

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Paclitaxel Accord 6 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

5 ml flakons satur 30 mg paklitaksela.

16,7 ml flakons satur 100 mg paklitaksela.

25 ml flakons satur 150 mg paklitaksela.

50 ml flakons satur 300 mg paklitaksela.

100 ml flakons satur 600 mg paklitaksela.

Palīgviela (-s) ar zināmu iedarbību:

Polioksilrīcinēļa 35 (makrogolglicerīna rīcinoleāts 35) 527,0 mg/ml

Bezūdens etilspirts (391 mg/ml)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Paclitaxel Accord 6 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums, kas nesatur redzamas daļiņas, ar pH robežās no 3,0 līdz 5,5 un osmolaritāti > 4000 mOsm/l.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Olnīcu vēzis: olnīcu vēža pirmās izvēles ķīmijterapijā paklitaksels kombinācijā ar cisplatīnu indicēts pacienšu ar progresējošu olnīcu vēzi vai ar atlieku audzēju (>1 cm) terapijai pēc sākotnējas laparotomijas.

Otrās izvēles olnīcu vēža ķīmijterapijā paklitaksels indicēts metastātiska olnīcu vēža ārstēšanai pēc neveiksmīgas standarta terapijas, izmantojot platīna preparātus.

Krūts vēzis: adjuvantā terapijā paklitaksels indicēts krūts vēža ar metastāzēm reģionālajos limfmezglos ārstēšanai pēc antraciklīna un ciklofosfamīda (AC) terapijas. Adjuvantā terapija ar paklitakselu jāuzlūko par alternatīvu paplašinātai AC terapijai.

Paklitaksels indicēts lokāli progresējoša vai metastātiska krūts vēža sākotnējā terapijā vai kombinācijā ar antraciklīnu pacientēm, kurām antraciklīna terapija ir piemērota, vai kombinācijā ar trastuzumabu pacientēm, kurām imūnhistoķīmiskā analizē noteikta HER-2 (cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2) hiperekspressija 3+ līmenī un kurām antraciklīna terapija nav piemērota (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Paklitaksela monoterapija indicēta metastātiska krūšu vēža ārstēšanai pacientēm, kurām standarta antraciklīnu saturoša terapija bijusi neveiksmīga vai nepiemērota.

Progresējošs nesīkšūnu plaušu vēzis: paklitaksels kombinācijā ar cisplatīnu indicēts progresējoša nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) ārstēšanai pacientiem, kuriem nav piemērota potenciāli ārstējoša ķirurģiska iejaukšanās

un/vai staru terapija.

Ar AIDS saistīta Kapoši sarkoma: paklitaksels indicēts pacientu ar progresējošu un ar AIDS saistītu Kapoši sarkomu (KS) ārstēšanai, kuriem iepriekš bijusi nesekmīga liposomālā antraciklīna terapija.

Šo indikāciju apstiprina ierobežots datu daudzums par iedarbību; attiecīgo pētījumu kopsavilkumu skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

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

Pirms Paclitaxel Accord ievadīšanas visiem pacientiem iepriekš jāveic premedikācija ar kortikosteroīdiem, antihistamīna līdzekļiem un H₂ antagonistiem, piemēram:

Zāles	Deva	Lietošana pirms paklitaksela
deksametazons	20 mg p/o* vai i/v	Iekšķīgai lietošanai: apmēram 12 un 6 stundas vai i/v ievadīšanai: 30 -60 min
difenhidramīns**	50 mg i.v.	30 - 60 min
cimetidīns vai ranitidīns	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 - 60 min

* 8-20 mg KS pacientiem.

** vai līdzvērtīgs antihistamīna līdzeklis, piemēram, hlorfeniramīns.

Olnīcu vēža pirmās izvēles ķīmijterapija: lai gan tiek pētītas arī citas devu shēmas, ieteicama paklitaksela un cisplatīna kombinācijas shēma. Atkarībā no infūzijas ilguma iesaka divas paklitaksela devas: 3 stundu laikā intravenozi ievada 175 mg/m² paklitaksela, pēc tam lieto 75 mg/m² cisplatīna ik pēc 3 nedēļām vai 24 stundu laikā infūzijas veidā ievada 135 mg/m² paklitaksela, pēc tam lietojot 75 mg/m² cisplatīna ar triju nedēļu ilgu kursu starplaiku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Olnīcu vēža otrās izvēles ķīmijterapija: ieteicamā paklitaksela deva ir 175 mg/m², ko ievada intravenozi 3 stundu laikā ar 3 nedēļu ilgu kursu starplaiku.

Krūts vēža adjuvanta ķīmijterapija: pēc AC terapijas ieteicamā paklitaksela deva ir 175 mg/m², ko ievada intravenozi 3 stundu laikā ar 3 nedēļu ilgu kursu starplaiku.

Krūts vēža pirmās izvēles ķīmijterapija: lietojot kombinācijā ar doksorubicīnu (50 mg/m²), paklitaksels jāievada 24 stundas pēc doksorubicīna. Ieteicamā paklitaksela deva ir 220 mg/m², ko ievada intravenozi 3 stundu laikā ar 3 nedēļu ilgu kursu starplaiku (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Lietojot kombinācijā ar trastuzumabu, ieteicamā paklitaksela deva ir 175 mg/m², ko ievada intravenozi 3 stundu laikā ar 3 nedēļu ilgu kursu starplaiku (skatīt 5.1. apakšpunktu). Paklitaksela infūziju var sākt nākamajā dienā pēc pirmās trastuzumaba devas vai tūlīt pēc kārtējās trastuzumaba devas, ja iepriekšējai trastuzumaba devai bija laba panesamība (sīkāku informāciju par trastuzumaba devām skatīt Herceptin zāļu aprakstā).

Krūts vēža otrās izvēles ķīmijterapija: ieteicamā paklitaksela deva ir 175 mg/m², ko ievada 3 stundu laikā ar 3 nedēļu ilgu kursu starplaiku.

Progresējoša nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) ārstēšana: ieteicamā paklitaksela deva ar 3 nedēļu ilgu kursu starplaiku ir 175 mg/m², ko ievada 3 stundu laikā, kam seko cisplatīns 80 mg/m².

Ar AIDS saistītas KS ārstēšana: ieteicamā paklitaksela deva ir 100 mg/m², ko ievada intravenozas infūzijas veidā 3 stundu laikā ik pēc 2 nedēļām.

Nākamās paklitaksela devas jāievada atkarībā no pacienta individuālās zāļu panesamības.

Paklitakselu nedrīkst ievadīt atkārtoti, līdz neitrofilo leukocītu skaits nav $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ KS pacientiem) un trombocītu skaits $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ KS pacientiem). Pacientiem ar smagu neitropēniju (neitrofilo leukocītu skaits $< 500/\text{mm}^3$ nedēļu vai ilgāk) vai smagu perifērisku neiropātiju, sekojošos kursos deva jāsamazina par 20% (KS pacientiem par 25%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem: dati nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devu izmaiņām pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ārstēt ar paklitakselu.

Pediatriskā populācija

Paklitakselu nav ieteicams lietot bērniem, kuri jaunāki par 18 gadiem, jo trūkst informācija par efektivitāti un drošumu.

Lietošanas veids

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Pirms lietošanas koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu), un to drīkst ievadīt tikai intravenozi.

Paklitaksels jāievada intravenozi caur ievadišanas sistēmā ievietotu mikroporu filtru ar $\leq 0,22\,\mu\text{m}$ membrānu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstinātas jutības reakcijas pret paklitakselu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, īpaši pret polioksietilētu rīcineļļu 35 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paklitakselu nedrīkst lietot pacienti, kuriem ārstēšanas sākumā sākotnējais neitrofilo leukocītu skaits ir $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ KS pacientiem).

