

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Paclitaxel Kabi 6 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 6 mg paklitaksela (*paclitaxelum*).

Viens 5 ml flakons satur 30 mg paklitaksela.

Viens 16,7 ml flakons satur 100 mg paklitaksela.

Viens 25 ml flakons satur 150 mg paklitaksela.

Viens 50 ml flakons satur 300 mg paklitaksela.

Viens 100 ml flakons satur 600 mg paklitaksela.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Bezūdens etilspirts 393 mg/ml (49,7 % (tilp./tilp.)),

makrogolglicerīna rīcinoleāts, 530 mg/ml

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Caurspīdīgs, viegli iedzeltens šķīdums.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

**Olnīcu vēzis:** kā pirmās izvēles olnīcu vēža ķīmijterapijas līdzeklis paklitaksels kombinācijā ar cisplatīnu indicēts pacienšu ar progresējošu olnīcas vēzi vai atlieku audzēju (> 1 cm) ārstēšanai pēc sākotnējas laparatomijas.

Otrās izvēles olnīcu vēža ķīmijterapijas līdzeklis paklitaksels indicēts metastātiska olnīcu vēža ārstēšanai pēc neveiksmīgas platīna standartterapijas.

**Krūts vēzis:** kā adjuvantās terapijas līdzeklis paklitaksels indicēts pacientu ar krūts vēža metastāzēm limfmezglos ārstēšanai pēc terapijas ar antraciklīnu un ciklofosfamīdu (AC). Adjuvantā terapija ar paklitakselu jāuzskata par alternatīvu paplašinātai AC terapijai.

Paklitaksels indicēts lokāla progresējoša vai metastātiska krūts vēža sākotnējai ārstēšanai kombinācijā ar antraciklīnu tiem pacientiem, kuriem piemērota antraciklīna terapija, vai kombinācijā ar trastuzumabu tiem pacientiem, kuriem imūnķīmiskajās analīzēs konstatēta pārmērīga cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (HER-2) ekspresija 3+ līmenī, un tiem, kuriem nav piemērota antraciklīna terapija (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kā monoterapijas līdzeklis paklitaksels indicēts metastātiska krūts vēža ārstēšanai pacientiem, kuriem standarta antraciklīnu terapija nav bijusi iedarbīga vai nav piemērota.

**Progresējošs nesīkšūnu plaušu vēzis:** paklitaksels kombinācijā ar cisplatīnu indicēts nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) ārstēšanai pacientiem, kuriem nevar veikt potenciāli radikālu operāciju un/vai apstarošanu.

**Ar AIDS saistīta Kapoši sarkoma:** paklitaksels indicēts, lai ārstētu pacientus, kuriem ir progresējoša ar AIDS saistīta Kapoši sarkoma (KS) un kuriem iepriekšējā liposomālo antraciklīnu terapija nav devusi rezultātus.

Šo indikāciju pamato ierobežotie efektivitātes dati, attiecīgo pētījumu kopsavilkums parādīts 5.1. apakšpunktā.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Paklitaksels jāievada tikai kvalificēta onkologa uzraudzībā nodaļā, kas specializējusies citotoksisku līdzekļu ievadīšanā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Visiem pacientiem pirms paklitaksela terapijas jāsaņem kortikosteroīdi, antihistamīna līdzekļi un H<sub>2</sub> antagonisti, piemēram:

| Zāles                     | Deva                                    | Ievadīšana pirms paklitaksela                                                                    |
|---------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deksametazons             | 20 mg perorāli* vai intravenozi         | Perorālai lietošanai: aptuveni 12 un 6 stundas, vai intravenozai ievadīšanai: 30 līdz 60 minūtes |
| Difenhidramīns**          | 50 mg intravenozi                       | 30 līdz 60 minūtes                                                                               |
| Cimetidīns vai ranitidīns | 300 mg intravenozi<br>50 mg intravenozi | 30 līdz 60 minūtes                                                                               |

\* 8–20 mg pacientiem ar KS

\*\* vai līdzvērtīgs antihistamīna līdzeklis, piem., hlorfeniramīns

Paclitaxel Kabi koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pirms lietošanas jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu) un jāievada tikai intravenozi.

Paklitaksels jāievada caur mikroporu membrānu filtru, kura poru lielums nepārsniedz 0,22 μm (skatīt 6.6. apakšpunktu).

**Olnīcu vēža pirmās izvēles ķīmijterapija:** lai gan tiek pētītas arī citas devu shēmas, ieteicama paklitaksela un cisplatīna kombinācijas shēma. Atkarībā no infūzijas ilguma ieteicamas divas paklitaksela devas: paklitaksela 175 mg/m<sup>2</sup> intravenoza ievadīšana 3 stundu laikā ar sekojošu cisplatīna 75 mg/m<sup>2</sup> devas lietošanu ik pēc trim nedēļām vai paklitaksela 135 mg/m<sup>2</sup> ievadīšanu infūzijas veidā 24 stundu laikā ar sekojošu cisplatīna 75 mg/m<sup>2</sup> devas lietošanu ar 3 nedēļu intervāliem starp kursiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**Olnīcu vēža otrās izvēles ķīmijterapija:** ieteicamā paklitaksela deva ir 175 mg/m<sup>2</sup>, kas ievadīta 3 stundu laikā ar 3 nedēļu intervāliem starp kursiem.

**Krūts vēža adjuvantā ķīmijterapija:** ieteicamā paklitaksela deva ir 175 mg/m<sup>2</sup>, kas ievadīta 3 stundu laikā četru kursu veidā katru 3. nedēļu pēc AC terapijas.

**Krūts vēža pirmās izvēles ķīmijterapija:** lietojot kopā ar doksorubicīnu (50 mg/m<sup>2</sup>), paklitaksels jāievada 24 stundas pēc doksorubicīna. Ieteicamā paklitaksela deva ir 220 mg/m<sup>2</sup>, kas ievadīta intravenozi 3 stundu laikā ar 3 nedēļu intervāliem starp kursiem (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Lietojo kopā ar trastuzumabu, ieteicamā paklitaksela deva ir 175 mg/m<sup>2</sup>, kas ievadīta intravenozi 3 stundu laikā ar 3 nedēļu intervāliem starp kursiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Paklitaksela infūziju var sākt nākamajā dienā pēc trastuzumaba pirmās devas ievadīšanas vai tūlīt pēc nākamajām trastuzumaba

devām, ja iepriekšējās trastuzumaba devas panesība bijusi laba (sīkāku informāciju par trastuzumaba devām un lietošanu skatīt Herceptin produkta īpašību kopsavilkumā).

**Krūts vēža otrās izvēles ķīmijterapija:** ieteicamā paklitaksela deva ir 175 mg/m<sup>2</sup>, kas ievadīta intravenozi 3 stundu laikā ar 3 nedēļu intervāliem starp kursiem.

**Progresējoša nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) ārstēšana:** ieteicamā paklitaksela deva ir 175 mg/m<sup>2</sup>, kas ievadīta intravenozi 3 stundu laikā ar sekojošu cisplatīna 80 mg/m<sup>2</sup> devas lietošanu, ar 3 nedēļu intervāliem starp kursiem.

**Ar AIDS saistītas KS ārstēšana:** ieteicamā paklitaksela deva ir 100 mg/m<sup>2</sup>, kas ievadīta 3 stundu laikā intravenozas infūzijas veidā ik pēc 2 nedēļām.

Nākamās paklitaksela devas jālieto atkarībā no pacienta individuālās zāļu panesības.

Paklitakselu nedrīkst lietot atkārtoti, kamēr neitrofilo leukocītu skaits ir  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1000/\text{mm}^3$  KS pacientiem), bet trombocītu skaits ir  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75\,000/\text{mm}^3$  KS pacientiem). Pacientiem, kuriem ir smaga neitropēnija (neitrofilo leukocītu skaits  $< 500/\text{mm}^3$  periodā ilgāk par nedēļu) vai smaga perifēriskā neiropātija, nākamajosursos jāsaņem par 20 % mazāka deva (par 25 % KS slimniekiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### **Pediatriskā populācija**

Zāļu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem (līdz 18 gadu vecumam) nav pierādīta. Tādēļ paklitaksela lietošana pediatrijas praksē nav ieteicama.

#### **Pacienti ar aknu darbības traucējumiem**

Pieejamie dati nav pietiekami, lai ieteiktu devu izmaiņas pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ārstēt ar paklitakselu.

#### **Lietošanas veids**

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, īpaši pret makrogolglicerola rīcinoleātu (polioksietilētu rīcinellu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paklitakselu nedrīkst ievadīt pacientiem, kuriem neitrofilo leukocītu līmenis pirms terapijas sākšanas ir  $< 1\,500/\text{mm}^3$  ( $< 1\,000/\text{mm}^3$  KS pacientiem).

