиминира во најголем дел преку хепарот каде што се метаболизира. Бубрежниот клиренс малку допринесува во вкупниот клиренс на паклитакселот (1-8%). Лекот слабо ја поминува хематоенцефалната бариера.

ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

- ◆ *Карцином на овариум:* Паклитаксел е индициран како лек од прв ред (сам или во комбинација со цисплатин) за третман на напреден карцином на овариуми. Во примарниот третман на карцином на овариум, паклитаксел е индициран за пациентки во напредната фаза на болест или со резидуално заболување (>1cm) после иницијална лапаратомија, во комбинација со цисплатин. Освен тоа, како секундарна терапија се применува и за третман на метастатски карцином на овариум - рефрактерен на стандардната терапија со дериватите на платина.

- ◆ *Карцином на дојка:* Паклитаксел, во комбинација со трастузумаб (Herceptin®), како терапија од прв ред, е индициран за третман на карцином на дојка кај пациентки со зголемена експресија на HER-2 (3+ ниво) одредено со имунохистохемија и за кои не одговара терапија со антрациклини.

Како монотерапија, паклитаксел е индициран за третман на метастазиран карцином на дојка кај пациенти кои не реагирале или не се кандидати за стандардна антрациклинска терапија.

- ◆ *Наштреднаш не-сшшшо целуларен карцином на бели дробови:* Паклитаксел во комбинација со цисплатин е индициран како лек од прв ред за третман на не-ситноцелуларен карцином на бели дробови кај пациенти кои не се кандидати за потенцијален хируршки и/или радијационен третман.

КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост кон паклитаксел или кон било која друга составна компонента на лекот, особено кон полиоксиетилирано рицинусово масло;
- Тешки хепатални оштетувања;
- Неутропенија <1500 клетки/ mm^3
- Истовремено присутни тешки неконтролирани инфекции;
- Бременост и лактација

МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ

Тешките реакции на преосетливост, бараат прекин на терапијата со паклитаксел и примена на супортивна терапија. Во наредните циклуси паклитаксел може повторно да се примени со пропратна ригорозна премедикација и мошне спора почетна инфузија на лекот. Паклитаксел не би требало да се применува кај болни со неутропенија ($<1500/\text{mm}^3$) или тромбоцитопенија ($<100.000/\text{mm}^3$). Во текот на терапијата со паклитаксел задолжителна е контрола на крвната слика. Пациентите кои во претходниот циклус развиле тешка неутропенија ($<500/\text{mm}^3$ неутрофили, во траење од најмалку недела дена или подолго) или тешка периферна неуропатија, се препорачува намалување на дозата на паклитаксел за 20% во сите наредни циклуси. Рутинско следење на срцевата функција во текот на примената на паклитаксел не е потребна, но се препорачува кај болни кои потешко би ги поднеле неговите брадиаритмиски ефекти (пореметување на спроводливоста на ниво на AV чвор или дисфункција на коморите).

Токсичното дејство на паклитаксел на фертилитетот и неговата тератогеност се докажани кај стаорци и зајаци. Паклитаксел е потенцијално опасен за репродуктивните функции на човекот. Паклитаксел е исто така потенцијално мутаген и канцероген.

Кога Таксол се употребува во комбинација со трастузумаб за примарен третман на метастазиран карцином на дојка, 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 анамнеза, физикален статус, ЕКГ, 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 корист од почесто мониторирање (пр. секои 6-8 недели). Ако пациентите имаат континуирано намалување на лево вентрикуларната истисна фракција, но останале асимптоматични, лекарот треба внимателно да го процени односот ризик/корист.

Ефикасноста и подносливоста на паклитаксел кај деца не се утврдени.

Паклитаксел смее да се употребува само под надзор на лекар, квалификуван за примена на антинеопластична терапија.

Бидејќи лекови содржи етанол, потребно е да се има во предвид можности од ефекти врз CNS и други дејствија.

Бременост и лактација

Токсичното дејство на паклитаксел на фертилитетот и неговата тератогеност се докажани кај стаорци и зајаци. Паклитаксел е потенцијално опасен за репродуктивните функции на човекот. Паклитаксел е исто така потенцијално мутаген и канцероген.

Примената на паклитаксел во текот на бременоста е контраиндицирана. Во колку сепак лекот се користи за време на бременоста или ако за време на земањето на лекот дојде до забременување, пациентката треба да се предупреди за можните опасности по плодот. Во текот на терапијата со паклитаксел, на пациентките во генеративен период им се препорачува примена на контрацептиви.