Paklitaksels ir kontrindicēts bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

KS gadījumā paklitaksels ir kontrindicēts arī pacientiem, kuriem vienlaicīgi ir nopietnas, nekontrolētas infekcijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paklitaksels jāievada ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze vēža ķīmijterapijas līdzekļu lietošanā. Tā kā var būt izteiktas paaugstinātas jutības reakcijas, jābūt pieejamam piemērotam aprīkojumam atbalsta sniegšanai.

Tā kā ir iespējama ekstravazācija, ir ieteicams rūpīgi uzraudzīt infūzijas vietu vai zāļu ievadišanas laikā neveidojas infiltrācija.

Pacientiem jāveic premedikācija ar kortikosteroīdiem, antihistamīna līdzekļiem un H₂ antagonistiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, paklitaksels jāievada pirms cisplatīna (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izteiktas paaugstinātas jutības reakcijas, ko raksturo aizdusa un hipotensija, kam nepieciešama ārstēšana, kā arī angioneirotiskā tūska vai ģeneralizēta nātrene, lietojot paklitakselu pēc atbilstošas premedikācijas, bija $< 1\%$

pacientu. Šīs reakcijas, iespējams, noris ar histamīna starpniecību. Smagu paaugstinātas jutības reakciju gadījumā paklitaksela infūzija nekavējoties jāpārtrauc, jāuzsāk simptomātiska terapija, un pacientiem šīs zāles nedrīkst ievadīt atkārtoti.

Kaulu smadzeņu nomākums (galvenokārt neitropēnija) ir devu ierobežojoša toksicitāte. Bieži jākontrolē asinsaina. Paklitakselu nedrīkst ievadīt atkārtoti, līdz neitrofilo leikocītu skaits nav atgriezies $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ (KS pacientiem $\geq 1\,000/\text{mm}^3$) un trombocītu skaits līdz $100\,000/\text{mm}^3$ (KS pacientiem $\geq 75\,000/\text{mm}^3$) līmenī. KS klīniskā pētījuma laikā lielākā daļa pacientu saņēma granulocītu koloniju stimulējošu faktoru (G-KSF).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem iespējams paaugstināts toksicitātes risks, īpaši III–IV pakāpes mielosupresija. Pierādījumu par paklitaksela toksicitātes palielināšanos, 3 stundu ilgā infūzijā to ievadot pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, nav. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, paklitakselu ievadot ilgākas infūzijas veidā, var novērot pastiprinātu mielosupresiju. Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas izteikta mielosupresija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dati nav pietiekami, lai ieteiktu devu izmaiņas pacientiem ar viegliem vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dati par pacientiem ar sākotnēju smagu holestāzi nav pieejami. Pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ārstēt ar paklitakselu.

Smagi sirds vadīšanas traucējumi paklitaksela monoterapijas laikā novēroti reti. Ja paklitaksela ievadīšanas laikā pacientiem rodas izteikti vadīšanas traucējumi, jāveic atbilstoša terapija un turpmākās paklitaksela terapijas laikā nepārtraukti jākontrolē sirdsdarbība. Paklitaksela ievadīšanas laikā novērota hipotensija, hipertensija un bradikardija; pacientiem parasti nav simptomu un ārstēšana nav nepieciešama. Ieteicama bieža organisma vispārējā stāvokļa galveno rādītāju kontrole, īpaši paklitaksela infūzijas pirmajās stundās. Pacientiem ar NSŠPV smagus kardiovaskulārus notikumus novēroja daudz biežāk nekā pacientiem ar krūšu vai olnīcu vēzi. AIDS-KS klīniskajā pētījumā novērots viens sirds mazspējas gadījums, kas saistīts ar paklitakselu.

Ja paklitakselu lieto kombinācijā ar doksorubicīnu vai trastuzumabu metastātiska krūts vēža sākotnējai ārstēšanai, jāpievērš uzmanība sirdsdarbības kontrolei. Ja pacientēm ir piemērotas terapijai ar paklitakselu šādā kombinācijā, viņām sākotnēji jānovērtē sirdsdarbība, kas ietver anamnēzi, fizikālu izmeklēšanu, EKG, ehokardiogrammu un/vai MUGA skenēšanu. Sirdsdarbība jākontrolē arī terapijas laikā (piemēram, ik pēc trim mēnešiem). Sirdsdarbības kontrole var palīdzēt apzināt pacientēm, kurām attīstās sirdsdarbības traucējumi, un ārstējošam ārstam rūpīgi jānovērtē ievadītā antraciklīna kumulatīvā deva (mg/m^2), izlemjot par ventrikulārās funkcijas kontroles biežumu. Ja pārbaude liecina par sirdsdarbības pasliktināšanos, pat asimptomātisku, ārstējošam ārstam rūpīgi jāizvērtē turpmākās terapijas klīniskais guvums attiecībā pret iespējamu sirds bojājuma attīstību, tajā skaitā potenciāli neatgriezenisku bojājumu. Ja zāļu ievadīšanu turpina, sirdsdarbība jākontrolē biežāk (piemēram, ik pēc 1-2 cikliem). Sīkāku informāciju skatīt Herceptin vai doksorubicīna zāļu aprakstā.

Lai gan **perifēriskā neiropātija** ir bieža, smagi simptomi rodas reti. Smagos gadījumos visos turpmākajos paklitaksela terapijasursos ieteicams samazināt devu par 20% (par 25% KS pacientiem). Pacientiem ar NSŠPV un pacientēm ar olnīcu vēzi, kuras saņem pirmās izvēles terapiju, paklitaksela ievadīšana trīs stundas ilgās infūzijas veidā kombinācijā ar cisplatīnu izraisīja lielāku smagas neitoksicitātes sastopamību nekā atsevišķa paklitaksela un ciklofosfamīda lietošana ar sekojošu cisplatīna ievadīšanu.

Īpaša piesardzība jāievēro, lai izvairītos no intraarteriālas paklitaksela ievadīšanas, jo vietējās panesamības pētījumos ar dzīvniekiem pēc intraarteriālas ievadīšanas novēroja smagas audu reakcijas.

Paklitaksels kombinācijā ar plaušu apstarošanu, neatkarīgi no to hronoloģiskās secības, var veicināt intersticiāla pneimonīta attīstību.

Reti ir ziņots par **pseudomembranozu kolītu**, tajā skaitā gadījumos, kad pacienti netika vienlaicīgi ārstēti ar antibiotikām. Šī reakcija ir jāņem vērā, nosakot diferenciāldiagnozi smagas vai ilgstošas caurejas gadījumā, kas radusies ārstēšanas ar paklitakselu laikā vai neilgi pēc tās.

KS pacientiem **smags mukozīts** ir reti. Ja rodas smagas reakcijas, paklitaksela deva jāsamazina par 25 %.

Daudzās eksperimentālās sistēmās paklitakselam ir konstatēta teratogēna, embriotoksiska un mutagēna iedarbība.

Tāpēc seksuāli aktīvām sievietēm reproduktīvajā vecumā un vīriešiem ārstēšanas ar paklitakselu laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu). Hormonāla kontracepcija ir kontrindicēta pret hormonu receptoriem pozitīvu audzēju gadījumā.

Brīdinājumi par palīgvielām:

Šīs zāles satur 391 mg alkohola (etilspirta) katrā ml. Šo zāļu daudzums (maksimālā deva 220 mg/m²) ir līdzvērtīgi 646 ml alus vai 258 ml vīna.