KS gadījumā paklitaksels ir kontrindicēts arī pacientiem ar konkurējošām, smagām, nekontrolētām infekcijas slimībām.

Paklitaksels ir kontrindicēts, barojot bērnu ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Paklitakselu drīkst lietot tikai tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pretvēža ķīmijterapijas līdzekļu lietošanā. Tā kā var rasties smagas paaugstinātas jutības reakcijas, jābūt pieejamam piemērotam ārstēšanas aprīkojumam.

Tā kā ir iespējama ekstravazācija, ir ieteicams rūpīgi uzraudzīt infūzijas vietu vai zāļu ievadīšanas laikā neveidojas infiltrācija. Pacientiem iepriekš jālieto kortikosteroīdi, antihistamīni un H<sub>2</sub> antagonisti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojojot kombinācijā, paklitaksels jālieto pirms cisplatīna (skatīt 4.5. apakšpunktu).

**Izteiktas paaugstinātas jutības reakcijas** (raksturo aizdusa un hipotensija, kas jāārstē, kā arī angioneirotiskā tūska un ģeneralizēta nātrene) ir novērotas <1% pacientu, kuri saņēmuši paklitakselu pēc adekvātas premedikācijas. Iespējams, ka šajās reakcijās piedalās histamīns. Smagu paaugstinātas jutības reakciju gadījumā nekavējoties jāpārtrauc paklitaksela infūzija, jāsāk simptomātiska ārstēšana, un šīs zāles nedrīkst ievadīt atkārtoti.

**Kaulu smadzeņu darbības nomākums** (galvenokārt neutropēnija) ir devu ierobežojoša toksicitāte. Bieži jānosaka asins formelementu skaits. Pacientus atkārtoti nedrīkst ārstēt ar šīm zālēm, kamēr neutrofilo leukocītu skaits nepalielinās līdz  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1000/\text{mm}^3$  KS pacientiem) un trombocītu skaits līdz  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75\,000/\text{mm}^3$  KS slimniekiem). KS klīniskajā pētījumā lielākā pacientu daļa saņēma granulocītu kolonijas stimulējošo faktoru (G-KSF).

Lietojot paklitakselu monoterapijas veidā, **smagi sirds vadīšanas traucējumi** aprakstīti reti. Ja pacientiem paklitaksela lietošanas laikā rodas nopietni sirds vadīšanas traucējumi, jālieto atbilstoša ārstēšana un nākamo paklitaksela devu ievadīšanas laikā nepārtraukti jākontrolē sirdsdarbība. Paklitaksela lietošanas laikā ir novērota hipotensija, hipertensija un bradikardija; parasti pacientiem simptomi neparādās, un ārstēšana nav nepieciešama. Ir ieteicama bieža vitālo pazīmju novērtēšana, īpaši paklitaksela infūzijas pirmās stundas laikā. Smagi kardiovaskulārie notikumi daudz biežāk novēroti pacientiem ar NSSPV nevis krūts vai olnīcu karcinomu. Vienīgais sirds mazspējas gadījums saistībā ar paklitakselu tika novērots AIDS-KS klīniskajā pētījumā.

Lietojot paklitakselu kombinācijā ar doksorubicīnu vai trastuzumabu sākotnējai metastātiska krūts vēža ārstēšanai, jāpievērš uzmanība sirds funkcijas kontrolei. Pacientiem, kurus varētu ārstēt ar šāda veida paklitaksela kombinēto terapiju, pirms ārstēšanas jāveic sirds izmeklējumi, iekļaujot anamnēzes ievākšanu, fizikālo izmeklēšanu, EKG, ehokardiogrammu un/vai arteriogrāfiju (MUGA). Ārstēšanas laikā (piem., ik pēc trim mēnešiem) jāturpina novērot sirds funkcijas. Monitorēšana var palīdzēt identificēt pacientus, kuriem rodas sirds disfunkcija, un, pieņemot lēmumu par kambaru funkcijas novērtēšanas biežumu, ārstējošiem ārstiem rūpīgi jānovērtē lietotā antraciklīna kumulatīvā deva ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Ja pārbaudes liecina, ka sirds funkcijas pasliktinās, pat tad, ja nav simptomu, ārstējošiem ārstiem rūpīgi jānovērtē turpmākās ārstēšanas klīniskie ieguvumi, salīdzinot ar potenciālu, arī potenciāli neatgriezenisku, sirds bojājumu. Turpinot ārstēšanu, sirds funkcijas pārbaudes jāveic biežāk (piem., ik pēc 1–2 cikliem). Plašāku informāciju skatīt Herceptin® vai doksorubicīna zāļu aprakstā.

Lai gan **perifēra neiropātija** novērojama bieži, smagi simptomi attīstās reti. Smagos gadījumos ieteicams visos turpmākajos ārstēšanasursos paklitaksela devu samazināt par 20 % (KS slimniekiem par 25 %). Pacientiem ar NSSPV un pacientiem ar olnīcu vēzi, kuri tika ārstēti ar pirmās izvēles preparātiem, paklitaksela lietošana kombinācijā ar cisplatīnu 3 stundu laikā infūzijas veidā izraisa biežāku smagu neirotoksicitāti, salīdzinot ar paklitaksela vai ciklofosfamīda lietošanu atsevišķi un sekojošu cisplatīna terapiju.

Īpaša piesardzība jāievēro, lai izvairītos no intra-arteriālas paklitaksela ievadīšanas, jo vietējās panesamības pētījumos ar dzīvniekiem pēc intra-arteriālas ievadīšanas ir novērotas smagas audu reakcijas. Paklitaksela lietošana kombinācijā ar plaušu apstarošanu, neatkarīgi no šo procedūru hronoloģiskās secības, var veicināt **intersticiālā pneimonīta** attīstību.

**Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem** var būt palielināts toksicitātes, īpaši 3.-4. pakāpes mielosupresijas, risks. Nav pierādījumu, ka pacientiem ar nedaudz mainītu aknu funkciju ir palielināta paklitaksela toksicitāte, ja to ievada 3 stundu laikā infūzijas veidā. Ja paklitaksels tiek ievadīts ilgākas infūzijas veidā, pacientiem ar vidēju vai smagu aknu mazspēju var novērot pastiprinātu mielosupresiju. Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem neveidojas pilnīga mielosupresija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dati nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devu izmaiņām pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nav pieejami dati par pacientiem ar smagu sākotnēju holestāzi. Pacientus ar smagu aknu mazspēju nedrīkst ārstēt ar paklitakselu.

Ir reti ziņojumi par **pseudomembranozo kolītu**, arī pacientiem, kuri paralēli nav ārstēti ar antibiotikām. Šī reakcija jāņem vērā, veicot smagas vai pastāvīgas caurejas diferenciāldiagnostiku, kas rodas ārstēšanas laikā ar paklitakselu vai tūlīt pēc tās.

Daudzās eksperimentālās sistēmās paklitaksels ir bijis teratogēns, embriotoksisks un mutagēns.

Tāpēc seksuāli aktīvām sievietēm un vīriešiem reproduktīvā vecumā un/vai viņu partneriem vismaz terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar paklitakselu jālieto kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu). Hormonāla kontracepcija ir kontrindicēta pret hormonu receptoriem pozitīvu audzēju gadījumā.

Pacientiem ar KS *smags mukozīts* novērojams reti. Ja rodas smagas reakcijas, paklitaksela deva jāsamazina par 25 %.

Šīs zāles satur 393 mg/ml alkohola (etilspirta) katrā 1 ml, kas ir līdzvērtīgi 39,3% m/tilp. Daudzumsdevā 52,5 ml ir līdzvērtīgi 515,8 ml alus vai 206,3 ml vīna.

Tas ir kaitīgs pacientiem, kuriem ir atkarība no alkohola. Jāpievērš uzmanība grūtniecēm vai ar krūti barojošām sievietēm, bērniem, kā arī paaugstināta riska grupām: pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Tā kā šīs zāles parasti tiek lietotas lēni 3 stundu laikā, alkohola izraisītā ietekme var būt samazināta.

Šo zāļu deva 52,5 ml lietota pieaugušajam ar ķermeņa masu 70 kg izraisīs 295 mg/kg etilspirta iedarbību, kas var izraisīt alkohola koncentrācijas asinīs pieaugumu par aptuveni 50 mg/100 ml.

Šīs zāles satur makrogolglicerola rīcinoleātu, kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur, piemēram, propilēnglikolu vai etilspirtu, var izraisīt etilspirta uzkrāšanos un izraisīt blakusparādības, it īpaši maziem bērniem ar zemu vai nenobriedušu vielmaiņas kapacitāti.

