1. التسمية الدوائية

باكليتاكس

(باكليتاكسيل للحقن USP)

2. التركيب النوعي والكمي

يحتوي كل 1 ملل على:
باكليتاكسيل USP ………………………….6 ملغ
كحول منزوع الماء(إيثانول) ……………BPالنسبة المئوية الحجمية 49.7 %
حمض السيتريك لا مائي BP …………………ك ك
زيت الخروع بوليوكسيل35 USNF……………..ك ك
الأسوغة ذات الأثر المعلوم: كحول منزوع الماء(إيثانول)، زيت الخروع بوليوكسيل.

3. الشكل الصيدلاني

محلول للحقن عبر الوريد

4. الخصائص السريرية

4.1 دواعي الاستعمال

سرطان المبيض:

في العلاج الكيماوي الأولي لسرطان المبيض، يتم وصف باكليتاكسيل لعلاج المرضى المصابين بمرض متقدم أو من يعانون من بقايا المرض (< 1 سم) بعد شق البطن الأولي، بالتزامن مع سيسبلاتين.

في العلاج الكيماوي الثاني لسرطان المبيض، يتم وصف باكليتاكسيل في علاج الورم السرطاني النقيلي بالمبيض بعد فشل المعالجة القياسية القائمة على البلاتين.

سرطان الثدي:

في العلاج الإضافي، يتم وصف باكليتاكسيل لعلاج المرضى المصابين بورم الثدي السرطاني المنتشر للعقد اللمفية تليه المعالجة الكيميائية بالأنثراسيكلين والسيكلوفوسفاميد (AC). يجب أخذ العلاج الإضافي بباكليتاكسيل في الاعتبار كبديل للعلاج الممتد بالأنثراسيكلين والسيكلوفوسفاميد.

يتم وصف باكليتاكسيل للعلاج الأولي لسرطان الثدي المتقدم موضعيًا أو النقيلي إما بالتزامن مع الأنثراسيكلين عند المرضى الذين يناسبهم العلاج بالأنثراسيكلين، أو بالتزامن مع تراستوزوماب عند المرضى الذين لديهم فرط ظهور في المستقبل 2 لعامل النمو الظاهري البشري (HER-2) عند مستوى 3+ كما هو محدد في تحليل الكيمياء الهيستولوجية المناعية (IHC) و عند المرضى الذين لا يناسبهم العلاج بالأنثراسيكلين.

كعامل في المعالجة الأحادية (أحادية الدواء)، علاج الورم السرطاني النقيلي للثدي مع المرضى الذين فشلوا في الاستجابة بشكلٍ مقبول للعلاج القياسي بالأنثراسيكلينات أو مع المرضى الذين لم يلائمهم العلاج بالأنثراسيكلين.

سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم (*NSCLC*):

يتم وصف باكليتاكسيل، بالتزامن مع سيسبلاتين، لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا مع المرضى غير المرشحين للتدخل الجراحي العلاجي المحتمل و/أو العلاج الإشعاعي.

ساركومة كابوزي (*KS*) الناتجة عن الإيدز:

يتم وصف باكليتاكسيل لعلاج المرضى المصابين بساركومة كابوزي الناتجة عن فيروس الإيدز المتقدم، ممن لم تنجح معهم المعالجة السابقة بليبوسومال أنثراسيكلين.

هناك بيانات فعالية محدودة تدعم دواعي الاستعمال هذه؛ ستجد عرضًا لملخص الدراسات ذات الصلة في القسم 5.1.

4.2 الجرعة وطريقة الاستعمال

العلاج التمهيدي: يجب إعطاء جميع المرضى علاجًا تمهيديًا يتكون من الكورتيكوسترويدات ومضادات الهستامين ومضادات مستقبل الهيدروجين (H2) قبل استعماله مع باكليتاكسيل، وذلك لمنع تفاعلات الحساسية الخطيرة. قد يتكون ذلك العلاج التمهيدي من:

الجدول 1: جدول العلاج التمهيدي

العلاج التمهيدي	الجرعة	الاستعمال قبل باكليتاكسيل
ديكساميتازون	20 ملغ عن طريق الفم* أو الوريد**	عن طريق الفم: حوالي 12 ساعة و6 ساعات عن طريق الوريد: 30 - 60 دقيقة
ديفينهيدرامين ***	50 ملغ عن طريق الوريد	30 إلى 60 دقيقة
سيميتيدين أو رانيتيدين	300 ملغ عن طريق الوريد 50 ملغ عن طريق الوريد	30 إلى 60 دقيقة

* 8-20 ملغ لمرضى ساركومة كابوزي

** داخل الوريد

*** أو مضاد هيستاميني مكافئ، مثل كلورفينامين 10 ملغ عن طريق الوريد، يتم استعماله من 30 إلى 60 دقيقة قبل باكليتاكسيل

يجب استعمال باكليتاكسيل باستخدام مرشح داخلي به غشاء ذو مسام صغير بحجم ≤ 0.22 ميكرون.

نظرًا لاحتمالية حدوث تسرب، يوصى بمراقبة دقيقة لمكان الحقن المتواصل عبر الوريد تحسبًا لحدوث ارتشاح أثناء استعمال الدواء.

علاج الأولي لسرطان المبيض: على الرغم من خضوع بعض أنظمة العلاج البديلة لباكليتاكسيل للدراسة في الوقت الحالي، إلا أنه من الموصى به المعالجة بباكليتاكسيل بمصاحبة سيسبلاتين.

استنادًا إلى مدة الحقن المتواصل عبر الوريد ، نوصي بجرعتين مختلفتين للعلاج بباكليتاكسيل: يتم استعمال 175 ملغ/م^2 من باكليتاكسيل في شكل حقن مطول عبر الوريد على فترة ثلاث ساعات متبوعة بجرعة 75 ملغ/م^2 من سيسبلاتين، ويتم تكرار العلاج على فواصل زمنية تبلغ 3 أسابيع؛ أو يتم استعمال 135 ملغ/م^2 من باكليتاكسيل في شكل حقن مطول عبر الوريد على فترة 24 ساعة متبوعة بجرعة 75 ملغ/م^2 من سيسبلاتين، ويتم تكرار العلاج على فواصل زمنية تبلغ 3 أسابيع.