Šo zāļu deva 220 mg/m², ja to ievada pieaugušajam, kas sver 70 kg, izraisītu 368,66 mg/kg etanola iedarbību, kas var izraisīt alkohola koncentrācijas asinīs (*blood alcohol concentration-BAC*) paaugstināšanos par aptuveni 61,44 mg/100 ml. Salīdzinājumam, pieaugušam cilvēkam, kurš dzer glāzi vīna vai 500 ml alus, BAC, visticamāk, ir aptuveni 50 mg/100 ml. Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur piem., propilēnglikolu vai etanolu var izraisīt etanola uzkrāšanos un izraisīt nevēlamas blakusparādības. Tā kā šīs zāles parasti ievada lēni 3-24 stundu laikā, alkohola iedarbība var mazināties.

Paklitaksela koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai satur Polyoxyl 35 rīcineļļu, kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ieteicamā shēma paklitaksela ievadīšanai olnīcu vēža pirmās izvēles ķīmijterapijā paredz to ievadīt pirms cisplatīna lietošanas. Ja paklitakselu lieto pirms cisplatīna, paklitaksela drošuma profils atbilst monoterapijas drošumam. Ja paklitakselu ievada pēc cisplatīna, pacientēm novēroja izteiktāku mielosupresiju un paklitaksela klīrensa samazināšanos aptuveni par 20 %. Ar paklitakselu un cisplatīnu ārstētiem pacientiem nieru mazspējas risks var būt paaugstināts salīdzinājumā ar cisplatīna monoterapiju ginekoloģiska vēža ārstēšanai.

Tā kā doksorubicīna un tā aktīvo metabolītu eliminācija var samazināties, ievadot paklitakselu un doksorubicīnu ar īsākiem starplaikiem, metastātiska krūts vēža sākotnējā terapijā paklitaksels jāievada 24 stundas pēc doksorubicīna (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, sahinavīrs, indinavīrs un nelfinavīrs), jo paklitaksela toksicitāte var palielināties augstākas paklitaksela iedarbības dēļ. Paklitaksela lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inducē CYP2C8 vai CYP3A4 (piem., rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns, efavirenzis, nevirapīns), nav ieteicama, jo var pasliktināties tā efektivitāte zemākas paklitaksela iedarbības dēļ.

Klīniskie pētījumi ir pierādījuši, ka CYP2C8 mediētais paklitaksela metabolisms, līdz 6α-hidroksipaklitakselu ir galvenais metabolisma ceļš cilvēkiem. Vienlaicīga ketokonazola lietošana, kas zināms kā spēcīgs CYP3A4 inhibitors, neinhībē paklitaksela elimināciju pacientiem; tādējādi abas zāles var lietot kopā, nepielāgojot devu.

Pētījumi, kuros piedalījās KS pacienti, kuri vienlaikus saņēma vairākas zāles, liecina, ka nelfinavīra un ritonavīra, bet ne indinavīra klātbūtnē paklitaksela sistēmiskais klīrenss ir ievērojami zemāks. Informācija par paklitaksela mijiedarbību ar citiem proteāžu inhibitoriem nav pietiekama, tāpēc pacientiem, kuri vienlaikus saņem proteāžu inhibitorus, paklitaksels jāievada piesardzīgi.

Vakcinācija ar dzīvu vakcīnu pacientam, kurš lieto paklitakselu, var izraisīt smagu infekciju. Pacientam var samazināties antivielu reakcija pret vakcīnām. Terapijas laikā jāizvairās no imunizācijas ar dzīvu vīrusu vakcīnām. Pēc ķīmijterapijas pārtraukšanas dzīvu vīrusu vakcīnas ieteicams lietot piesardzīgi

un vakcinēties ne ātrāk kā 3 mēnešus pēc pēdējās ķīmijterapijas devas. Jāizvairās no dzīvām vakcīnām un jāmeklē individuāla speciālista padoms.

Lietojot dzīvās vakcīnas, palielinās letālas sistēmiskas vakcīnas slimības risks. Dzīvās vakcīnas nav ieteicamas pacientiem ar nomāktu imūnsistēmu.

Cimetidīna premedikācija neietekmē paklitaksela klīrensu.

Informāciju par paklitaksela lietošanu kombinācijā ar citām terapijām, lūdzam skatīt cisplatīna, doksorubicīna vai trastuzumaba zāļu aprakstos.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm:

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un sešus mēnešus pēc tās ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Vīriešiem, kuri tiek ārstēti ar paklitakselu, nav ieteicams kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un sešus mēnešus pēc tās.

Grūtniecība

Informācijas par paklitaksela lietošanu grūtniecēm nav vai tā ir ierobežota. Uzskata, ka paklitaksels var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus, ja to lieto grūtniecības laikā. Paklitaksels ir genotoksisks, un pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Paklitakselu nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto efektīvu kontracepcijas metodi, ja vien mātes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar paklitakselu.

Barošana ar krūti

Paklitaksela un/vai tā metabolīti izdalījās žurku mātītēm krūts pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Paklitaksels arī izdalās cilvēka krūts pienā. Tā kā zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, var rasties nopietnas blakusparādības, paklitaksels ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Mātēm jāpārtrauc barošana ar krūti vismaz 6 līdz 10 dienas pēc paklitaksela lietošanas. Fertilitāte

Paklitaksels izraisīja žurku tēviņu neauglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ietekme uz cilvēkiem nav zināma. Pirms ārstēšanas ar paklitakselu vīriešu dzimuma pacientiem jākonsultējas par spermas kriokonservāciju, jo iespējama neatgriezeniska neauglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Paklitaksels neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr jāņem vērā, ka paklitaksela deva satur alkoholu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šo zāļu sastāvā esošais alkohols var mazināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ja nav norādīts citādi, turpmākais izklāsts attiecas uz kopējo drošuma datu bāzi par 812 pacientiem ar norobežotiem audzējiem, kuri klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar paklitaksela monoterapiju. Tā kā KS populācija ir ļoti specifiska, šī apakšpunkta beigās ir īpaša sadaļa, kas pamatojas uz klīnisko pētījumu, iesaistot 107 pacientus.

Pacientiem, kuri saņem paklitakselu olnīcu vēža, krūts vēža vai NSŠPV ārstēšanai, ja vien nav minēts citādi, nevēlamo blakusparādību biežums un smaguma pakāpe ir līdzīgi. Nevienam no novērotajām toksicitātēm skaidri neietekmēja vecums.

Ievērojami paaugstinātu jutības reakciju ar iespējami letālu iznākumu (definēta kā hipotensija, kam nepieciešama terapija, angioneirotiska tūska, elpošanas nomākums, kam nepieciešama terapija ar

bronhodilatatoriem, vai ģeneralizēta nātrene) radās diviem (<1 %) pacientiem. Trīsdesmit četriem procentiem pacientu (17 % no visiem kursiem) bija vieglas paaugstinātas jutības reakcijas. Šīm vieglajām reakcijām, galvenokārt pietvīkumam un izsitumiem, nebija nepieciešama ne terapeitiska iejaukšanās, ne arī to dēļ bija jāpārtrauc terapija ar paklitakselu.

Visbiežākā būtiskā nevēlamā blakusparādība bija **kaulu smadzeņu nomākums**. Smaga neitropēnija (<500 šūnas/mm³) bija 28 % pacientu, bet tā nebija saistīta ar drudža epizodēm. Tikai 1 % pacientu novēroja smagu neitropēniju ≥ 7 dienas.

Par **trombocitopēniju** tika ziņots 11 % pacientu. Trim procentiem pacientu trombocītu skaits bija <50 000/mm³ vismaz vienu reizi pētījumā laikā. **Anēmiju** novēroja 64 % pacientu, bet tā bija smaga (Hb <5 mmol/l) tikai 6 % pacientu. Anēmijas sastopamība un smaguma pakāpe ir saistīta ar sākotnējo hemoglobīna līmeni.