Ieteicamais režīms paklitaksela kā olnīcu vēža pirmās izvēles ķīmijterapijas preparāta lietošanai ir tā ievadīšana pirms cisplatīna. Lietojot paklitakselu pirms cisplatīna, tā drošības profils atbilst tādām, kādas aprakstīts, lietojot tikai vienu līdzekli. Ja paklitaksels tika lietots pēc cisplatīna, pacientiem novēroja daudz dziļāku mielosupresiju un paklitaksela klīrensa samazināšanos par apmēram 20%. Pacientēm, kuras tiek ārstētas ar paklitakselu un cisplatīnu, var būt paaugstināts nieru mazspējas risks, salīdzinot ar gadījumiem, kad ginekoloģisko audzēju ārstēšanā tiek izmantots tikai cisplatīns.

Tā kā doksorubicīna un tā aktīvo metabolītu eliminācija var būt palēnināta, lietojot paklitakselu un doksorubicīnu ar nelielu laika intervālu, paklitaksels sākotnējai metastātiska krūts vēža ārstēšanai jālieto 24 stundas pēc doksorubicīna lietošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Paklitaksela metabolismu daļēji katalizē citohroma P450 izoenzīmi CYP2C8 un CYP3A4. Tādēļ zāļu savstarpējās mijiedarbības FK pētījumu trūkuma dēļ ir jāievēro piesardzība, ievadot paklitakselu vienlaicīgi ar zālēm, par kurām zināms, ka tās inhibē CYP2C8 vai CYP3A4 (piem., ketokonazols un citi imidazola pretsēnīšu līdzekļi, eritromicīns, fluoksetīns, gemfibrozils, klopidoģrels, cimetidīns, ritonavīrs, sakvinavīrs, indinavīrs un nelfinavīrs), jo paklitaksela toksicitāte var palielināties augstākas paklitaksela iedarbības dēļ. Paklitaksela lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inducē CYP2C8 vai CYP3A4 (piem., rifampicīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu, efavirenzu, nevirapīnu), nav ieteicama, jo var pasliktināties tā efektivitāte zemākas paklitaksela iedarbības dēļ.

Premedikācija ar cimetidīnu neietekmē paklitaksela klīrensu.

Pētījumi ar KS pacientiem, kuri vienlaikus lietoja vairākus citus medikamentus, liecina, ka sistēmiskais paklitaksela klīrenss bija ievērojami zemāks nelfinavīra un ritonavīra, bet ne indinavīra

klātbūtnē. Nav pieejama pietiekama informācija par mijiedarbību ar citiem proteāzes inhibitoriem. Tādēļ pacientiem, kuri vienlaikus saņem proteāzes inhibitorus, paklitaksels jālieto piesardzīgi.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Dati par paklitaksela lietošanu grūtniecēm nav pietiekami. Uzskata, ka paklitaksels var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus, ja to lieto grūtniecības laikā. Konstatēts, ka trušiem paklitaksels ir gan embriotoksisks, gan fetotoksisks, un žurkām samazina auglību. Tāpat kā citas citotoksiskas zāles, paklitaksels, ievadīts grūtniecēm, var izraisīt kaitējumu auglim. Tāpēc paklitakselu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Paklitakselu nedrīkst lietot arī sievietes reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepciju, ja vien mātes klīniskais stāvoklis nav tāds, ka nepieciešama ārstēšana ar paklitakselu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi ārstēšanas ar paklitakselu laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās.

Vīriešu dzimuma pacientiem, kurus ārstē ar paklitakselu, nav ieteicams kļūt par tēvu ārstēšanas laikā un līdz sešiem mēnešiem pēc tās.

##### Barošana ar krūti

Paklitaksels ir kontrindicēts zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai paklitaksels izdalās mātes pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēts, ka paklitaksels izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Terapijas laikā barošana ar krūti jāpārtrauc.

##### Fertilitāte

Paklitaksels izraisa žurku tēviņu neauglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ietekme uz cilvēkiem nav zināma. Vīriešiem pirms paklitaksela terapijas vajadzētu konsultēties par iespēju sasaldēt spermu, jo terapija var radīt neatgriezenisku neauglību.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Paklitaksela ietekme uz šo spēju nav konstatēta. Tomēr jāatzīmē, ka zāles satur etilspirtu (skatīt 4.4. un 6.1. apakšpunktu).

Spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus var mazināt etilspirta saturs šajās zālēs.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ja nav norādīts citādi, turpmākā diskusija atsaucas uz vispārējas drošības datu bāzi par 812 pacientiem ar blīviem audzējiem, kuru ārstēšanai klīnisko pētījumu ietvaros tika izmantota paklitaksela monoterapija. Tā kā KS populācija ir ļoti specifiska, šī apakšpunkta beigās ir speciāla sadaļa par klīnisko pētījumu, kurā piedalījās 107 pacienti.

Blakusparādību biežums un smagums, ja nav minēts citādi, pacientiem, kuri lieto paklitakselu olnīcu vēža, krūts vēža vai NSSPV ārstēšanai, kopumā ir līdzīgs. Nevienam no novērotajiem toksiskuma gadījumiem nepārprotami neietekmēja vecums.

**Izteikta paaugstinātas jutības reakcija** ar potenciāli letālu iznākumu (definēta kā hipotensija, kura jāārstē, angioneirotiskā tūska, respiratorais distress, kam nepieciešama bronhodilatācijas terapija, vai ģeneralizēta nātrene) bija diviem (< 1 %) pacientiem. 34 % pacientu (17 % no visiem kursiem) novēroja vieglas paaugstinātas jutības reakcijas. Šīm vieglajām reakcijām, galvenokārt pietvīkumam un izsitumiem, nebija nepieciešama ārstēšana, kā arī to dēļ nebija jāpārtrauc paklitaksela lietošana.

Visbiežākā nopietnā blakusparādība bija **kaulu smadzeņu darbības nomākums**. Smagu neitropēniju ( $< 500$  šūnas/mm<sup>3</sup>) novēroja 28 % pacientu, taču tā nebija saistīta ar drudzi. Tikai 1 % pacientu smaga neitropēnija bija  $\geq 7$  dienas.

**Trombocitopēnija** tika aprakstīta 11 % pacientu. Trim procentiem pacientu trombocītu skaits bija viszemākais  $< 50\,000$ /mm<sup>3</sup> vismaz vienu reizi pētījuma laikā. **Anēmiju** novēroja 64 % pacientu, bet tā bija smaga (Hb  $< 5$  mmol/l) tikai 6 % pacientu. Anēmijas biežums un smagums ir atkarīgs no hemoglobīna sākotnējā stāvokļa.

**Neirotoksicitāte**, galvenokārt **perifēriskā neiropātija**, kombinējot paklitakselu un cisplatīnu, bija biežāk sastopama un smagāka, ievadot 175 mg/m<sup>2</sup> infūzijā 3 stundu laikā (85 % neirotoksicitāte, 15 % smaga) salīdzinājumā 135 mg/m<sup>2</sup> ievadīšanu infūzijā 24 stundu laikā (25 % perifēriskā neiropātija, 3 % smaga). Pacientiem ar NSŠPV un pacientēm ar olnīcu vēzi, kuras ārstēja ar paklitakselu 3 stundu laikā un sekojošu cisplatīna lietošanu, ievērojami palielinājās smagas neirotoksicitātes biežums. Pēc pirmā kursa var rasties perifēra neiropātija, un, turpinot paklitaksela lietošanu, tā var pastiprināties. Dažos gadījumos perifēra neiropātija bija paklitaksela lietošanas pārtraukšanas iemesls. Turklāt ir pierādīts, ka perifēra neiropātija var saglabāties ilgāk par 6 mēnešiem pēc paklitaksela lietošanas pārtraukšanas. Dažus mēnešus pēc paklitaksela terapijas pārtraukšanas jušanas traucējumi mazinājās vai izzuda. Agrākas ārstēšanas laikā radušās neiropātijas nav paklitaksela terapijas kontrindikācija.

**Artralģija vai mialģija** sākās 60 % pacientu, bet smagā formā tā bija 13 % pacientu.

**Reakcijas injekcijas vietā** intravenozas ievadīšanas laikā var radīt lokālu tūsku, sāpes, eritēmu un indurāciju; reizēm asinsizplūdums var izraisīt celulītu. Ir aprakstīti ādas nekrozes un/vai lobīšanās gadījumi, kas dažkārt bija saistīti ar asinsizplūdumu. Var rasties arī ādas krāsas pārmaiņas. Reti rakstīts par injekcijas vietas reakcijas atkārtējos iepriekšējā asinsizplūduma vietā pēc paklitaksela ievadīšanas citā vietā, tā saukta „atmiņas reakcija”. Asinsizplūdumu reakciju specifiska ārstēšana pašlaik nav zināma.