علاج الخط الثاني لسرطان المبيض: الجرعة الموصى بها من باكليتاكسيل هي 175 ملغ/م^2، ويكون استعمالها على فترة 3 ساعات مع فاصل زمني 3 أسابيع بين مجموعات الجرعات.

العلاج الكيميائي الإضافي لورم الثدي السرطاني: الجرعة الموصى بها من باكليتاكسيل هي 175 ملغ/م^2، ويكون استعمالها على فترة 3 ساعات لأربع جرعات مع فاصل زمني 3 أسابيع بين مجموعات الجرعات، ويتبع ذلك المعالجة الكيميائية بالأنثراسيكلين والسيكلوفوسفاميد (AC).

العلاج الأول بالمواد الكيميائية لورم الثدي السرطاني: عند استعمال باكليتاكسيل بالتزامن مع دوكسوروبيسين (50 ملغ/م^2)، فيجب أن يكون استعمال باكليتاكسيل بعد 24 ساعة من دوكسوروبيسين. الجرعة الموصى بها من باكليتاكسيل هي 220 ملغ/م^2، ويكون استعمالها عن طريق الوريد على فترة 3 ساعات مع فاصل زمني 3 أسابيع بين مجموعات الجرعات.

عند الاستعمال بالتزامن مع تراستوزوماب، فإن الجرعة الموصى بها من باكليتاكسيل هي 175 ملغ/م^2، ويكون استعمالها عن طريق الوريد على فترة 3 ساعات مع فاصل زمني 3 أسابيع بين مجموعات الجرعات. يمكن بدء العلاج بباكليتاكسيل في اليوم التالي للجرعة الأولى من تراستوزوماب، أو على الفور إذا كان المريض قد تعاطى عدة جرعات من تراستوزوماب وكانت الجرعة السابقة من تراستوزوماب قد احتملها المريض جيدًا.

علاج الخط الثاني لورم الثدي السرطاني: الجرعة الموصى بها من باكليتاكسيل هي 175 ملغ/م^2، ويكون استعمالها على فترة 3 ساعات مع فاصل زمني 3 أسابيع بين مجموعات الجرعات.

سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم (NSCLC): الجرعة الموصى بها من باكليتاكسيل هي 175 ملغ/م^2، ويكون استعمالها على فترة 3 ساعات، متبوعة بجرعة 80 ملغ/م^2 من سيسبلاتين، مع فاصل زمني 3 أسابيع بين مجموعات الجرعات.

علاج ساركومة كابوزي (KS) الناتجة عن الإيدز: الجرعة الموصى بها من باكليتاكسيل هي 100 ملغ/م^2، ويكون استعمالها في شكل حقن مطول عبر الوريد على فترة 3 ساعات كل أسبوعين.

تعديل الجرعة. يجب أن يكون استعمال الجرعات التالية من باكليتاكسيل وفقًا لمدى احتمال كل مريض على حدة. لا تجب إعادة استعمال باكليتاكسيل حتى يصبح عدد العَدِلات ≤ 1.5 x10^9/لتر (≤ 1 x10^9/لتر لمرضى ساركومة كابوزي) وعدد الصفائح ≤ 100 x10^9/لتر (≤ 75 x10^9/لتر لمرضى ساركومة كابوزي).

يجب أن يتلقى المرضى الذين يعانون من نقص خطير في العدِلات (عدد العَدِلات < 0.5 x10^9/لتر لمدة لا تقل عن 7 أيام) أو اعتلال خطير في الأعصاب الطرفية خفضًا في الجرعة بنسبة 20% لمجموعات الجرعات التالية (25% لمرضى ساركومة كابوزي).

المرضى المصابون بالقصور الكبدي: البيانات المتوافرة غير كافية للتوصية بتعديل الجرعة مع المصابين بقصور كبدي بسيط إلى متوسط. يجب عدم علاج المرضى المصابين بقصور كبدي حاد بعقار باكليتاكسيل.

الاستعمال مع الأطفال: لا نوصي باستعمال باكليتاكسيل مع الأطفال أقل من 18 عامًا بسبب نقص البيانات الخاصة بأمانه وفعاليته.

4.3 موانع الاستعمال

يمنع استعمال باكليتاكسيل مع المرضى المصابين بتفاعلات حساسية خطيرة تجاه باكليتاكسيل أو ماكروجول جليسرول ريسينوليات (بوليوكسيل زيت الخروع) أو أحد السواغات الموجودة به.

يمنع استعمال باكليتاكسيل أثناء الإرضاع.

يجب عدم استعمال باكليتاكسيل مع المرضى من ذوي عدد العَدِلات الأولي 1.5 x10^9/لتر (1 x10^9/لتر لمرضى ساركومة كابوزي) أو عدد الصفائح 100 x10^9/لتر (75 x10^9/لتر لمرضى ساركومة كابوزي).

مع مرضى ساركومة كابوزي، يمنع استعمال باكليتاكسيل مع المرضى المصابين بعدوى مصاحبة خطيرة غير متحكم فيها.

يجب عدم علاج المرضى المصابين بقصور كبدي حاد بعقار باكليتاكسيل.

4.4 تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال

يجب استعمال باكليتاكسيل تحت إشراف طبيب متخصص في استعمال الأدوية السامة لخلايا السرطان. ونظرًا لاحتمالية حدوث تفاعلات فرط حساسية خطيرة، يجب توافر أجهزة معاونةملائمة .

نظرًا لاحتمالية حدوث تسرب، من الموصى به وجود مراقبة لصيقة لمكان الحقن بالحقن المتواصل عبر الوريد تحسبًا لحدوث ارتشاح أثناء استعمال الدواء.

ينبغي إخضاع المرضى لعلاج تمهيدي بالكورتيكوسترويدات ومضادات الهستامين ومضادات مستقبل الهيدروجين (H2).

ينبغي إعطاء باكليتاكسيل قبل سيسبلاتين حال استعمالهما بشكلٍ متزامن.