Neirotoksicitāte, galvenokārt **perifēriska neiropātija** bija biežāka un smagāka pēc 175 mg/m² 3 stundu ilgas infūzijas (neirotoksicitāte 85 % gadījumu, 15 % smaga) nekā pēc 135 mg/m² 24 stundu ilgas infūzijas (perifēriska neiropātija 25 % gadījumu, 3 % smaga), paklitakselu ievadot kombinācijā ar cisplatīnu. NSŠPV pacientiem un olņīcu vēža pacientēm, kam 3 stundas ievadīja paklitakselu un pēc tam cisplatīnu, novēroja acīmredzamu smagas neirotoksicitātes sastopamības palielināšanos. Perifēriska neiropātija var rasties pēc pirmā kursa un pasliktināties palielinoties paklitaksela iedarbībai. Dažos gadījumos perifēriskas neiropātijas dēļ bija jāpārtrauc paklitaksela lietošana. Jušanas simptomi parasti uzlabojās vai izzuda vairākus mēnešus pēc paklitaksela lietošanas pārtraukšanas. Iepriekš esoša neiropātija iepriekšēju terapiju rezultātā nav kontrindikācija paklitaksela terapijai. Turklāt ir pierādīts, ka perifērā neiropātija var saglabāties ilgāk par 6 mēnešiem pēc paklitaksela lietošanas pārtraukšanas.

Artralģija un mialģija bija 60 % pacientu, un 13 % pacientu tā bija smaga.

Reakcijas injekcijas vietā intravenozas ievadīšanas laikā var izraisīt lokalizētu tūsku, sāpes, apsārtumu un sacietējumu; reizēm ekstravazācija var izraisīt celulītu. Ir ziņots par ādas nekrotizēšanos un/vai lobīšanos, reizēm saistītu ar ekstravazāciju. Var būt arī ādas krāsas izmaiņas. Reti ziņots par atkārtotām ādas reakcijām iepriekšējās ekstravazācijas vietā pēc paklitaksela ievadīšanas citā vietā, t.i., "atmiņu". Specifiska metode ekstravazācijas reakciju ārstēšanai šobrīd nav zināma.

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

Alopēcija: alopeciju novēroja 87 % pacientu, kas ārstēti ar paklitakselu un tā parādījās pēkšņi. Vairumam pacientu, kuriem rodas alopecija, paredzama izteikta ≥ 50 % matu izkrišana.

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

Turpmākajā tabulā uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar viena paša paklitaksela ievadīšanu 3 stundu ilgas infūzijas veidā metastātisko audzēju gadījumā (812 pacientiem, kas ārstēti klīniskā pētījuma ietvaros), un par kurām ziņots paklitaksela pēcreģistrācijas uzraudzības laikā*. Pēdējās var attiecināt uz paklitakselu neatkarīgi no ārstēšanas shēmas.

Turpmāk minēto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums definēts šādi:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$, <1/10); retāk ($\geq 1/1\,000$, <1/100); reti ($\geq 1/10\,000$, <1/10 000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums/blakusparādība
------------------------------	------------------------

Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži: infekcijas (galvenokārt urīnceļu un augšējo elpceļu infekcijas) ar ziņojumiem par letālu iznākumu. Retāk: septisks šoks. Reti*: sepse, peritonīts, pneimonija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: mielosupresija, neitropēnija, anēmija, trombocitopēnija, leikopēnija, asiņošana. Reti*: febrila neitropēnija. Ļoti reti*: akūta mieloleikoze, mielodisplastiskais sindroms. Nav zināmi: diseminēta intravazāla koagulācija
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: nelielas paaugstinātas jutības reakcijas (galvenokārt pārmērīgs pietvīkums un izsitumi). Retāk: nozīmīgas paaugstinātas jutības reakcijas, kam nepieciešama terapija (piemēram, hipotensija, angioneirotiska tūska, elpošanas nomākums, ģeneralizēta nātrene, drebuļi, sāpes mugurā, sāpes krūtīs, tahikardija, sāpes vēderā, sāpes ekstremitātēs, diaforēze un hipertensija). Reti*: anafilaktiskas reakcijas. Ļoti reti*: anafilaktiskais šoks. Nav zināmi: bronhu spazmas.
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti reti*: anoreksija. Nav zināmi*: audzēja līzes sindroms
Psihiskie traucējumi	Ļoti reti*: apjukuma stāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: neirotoksicitāte (galvenokārt perifēriska neiropātija**). Reti*: motora neiropātija** (kā rezultātā rodas neliels distāls nespēks). Ļoti reti*: <i>grand mal</i> lēkmes, veģetatīva neiropātija** (izraisa paralītisko ileusu un ortostatisku hipotensiju), encefalopātija, krampji, reibonis, ataksija, galvassāpes
Acu bojājumi	Ļoti reti*: redzes nerva un/vai redzes traucējumi (mirgojošā skotoma), īpaši pacientiem, kuri saņēmuši lielākas devas nekā ieteicams. Nav zināmi*: makulas tūska*, fotopsija*, peldoši objekti stiklveida ķermenī.
Ausu un labirinta bojājumi	Ļoti reti*: dzirdes zudums, ototoksicitāte, dzīnkstēšana ausīs, vertigo.
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži: bradikardija. Retāk: miokarda infarkts, AV blokāde un sinkope, kardiomiopātija, asimptomātiska ventrikulāra tahikardija, tahikardija ar bigemīniju. Reti: sirds mazspēja. Ļoti reti*: ātriju fibrilācija, supraventrikulāra tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi:	Ļoti bieži: hipotensija. Retāk: tromboze, hipertensija, tromboflebīts. Ļoti reti*: šoks. Nav zināmi*: flebīts

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Reti*: elpošanas mazspēja, plaušu embolija, plaušu fibroze, intersticiāla pneimonija, aizdusa, izsvīdums pleirā. Ļoti reti*: klepus
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži: caureja, vemšana, slikta dūša, gļotādas iekaisums. Reti*: zarnu nosprostošanās, zarnu perforācija, išēmisks kolīts, pankreatīts. Ļoti reti*: apzarna tromboze, pseidomembranozais kolīts, neitropēniskais kolīts, ascīts, ezofagīts, aizcietējums
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:	Ļoti reti*: aknu nekroze, aknu encefalopātija (abos gadījumos ziņojumi par letālu iznākumu)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži: alopecija. Bieži: pārejošas un vieglas nagu un ādas izmaiņas. Reti*: nieze, izsitumi, apsārtums. Ļoti reti*: Stīvensa-Džonsona sindroms, epidermas nekrolīze, <i>erythema multiforme</i> , eksfoliatīvs dermatīts, nātrene, oniholīze (pacientiem terapijas laikā jālieto saules aizsarglīdzekļi uz rokām un kājām). Nav zināmi*: sklerodermija, Palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži: artralģija, mialģija. Nav zināmi*: sistēmas sarkanā vilkēde
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā lokalizēta tūska, sāpes, apsārtums, sacietējums; dažkārt ekstravazācija var izraisīt celulītu, ādas fibrozi un ādas nekrozi). Reti*: pireksija, dehidrācija, astēnija, tūska, savārgums
Izmeklējumi	Bieži: izteikta AsAT līmeņa paaugstināšanās, izteikta sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās. Retāk: izteikta bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Reti*: kreatinīna līmeņa asinīs paaugstināšanās

* kā ziņots pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Krūts vēža pacientēm, kuras saņēma paklitakselu adjuvantā terapijā pēc AC, neurosensorā toksicitāte, paaugstinātas jutības reakcijas, artralģija/mialģija, anēmija, infekcijas, drudzis, slikta dūša/vemšana un caureja bija biežāka nekā pacientēm, kuras saņēma tikai AC. Tomēr, kā minēts iepriekš, šo reakciju biežums atbilda paklitaksela lietošanai monoterapijā.