Dažos gadījumos reakcijas injekcijas vietā radās ilgstošas infūzijas laikā vai novēloti, pēc nedēļas līdz pat 10 dienām.

Alopēcija: alopēciju novēroja 87 % pacientu un tā parādījās pēkšņi. Vairumam pacientu, kuriem rodas alopēcija, paredzama izteikta  $\geq 50$  % matu izkrišana.

Ziņots par diseminētu intravazālu koagulāciju (DIK), bieži saistībā ar sepsi vai vairāku orgānu mazspēju.

Turpmāk tabulā minētas blakusparādības, kas saistītas ar paklitaksela kā monoterapijas līdzekļa lietošanu 3 stundu infūzijā pacientiem ar metastātisku audzēju (812 klīnisko pētījumu laikā ārstēto pacientu) un nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas periodā. Pēdējās var attiecināt uz paklitakselu neatkarīgi no ārstēšanas shēmas.

Turpmāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ); nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

|                                          |                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijas un infestācijas               | <i>Ļoti bieži:</i> infekcija (galvenokārt urīna izvadceļu un augšējo elpceļu infekcijas), aprakstīti letāli gadījumi.<br><i>Retāk:</i> septisks šoks.<br><i>Reti*:</i> sepse, peritonīts, pneimonija. |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | <i>Ļoti bieži:</i> mielosupresija, neitropēnija, anēmija, trombocitopēnija, leukopēnija, asiņošana.                                                                                                   |

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | <i>Reti*:</i> febrila neitropēnija.<br><i>Ļoti reti*:</i> akūta mieloleikoze, mielodisplastiskais sindroms.<br><i>Nav zināmi*:</i> diseminēta intravaskulāra koagulācija.                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Imūnās sistēmas traucējumi                                      | <i>Ļoti bieži:</i> vieglas paaugstinātas jutības reakcijas (galvenokārt pietvīkums un izsitumi).<br><i>Retāk:</i> izteiktas paaugstinātas jutības reakcijas, kuras jāārstē (piem., hipotensija, angioneirotiska tūska, respirators distress, ģeneralizēta nātrene, drebuļi, sāpes mugurā un krūškurvī, tahikardija, vēdersāpes, sāpes ekstremitātēs, diaforēze un hipertensija).<br><i>Reti*:</i> anafilaktiskās reakcijas.<br><i>Ļoti reti*:</i> anafilaktiskais šoks. |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi                                | <i>Ļoti reti*:</i> anoreksija.<br><i>Nav zināmi*:</i> audzēja sabrukšanas sindroms.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Psihiskie traucējumi                                            | <i>Ļoti reti*:</i> apjukuma stāvoklis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Nervu sistēmas traucējumi                                       | <i>Ļoti bieži:</i> neirotoksicitāte (galvenokārt: perifēra neiropātija <sup>#</sup> ).<br><i>Reti*:</i> motora neiropātija (ar sekojošu nelielu distālu vājumu).<br><i>Ļoti reti*:</i> lielās epilepsijas lēkmes, autonoma neiropātija (ar sekojošu paralītisku ileusu un ortostatisku hipotensiju), encefalopātija, krampji, reibonis, ataksija, galvassāpes.                                                                                                          |
| Acu bojājumi                                                    | <i>Ļoti reti*:</i> redzes nerva un/vai redzes traucējumi (mirgojošā skotoma), īpaši pacientiem, kuri saņēmuši lielākas devas par ieteicamajām.<br><i>Nav zināmi*:</i> makulas tūska, fotopsija, stiklveida ķermenī peldošas daļiņas.                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ausu un labirinta bojājumi                                      | <i>Ļoti reti*:</i> dzirdes zudums, ototoksicitāte, tinnīts, reibonis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Sirds funkcijas traucējumi                                      | <i>Bieži:</i> bradikardija.<br><i>Retāk:</i> miokarda infarkts, AV blokāde un sinkope, kardiomiopātija, asimptomātiska kambaru tahikardija, tahikardija ar bigeminiju.<br><i>Reti:</i> sirds mazspēja.<br><i>Ļoti reti*:</i> priekškambaru fibrilācija, supraventrikulārā tahikardija.                                                                                                                                                                                  |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi                                   | <i>Ļoti bieži:</i> hipotensija.<br><i>Retāk:</i> tromboze, hipertensija, tromboflebīts.<br><i>Ļoti reti*:</i> šoks.<br><i>Nav zināmi*:</i> flebīts.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | <i>Reti*:</i> elpošanas mazspēja, plaušu embolija, plaušu fibroze, intersticiāla pneimonija, aizdusa, izsvīdums pleirā<br><i>Ļoti reti*:</i> klepus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                                   | <i>Ļoti bieži:</i> caureja, vemšana, slikta dūša, gļotādas iekaisums.<br><i>Reti*:</i> zarnu nosprostošanās, zarnu perforācija, išēmisks kolīts, pankreatīts.<br><i>Ļoti reti*:</i> mezenteriāla tromboze, pseidomembranozais kolīts, neitropēniskais kolīts, ascīts, ezofagīts, aizcietējums.                                                                                                                                                                          |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi                   | <i>Ļoti reti*:</i> aknu nekroze, aknu encefalopātija (abu patoloģiju gadījumā aprakstīti notikumi ar letālu iznākumu).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ādas un zemādas audu                                            | <i>Ļoti bieži:</i> alopēcija.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| bojājumi                                            | <i>Bieži:</i> pārejošas un vieglas nagu un ādas pārmaiņas.<br><i>Reti*:</i> nieze, izsitumi, eritēma.<br><i>Ļoti reti*:</i> Stīvensa-Džonsona sindroms, epidermas nekrolīze, <i>erythema multiforme</i> , eksfoliatīvais dermatīts, nātrene, oniholīze (pacientiem terapijas laikā jālieto saules aizsarglīdzekļi rokām un kājām).<br><i>Nav zināmi*:</i> sklerodermija. Palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms*. |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi      | <i>Ļoti bieži:</i> artralģija, mialģija.<br><i>Nav zināmi*:</i> sistēmas sarkanā vilkēde.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | <i>Bieži:</i> reakcijas injekcijas vietā (ieskaitot lokalizētu tūsku, sāpes, eritēmu, indurāciju, reizēm asinsizplūdums var izraisīt celulītu, ādas fibrozi un nekrozi).<br><i>Reti*:</i> drudzis, dehidratācija, astēnija, tūska, vājums.                                                                                                                                                                               |
| Izmeklējumi                                         | <i>Bieži:</i> ievērojami paaugstināts ASAT līmenis (SGOT), ievērojami paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis.<br><i>Retāk:</i> ievērojami paaugstināts bilirubīna līmenis.<br><i>Reti*:</i> paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs.                                                                                                                                                                                   |

\* Kā ziņots paklitaksela pēcreģistrācijas periodā.

# Var saglabāties ilgāk par 6 mēnešiem pēc paklitaksela lietošanas pārtraukšanas.

Krūts vēža pacientiem, kuri saņēma paklitakselu kā adjuvanto līdzekli pēc AC terapijas, biežāk bija neirosensora toksicitāte, paaugstinātas jutības reakcijas, artralģija/mialģija, anēmija, infekcija, drudzis, slikta dūša/vemšana un caureja, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai AC. Tomēr šo notikumu biežums atbilst iepriekš aprakstītajam šo reakciju biežumam, kad ārstēšanā tika izmantots tikai paklitaksels.

### Kombinētā ārstēšana

Turpmākā diskusija attiecas uz diviem lielākajiem olnīcu vēža pirmās izvēles ķīmijterapijas pētījumiem (paklitaksels + cisplatīns: vairāk nekā 1050 pacienšu); divi III fāzes metastātiska krūts vēža pirmās izvēles ārstēšanas pētījumi: vienā tika pētīta kombinācija ar doksorubicīnu (paklitaksels + doksorubicīns: 267 pacienti), otrā tika pētīta kombinācija ar trastuzumabu (plānotā apakšgrupā analizēja paklitakselu + trastuzumabu: 188 pacienti), un divi III fāzes progresējoša NSŠPV ārstēšanas pētījumi (paklitaksels + cisplatīns: vairāk nekā 360 pacienti) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ievadot paklitakselu trīs stundu infūzijā kā olnīcu vēža pirmās izvēles ķīmijterapijas preparātu, pacientēm, kuras tika ārstētas ar paklitakselu un sekojošu cisplatīna terapiju, tika aprakstīta daudz biežāka un smagāka neirotoksicitāte, artralģija/mialģija un hipersensitivitāte, salīdzinot ar tām pacientēm, kuras tika ārstētas ar ciklofosfamīdu un sekojošu cisplatīna terapiju. Mielosupresija, ievadot paklitakselu 3 stundu infūzijā ar sekojošu cisplatīna terapiju, bija sastopama retāk un vieglākā formā, nekā ievadot ciklofosfamīdu ar sekojošu cisplatīna terapiju.