Не е познато дали паклитаксел се излачува во мајчиното млеко. Па сепак, поради можниот ризик, се препорачува во текот на хемотерапијата доењето да се прекине.

ИНТЕРАКЦИИ

Во клиничките студии е забележано дека цисплатин го смалува клиренсот на паклитаксел за 33% и дека миелосупресијата е повеќе изразена во колку паклитаксел се примени после цисплатин. Флуконазол и кетоконазол го инхибираат метаболизмот на паклитаксел ин витро, па се препорачува внимателност при истовремената употреба на овие лекови со паклитаксел.

Бидејќи паклитаксел се метаболизира од цитохром P450 3A4 и 2C8, треба да се внимава при негова истовремена употреба со другите лекови за кои е познато дека се инхибитори (пр. еритромицин, флуоксетин) или индуктори (рифампицин, карбамазепин, фенитоин) на ензимите кои може да влијаат на фармакокинетиката на паклитаксел.

Инкомпајибилност: полиоксиетилирано рицинуово масло може да предизвика истекување на DEPH (di-(2-ethylhexyl)phthalate) од пластицирани поливинил хлоридни садови, што се зголемува со времето и концентрацијата. Затоа, припремата, складирањето и администрацијата на растворен Паклитаксел треба да се врши користејќи опрема која не е од поливинил хлорид.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Реакции на преосетливост

Најчесто се јавува црвенило на лицето, еритематозен осип и хипотензија. Диспнеа, бронхоспазам, уртикарија и ангиоедем се јавуваат поретко. Овие реакции се јавуваат најчесто во текот на првите 10 минути од започнувањето на инфузијата на паклитаксел и се последица на ослободувањето на хистамин.

Со примената на премедикација со дексаметазон и антагонисти на H₁ и H₂ рецепторите, јавувањето на реакциите на преосетливост е намалено на помалку од 5%. Тешки реакции на преосетливост се јавуваат кај околу 1% од болните и покрај премедикацијата.

Хематолошка токсичност

Најчесто хематолошко токсично дејство на паклитакселот е дозно-зависна леукопенија, предоминантно неутропенија. Тешка неутропенија (<500 мм³) се јавува кај околу 30% од болните. Неутропенијата се јавува обично 8-10-от ден од примената на лекот, а повеќето од болните се опоравуваат до 21-от ден. Со скратување на инфузијата на 3h и примена на пониски дози, значително се намалила појавата на ова несакано дејство. Мошне е поволен фактот дека неутропенијата не е кумулативна.

Паклитаксел ретко (<25%) предизвикува тешка тромбоцитопенија или анемија.

Невротоксичност

Паклитаксел предизвикува дозно-зависна невропатија, која се карактеризира со трнење и парестезии во пределот "ракавица и "чорапа" најчесто симетрично, со оштетување на сензорните и во помала мера моторните влакна. Неуропатија на ниво на автономниот нервен систем се манифестира како општа слабост и ортостатска хипотензија. Спорадично е забележано и оштетување на оптичкиот нерв. Субјективно најнепријатно несакано дејство е појавата на артралгија и мијалгија, воглавно во пределот на долните екстремитети. Артралгијата и мијалгијата се јавуваат кај 14-100% од пациентите, најчесто 2-6 дена после примената на паклитаксел и се повлекува после 2-7 дена. Се уште не е утврдено дали невротоксичноста е кумулативна.

Кардиотоксичност

Паклитаксел предизвикува различни пореметувања на срцевиот ритам. Најчесто предизвикува транзиторна асимптоматска брадикардија и хипотензија, а потешки пореметувања на срцевиот ритам (AV блок, вентрикуларна аритмија и блокови на гранки) се јавуваат поретко. Опишани се и исхемија, инфаркт на миокардот, хипотензија, како и изненадна смрт. Се уште не е разјаснето дали примената на паклитаксел е дозволена кај болни со веќе постоечко срцево заболување. Кардиотоксичноста на паклитаксел најверојатно не е кумулативна.

Други несакани дејства

Потполна, но реверзибилна алопеција се јавува кај сите болни. Поголеми дози можат да предизвикаат мукозитис. Спорадично е регистрирана појава на иритација на вените на местото на инфузијата со развој на флебитис. Екстравазацијата на лекот може да предизвика целулитис и промена на бојата на кожата.

ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Паклитаксел треба да се администрира под супервизија на квалификуван онколог во единици специјализирани за администрација на цитотоксични лекови.

Сите пациенти кај кои треба да се примени паклитаксел, пред започнувањето на терапијата, треба да се примени соодветна премедикација, заради превенција на тешки хиперсензитивни реакции.

Се препорачува следната премедикација: дексаметазон 20 mg орално или и.в. 12 часа и 6 часа пред терапијата; дифенхидрамин (или соодветен друг лек) 50 mg i.v. 30-60 минути пред терапијата со паклитаксел и H₂ антагонисти (300 mg циметидин, 20 mg фамотидин или 50 mg ранитидин) i.v. 30-60 минути пред давањето на паклитаксел.

Таксол треба да се администрира преку линеарен филтер со мембрана со микропори $\leq 0.22 \mu\text{m}$.

- ◆ *Примарен претходен карцином на овариум:* кај претходно нетретирани пациенти со карцином на овариум може да се примени еден од следните 2 препорачани режими на секои 3 недели:
 - трочасовна интравенска инфузија на паклитаксел во доза од 175 mg/m^2 , а потоа цисплатин во доза од 75 mg/m^2 секоја 3-та недела.
 - 24 часовна интравенска инфузија на паклитаксел во доза од 135 mg/m^2 , а потоа цисплатин во доза од 75 mg/m^2 секоја 3-та недела.
- ◆ *Секундарен претходен карцином на овариум:* кај пациенти кои претходно биле подложени на хемотерапија за карцином на овариум се користени разни дозажни режими но оптималниот режим се уште не е јасен. Се препорачува примена на паклитаксел во 3-часовна интравенска инфузија во доза од 175 mg/m^2 секоја 3-та недела.
- ◆ *Примарен претходен карцином на дојка:* кога се употребува во комбинација со трастузумаб, препорачаната доза на паклитаксел е 175 mg/m^2 администриран како 3-часовна интравенска инфузија, секоја 3-та недела. Инфузијата со Таксол може да почне истиот ден со терапијата со трастузумаб или веднаш по последователната доза на трастузумаб ако првата доза на трастузумаб добро се поднесувала.
- ◆ *Секундарен претходен карцином на дојка:* паклитаксел се администрира во 3-часовна интравенска инфузија во доза од 175 mg/m^2 секоја 3-та недела.
- ◆ *Примарен претходен карцином на не-цијано целуларен карцином на бели дробови:* трочасовна интравенска инфузија на паклитаксел во доза од 175 mg/m^2 , а потоа цисплатин во доза од 80 mg/m^2 секоја 3-та недела.

Паклитаксел не би требало повторно да се употреби се додека бројот на неутрофилите во периферната крв не достигне барем 1500 клетки/mm^3 , а број на тромбоцити барем $100.000 \text{ клетки/mm}^3$. Кај пациентките кои во претходниот циклус со паклитаксел имале тешка неутропенија (неутрофили $<500 \text{ клетки/mm}^3 \geq 7$ дена) или тешка периферна неуропатија, дозата на паклитаксел треба да се смали за 20%.

Дозирање кај пациентки со хепатална инсуфициенција

Нема изведени студии со паклитаксел кај пациенти со блага до умерена хепатална инсуфициенција. Недоволни се досегашните податоци за препорака на посебни дозажни режими кај овие пациенти. Кај пациенти со тешка хепатална дисфункција не би требало да се употребува паклитаксел.

Дозирање кај пациентки со оштетена бубрежна функција

Нема изведени студии со паклитаксел кај пациенти со бубрежна инсуфициенција. Недоволни се досегашните податоци за препорака на посебни дозажни режими кај овие пациенти.

Педијатриска употреба

Безбедноста и ефикасноста на паклитаксел кај деца под 18 години не е утврдена. Поради тоа, паклитаксел не се препорачува за педијатриска употреба.

Употреба кај постари пациенти

Безбедноста и ефикасноста на паклитаксел кај пациенти над 65 годишна возраст не е утврдена. Поради тоа, паклитаксел не се препорачува за употреба кај постари пациенти.