حدثت **تفاعلات فرط حساسية خطيرة**، مصحوبة ببحة في الصوت وانخفاض ضغط الدم يحتاجان لعلاج، ووذمة وعائية وأرتيكاريا عامة في نسبة <1% من المرضى الخاضعين للعلاج بباكليتاكسيل بعد العلاج التمهيدي الملائم. ربما يكون سبب هذه التفاعلات هو الهيستامين. في حالة التعرض لتفاعلات فرط حساسية خطيرة، ينبغي إيقاف استعمال باكليتاكسيل بالحقن المتواصل عبر الوريد على الفور، مع بدء بمعالجة الأعراض وعدم معاودة إعطائه للمريض. قد تتسبب ماكروجول جليسرول ريسينوليات (بوليوكسيل زيت الخروع)، وهو أحد السواغات في هذا المحلول الطبي، في حدوث هذه التفاعلات.

تثبيط النخاع العظمي، وخاصة قلة العَدِلات، هو السمّيّة المحددة للجرعة . يجب إجراء تحليل عدد كريات الدم بشكلٍ متكرر. لا تجب إعادة معالجة المرضى حتى يصبح عدد العَدِلات ≤ 1.5 x10^9/لتر (≤ 1 x10^9/لتر لمرضى ساركومة كابوزي) وعودة عدد الصفائح إلى ≤ 100 x10^9/لتر (≤ 75 x10^9/لتر لمرضى ساركومة كابوزي). في الدراسة السريرية لساركومة كابوزي، تلقى غالبية المرضى عامل تحفيز مستعمرة خلايا الدم البيضاء (G-CSF).

نادرًا ما كانت هناك حالات **اضطرابات حادة في التوصيل القلبي** مع المعالجة أحادية العامل بباكليتاكسيل. إذا تعرض المرضى لاضطرابات توصيل حادة خلال استعمال باكليتاكسيل، فيجب اتباع نظام معالجة ملائم ومتابعة مستمرة لعمل القلب خلال المعالجة اللاحقة بباكليتاكسيل.

تمت ملاحظة انخفاض ضغط الدم وارتفاعه وبطء ضربات القلب أثناء استعمال باكليتاكسيل؛ عادة ما يكون المرضى بدون أعراض وفي الأغلب لا يحتاجون إلى علاج. يوصى بالمتابعة الدائمة للعلامات الحيوية، وخاصة أثناء الساعة الأولى من تسريب باكليتاكسيل وريديًا. تمت ملاحظة حدوث اعتلالات قلبية حادة بشكلٍ أكبر مع المرضى المصابين بسرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم عن المصابين بسرطان الثدي أو المبيض. حدثت حالة فشل قلبي واحدة ذات صلة باستعمال باكليتاكسيل في دراسة سريرية لساركومة كابوزي.

عند استعمال باكليتاكسيل بالتزامن مع دوكسوروبيسين أو تراستوزوماب في العلاج الأولي لسرطان الثدي النقيلي، يجب الاهتمام بمراقبة وظائف القلب. عندما يكون المرضى مرشحين للعلاج بباكليتاكسيل في هذه التوليفات، فيجب أن يخضعوا لتقييم قلبي أولي يشمل التاريخ المرضي و/أو الفحص البدني و/أو مخطط كهربية القلب (ECG) و/أو تخطيط صدى القلب بالموجات فوق الصوتية (ECHO) و/أو تصوير البطين بالنظائر المشعة (MUGA). كما تجب مراقبة وظائف القلب أثناء العلاج (على سبيل المثال، كل ثلاثة أشهر). قد تساعد المراقبة في تحديد المرضى المصابين بخلل قلبي، ويجب على الأطباء المعالجين المراعاة عند تقييم الجرعة التراكمية (ملغ/م^2) المعطاة من أنثراسيكلين أثناء اتخاذ القرارات المتعلقة بمدى تكرار تقييم الوظائف البطينية. إذا أشار الاختبار إلى تدهور في وظائف القلب، وحتى لو كانت غير مصحوبة بأعراض، فيجب على الأطباء المعالجين المراعاة عند تقييم المنافع الطبية المصاحبة للتمادي في المعالجة في مقابل احتمالية نشوء تلف قلبي، بما في ذلك التلف المحتمل الذي لا يمكن إصلاحه. إذا تم التمادي في المعالجة، فيجب أن تزيد مرات مراقبة وظائف القلب أكثر (على سبيل المثال كل 1-2 دورة). للمزيد من التفاصيل، برجاء مراجعة ملخص خصائص المحلول لدوكسوروبيسين أو تراستوزوماب.

اعتلال الأعصاب الطرفية: كثيرًا ما يحدث اعتلال في الأعصاب الطرفية؛ ولكن نادرًا ما يتطور الأمر لأعراض حادة. في الحالات الخطيرة، يوصى بخفض الجرعة بنسبة 20% (25% لمرضى ساركومة كابوزي) لمجموعات الجرعات التالية بباكليتاكسيل. أدى استعمال باكليتاكسيل بالتزامن مع سيسبلاتين عند المرضى المصابين بسرطان الرئة غير صغير الخلايا إلى حدوث أكثر للسمّيّة العصبية الخطيرة عنه عند المعالجة أحادية العامل بباكليتاكسيل. مع مرضى العلاج الأول لسرطان المبيض، أدى استعمال باكليتاكسيل ك حقن مطول عبر الوريد لمدة 3 ساعات بالتزامن مع سيسبلاتين إلى حدوث أكثر للسمّيّة العصبية الخطيرة عنه عند استعماله بالتزامن مع سيكلوفوسفاميد وسيسبلاتين.

قصور وظائف الكبد: يزيد خطر السمّيّة مع المرضى المصابين بقصور كبدي، وخاصة تثبيط النخاع العظمي من الدرجة III-IV. لا يوجد دليل على زيادة سمّيّة باكليتاكسيل عند استعماله في شكل حقن مطول عبر الوريد لمدة 3 ساعات للمرضى المصابين باضطراب متوسط في وظائف الكبد. لا توجد بيانات متاحة عن المرضى المصابين بركود صفراوي حاد عند بداية المعالجة. عند إعطاء باكليتاكسيل ك حقن مطول عبر الوريد لفترة أطول، فقد نلحظ تثبيطًا زائدًا في النخاع العظمي مع المرضى المصابين بقصور كبدي متوسط إلى حاد. تجب مراقبة المرضى بعناية لاكتشاف أي نشوء لتثبيط النخاع العظمي العميق (انظر القسم 4.2). البيانات المتوافرة غير كافية للتوصية بتعديل الجرعة مع المصابين بقصور كبدي بسيط إلى متوسط (انظر القسم 5.2). لا يجب علاج المرضى المصابين بقصور كبدي حاد بعقار باكليتاكسيل.