Ievadot paklitakselu (220 mg/m<sup>2</sup>) kā metastātiska krūts vēža pirmās izvēles ķīmijterapijas preparātu 3 stundu infūzijā 24 stundas pēc doksorubicīna (50 mg/m<sup>2</sup>), aprakstīta biežāka un smagāka neitropēnija, anēmija, perifēra neiropātija, artralģija/mialģija, astēnija, drudzis un caureja, salīdzinot ar standarta FAC terapiju (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicīns 50 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamīds 500 mg/m<sup>2</sup>). Lietojot paklitakselu (220 mg/m<sup>2</sup>)/doksorubicīnu (50 mg/m<sup>2</sup>), nelabums un vemšana bija retāka un mazāk smaga, salīdzinot ar standarta FAC ārstēšanu. Grupā, kas lietoja paklitakselu/doksorubicīnu, nelabuma un vemšanas retākā un mazāk smagā izpausme varēja būt kortikosteroīdu lietošanas sekas.

Lietojot paklitakselu kā metastātiska krūts vēža pirmās izvēles ķīmijterapijas preparātu 3 stundu infūzijā kopā ar trastuzumabu, sekojošie notikumi (neatkarīgi no paklitaksela vai trastuzumaba attiecības) tika aprakstīti daudz biežāk, salīdzinot ar paklitaksela lietošanu monoterapijas veidā: sirds

mazspēja (8%, salīdzinot ar 1%), infekcija (46%, salīdzinot ar 27%), drebuļi (42%, salīdzinot ar 4%), drudzis (47%, salīdzinot ar 23%), klepus (42%, salīdzinot ar 22%), izsitumi (39%, salīdzinot ar 18%), artralģija (37%, salīdzinot ar 21%), tahikardija (12%, salīdzinot ar 4%), caureja (45%, salīdzinot ar 30%), hipertensija (11%, salīdzinot ar 3%), deguna asiņošana (18%, salīdzinot ar 4%), akne (11%, salīdzinot ar 3%), *herpes simplex* (12%, salīdzinot ar 3%), nejauši ievainojumi (13%, salīdzinot ar 3%), bezmiegs (25%, salīdzinot ar 13%), rinīts (22%, salīdzinot ar 5%), sinusīts (21%, salīdzinot ar 7%) un reakcija injekcijas vietā (7%, salīdzinot ar 1%).

Dažas no šīm biežuma atšķirībām var būt saistītas ar lielāku ārstēšanas kursu skaitu un ilgāku ārstēšanu, izmantojot kombinēto paklitaksela/trastuzumaba terapiju, salīdzinot ar paklitaksela monoterapiju. Ziņots, ka smagu notikumu biežums bija līdzīgs, gan ārstējot ar paklitakselu/trastuzumabu, gan vienīgi ar paklitakselu.

Ievadot doksorubicīnu kopā ar paklitakselu metastātiska krūts vēža gadījumā, 15% pacientu tika novērotas **sirds kontrakciju anomālijas** ( $\geq 20\%$  mazāka kreisā kambara izsviedes frakcija), salīdzinot ar 10% pacientu standarta FAC režīma gadījumā. **Sastrēguma sirds mazspēju** novēroja  $< 1\%$  pacientu gan grupā, kas lietoja paklitakselu/doksorubicīnu, gan grupā, kas lietoja FAC terapiju. Trastuzumaba un paklitaksela kombinācijas ievadīšana pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar antraciklīniem, palielināja **sirds disfunkcijas** biežumu un smagumu salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti tikai ar paklitakselu (NYHA I/II klase 10%, salīdzinot ar 0%, NYHA III/IV klase 2%, salīdzinot ar 1%), tā reti bija saistīta ar mirstību (skatīt trastuzumaba zāļu aprakstu). Visos šajos retajos gadījumos pacienti reaģēja uz pareizu ārstēšanu.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma staru terapiju, aprakstīts **apstarošanas pneimonīts**.

#### Ar AIDS saistīta Kapoši sarkoma

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu, kurā piedalījās 107 pacienti, nevēlamo blakusparādību biežums un smagums KS pacientiem un pacientiem, kuri tika ārstēti ar paklitaksela monoterapiju citu blīvo audzēju gadījumā, kopumā bija līdzīgs, izņemot nevēlamās hematoloģiskās un aknu blakusparādības (skatīt tālāk).

**Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:** kaulu smadzeņu supresija bija galvenā devu ierobežojošā toksicitāte. Neitropēnija ir vissvarīgākā hematoloģiskā toksicitāte. Pirmā ārstēšanas kursa laikā smaga neitropēnija ( $< 500$  šūnu/mm<sup>3</sup>) radās 20% pacientu. Visa ārstēšanas perioda laikā smaga neitropēnija tika novērota 39% pacientu. Neitropēnija  $> 7$  dienas bija 41% pacientu un 30–35 dienas – 8% pacientu. Visiem novērotajiem pacientiem tā izzuda 35 dienu laikā. 4. pakāpes neitropēnija, kas ilga  $\geq 7$  dienas, bija 22% pacientu.

Ar paklitaksela lietošanu saistīta neitropēnija ar drudzi tika aprakstīta 14% pacientu un 1,3% ārstēšanās ciklu. Paklitaksela lietošanas laikā bija trīs sepses gadījumi (2,8%), kuri šī medikamenta lietošanas dēļ beidzās letāli.

Trombocitopēnija tika novērota 50% pacientu, un tā bija smaga ( $< 50\,000$  šūnu/mm<sup>3</sup>) 9% pacientu. Tikai 14% trombocītu skaits samazinājās  $< 75\,000$  šūnu/mm<sup>3</sup> vismaz vienu reizi ārstēšanas laikā. Asiņošanas gadījumi saistībā ar paklitaksela lietošanu aprakstīti  $< 3\%$  pacientu, bet asiņošana bija lokalizēta.

Anēmiju (Hb  $< 11$  g/dl) novēroja 61% pacientu, un smaga (Hb  $< 8$  g/dl) tā bija 10% pacientu. Eritrocītu masas pārliešana bija nepieciešama 21% pacientu.

**Aknu – žults izvades sistēmas traucējumi:** pacientiem, kuriem sākotnēji aknu darbība bija normāla ( $> 50\%$  saņēma proteāzes inhibitorus), 28% bija paaugstināts bilirubīns, 43% sārmainā fosfatāze un 44% ASAT (SGOT). 1% gadījumu šo parametru paaugstināšanās bija izteikta.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

#### 4.9. Pārdozēšana

Antidots paklitaksela pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacients rūpīgi jānovēro. Ārstēšana jāvērs uz galvenajām paredzamajām toksicitātēm, piemēram, kaulu smadzeņu nomākumu, perifēru neirotoksicitāti un gļotādas iekaisumu.

#### Pediatriiskā populācija

Pārdozēšana pediatriem pacientiem var būt saistīta ar akūtu intoksikāciju ar etilspirtu.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi (augu alkaloīdi un citas dabiskas vielas, taksāni). ATĶ kods: L01C D01.

Paklitaksels ir antimikrotubulārs līdzeklis, kas veicina mikrotubulu veidošanos no tubulīna dimēriem un stabilizē tos, aizkavējot depolimerizāciju. Stabilizācijas rezultātā notiek mikrotubulu vījuma normālās dinamiskās reorganizācijas kavēšana, kas ir svarīga vitālai interfāzei un šūnu mitotiskajām funkcijām. Turklāt paklitaksels inducē nenormālu mikrotubulu kūlīšu kārtojumu visā šūnas cikla laikā un vairākus mikrotubulu kompleksus mitozes laikā.