Инструкции за употреба

Ракување: како и кај сите антинеопластични препарати, треба да се внимава кога се ракува со Paclitaxel 6mg/ml концентрат за раствор за инфузија. Растворувањето треба да се врши во асептички услови од страна на обучен персонал, во за тоа наменето место. Треба да се носат адекватни заштитни ракавици. Треба да се превземат мерки за да се избегне контакт со кожата и мукозните мембрани. Во случај на контакт со кожата, местото треба да се измие со сапун и вода. После локална изложеност, забележни се "трнење", болка која пече и црвенило. Во случај на контакт со мукозните мембрани, истите треба добро да се исперат со вода. После инхалација, забележани се диспнеја, болка во градите, грло кое пече и мачнина.

Ако неотворени вијали се држат во фрижидер, може да се формира талог кој повторно ќе се раствори на собна температура со малку или без мешање. Квалитетот на производот ќе остане ист. Ако растворот остане матен или ако се забележи нерастворлив талог, вијалата треба да се фрли односно да не се користи.

Припрема за IV администрација: Пред инфузијата, paclitaxel 6mg/ml концентрат за раствор за инфузија мора да се раствори користејќи асептична техника, во 0.9% натриум хлорид, 5% декстроза, 5% декстроза и 0.9% натриум хлорид, или 5% декстроза во Рингеров раствор, до конечна концентрација од 0.3 до 1.2 mg/ml.

Инфузионите раствори се стабилни во тек на 27 часа на 25°C. Други рокови на чување во употреба и други услови претставуваат одговорност на корисникот. Растворени раствори не треба да се чуваат во фрижидер.

После припремата, растворот може да покажат матност која се препишува на опремата која се користи и не се одстранува со филтрација. Паклитаксел 6mg/ml треба да се администрира преку "in-line" филтер со микропорозна мембрана 0.22µm. Не се забележани значителни губитоци во потенцијата после симулирана испорака на растворот преку IV цевка која содржи "in-line" филтер.

Ретко е забележано таложеење за време на инфузии на паклитаксел, обично кон крајот на 24-часовната инфузија. Иако причината за ова таложеење не е разсветлена, веројатно истото е поврзано со презаситеноста на растворениот раствор. Со цел да се намали ризикот од таложеење, паклитаксел треба да се користи колку што е можно по брзо после растворањето и треба да се одбегнува премногу мешање, вибрирање или протресување. Комплетите за инфузија треба добро да се исперат пред употреба. За време на инфузијата треба редовно да се проверува изгледот на инфузијата, а инфузијата треба да се запре ако има таложеење.

Со цел да се сведе на минимум изложеноста на пациентот на DEHP, која може да истече од пластифицираните PVC инфузионите кеси, комплетите, или други медицински инструменти, растворените раствори на паклитаксел треба да се чуваат во шишиња кои не се од PVC (стаклени, полипропиленски) или пластични кеси (полипропилен, полиолефин) и администрира преку комплети за администрирање обложени со полиетилен. Користењето на филтрите (на пример IVEX-2®) кои имаат пластифицирана PVC цевка со краток влез и/или излез не резултирало со значително истекување на DEHP.

Диспозиција: Сите работи кои се користеле за припремање, администрација или на некој друг начин дошле во контакт со паклитаксел треба да се одстранат согласно локалните прописи за ракување со цитотоксични состојки.

ПРЕДОЗИРАЊЕ

Специфичен антидот не постои. Во случај на предозирање со паклитаксел потребен е внимателен мониторинг на пациентот. Терапијата треба да биде насочена кон главните токсични ефекти на паклитаксел (супресија на коскена срж, мукозитис и периферна невропатија).

НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да не се чува на температура повисока од 25⁰Ц. Да се чува во оригинално пакување и заштитен од светлина. Смрзнувањето нема несакани ефекти врз производот.

РОК НА ТРАЕЊЕ

2 (две) години од датумот на производство.

Да не се употребува после истекувањето на рокот на употреба.

НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ

Лекот може да се употребува само во здравствена организација.

ПАКУВАЊЕ

- Вијала 5 ml (30 mg паклитаксел)
- Вијала 16.7 ml (100 mg паклитаксел)

БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Taxol 30mg – 15-10423/08 од 30.07.2009

Taxol 100mg – 15-10422/08 од 30.07.2009

ДАТУМ НА ПРВАТА И ПОСЛЕДНАТА КОРЕКЦИЈА НА УПАТСТВОТО

Maj, 2008

ПРОИЗВОДИТЕЛ

Bristol - Myers - Squibb

ЗАСТАПНИК

PharmaSwiss,

Скопје, Р. Македонија