الإيثانول: يحتوي المحلول على نسبة 49.7% إيثانول (كحول)، أي ما يصل إلى 21 غ لكل جرعة عادية، وهو ما يكافئ في كل جرعة 740 ملل من مشروب خميرة الجعة به نسبة كحول 3.5%، أو 190 ملل من مشروب نبيذ به نسبة كحول 14%. قد يكون ذلك ضارًا للمرضى الذين يعانون من إدمان الكحوليات. ويجب أيضًا عدم إغفاله عند التخطيط لاستعمال هذا الدواء لدى الأطفال، و الأشخاص المعرضين بشكل أكبر للخطر مثل المصابين بأمراض الكبد أو الصرع. قد تتسبب كمية الكحول الموجودة في هذا المحلول الطبي في تغيير تأثير الأدوية الأخرى.
داخل الشريان: يجب توخي الحذر الشديد لتجنب استعمال باكليتاكسيل داخل الشريان. في الدراسات على الحيوانات لدراسة الاحتمال الموضعي، حدثت تفاعلات خطيرة في الأنسجة بعد الاستعمال داخل الشريان.

نادرًا ما تم الإبلاغ عن حالات إصابة **بالتهاب القولون الغشائي**، بما في ذلك حالات المرضى الذين لم يتلقوا علاجًا متزامنًا بمضاد حيوي. تجب مراعاة هذا التفاعل في التشخيص التفاضلي للحالات الخطيرة أو المستديمة من الإسهال، والتي تحدث خلال أو بعد فترة وجيزة من العلاج بباكليتاكسيل.

قد يعزز تزامن المعالجة بالإشعاع للرئة مع العلاج بباكليتاكسيل (بغض النظر عن ترتيب العلاجات) من ظهور الالتهاب الرئوي الخلالي.

ظهر باكليتاكسيل في العديد من الإجراءات الاختبارية كعامل مشوّه وسامّ ومسبب للطفرات في الأجنّة. ومن ثم يجب على الذكور والإناث في سن الإنجاب استخدام وسائل منع الحمل على أنفسهم و/أو شريكهم الجنسي خلال فترة العلاج وما لا يقل عن 6 أشهر بعدها. يُنصح المرضى من الذكور طلب المشورة الطبية حول كيفية حفظ الحيوانات المنوية قبل الخضوع للعلاج، وذلك بسبب احتمالية حدوث عقم لا يمكن علاجه نتيجة المعالجة بباكليتاكسيل.

مع مرضى ساركومة كابوزي، نادرًا ما حدثت حالات التهاب حاد في الغشاء المخاطي. إذا حدثت تفاعلات خطيرة، يجب خفض جرعة باكليتاكسيل بنسبة 25%.

4.5 التداخلات الدوائية والأشكال الأخرى للتفاعل

لا تتأثير تصفية باكليتاكسيل بالعلاج التمهيدي بسيميتيدين.

سيسبلاتين: من الموصى به استعمال باكليتاكسيل قبل سيسبلاتين. عند استعماله قبل سيسبلاتين، كان معدل أمان باكليتاكسيل متسقًا مع معدل الأمان المثبت في المعالجة أحادية العامل بباكليتاكسيل. يؤدي استعمال باكليتاكسيل بعد العلاج بسيسبلاتين إلى تثبيط أكبر للنخاع العظمي وانخفاض بنسبة حوالي 20% في تصفية باكليتاكسيل. تزيد خطورة التعرض للفشل الكلوي مع المرضى المعالجين بباكليتاكسيل مع سيسبلاتين، مقارنة بالمعالجين بسيسبلاتين وحده في الأمراض السرطانية النسائية.

دوكسوروبيسين: حيث أن إطراح دوكسوروبيسين ومستقلباته النشطة قد ينخفض عند المعالجة بباكليتاكسيل ودوكسوروبيسين في أوقات متقاربة، لذا يجب استعمال باكليتاكسيل للعلاج الأولي لسرطان الثدي النقيلي بعد 24 ساعة من استعمال دوكسوروبيسين.

المواد النشطة المستقلبة في الكبد: يجب توخي الحذر أثناء الاستعمال المتزامن لمواد نشطة يتم استقلابها في الكبد، حيث أن تلك المواد النشطة قد تثبط عملية استقلاب باكليتاكسيل. يتم تحفيز عملية استقلاب باكليتاكسيل، جزئيًا، عن طريق نظائر سيتوكروم P450 الإنزيمية CYP2C8 و3A4. أظهرت الدراسات السريرية أن استقلاب باكليتاكسيل الذي يتوسطه إنزيم CYP2C8 (استقلاب إلى 6α- هيدروكسي باكليتاكسيل) هو المسار الاستقلابي الأساسي في البشر. ووفقًا على البيانات الحالية، لا يتوقع حدوث تفاعلات من الناحية السريرية بين باكليتاكسيل ومواد التفاعل الأخرى لإنزيم CYP2C8. لا يتسبب الاستعمال المتزامن لكيتوكونازول (مثبط فعال لإنزيم CYP3A4) في تثبيط عملية إطراح باكليتاكسيل؛ ولذا فمن الممكن استعمال كلا المحلولين الطبيين معًا دون الحاجة لتعديل الجرعة. هناك بيانات إضافية محدودة حول احتمالية حدوث تفاعلات بين باكليتاكسيل ومواد تفاعل/مثبطات إنزيم CYP3A4 الأخرى. ومن ثم، يجب الحذر عند استعمال باكليتاكسيل بشكلٍ متزامن مع الأدوية المعروفة بتثبيط (مثل إريثرومايسين، فلوكسيتين، جيمفيبروزيل) أو حث (مثل ريفامبيسين، كاربامازيبين، فينيتوين، فينوباربيتال، إيفافيرينز، نيفيرابين) إنزيم CYP2C8 أو إنزيم 3A4.