#### Olnīcu vēzis

Paklitaksela kā olnīcu vēža pirmās izvēles ķīmijterapijas preparāta drošums un efektivitāte tika vērtēta divos lielos, randomizētos, kontrolētos pētījumos (salīdzinot ar ciklofosfamīdu 750 mg/m<sup>2</sup>/cisplatīnu 75 mg/m<sup>2</sup>). Starpgrupu pētījumā (BMS CA139-209) vairāk nekā 650 pacientes ar II<sub>b-c</sub>, III vai IV pakāpes primāro olnīcu vēzi saņēma maksimāli 9 paklitaksela ārstēšanas kursus (175 mg/m<sup>2</sup> 3 stundu laikā) ar sekojošu cisplatīnu (75 mg/m<sup>2</sup>), vai kontroles preparāta lietošanu. Otrajā lielajā pētījumā (GOG-111/BMS CA139-022) tika novērtēti maksimāli 6 paklitaksela ārstēšanas kursi (135 mg/m<sup>2</sup> 24 stundu laikā) ar sekojošu cisplatīnu (75 mg/m<sup>2</sup>) vai kontroles preparāta lietošanu vairāk nekā 400 pacientēm ar III/IV pakāpes primāro olnīcu vēzi, atlieku audzēju > 1 cm pēc laparatomijas vai distālām metastāzēm. Kaut gan divi dažādi paklitaksela devu režīmi netika tieši salīdzināti, abos pētījumos pacientēm, kuras ārstēja ar paklitakselu kombinācijā ar cisplatīnu, ievērojami biežāk bija atbildes reakcija, ilgāks laiks līdz slimības progresēšanai un garāka dzīvildze, salīdzinot ar pacientēm, kuras tika ārstētas ar standarta terapiju. Pacientēm ar progresējošu olnīcu vēzi, kuras saņēma paklitaksela/cisplatīna 3 stundu infūziju, novēroja palielinātu neirotoksicitāti, artrālģiju/mialģiju, bet samazinātu mielosupresiju, salīdzinot ar pacientēm, kuras saņēma ciklofosfamīdu/cisplatīnu.

#### Krūts vēzis

Krūts vēža adjuvantā terapijā 3121 pacienti ar krūts vēža metastāzēm limfmezglos pēc četriem doksorubicīna un ciklofosfamīda kursiem (CALGB 9344, BMS CA 139-223) saņēma paklitaksela adjuvanto terapiju vai nesaņēma nekādu ķīmijterapiju. Vidējais novērošanas ilgums bija 69 mēneši. Kopumā pacientiem, kuri tika ārstēti ar paklitakselu, ievērojami – par 18% – samazinājās slimības recidīva risks, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai AC (p=0,0014), un ievērojami – par 19% – samazinājās nāves risks (p=0,0044), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai AC. Retrospektīvas analīzes liecina par ieguvumiem visās pacientu apakšgrupās. Pacientiem ar hormona receptoru negatīviem/nezināmiem audzējiem slimības recidīva risks samazinājās par 28% (95%TI: 0,59-0,86). Pacientu ar hormona receptoru pozitīviem audzējiem apakšgrupā slimības recidīva risks samazinājās par 9% (95%TI: 0,78-1,07).

Tomēr pētījums bija organizēts tā, ka tajā nepētīja par 4 ārstēšanas cikliem ilgākas AC terapijas efektivitāti. Pamatojoties vienīgi uz šo pētījumu, nevar izslēgt, ka novērotie rezultāti daļēji bija saistīti

ar ķīmijterapijas ilguma atšķirībām starp abām grupām (AC grupā 4 cikli, AC+paklitaksels 8 cikli). Tādēļ paklitaksela adjuvantā terapija jāuzskata par alternatīvu paplašinātai AC terapijai.

Otrā lielajā līdzīgi organizētajā klīniskajā pētījumā 3060 pacienti ar krūts vēža metastāzēm limfmezglos tika randomizēti izvēlēti, lai saņemtu vai nesaņemtu paklitaksela palielinātu 225 mg/m<sup>2</sup> devu četru kursu veidā ar sekojošiem četriem AC kursiem vai ar placebo (NSABP B-28, BMS CA139-270). Vidēji 64 novērošanas mēnešos pacientiem, kuri ārstēti ar paklitakselu, ievērojami – par 17% – samazinājās slimības recidīva risks, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai AC (p=0,006); ārstēšana ar paklitakselu bija saistīta ar nāves riska samazināšanos par 7% (95%TI: 0,78-1,12). Visi apakšgrupu analīžu rezultāti liecināja par paklitaksela grupas ieguvumu. Šajā pētījumā pacientiem ar hormona receptoru pozitīviem audzējiem slimības recidīva risks samazinājās par 23% (95%TI: 0,6-0,92); pacientu apakšgrupā ar hormona receptoru negatīviem audzējiem slimības recidīva risks samazinājās par 10% (95%TI: 0,7-1,11).

Paklitaksela kā metastātiska krūts vēža pirmās izvēles preparāta efektivitāte un drošība tika novērtēta divos galvenos, III fāzes, randomizētos, kontrolētos atklātos pētījumos. Pirmajā pētījumā (BMS CA139-278) tika salīdzināta kombinētā terapija ar doksorubicīna lietošanu bola injekcijas veidā (50 mg/m<sup>2</sup>) 24 stundas pēc paklitaksela lietošanas (220 mg/m<sup>2</sup> 3 stundu infūzijas veidā) (AT), un standarta FAC ārstēšanas režīms (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicīns 50 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamīds 500 mg/m<sup>2</sup>), kurā abi terapijas veidi tika atkārtoti ik pēc trim nedēļām, kopumā 8 kursu veidā. Šajā randomizētajā pētījumā tika iekļauti 267 pacienti ar metastātisku krūts vēzi, kuri vai nu iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju, vai bija saņēmuši tikai neantraciklīnu ķīmijterapiju kā adjuvanto terapiju. Rezultāti parādīja ievērojamu atšķirību laikā līdz slimības progresēšanai starp pacientiem, kuri saņēma AT un kuri saņēma FAC (8,2, salīdzinot ar 6,2 mēnešiem; p=0,029). Vidējā dzīvildze bija labāka paklitaksela/doksorubicīna grupā, salīdzinot ar FAC (23,0, salīdzinot ar 18,3 mēnešiem; p=0,004). AT un FAC terapijas grupās attiecīgi 44% un 48% pacientu saņēma turpmāku ķīmijterapiju, kas ietvēra taksānus attiecīgi 7% un 50% gadījumu. AT grupā arī bija ievērojami augstāks kopējais atbildes reakciju biežums, salīdzinot ar FAC grupu (68%, salīdzinot ar 55%). Pilnīgu atbildes reakciju novēroja 19% pacientu paklitaksela/doksorubicīna grupā, salīdzinot ar 8% pacientu FAC grupā. Visi efektivitātes rezultāti pēc tam tika apstiprināti aklā, neatkarīgā pārbaudē.

Otrajā galvenajā pētījumā tika novērtēts paklitaksela un Herceptin® kombinācijas drošums, izmantojot pētījuma H0648g plānotu apakšgrupu analīzi (metastātiska krūts vēža pacienti, kuri iepriekš saņēma adjuvanto antraciklīnu terapiju). Herceptin® efektivitāte kombinācijā ar paklitakselu pacientiem, kuri pirms tam nebija saņēmuši antraciklīnu adjuvanto terapiju, netika pierādīta. Tika salīdzināta trastuzumaba (4 mg/kg sākumdeva, pēc tam 2 mg/kg ik nedēļu) kombinācija ar paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup>), kurš tika ievadīts 3 stundu infūzijā ik pēc trim nedēļām ar paklitaksela (175 mg/m<sup>2</sup>) ievadīšanu monoterapijas veidā 3 stundu infūzijā ik pēc trim nedēļām, 188 pacientiem ar metastātisku krūts vēzi, kuri radīja pārmērīgu HER2 ekspresiju (2+ vai 3+, noteikta imūnķīmisko analīžu ceļā) un iepriekš tika ārstēti ar antraciklīniem. Paklitakselu lietoja ik pēc trim nedēļām vismaz 6 kursus, bet trastuzumabu lietoja ik nedēļu līdz slimības progresēšanai. Pētījums parādīja ievērojamu paklitaksela/trastuzumaba kombinācijas pārkumu gan laika līdz slimības progresēšanai (6,9, salīdzinot ar 3,0 mēnešiem), gan atbildes reakcijas biežuma (41%, salīdzinot ar 17%), gan atbildes reakcijas ilguma (10,5, salīdzinot ar 4,5 mēnešiem) ziņā, salīdzinot ar paklitaksela monoterapiju. Nozīmīgākā toksicitātes izpausme, lietojot paklitaksela/trastuzumaba kombināciju, bija sirds disfunkcija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Progresējošs nesīkšūnu plaušu vēzis

Divos III fāzes pētījumos (367 pacienti, kuru ārstēšanā tika iekļauts paklitaksels) tika vērtēta progresējoša NSŠPV ārstēšana, izmantojot paklitakselu 175 mg/m<sup>2</sup> ar sekojošu cisplatīna 80 mg/m<sup>2</sup> lietošanu. Abi bija randomizēti pētījumi, vienā salīdzināja ar cisplatīna 100 mg/m<sup>2</sup> terapiju, otrā par salīdzinājumu izmantoja teniposīda 100 mg/m<sup>2</sup> terapiju ar sekojošu cisplatīna 80 mg/m<sup>2</sup> lietošanu (367 pacienti salīdzināšanai). Abu pētījumu rezultāti bija līdzīgi. Nebija lielas atšķirības starp paklitakselu saturošu režīmu un salīdzinājuma terapiju attiecībā uz primāro ietekmi uz mirstību (vidējā dzīvildze attiecīgi bija 8,1 un 9,5 mēneši paklitakselu saturoša režīma gadījumā un 8,6 un 9,9 mēneši salīdzinājuma terapijas grupā). No ārstēšanas veida būtiski nebija atkarīgs arī laiks, kad slimība neprogresēja. Klīniskās atbildes reakcijas parādīšanās ātruma ziņā bija ievērojamas priekšrocības.