Kombinēta ārstēšana

Turpmākais izklāsts pamatojas uz diviem galvenajiem olnīcu vēža pirmās izvēles ķīmijterapijas pētījumiem (paklitaksela + cisplatīns: vairāk nekā 1 050 pacientēm); diviem metastātiska krūts vēža pirmās izvēles terapijas III fāzes pētījumiem: viens pētījums ar doksorubicīna kombināciju (paklitaksels + doksorubicīns: 267 pacientes), otrs pētījums ar trastuzumaba kombināciju (plānota apakšgrupu analīze paklitaksels + trastuzumabs: 188 pacientes) un diviem progresējoša NSŠPV terapijas III fāzes pētījumiem (paklitaksels + cisplatīns: vairāk nekā 360 pacienti) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ievadot paklitakselu trīs stundu ilgās infūzijas veidā olnīcu vēža pirmās izvēles ķīmijterapijā, ziņots, ka neirotoksicitāte, artralģija/mialģija un paaugstinātas jutības reakcijas radās biežāk un noritēja smagāk pacientēm, kuras ārstētas ar paklitakselu un tad ar cisplatīnu, nekā pacientēm, kuras ārstētas vispirms ar ciklofosfamīdu un tad ar cisplatīnu. Mielosupresija radās ne tik bieži, un ne tik smaga, lietojot paklitakselu trīs stundu ilgās infūzijas veidā un pēc tam cisplatīnu, salīdzinot ar ciklofosfamīda lietošanu, kam sekoja cisplatīna ievadīšana.

Metastātiska krūts vēža pirmās izvēles ķīmijterapijā par neitropēniju, anēmiju, perifērisko neiropātiju, artralģiju/mialģiju, astēniju, drudzi un caureju bija ziņots biežāk un blakusparādības bija smagākas, paklitakselu (220 mg/m^2) ievadot 3 stundu infūzijas veidā 24 stundas pēc doksorubicīna (50 mg/m^2), salīdzinot ar standarta FAC terapiju (5-FU 500 mg/m^2 , doksorubicīns 50 mg/m^2 , ciklofosfamīds 500 mg/m^2). Slikta dūša un vemšana bija retākas un vieglākas, lietojot paklitaksela (220 mg/m^2)/doksorubicīna (50 mg/m^2) shēmu, salīdzinot ar standarta FAC režīmu. Kortikosteroīdu lietošana paklitaksela/doksorubicīna grupā var būt veicinājusi sliktas dūšas un vemšanas gadījumu mazāku biežumu un smagumu.

Ja pacientēm ar metastātisku krūts vēzi pirmās izvēles terapijā paklitakselu ievadīja 3 stundu ilgas infūzijas veidā kombinācijā ar trastuzumabu, ziņojumi par šādām blakusparādībām (neatkarīgi no saistības ar paklitakselu vai trastuzumabu) bija biežāki nekā lietojot tikai paklitakselu: 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 %), hipertoniya (11 %, salīdzinot ar 3 %), deguna asiņošana (18 %, salīdzinot ar 4 %), pinnes (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 reakcijas injekcijas vietā (7 %, salīdzinot ar 1 %).

Iespējams, dažas no šīm biežuma atšķirībām rodas tāpēc, ka paklitaksela un trastuzumaba kombināciju lieto biežāk un ilgāku laiku nekā tikai paklitakselu. Par nopietnām blakusparādībām, lietojot paklitakselu un trastuzumabu un tikai paklitakselu, tika ziņots vienlīdz bieži.

Ja metastātiska krūts vēža ārstēšanā doksorubicīnu lietoja kombinācijā ar paklitakselu, **sirds kontrakciju patoloģijas** (kreisā kambara izviedies frakcijas samazināšanās par $\geq 20 \%$) tika novērotas 15 % pacientu, salīdzinot ar 10% pacientu, kas saņēma standarta FAC shēmu. **Sastrēguma sirds mazspēju** novēroja $<1 \%$ gan paklitaksela/doksorubicīna, gan standarta FAC grupās. Trastuzumaba kombinācijas ar paklitakselu lietošana pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar antracikliniem, izraisīja biežāku un smagāku **sirds disfunkciju** salīdzinājumā ar pacientiem, kurus ārstēja ar paklitakselu monoterapiju (NYHA I/II klase -10 %, salīdzinot ar 0 %; NYHA III/IV klase – 2 %, salīdzinot ar 1 %), retos gadījumos šie traucējumi bija saistīti ar nāvi (skatīt trastuzumaba zāļu aprakstu). Visos gadījumos, izņemot šos retos gadījumus, pacienti reaģēja uz atbilstošu medikamentozu terapiju.

Pacientiem, kuri vienlaikus saņēma staru terapiju, ziņots par **apstarošanas pneimonītu**.

Ar AIDS saistīta Kapoši sarkoma

Izņemot hematoloģiskās un aknu blakusparādības (skatīt turpmāk), nevēlamo blakusparādību biežums un smaguma pakāpe pacientiem ar KS un pacientiem, kas saņem paklitakselu citu norobežotu audzēju ārstēšanai, ir līdzīgs, pamatojoties uz klīnisku pētījumu, kurā piedalījās 107 pacienti.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi: kaulu smadzeņu nomākums bija galvenā devu ierobežojošā toksicitāte. Neitropēnija ir vissvarīgākā hematoloģiskā toksicitāte. Pirmajā ārstēšanas kursā smaga neitropēnija (<500 šūnu/ mm^3) radās 20 % pacientu. Visā ārstēšanas laikā smaga neitropēnija tika novērota 39 % pacientu. 41 % pacientu neitropēnija bija > 7 dienas, un 8 % pacientu – 30-35 dienas. Visiem novērotajiem pacientiem tā izzuda 35 dienu laikā. 4. pakāpes neitropēnija, kas ilga ≥ 7 dienas un vairāk, bija 22 % pacientu.

Par neitropēnisko drudzi, kas saistīts ar paklitakselu, ziņots 14 % pacientu un 1,3 % ārstēšanas ciklu gadījumā. Paklitaksela ievadīšanas laikā bija 3 ar zāļu lietošanu saistītas septiskas epizodes (2,8 %), kas beidzās letāli.

Trombocitopēniju novēroja 50 % pacientu, un tā bija smaga ($<50\,000$ šūnu/ mm^3) 9 % pacientu. Tikai 14 % pacientu trombocītu skaits ārstēšanas laikā vismaz vienu reizi samazinājās līdz $<75\,000$ šūnām/ mm^3 . Par asiņošanas epizodēm saistībā ar paklitakselu ziņots $<3 \%$ pacientu, bet hemorāģiskās epizodes bija lokalizētas.

Anēmija (Hb $<11 \text{ g/dl}$) novērota 61 % pacientu, un tā bija smaga (Hb $<8 \text{ g/dl}$) 10 % pacientu. Eritrocītu pārliešana bija nepieciešama 21 % pacientu.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi: pacientiem ar normālu sākotnējo aknu darbību (> 50 % no tiem lietoja proteāzes inhibitorus) attiecīgi 28 %, 43 % un 44 % novēroja paaugstinātu bilirubīna, sārmainās fosfatāzes un AsAT (SGOT) līmeni. Katram no šiem rādītājiem 1 % gadījumu paaugstināšanās bija izteikta.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: 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, perifērisko neitoksicitāti un gļotādas iekaisumu.

Pārdozēšana pediatriem pacientiem var būt saistīta ar akūtu etilspirta intoksikāciju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi (taksāni),
ATĶ kods: L01C D01.