تشير الدراسات على مرضى ساركومة كابوزي، ممن خضعوا لعلاجات متزامنة بأدوية متعددة، إلى أن التصفية الجهازية لباكليتاكسيل كانت منخفضة بشكلٍ خطير في وجود نيلفينافير وريتونافير، ولكن ليس مع إندينافير. لا توجد بيانات كافية متاحة حول التفاعلات مع مثبطات البروتياز الأخرى. وبالتالي، يجب استعمال باكليتاكسيل بحذر مع المرضى الذين يتلقون علاجًا بمثبطات البروتياز كعلاج متزامن.

4.6 الحمل والإرضاع

الحمل

في تجارب على الفئران ظهر باكليتاكسيل كسامّ للأجنّة في المراحل الأولى أو الأخيرة من الحمل.

لا توجد بيانات كافية عن استعمال باكليتاكسيل لدى الحوامل، إلا أنه مثله مثل جميع المحاليل الطبية السامة للخلايا السرطانية، قد يتسبب في أضرار للجنين عند إعطائه للسيدة الحامل.

لا يجب استعمال باكليتاكسيل 6 ملغ/ملل مركز لمحلول الحقن المتواصل عبر الوريد أثناء الحمل ما لم تتطلب الحالة الطبية للحامل ضرورة العلاج بباكليتاكسيل.

يجب توجيه النصيحة للسيدات المهيئات للحمل ممن يتلقون العلاج بباكليتاكسيل تجنب الحمل، ووجوب إبلاغ الطبيب المعالج على الفور حال حدوث حمل. يجب على الرجال و النساء في سن الإنجاب، هم و/أو شركاؤهم استعمال وسائل منع الحمل في العلاقة الجنسية لمدة لا تقل عن 6 أشهر بعد العلاج بباكليتاكسيل.

الإرضاع

من غير المعروف ما إذا كان يتم إفراز باكليتاكسيل في حليب الأم أم لا. يمنع استعمال باكليتاكسيل أثناء الإرضاع. يجب إيقاف الإرضاع طوال مدة العلاج بباكليتاكسيل.

الخصوبة

أظهر باكليتاكسيل أثره بإضعاف الخصوبة عند تجربته على الفئران.

يجب على المرضى من الذكور طلب المشورة الطبية فيما يخص حفظ الحيوانات المنوية قبل العلاج بباكليتاكسيل بسبب احتمالية حدوث عقم.

4.7 التأثير على القدرة على القيادة واستخدام الآلات

يحتوي هذا المحلول على كحول، والذي قد يؤثر سلبًا على قدرتك على القيادة أو تشغيل الآلات.

4.8 الآثار الجانبية

ما لم يذكر غير ذلك، فالمبحث التالي يشير إلى قاعدة بيانات السلامة العامة المكونة من 812 مريضًا مصابين بأورام صلبة يخضعون للمعالجة أحادية العامل بباكليتاكسيل في دراسات سريرية. حيث أن فئة مرضى ساركومة كابوزي محددة للغاية، ستجدون فصلاً خاصًا أساسه تجربة سريرية على 107 مريضًا في نهاية هذا القسم.
ما لم يذكر خلاف ذلك، فإن مدى تكرار الآثار الجانبية وحدتها متشابه بشكلٍ عام بين المرضى الخاضعين للعلاج بباكليتاكسيل لعلاج سرطان المبيض أو سرطان الثدي أو سرطان الرئة غير صغير الخلايا. لم يكن للعمر تأثير واضح على حالات التسمم التي لوحظت.

أكثر الآثار الجانبية الخطيرة شيوعًا كان **تثبيط النخاع العظمي**. حدث نقص خطير في عدد العَدِلات (<0.5 x10^9/لتر) في نسبة 28% من المرضى، ولكن لم تصحبها نوبات حمّى. عانت نسبة 1% فقط من المرضى من النقص الخطير في عدد العَدِلات لمدة ≥ 7 أيام. تم الإبلاغ عن نقص الصفائح الدموية في نسبة 11% من المرضى. تعرضت نسبة 3% من المرضى إلى نقص حاد في عدد الصفائح الدموية <50 x10^9/لتر لمرة واحدة على الأقل أثناء إجراء الدراسة. تمت ملاحظة الأنيميا في نسبة 64% من المرضى، ولكنها كانت خطير (نسبة الهيموجلوبين <8.1 غ/ديسيلتر) في نسبة 6% من المرضى. يرتبط مدى التعرض للأنيميا وحدتها بحالة الهيموجلوبين الأولية.

كانت **السمّيّة العصبية**، خاصة **اعتلال الأعصاب الطرفية**، أكثر شيوعًا وخطورة مع جرعة 175 ملغ/م^2 بالحقن المتواصل عبر الوريد لمدة 3 ساعات (85% سمّيّة عصبية، 15% خطرة) عن جرعة 135 ملغ/م^2 بالحقن المتواصل عبر الوريد لمدة 24 ساعة (25% اعتلال الأعصاب الطرفية، 3% خطرة)، وذلك عند استعمال باكليتاكسيل بالتزامن مع سيسبلاتين. لوحظت زيادة واضحة في التعرض للسمّيّة العصبية الخطيرة مع مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا ومرضى سرطان المبيض الخاضعين للعلاج بباكليتاكسيل لمدة تزيد عن 3 ساعات يليها العلاج بسيسبلاتين. قد يحدث اعتلال الأعصاب الطرفية بعد المجموعة الأولى للجرعات، وقد يسوء مع زيادة التعرض لباكليتاكسيل. كانت الإصابة باعتلال الأعصاب الطرفية هي السبب وراء إيقاف العلاج بباكليتاكسيل في بعض الحالات. عادة ما تتحسن أعراض الإحساس أو تتعافى تمامًا خلال عدة أشهر من إيقاف العلاج بباكليتاكسيل. الاعتلالات العصبية سابقة الوجود والناجمة عن العلاجات السابقة لا تعد مانعًا للعلاج بباكليتاكسيل.

أصابت **آلام المفاصل** أو **آلام العضلات** نسبة 60% من المرضى، وكانت خطيرة في نسبة 13% من المرضى.