Dzīves kvalitātes rezultāti liek domāt, ka paklitaksela saturošiem režīmiem ir priekšrocības attiecībā uz ēstgribas zudumu, un ir skaidri pierādījumi par paklitakselu saturošu režīmu zemāku vērtību perifēriskās neiropātijas ziņā ( $p < 0,008$ ).

#### Ar AIDS saistīta Kaposi sarkoma

Paklitaksela efektivitāte un drošums ar AIDS saistītas KS ārstēšanā tika pētīts nesalīdzinošā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējošu KS, kas iepriekš ārstēti ar sistēmisku ķīmijterapiju. Galvenais kritērijs bija labāka audzēja atbildes reakcija. Tiks uzskatīts, ka 63 no 107 pacientiem ir rezistenti pret liposomāliem antraciklīniem. Šo apakšgrupu uzskatīja par galveno populāciju efektivitātes novērtēšanai. Kopējā veiksmīgas terapijas pakāpe (pilna vai daļēja atbilde) pēc 15 terapijas cikliem bija 57% (TI 44-70%) no pacientiem, kuri bija rezistenti pret liposomāliem antraciklīniem. Vairāk nekā 50% reakcija parādījās pēc pirmajiem 3 terapijas cikliem. Pacientiem, kuri bija rezistenti pret liposomāliem antraciklīniem, reakciju ātrums bija tāds pats kā pacientiem, kuri nekad nebija saņēmuši proteāzes inhibitoru (55,6%), un tiem, kuri to bija saņēmuši vismaz 2 mēnešus pirms terapijas ar paklitakselu (60,9%). Vidējais laiks līdz progresēšanai galvenajā populācijā bija 468 dienas (95% TI 257-NE). Nevar aprēķināt vidējo dzīvildzi, taču zemākā robeža ar 95% ticamības intervālu galvenajā populācijā bija 617 dienas.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc intravenozas ievadīšanas paklitaksela koncentrācija plazmā samazinās divfāziski.

Paklitaksela farmakodinamika tika noteikta pēc 3 un 24 stundu infūzijas 135 un 175 mg/m<sup>2</sup> devā. Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods svārstījās diapazonā no 3,0 līdz 52,7 stundām, bet kopējā ķermeņa klirensa vidējās nesadalītās vērtības svārstījās diapazonā no 11,6 līdz 24,0 l/h/m<sup>2</sup>, kopējais ķermeņa klirens samazinājās, palielinoties paklitaksela koncentrācijai plazmā. Vidējais izplatīšanās tilpums līdzsvara koncentrācijā bija diapazonā no 198 līdz 688 l/m<sup>2</sup>, kas norāda plašu ekstravaskulāru izplatīšanos un/vai saistīšanos ar audiem. Ievadot 3 stundu infūzijā, devu palielināšana izraisa nelineāru farmakokinētiku. Devas palielināšana par 30% no 135 mg/m<sup>2</sup> līdz 175 mg/m<sup>2</sup> palielināja C<sub>maks.</sub> un AUC<sub>0-∞</sub> vērtības attiecīgi par 75% un 81%.

Pēc 100 mg/m<sup>2</sup> intravenozi ievadītas devas 3 stundu infūzijā 19 KS pacientiem vidējā C<sub>maks.</sub> bija 1530 ng/ml (diapazons 761–2860 ng/ml), bet vidējā AUC bija 5619 ng/h/ml (diapazons 2609–9428 ng/h/ml). Klirens bija 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (robežās no 11 līdz 38 l/h/m<sup>2</sup>), un izplatīšanās tilpums bija 291 l/m<sup>2</sup> (robežās no 121 līdz 638 l/m<sup>2</sup>). Terminālās eliminācijas pusperiods bija vidēji 23,7 stundas (robežās no 12 līdz 33 stundām).

Paklitaksela sistēmiskā līmeņa variācijas dažādu pacientu organismā bija minimāls. Nav pierādījumu par paklitaksela akumulēšanos pēc vairākiem ārstēšanas kursiem.

*In vitro* pētījumi par saistīšanos ar cilvēka seruma proteīniem parādīja, ka 89–98% zāļu ir saistīti. Paklitaksela saistīšanos ar proteīniem neietekmēja cimetidīna, ranitidīna, deksametazona vai difenhidramīna klātbūtne.

Paklitaksela izplatīšanās cilvēka organismā nav pilnīgi izpētīta. Kopumā vidēji 1,3 līdz 12,6% no zāļu devas izdalās ar urīnu nemainītā veidā, kas liecina par izteiktu nerenālu klirensu. Aknu metabolisms un biliārais klirens varētu būt galvenais paklitaksela izdalīšanās mehānisms. Paklitakselu primāri metabolizē citohroma P450 enzīmi. Pēc radioaktīvi iezīmēta paklitaksela ievadīšanas vidēji 26,2% un 6% radioaktīvo izotopu tika izvadīti ar izkārnījumiem attiecīgi 6alfa-hidroksipaklitaksela, 3'-p-hidroksipaklitaksela un 6alfa-3'-p-hidroksipaklitaksela veidā. Šo hidroksilēto metabolītu veidošanu katalizē CYP2C8, CYP3A4 enzīmi un gan CYP2C8, gan CYP3A4 enzīmi. Formāli nav izpētīta nieru un aknu disfunkcijas ietekme uz paklitaksela izdalīšanos pēc 3 stundu infūzijas. Farmakokinētiskie rādītāji, kas iegūti no viena pacienta, kuram veica hemodialīzi un kas bija saņēmis paklitakselu 135 mg/m<sup>2</sup> 3 stundu infūzijā, bija tādās pašās robežās kā pacientiem, kuriem netika veikta dialīze.

Klīniskajos pētījumos, kuros vienlaicīgi lietoja gan paklitakselu, gan doksorubicīnu, doksorubicīna un tā metabolītu izplatīšanās un eliminācija bija ilgāka. Kopējais doksorubicīna līmenis plazmā bija par

30% augstāks, ja paklitaksels tika lietots tūlīt pēc doksorubicīna, nekā tad, ja starp zāļu ievadīšanu bija 24 stundu intervāls.

Par paklitaksela lietošanu kombinācijā ar citām terapijām, lūdzu, lasiet attiecīgi cisplatīna, doksorubicīna vai trastuzumaba zāļu aprakstos.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Paklitaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts. Tomēr, pamatojoties uz publicēto literatūru un vadoties no tā darbības farmakodinamiskā mehānisma, klīniskās devās paklitaksels ir potenciāls kancerogēns un genotoksisks līdzeklis. *In vitro* un *in vivo* zīdītāju testu sistēmās ir parādīts, ka paklitaksels ir mutagēns.

Tāpat Paclitaxel ir izrādījies embriotoksisks un fetotoksisks trušiem, kā arī samazinājis žurku auglību.

Lietojot mazās devās, novērota negatīva ietekme uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem; lietojot toksiskas devas, novēroja tēviņu un mātīšu auglības pasliktināšanos. Novērojumi, lietojot žurku un trušu mātītēm toksiskas devas, liecina, ka embryo-fetāla toksicitāte saskaņā ar intrauterīno mirstību palielināja resorbciju un augļa nāves gadījumus. Trušiem teratogēnā iedarbība tika novērota, lietojot devas, kas mazākas par mātītēm toksiskajām devām. Žurkām laktācijas laikā konstatēja ierobežotu paklitaksela izdalīšanos pienā. Paklitaksels nebija mutagēns, bet izraisīja hromosomu aberācijas *in vitro* un *in vivo*. Paklitaksela kancerogēnais potenciāls nav pētīts. Pēc atkārtotu devu lietošanas histopatoloģiski konstatēta novēlota neirotoksiska iedarbība bez vai ar pierādījumiem par ierobežotu atveseļošanos.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens etilspirts  
Makrogolglicerīna rīcinoleāts  
Bezūdens citronskābe (pH pielāgošanai).