Paklitaksels ir antimikrotubulu līdzeklis, kas veicina mikrotubulu veidošanos no tubulīna dimēriem un stabilizē mikrotubulus, novēršot depolimerizāciju. Šīs stabilitātes rezultātā tiek nomākta mikrotubulu tīkla normāla dinamiska reorganizācija, kas ir būtiski svarīga vitālai interfāzei un mitotiskām šūnu funkcijām. Turklāt paklitaksels izraisa mikrotubulu kūlīšu patoloģisku izkārtojumu visā šūnas ciklā un saliktus starveida mikrotubulu kopojumus šūnu dalīšanās laikā.

Olnīcu vēzis

Olnīcu vēža pirmās izvēles ķīmijterapijā paklitaksela drošums un efektivitāte tika vērtēti divos lielos randomizētos, kontrolētos (salīdzinājumā ar ciklofosfamīdu 750 mg/m²/cisplatīnu 75 mg/m²) pētījumos. Starpgrupu pētījumā (BMS CA139-209) vairāk nekā 650 pacientes ar IIb-c, III vai IV stadijas primāru olnīcu vēzi saņēma maksimāli 9 ārstēšanas kursus ar paklitakselu (175 mg/m² 3 stundās), pēc tam ievadot cisplatīnu (75 mg/m²) vai kontrolpreparātu. Otrā lielākā pētījumā (GOG-111/BMS CA139-022) izvērtēja maksimāli 6 kursus, ievadot vai nu paklitakselu (135 mg/m² 24 stundās) un pēc tam cisplatīnu (75 mg/m²), vai kontrolpreparātu vairāk nekā 400 pacientēm ar III/IV stadijas primāru olnīcu vēzi un >1 cm atlieku audzēju pēc laparotomijas vai ar distālām metastāzēm. Kaut gan tieši netika salīdzinātas divas dažādās paklitaksela devas, abos pētījumos pacientēm, kuras ārstēja ar paklitakselu kombinācijā ar cisplatīnu, bija ievērojami augstāki atbildes reakcijas rādītāji, ilgāks laiks līdz slimības progresēšanai un ilgāka dzīvildze salīdzinājumā ar standarta terapiju. Pacientēm ar progresējošu olnīcu vēzi, kurām ievadīja paklitakselu/cisplatīnu 3 stundu ilgas infūzijas veidā, novēroja pastiprinātu neitoksicitāti, artralģiju/mialģiju, bet samazinātu mielosupresiju salīdzinājumā ar pacientēm, kuras saņēma ciklofosfamīdu/cisplatīnu.

Krūts vēzis

Krūts vēža adjuvantā terapijā 3121 paciente ar mezglu pozitīvu krūts vēzi tika ārstēta ar adjuvantu paklitaksela terapiju vai bez ķīmijterapijas pēc četriem doksorubicīna un ciklofosfamīda kursiem (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Vidējais novērošanas ilgums bija 69 mēneši. Kopumā paklitaksela pacientēm bija ievērojami, par 18%, samazināts slimības recidīva risks salīdzinājumā ar pacientēm, kuras saņēma tikai AC (p = 0,0014), un ievērojami, par 19 %, samazinājās mirstības risks (p = 0,0044) salīdzinot ar pacientēm, kuras saņēma vienu pašu AC. Retrospektīvā analīze liecināja par ieguvumu visās pacientu apakšgrupās. Pacientiem ar hormonu receptoru

negatīviem/nezināma hormonu receptoru statusa audzējiem slimības recidīva riska samazināšanās bija 28 % (95 % TI: 0,59-0,86). Pacientiem ar hormonu receptoru negatīviem/nezināma hormonu receptoru statusa audzējiem slimības recidīva riska samazināšanās bija 9% (95 % TI: 0,78-1,07).

Tomēr pētījuma plānojums neparedzēja pētīt paplašinātas AC terapijas (vairāk kā 4 cikli) ietekmi. Pamatojoties tikai uz šo pētījumu vien, nevar izslēgt to, ka novērotā ietekme daļēji varētu būt radusies ķīmijterapijas ilguma atšķirību dēļ abās grupās (AC 4 cikli; AC + paklitaksels 8 cikli). Tādēļ adjuvantu terapiju ar paklitakselu var uzskatīt par alternatīvu paplašinātai AC terapijai.

Limfmezglu pozitīva krūts vēža adjuvantas terapijas otrā lielā līdzīga plānojuma klīniskajā pētījumā 3 060 pacientes tika randomizētas, lai saņemtu vai nesaņemtu četrus paklitaksela kursus ar lielāku – 225 mg/m² devu pēc četriem AC kursiem (NSABP B-28, BMS CA139-270). Pēc vidēji 64 mēnešu novērošanas paklitaksela grupas pacientēm ievērojami – par 17 % - samazinājās slimības recidīva risks salīdzinājumā ar pacientēm, kuras saņēma AC monoterapiju (p = 0,006); paklitaksela terapija bija saistīta ar mirstības riska samazināšanos par 7 % (95 % TI: 0,78-1,12). Visu apakšgrupu analīzes rezultāti liecināja par labu paklitakselam. Šajā pētījumā pacientēm ar hormonu receptoru pozitīvu audzēju slimības recidīva riska samazināšanās bija 23 % (95 % TI: 0,6-0,92); pacienšu apakšgrupā ar hormonu receptoru negatīvu audzēju slimības recidīva riska samazināšanās bija 10 % (95 % TI: 0,7-1,11).

- Metastātiska krūts vēža pirmās izvēles terapijā paklitaksela efektivitāte un drošums tika vērtēti divos centrālajos III fāzes, randomizētos, kontrolētos, atklātos pētījumos. Pirmajā pētījumā (BMS CA139-278) kombinācija ar doksorubicīna *bolus* injekciju (50 mg/m²), kurai pēc 24 stundām sekoja paklitaksels (220 mg/m² 3 stundu ilgas infūzijas veidā) (AT), tika salīdzināta ar standarta FAC shēmu (5-FU 500 mg/m², doksorubicīns 50 mg/m², ciklofosfamīds 500 mg/m²), abas ievadot ik pēc trim nedēļām astoņus kursus. Šajā randomizētajā pētījumā tika iekļautas 267 pacientes ar metastātisku krūts vēzi, kuras iepriekš vai nu nebija saņēmušas ķīmijterapiju vai tikai neantraciklīna adjuvantu ķīmijterapiju. Rezultāti liecināja par ievērojamu atšķirību laikā līdz slimības progresēšanai pacientēm, kuras saņēma AT salīdzinājumā ar tām, kuras saņēma FAC (8,2, salīdzinot ar 6,2 mēnešiem, p = 0,029). Vidējā dzīvildze liecināja par labu paklitakselam/doksorubicīnam salīdzinājumā ar FAC (23,0, salīdzinot ar 18,3 mēnešiem; p = 0,004). AT un FAC terapijas grupās attiecīgi 44 % un 48 % saņēma papildu ķīmijterapiju, kas ietvēra taksānus attiecīgi 7 % un 50 %. Kopējais atbildes reakcijas rādītājs bija ievērojami augstāks AT grupā, salīdzinot ar FAC grupu (68 %, salīdzinot ar 55 %). Pilnīgu atbildes reakciju novēroja 19 % paklitaksela/doksorubicīna pacienšu grupā pacientiem, salīdzinot ar 8 % FAC pacienšu grupā. Visus efektivitātes rezultātus pēc tam apstiprināja maskēta, neatkarīga pārbaude.
- Otrā centrālajā pētījumā paklitaksela un Herceptin® kombinācijas efektivitāte un drošums tika novērtēti plānotā apakšgrupu analīzē (metastātiska krūts vēža pacientēm, kuras iepriekš bija saņēmušas adjuvantu antraciklīnu terapiju) pētījumā HO648g. Herceptin® efektivitāte kombinācijā ar paklitakselu pacientēm, kuras iepriekš nesaņēma adjuvantu antraciklīna terapiju, nav apstiprināta. Trastuzumaba (4 mg/kg piesātinošā deva, tad 2 mg/kg nedēļā) un paklitaksela (175 mg/m²) 3 stundas ilga infūzijas ik pēc trim nedēļām kombinācija tika salīdzināta ar paklitaksela (175 mg/m²) 3 stundas ilgas infūzijas monoterapiju ik pēc trim nedēļām 188 pacientēm ar metastātisku krūts vēzi un HER2 hiperekspresiju (2+ vai 3+ atbilstoši imūnhistoķīmiskam novērtējumam), kuras iepriekš bija ārstētas ar antraciklīniem. Paklitakselu ievadīja ik pēc trim nedēļām vismaz sešus kursus, bet trastuzumabu lietoja katru nedēļu līdz slimības progresēšanai. Šis pētījums parādīja ievērojamu paklitaksela/trastuzumaba kombinācijas pārākumu attiecībā uz laiku līdz slimības progresēšanai (6,9, salīdzinot ar 3,0 mēnešiem), atbildes reakcijas rādītāju (41 %, salīdzinot ar 17 %) un atbildes reakcijas ilgumu (10,5, salīdzinot ar 4,5 mēnešiem) salīdzinājumā ar vienu pašu paklitakselu. Nozīmīgākā toksicitāte, ko novēroja, lietojot paklitaksela/trastuzumaba kombināciju, bija sirds disfunkcija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Progresējošs nesīkšūnu plaušu vēzis