حدث **تفاعل فرط حساسية خطير** بنتائج مهلكة محتملة (معرّف كانخفاض في ضغط الدم يحتاج لمعالجة، أو وذمة وعائية، أو عسر التنفس المستلزم للمعالجة بموسّع القصبي، أو أرتيكاريا عامة) في مريضين (< 1%). تعرضت نسبة 34% من المرضى (17% من جميع مجموعات الجرعات) لتفاعلات فرط حساسية غير خطيرة. لم تحتج تلك التفاعلات غير الخطيرة، وخاصة الاحمرار والطفح الجلدي، إلى تدخل علاجي، ولم تؤثر على سير العلاج بباكليتاكسيل.

قد تؤدي **تفاعلات موضع الحقن** أثناء الاستعمال داخل الوريد إلى حدوث وذمة موضعية وآلام وحُمامي (التهاب جلدي) وتصلب الأنسجة؛ وأحيانًا، قد يؤدي التسرب إلى حدوث التهاب النسيج الخلوي. تم الإبلاغ عن حالات تشقق و/أو تقشر الجلد، وأحيانًا ما يرتبط ذلك بتسرب المحلول. كما قد يحدث تغير في لون الجلد. نادرًا ما تم الإبلاغ عن حالات تكرار ظهور تفاعلات الجلد عند موضع لتسرب سابق بعد استعمال باكليتاكسيل في موضع آخر، أي "الارتداد". لا يوجد علاج محدد لتفاعلات تسرب المحلول حتى وقتنا هذا.

في بعض الحالات، قد يحدث تفاعل في موضع الحقن أثناء الحقن المتواصل عبر الوريد لمدة طويلة أو قد يتأخر لمدة أسبوع أو 10 أيام.

أدرجنا في الجدول أدناه الآثار الجانبية، بعض النظر عن مدى الخطورة، المصاحبة للمعالجة أحادية العامل بباكليتاكسيل في شكل حقن مطول عبر الوريد لمدة ثلاث ساعات في الوضع النقيلي (812 مريضًا يخضعون للعلاج في دراسات سريرية)، وكما تم الإبلاغ عنها في مراقبة ما بعد التسويق* لمحلول باكليتاكسيل.

يتم تحديد معدل تكرار الآثار الجانبية الواردة أدناه باستخدام الطريقة التالية:
شائعة جدًا (≤ 10/1); شائعة (≤ 100/1, <10/1); غير شائعة (≤ 1000/1, <100/1); نادرة (≤ 10000/1, <1000/1); نادرة جدًا (<10000/1).

العدوى الميكروبية والطفيلية:	شائعة جدًا: العدوى (خاصة مجرى البول وعدوى الجهاز التنفسي العلوي)، مع الإبلاغ عن حالات وفاة. غير شائعة: الصدمة الإنتانية نادرة*: الالتهاب الرئوي، التهاب الصفاق، تعفن الدم
أمراض الدم والجهاز الليمفاوي:	شائعة جدًا: تثبيط النخاع العظمي، قلة العَدِلات، الأنيميا، نقص الصفائح الدموية، نقص كريات الدم البيضاء، النزف نادرة*: قلة العَدِلات الحموية (المصحوبة بحمّى) نادرة جدًا*: اللوكيميا النخاعية الحادة، متلازمة خلل التنسج النقوي
أمراض الجهاز المناعي:	شائعة جدًا: تفاعلات فرط حساسية غير خطيرة (خاصة الاحمرار والطفح الجلدي) غير شائعة: تفاعلات فرط حساسية خطيرة تحتاج لمعالجة (مثل انخفاض ضغط الدم، الوذمة الوعائية العصبية، عسر التنفس، أرتيكاريا عامة، الشعور بقشعريرة، آلام الظهر، آلام الصدر، تسارع ضربات القلب، آلام البطن، آلام في الأطراف، تعرق غزير، ارتفاع ضغط الدم) نادرة*: تفاعلات تأقية (الحساسية المفرطة) نادرة جدًا*: الصدمة التأقية (الحساسية المفرطة)
اضطرابات الأيض والتغذية:	نادرة جدًا*: فقدان الشهية غير معروفة*: متلازمة انحلال الورم
اضطرابات نفسية:	نادرة جدًا*: حالة ارتباك
اضطرابات الجهاز العصبي:	شائعة جدًا: السمّيّة العصبية (خاصة: اعتلال الأعصاب الطرفية) نادرة*: اعتلال الأعصاب الحركية (مع ضعف ثانوي ناتج في الأطراف القاصية) نادرة جدًا*: اعتلال عصبي لا إرادي (ينتج عنه شلل الأمعاء وانخفاض ضغط الدم الانتصابي)، نوبات الصرع الكبرى، التشنجات، الاعتلال الدماغي، الدوار، الصداع، الترنح
اضطرابات العيون:	نادرة جدًا*: اضطرابات العصب البصري و/أو الرؤية (عتمة وامضة)، خاصة مع المرضى الذي تلقوا جرعات عالية عن الموصى بها غير معروفة*: وذمة بقعية، ومضات من الأضواء البراقة، عوائم شبيهة بالزجاج
أمراض الأذن والأذن الباطنة:	نادرة جدًا*: التسمم الأذني، فقد السمع، الطنين، الدوار
أمراض القلب:	شائعة: بطء ضربات القلب غير شائعة: اعتلال عضلة القلب، تسارع ضربات القلب البطينية غير المصحوب بأعراض، تسارع ضربات القلب مع ازدواجية النبض، العقدة الأذينية البطينية والإغماء، انسداد عضلة القلب نادرة: فشل القلب نادرة جدًا*: الرجفان الأذيني، تسارع ضربات القلب فوق البطيني
أمراض الأوعية الدموية:	شائعة جدًا: انخفاض ضغط الدم غير شائعة: ارتفاع ضغط الدم، الجلطة الدموية، التهاب الوريد التجلطي نادرة جدًا*: السكتة غير معروفة*: التهاب الوريد
أمراض تنفسية وصدرية ومنصفية:	نادرة*: بحة في الصوت، الانصباب الجنبي، الالتهاب الرئوي الخلالي، تليف الرئة، الانسداد الرئوي، توقف التنفس نادرة جدًا*: السعال
اضطرابات الجهاز الهضمي:	شائعة جدًا: الغثيان، القيء، الإسهال، التهاب الغشاء المخاطي نادرة*: انسداد الأمعاء، ثقب الأمعاء، التهاب القولون الإقفاري، التهاب البنكرياس نادرة جدًا*: جلطة دموية مساريقية، التهاب القولون الغشائي، التهاب القولون المسبب بقلة العدلات، التهاب المريء، الإمساك، الاستسقاء
اضطرابات كبدية صفراوية:	نادرة جدًا*: النخر الكبدي، الاعتلال الدماغي الكبدي (كلاهما مع حالات مبلغ عنها لنتائج مهلكة)
أمراض الجلد والأنسجة تحت الجلد:	شائعة جدًا: تساقط الشعر شائعة: تغيرات عابرة وبسيطة في الأظافر والجلد نادرة*: الحكة، الطفح الجلدي، الحُمامي (التهاب جلدي) نادرة جدًا*: متلازمة ستيفنس جونسون، نخر البشرة السمي، الحمامي متعدد الأشكال، التهاب الجلد التقشري، الأرتيكاريا، انفكاك الظفر (يجب على المرضى الخاضعين للعلاج ارتداء واقٍ من أشعة الشمس على اليدين والقدمين) غير معروفة*: تصلب الجلد
أمراض الجهاز العضلي الهيكلي والأنسجة الضامة:	شائعة جدًا: آلام المفاصل، آلام العضلات غير معروفة*: الذئبة الحمراء الجهازية
الأمراض العامة والظروف المتعلقة بموضع استعمال الدواء:	شائعة: تفاعلات موضع الحقن (بما في ذلك الوذمة الموضعية، الآلام، الحُمامي (التهاب جلدي)، تصلب الأنسجة، وأحيانًا قد يؤدي التسرب إلى حدوث التهاب النسيج الخلوي، وتليف الجلد، ونخر الجلد) نادرة*: الوهن، الحمى، الجفاف، الوذمة، التوعك الصحي
الفحوصات:	شائعة: ارتفاع خطير في مستويات أسبارتات أمينو ترانسفيراز (AST) (مصل غلوتاميك أكسالوآسيتيك ترانسأميناز (SGOT))، ارتفاع خطير في مستويات الفُسفاتاز القلوي غير شائعة: ارتفاع كبير في مستويات البيليروبين نادرة*: ارتفاع مستويات الكرياتينين في الدم