### 6.2. Nesaderība

Polioksietilēta rīcinellā (makrogolglicerīna rīcinoleāts) var izraisīt DEHP (di-(2-etilheksil)ftalāta) izdalīšanos no plastmasas polivinilhlorīda (PVH) konteineriem, kas palielinās ar laiku un pieaugot tā koncentrācijai. Tādēļ atšķaidīts paklitaksels jāpagatavo, jāuzglabā un jālieto, izmantojot PVH nesaturošu aprīkojumu.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

#### Neatvērts flakons

2 gadi

#### Pēc atvēršanas, pirms atšķaidīšanas

Ievadīšanai sagatavotā preparāta ķīmiskās un fizikālās stabilitātes pārbaude parādīja, ka pagatavotais šķīdums ir stabils 28 dienas 25 °C temperatūrā pēc vairākkārtējas adatas ieduršanas flakonā un zāļu izsūkšanas. Par pagatavotā šķīduma citu uzglabāšanas ilgumu un citiem apstākļiem atbildīgs lietotājs.

#### Pēc atšķaidīšanas

Infūzijai sagatavotā šķīduma ķīmiskās un fizikālās stabilitātes pārbaude notika 25 °C temperatūrā 24 stundas, un atšķaidīšanai tika izmantots 5% glikozes šķīdums, 0,9% nātrija hlorīda šķīdums, 5% glikozes šķīdums Ringera šķīdumā un 5% glikozes šķīdums/0,9% nātrija hlorīda šķīdums.

No mikrobioloģijas viedokļa produkts jāizlieto nekavējoties. Ja medikaments netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs. Tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2-8 °C temperatūrā, ja vien rekonstitūcija/atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptikas apstākļos.

Atšķaidīts šķīdums ir paredzēts vienreizējai lietošanai.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

I klases bezkrāsas stikla flakoni ar hlorbutilgumijas vai brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija blīvējumu ar noraujamu plastmasas vāciņu, satur 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg vai 600 mg paklitaksela attiecīgi 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml vai 100 ml šķīduma. Iepakojumā ir 1 vai 5 stikla flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Rīkošanās: tāpat kā ar visiem pretaudzēju līdzekļiem, ar paklitakselu jārīkojas uzmanīgi. Atšķaidīšana aseptiskos apstākļos speciāli ierādītā vietā jāveic apmācītam personālam. Jāvācā piemēroti aizsargcimdi. Jāievēro piesardzības pasākumi, lai līdzeklis nenokļūtu uz ādas un gļotādas. Ja līdzeklis nokļuvis uz ādas, skartā vieta jāmazgā ar ziepēm un ūdeni. Pēc lokālas saskares novērota durstīšana, dedzināšanas sajūta un apsārtums. Ja līdzeklis nokļuvis uz gļotādas, skartā vieta rūpīgi jāskalo ar ūdeni. Ieelpojot līdzekli, aprakstīta aizdusa, sāpes krūtīs, dedzināšana rīklē un slikta dūša.

Ja neatvērts flakons tiek atdzesēts, var veidoties nogulsnes, kas pēc sasilšanas līdz istabas temperatūrai, viegli sakratot vai bez kratīšanas atkal izšķīst. Tas neietekmē zāļu kvalitāti. Ja šķīdums paliek duļķains vai ja redzamas nešķīstošas nogulsnes, flakons jāiznīcina.

Pēc vairākkārtīgas adatas ievadīšanas un produkta iesūkņēšanas mikrobioloģiskā, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte flakonā saglabājas līdz 28 dienām 25°C temperatūrā. Par citu uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Nedrīkst izmantot „Chemo-Dispensing Pin” vai līdzīgas asas ierīces, jo tās var izraisīt aizbāžņa sairšanu, tādēļ var zūst sterilitāte.

#### **Sagatavošana intravenozai infūzijai**

Pirms infūzijas paklitaksels aseptiskos apstākļos jāatšķaida ar 5% glikozes šķīdumu, 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu, 5% glikozes šķīdumu Ringera šķīdumā un 5% glikozes šķīdumu/0,9% nātrija hlorīda šķīdumu līdz koncentrācijai no 0,3 līdz 1,2 mg/ml.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pagatavotajam infūziju šķīdumam 25°C temperatūrā ir pierādīta 24 stundas, ja atšķaidīšanai izmantots 5% glikozes šķīdums, 0,9% nātrija hlorīda šķīdums, 5% glikozes šķīdums Ringera šķīdumā un 5% glikozes šķīdums/0,9% nātrija hlorīda šķīdums.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās nav izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un parasti uzglabāšanas laikam nebūtu jābūt ilgākam par 24 stundām 2-8°C temperatūrā, ja vien šķīdināšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Pēc atšķaidīšanas šķīdums ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Sagatavošanas laikā šķīdumi var kļūt duļķaini to sastāvā esošo palīgvielu dēļ, un to nevar novērst ar filtrēšanu. Paklitaksels jāievada caur mikroporu membrānu iekšējo filtru, kura poru lielums nepārsniedz 0,22 µm. Nav novērota būtiska iedarbības samazināšanās pēc imitējošā šķīduma ievadīšanas caur intravenozo sistēmu ar iekšējo filtru.

Ir ziņots par retiem nogulšņu rašanās gadījumiem paklitaksela infūzijas laikā, parasti 24 stundu infūzijas beigās. Kaut gan šo nogulšņu rašanās iemesls nav skaidrs, tas, iespējams, ir saistīts ar atšķaidītā šķīduma pārmērīgu piesātinājumu. Lai samazinātu nogulšņu veidošanās risku, paklitaksels jāizlieto iespējami ātrāk pēc atšķaidīšanas un jāizvairās no spēcīgas skalīnāšanas, vibrācijas vai kratīšanas. Infūziju sistēmas pirms lietošanas rūpīgi jāizskalo. Infūzijas laikā regulāri jāpārbauda šķīduma izskats, un, parādoties nogulsniem, infūzija jāpārtrauc.

Lai samazinātu pacientu saskari ar DEHP, kas var izdalīties no PVH infūziju maisiņiem vai sistēmām, vai citiem medicīniskiem instrumentiem, atšķaidīti paklitaksela šķīdumi jāuzglabā pudelēs, kas nesatur PVH (stikla, polipropilēna), vai plastmasas maisiņos (polipropilēna, poliolefīna), un jāievada caur sistēmām, kuras izklātas ar polietilēnu. Filtrējošu ierīču (piem., IVEX-2®) ar īsām pieplūdes un/vai noteces caurulēm, kuras bija izklātas ar PVH, izmantošana, neradīja nozīmīgu DEHP izdalīšanos (skatīt 6.2. apakšpunktu).

#### *Drošības norādījumi paklitaksela šķīduma infūzijām sagatavošanai*

1. Jāizmanto aizsardzības kamera un jāvalkā aizsargcimdi, kā arī aizsargtērps. Ja nav pieejama aizsardzības kamera, jālieto aizsargmaska un aizsargbrilles.
2. Grūtnieces vai sievietes, kurām var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar šīm zālēm.
3. Atvērti iepakojumi, piemēram, injekciju flakoni un infūzijas šķīdumu pudeles un izlietotas kanulas, šļirces, katetri, caurules un citostatisko līdzekļu atlikumi jāuzskata par bīstamiem atkritumiem un jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar BĪSTAMAJIEM ATKRITUMIEM.
4. Izšķīdināšanas gadījumā ievērojiet tālāk minētos norādījumus: jāvalkā aizsargtērps – saplēstie stikli jāsavāc un jāievieto konteinerā, kas paredzēts bīstamajiem atkritumiem – virsmas rūpīgi jānoskalo ar lielu daudzumu auksta ūdens – noskalotās virsmas pēc tam rūpīgi jānoslauka un slaucīšanai izmantotie materiāli jāiznīcina kā BĪSTAMIE ATKRITUMI.
5. Gadījumā, ja paklitaksels saskaras ar ādu, skartais laukums jānoskalo ar lielu daudzumu tekoša ūdens un pēc tam nomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja notikusi saskare ar gļotādām, skarto laukumu rūpīgi mazgāt ar ūdeni. Ja jūtat kādu diskomfortu, sazinieties ar ārstu.
6. Gadījumā, ja paklitaksels iekļuvis acīs, mazgājiet tās rūpīgi ar lielu daudzumu auksta ūdens. Nekavējoties sazinieties ar acu ārstu.

#### **Iznīcināšana**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Fresenius Kabi Polska Sp.z.o.o.,  
Al. Jerozolimskie 134  
02-305 Warsaw  
Polija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

09-0260

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2009. gada 16. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018.gada 9.marts

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

09/2022