Progresējoša NSŠPV ārstēšanā paklitaksels 175 mg/m² ar sekojošu cisplatīna 80 mg/m² lietošanu tika novērtēts divos III fāzes pētījumos (367 pacienti, kas saņēma paklitakselu saturošu shēmu). Abi pētījumi bija randomizēti; vienā salīdzināja ārstēšanu ar cisplatīnu 100 mg/m², otrā salīdzinājumam izmantoja tenipozīdu 100 mg/m² ar sekojošu cisplatīna 80 mg/m² lietošanu (salīdzinotās zāles saņēma 367 pacienti). Rezultāti abos pētījumos bija līdzīgi. Attiecībā uz primāro rezultātu – mirstību – nebija būtisku atšķirību starp paklitakselu saturošu terapijas shēmu un salīdzinājumam izmantoto terapiju (vidējā dzīvildze, lietojot paklitakselu saturošu terapiju, bija 8,1

un 9,5 mēneši, bet lietojot salīdzināšanai izmantoto terapiju – 8,6 un 9,9 mēneši.). Līdzīgi starp terapijām nebija būtisku atšķirību dzīvildzē bez slimības progresēšanas. Attiecībā uz klīnisko atbildes reakcijas rādītāju bija nozīmīgs ieguvums. Dzīves kvalitātes rezultāti liecina par paklitakselu saturošas shēmas pārākumu attiecībā uz ēstgribas zudumu un skaidri apliecina paklitakselu saturošas shēmas trūkumus attiecībā uz perifērisko neiropatiju ($p < 0,008$).

Ar AIDS saistīta Kapoši sarkoma

Paklitaksela efektivitāte un drošums, ārstējot ar AIDS saistītu KS, tika pētīti nesalīdzinošā pētījumā pacientiem ar progresējošu KS, kas iepriekš bija ārstēti ar sistēmisku ķīmijterapiju. Primārais mērķa kritērijs bija labākā audzēja atbildes reakcija. No 107 pacientiem 63 uzskatīja par rezistentiem pret liposomālajiem antraciklīniem. Uzskata, ka šī apakšgrupa veido galveno efektivitātes populāciju. Kopējais veiksmīgas terapijas rādītājs (pilnīga/daļēja atbildes reakcija) pret liposomālajiem antraciklīniem rezistentiem pacientiem pēc 15 ārstēšanas cikliem bija 57 % (TI 44-70 %). Vairāk nekā 50 % atbildes reakcijas novēroja pēc pirmajiem 3 cikliem. Pret liposomālajiem antraciklīniem rezistentajiem pacientiem, atbildes reakcijas rādītāji bija salīdzināmi ar atbildes reakcijas rādītājiem pacientiem, kuri nekad nebija saņēmuši proteāžu inhibitorus (55,6 %) un tiem, kuri saņēma vienu vismaz 2 mēnešus pirms ārstēšanas ar paklitakselu (60,9 %). Vidējais laiks līdz slimības progresēšanai galvenajā populācijā bija 468 dienas (95 % TI 257-NE). Vidējo dzīvildzi nevarēja aprēķināt, bet pamata populācijas pacientu 95 % ticamības intervāla zemākā robeža bija 617 dienas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc intravenozas ievadīšanas novēroja divfāzu paklitaksela koncentrācijas samazināšanos plazmā. Paklitaksela farmakokinētika tika noteikta pēc 135 mg/m² un 175 mg/m² devu infūzijas 3 un 24 stundas. Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 3,0-52,7 stundas, un kopējā klīrensa vidējās, nesadalītās vērtības bija 11,6-24,0 l/h/m²; kopējais klīrenss samazinājās līdz ar lielāku paklitaksela koncentrāciju plazmā. Vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 198-688 l/m², kas liecina par plašu ekstravaskulāru izplatīšanos un/vai saistīšanos ar audiem. 3 stundu ilgas infūzijas gadījumā lielākas devas izraisa nelineāru farmakokinētiku. Devu palielinot par 30% no 135 mg/m² līdz 175 mg/m², $C_{\max}$ un $AUC_{\rightarrow\infty}$ vērtības palielinājās attiecīgi par 75 % un 81 %.

Izkļiede

Pēc 100 mg/m² intravenozas devas ievadīšanas 3 stundu ilgas infūzijas veidā 19 KS pacientiem vidējā $C_{\max}$ bija 1 530 ng/ml (robežās no 761 līdz 2 860 ng/ml) un vidējais AUC bija 5619 ng.h/ml (robežās no 2609 līdz 9428 ng.h/ml). Klīrenss bija 20,6 l/h/m² (robežās no 11 līdz 38) un izkļiedes tilpums bija 291 l/m² (robežās no 121 līdz 638). Terminālais eliminācijas pusperiods bija vidēji 23,7 stundas (robežās no 12 līdz 33).

Paklitaksela sistēmiskās iedarbības individuālais mainīgums bija minimāls. Atkārtotu ārstēšanas kursu laikā netika novērotas nekādas paklitaksela uzkrāšanās pazīmes.

In vitro pētījumi par saistīšanos ar cilvēka seruma proteīniem liecina, ka 89-98 % zāļu tiek saistītas. Cimetidīna, ranitidīna, deksametazona vai difenhidramīna klātbūtne neietekmē paklitaksela saistīšanos ar proteīniem.

Biotransformācija

Paklitaksela izplatīšanās cilvēka organismā nav pilnībā noskaidrota. Vidēji 1,3-12,6 % no devas izdalās ar urīnu neizmainītā veidā, kas norāda uz plašu nerenālu klīrensu. Metabolisms aknās un biliārais klīrenss varētu būt galvenais paklitaksela izplatīšanās mehānisms. Paklitakselu primāri metabolizē citohroma P450 enzīmi. Pēc radioaktīvi iezīmēta paklitaksela ievadīšanas vidēji 26,2 % un 6 % no radioaktivitātes izdalījās ar izkārnījumiem attiecīgi kā 6 α -hidroksipaklitaksels, 3'-p-hidroksipaklitaksels un 6 α -3'-p-dihidroksipaklitaksels. Šo hidroksilēto metabolītu veidošanos katalizē attiecīgi CYP2C8, CYP3A4, kā arī gan CYP2C8, gan CYP3A4. Nieru vai aknu darbības traucējumu ietekme uz paklitaksela izplatīšanos pēc 3 stundu ilgas infūzijas oficiāli nav pētīta. Farmakokinētiskie rādītāji, kas iegūti no viena pacienta, kuram veica hemodialīzi un kuram 3 stundas ievadīja 135 mg/m² paklitaksela infūziju, bija tādās pašās robežās kā pacientiem, kuriem neveica dialīzi.