عانى مرضى سرطان الثدي الذين تلقوا العلاج بباكليتاكسيل في العلاج الإضافي بعد المعالجة الكيميائية بالأنثراسيكلين والسيكلوفوسفاميد (AC) من السمّيّة الحسّية العصبية بشكلٍ أكبر، وتفاعلات فرط حساسية، وآلام المفاصل/آلام العضلات، والأنيميا، والعدوى، والحمى، والغثيان/القيء، والإسهال؛ عن المرضى الذين خضعوا للمعالجة الكيميائية بالأنثراسيكلين والسيكلوفوسفاميد فقط. مع ذلك، ظل مدى تكرار حدوث هذه الآثار متسقًا مع المعالجة أحادية العامل بباكليتاكسيل، كما هو مسرود أعلاه.

العلاج المتزامن

يعزو المبحث التالي إلى تجربتين رئيسيتين حول العلاج الأول بالمواد الكيميائية لسرطان المبيض (باكليتاكسيل + سيسبلاتين: أكثر 1050 مريضًا)؛ وإلى تجربتين من المرحلة الثالثة ل العلاج الأول لسرطان الثدي النقيلي: إحداهما تدرس الاستعمال بالتزامن مع دوكسوروبيسين (باكليتاكسيل + دوكسوروبيسين: 267 مريضًا)، والأخرى تدرس الاستعمال بالتزامن مع تراستوزوماب (تحليل مخطط لمجموعة فرعية، باكليتاكسيل + تراستوزوماب: 188 مريضًا)؛ وإلى تجربتين من المرحلة الثالثة لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم (باكليتاكسيل + سيسبلاتين: أكثر من 360 مريضًا).

عند الاستعمال في شكل حقن مطول عبر الوريد لمدة 3 ساعات ك العلاج الأول بالمواد الكيميائية لسرطان المبيض، تم الإبلاغ عن حدوث السمّيّة العصبية وآلام المفاصل/آلام العضلات وفرط الحساسية بشكلٍ أكثر تكرارًا وخطورة عند المرضى الخاضعين للعلاج بباكليتاكسيل متبوعًا بسيسبلاتين عنه عند المرضى الخاضعين للعلاج بسيكلوفوسفاميد متبوعًا بسيسبلاتين. بدا تثبيط النخاع العظمي أقل تكرارًا وخطورة عند استعمال باكليتاكسيل في شكل حقن مطول عبر الوريد لمدة 3 ساعات متبوعًا بسيسبلاتين عنه عند استعمال سيكلوفوسفاميد متبوعًا بسيسبلاتين.

في العلاج الأول بالمواد الكيميائية لسرطان الثدي النقيلي، تم الإبلاغ عن حدوث قلة العدِلات والأنيميا واعتلال الأعصاب الطرفية وآلام المفاصل/آلام العضلات والوهن والحمى والإسهال بشكلٍ أكثر تكرارًا وخطورة عند استعمال باكليتاكسيل (220 ملغ/م^2) في شكل حقن مطول عبر الوريد لمدة 3 ساعات بعد 24 ساعة من استعمال دوكسوروبيسين (50 ملغ/م^2) مقارنة بنظام المعالجة الكيميائية المصاحب القياسي (FAC) (بجرعات 5-فلوروبوراسيل 500 ملغ/م^2، دوكسوروبيسين 50 ملغ/م^2، سيكلوفوسفاميد 500 ملغ/م^2). كان الغثيان والقيء أقل تكرارًا وخطورة مع نظام المعالجة باكليتاكسيل (220 ملغ/م^2) /دوكسوروبيسين مقارنة بنظام المعالجة الكيميائية المصاحب القياسي (FAC). قد يكون العلاج بالكورتيكوسترويدات قد ساهم انخفاض مدى التكرار والخطورة للغثيان والقيء في مجموعة العلاج باكليتاكسيل/دوكسوروبيسين.