Eliminācija

Klīniskajos pētījumos, kuros paklitakselu un doksorubicīnu ievadīja vienlaicīgi, doksorubicīna un tā metabolītu izkļiede un eliminācija bija aizkavēta. Kopējā doksorubicīna iedarbība plazmā bija par 30 % augstāka, ja paklitakselu ievadīja uzreiz pēc doksorubicīna, nekā tad, ja zāles ievadīja ar 24 stundu starplaiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Paklitaksels ir gan embriotoksisks, gan fetotoksisks trušiem, un samazina auglību žurkām. Paklitaksels izdalās žurkām krūts pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens etilspirts

Polioksilrīcinella 35 (makrogolglicerīna rīcinoleāts 35)

6.2. Nesaderība

Polioksietilēta rīcinella 35 var izraisīt DEHF (di-(2-etilheksil)ftalāta) izskalošanos no plastificētiem polivinilhlorīda (PVH) konteineriem līmenī, kas palielinās līdz ar laiku un koncentrāciju. Tāpēc atšķaidīta paklitaksela pagatavošana, uzglabāšana un lietošana jāveic, 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

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 28 dienas 25 °C temperatūrā pēc daudzkārtējas adatas ievadīšanas un produkta ievilkšanas. No mikrobioloģiskā viedokļa pēc atvēršanas zāles drīkst uzglabāt ne ilgāk kā 28 dienas 25 °C temperatūrā. Par citu uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs.

Pēc atšķaidīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pagatavotajam infūziju šķīdumam ir pierādīta 5 °C un 25 °C temperatūrā 7 dienas, ja atšķaidīšanai izmantots 5 % dekstrozes šķīdums, un 14 dienas, ja atšķaidīšanai izmantots 0,9 % nātrija hlorīda šķīdums injekcijām. 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.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi un citi norādījumi par rīkošanos

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sasaldēšana neatvērtu flakonu neietekmē negatīvi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakoni (noslēgti ar Omniflex Plus gumijas aizbāzni un noraujamu alumīnija vāciņu), kas 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.

Flakoni ir iepakoti atsevišķi kartona kastītē.

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, rīkojoties ar Paclitaxel Accord, jāievēro piesardzība. Atšķaidīšana jāveic apmācītam personālam tam paredzētā vietā aseptiskos apstākļos. Jāvalkā piemēroti aizsargcimdi. Jāveic piesardzības pasākumi, lai izvairītos no saskares ar ādu un gļotādām. Pēc šķīduma saskares ar ādu laukums jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Pēc lokālas iedarbības novērota tirpšana, dedzināšana un apsārtums. Ja notikusi saskare ar gļotādām, tās rūpīgi jāskalo ar ūdeni. Pēc ieelpošanas ziņots par aizdusu, sāpēm krūtīs, dedzināšanu rīklē un sliktu dūšu. Ja neatvērti flakoni tiek atdzesēti, var veidoties nogulsnes, kas, viegli sakratot vai bez kratīšanas, atkal izšķīst, sasilstot līdz istabas temperatūrai. Tas neietekmē zāļu kvalitāti. Ja šķīdums paliek duļķains vai ja redzamas nešķīstošas nogulsnes, flakons jāiznīcina. Pēc vairākkārtīgas adatas ievadīšanas un zāļu ievilkšanas mikrobioloģiskā, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte flakonā saglabājas līdz 28 dienām 25 °C temperatūrā. Par citu uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs. *Chemo-Dispensing Pin* ierīces vai līdzvērtīgas ierīces ar ķīļiem nedrīkst izmantot, jo tās var izraisīt flakona aizbāžņa bojājumu, kā rezultātā zūd sterilā integritāte.

Sagatavošanās i.v. ievadīšanai: pirms infūzijas Paclitaxel Accord koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida aseptiskos apstākļos ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% dekstrozes šķīdumu injekcijām, vai 5% dekstrozes un 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, vai 5% dekstrozes šķīdumu Ringera šķīdumā injekcijām līdz galīgai koncentrācijai no 0,3 līdz 1,2 mg/ml.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pagatavotajam infūziju šķīdumam 5 °C un 25 °C temperatūrā ir pierādīta 7 dienas, ja atšķaidīšanai izmantots 5% dekstrozes šķīdums, un 14 dienas, ja atšķaidīšanai izmantots 0,9 % nātrija hlorīda šķīdums injekcijām. 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.

Pēc sagatavošanas šķīdums var nebūt dzidrs, kas saistīts ar izmantoto šķīdinātāju un ko nevar novērst filtrējot. Paclitaxel Accord 6 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāievada caur ievadīšanas sistēmā ievietotu mikroporu filtru ar $\leq 0,22 \mu\text{m}$ membrānu.

Būtiska aktivitātes samazināšanās pēc imitējošas šķīduma ievadīšanas caur i.v. sistēmu ar iekšējo filtru nav novērota.

Reti ziņots par nogulšņu veidošanos paklitaksela infūzijas laikā, parasti neilgi pirms 24 stundu infūzijas beigām. Lai gan iemesls šo nogulšņu veidošanai nav noskaidrots, tas varbūt saistīts ar atšķaidītā šķīduma pārsātināšanos. Lai samazinātu nogulšņu veidošanās risku, pēc atšķaidīšanas paklitaksela šķīdums jāizmanto pēc iespējas ātrāk un jāizvairās no pārmērīgas maisīšanas, vibrācijas vai kratīšanas. Pirms lietošanas infūzijas sistēma rūpīgi jāizskalo. Infūzijas laikā regulāri jāpārbauda šķīduma izskats un, ja redzamas nogulsnes, infūzija jāpārtrauc.

Lai samazinātu pacienta saskari ar DEHF, kas var izdalīties no plastificētiem PVH infūzijas maisiem, komplektiem vai citiem medicīniskiem instrumentiem, atšķaidīts paklitaksela šķīdums jāuzglabā PVH nesaturošās pudelēs (stikla, polipropilēna) vai plastmasas maisos (polipropilēna, poliolefīna) un jāievada caur sistēmu, kas izklāta ar polietilēnu. Izmantojot filtrēšanas ierīces (piemēram, IVEX-2), kam ir īsa ieplūdes un/vai izplūdes caurulīte no PVH plastmasas, neradās nozīmīga DEHF izdalīšanās.

Iznīcināšana: neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par piesardzību Paclitaxel Accord šķīduma infūzijām sagatavošanai

1. Jāizmanto aizsargkamera un jālieto aizsargcimdi, kā arī aizsargtērps. Ja nav pieejama aizsargkamera, jāizmanto 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. Izšķīstīšanās gadījumā ievērojiet šādus norādījumus: jāvalkā aizsargtērps, saplēstie stikli jāsavāc un jāizmet konteinerā, kas paredzēts bīstamajiem atkritumiem, apšļakstītās 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 Paclitaxel Accord saskaras ar ādu, skartais laukums jānoskalo ar lielu daudzumu tekoša ūdens un pēc tam jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja ir notikusi saskare ar gļotādām, skartais laukums rūpīgi jānomazgā ar ūdeni. Ja rodas diskomforts, sazinieties ar ārstu.
6. Gadījumā, ja Paclitaxel Accord iekļuvis acīs, rūpīgi skalojiet tās ar lielu daudzumu auksta ūdens. Nekavējoties sazinieties ar acu ārstu.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

Reģ.Nr. 10-0295 (5ml, 16,7ml, 25ml, 50ml vai 100ml)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. g. 18. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

08/2023