عندما تم استعمال باكليتاكسيل في شكل حقن مطول عبر الوريد لمدة 3 ساعات بالتزامن مع تراستوزوماب في العلاج الأول لمرضى سرطان الثدي النقيلي، تم الإبلاغ عن الآثار التالية (بغض النظر عن علاقتها بباكليتاكسيل أو تراستوزوماب) أكثر منها مع المعالجة أحادية العامل بباكليتاكسيل: فشل القلب (8% مقابل 1%)، والعدوى (46% مقابل 27%)، والشعور بقشعريرة (42% مقابل 22%)، والحمى (47% مقابل 23%)، والسعال (42% مقابل 22%)، والطفح الجلدي (39% مقابل 18%)، وآلام المفاصل (37% مقابل 21%)، وتسارع ضربات القلب (12% مقابل 4%)، والإسهال (45% مقابل 30%)، وفرط التوتر (11% مقابل 3%)، والنزف من الأنف (18% مقابل 4%)، وحب الشباب (11% مقابل 3%)، والحلأ البسيط (الهربس) (12% مقابل 3%)، والإصابات العارضة (13% مقابل 3%)، والأرق (25% مقابل 13%)، وإلتهاب غشاء الأنف المخاطي (22% مقابل 5%)، والتهاب الجيوب الأنفية (21% مقابل 7%)، وتفاعل موضع الحقن (7% مقابل 1%). قد تعزو تلك الاختلافات في مدى تكرار الحدوث إلى العدد والمدة المتزايدين لمرات العلاج بالجرعة المزدوجة باكليتاكسيل/تراستوزوماب في مقابل المعالجة أحادية العامل بباكليتاكسيل. تم الإبلاغ عن الآثار الجانبية الخطيرة بنفس المعدلات مع العلاج بباكليتاكسيل/تراستوزوماب والمعالجة أحادية العامل بباكليتاكسيل.

عندما تم استعمال دوكسوروبيسين بالتزامن مع باكليتاكسيل لعلاج سرطان الثدي النقيلي، تمت ملاحظة حدوث اضطرابات في انقباضات القلب (≤ 20% انخفاض في نسبة انقباض البطين الأيسر) في 15% من المرضى في مقابل 10% للمرضى الخاضعين لنظام المعالجة الكيميائية المصاحب القياسي (FAC). تمت ملاحظة حدوث فشل القلب الاحتقاني في < 1% في كلٍ من ملغوعتي العلاج باكليتاكسيل/دوكسوروبيسين ونظام المعالجة الكيميائية المصاحب القياسي. أدى استعمال تراستوزوماب بالتزامن مع باكليتاكسيل عند المرضى الذين خضعوا سابقًا للعلاج بالأنثراسيكلينات إلى زيادة في مدى التكرار والخطورة للفشل القلبي مقارنة بالمرضى الذين خضعوا للمعالجة أحادية العامل بباكليتاكسيل (جمعية نيويورك للقلب (NYHA) الفئة I/II بنسبة 10% مقابل 0%؛ جمعية نيويورك للقلب الفئة III/IV بنسبة 2% في مقابل 1%)، ونادرًا ما أدى للوفاة (انظر ملخص خصائص المحلول لتراستوزوماب). في تلك الحالات النادرة، عادة ما استجاب المرضى للعلاج الطبي الملائم.

تم الإبلاغ عن حالات إصابة بالالتهاب الرئوي المرتبط بالإشعاع عند المرضى الذين يتلقون علاجًا متزامنًا بالإشعاع.

ساركومة كابوزي الناتجة عن الإيدز

باستثناء الآثار الجانبية في الدم والكبد (انظر أدناه)، عادة ما يكون مدى تكرار الآثار الجانبية وخطورتها متشابهة بين مرضى ساركومة كابوزي والمرضى الخاضعين للعلاج الأحادي بباكليتاكسيل للأورام الصلبة الأخرى، وذلك استنادًا إلى دراسة سريرية ضمت 107 مريضًا.

أمراض الدم والجهاز الليمفاوي. كان تثبيط النخاع العظمي هو السمّيّة المحددة للجرعة الرئيسية. قلة العَدِلات كانت التسمم الأهم في الدم. خلال مجموعة الجرعات الأولى من العلاج، حدث انخفاض خطير في عدد العدِلات (< 0.5 x10^9/لتر) في نسبة 20% من المرضى. خلال فترة العلاج بأكملها، تمت ملاحظة حدوث انخفاض خطير في عدد العدِلات في نسبة 39% من المرضى. تواجدت قلة العدِلات لمدة > 7 أيام في 41% من المرضى، ولمدة 3-35 يومًا في 8% من المرضى. تم التخلص من تلك المشكلة خلال 35 يومًا مع جميع المرضى الذين خضعوا للمتابعة. نسبة حدوث قلة العدِلات من الفئة 4 المستمرة لمدة ≥ 7 أيام كانت 22%. تم الإبلاغ عن حالات إصابة بحمى قلة العدِلات المرتبطة بباكليتاكسيل في 14% من المرضى وفي 1.3% من دورات العلاج. كانت هناك 3 نوبات إنتان (2.8%) أثناء استعمال باكليتاكسيل مرتبطة بالمحلول الطبي الذي أثبت النتائج المهلكة.

تمت ملاحظة نقص الصفائح الدموية في 50% من المرضى، وكانت خطيرة (< 50 x 10^9 /لتر) في 9% من المرضى. عانى 14% فقط من انخفاض حاد في عدد الصفائح الدموية <75 x10^9/لتر، ولو على الأقل لمرة واحدة أثناء العلاج. تم الإبلاغ عن نوبات نزف مرتبطة بباكليتاكسيل في < 3% من المرضى، ولكنها كانت موضعية.

تمت ملاحظة حدوث أنيميا (نسبة الهيموجلوبين < 11 غ/ديسيلتر) في 61% من المرضى، وكانت خطيرة (نسبة الهيموجلوبين <8 غ/ديسيلتر) في 10% من المرضى. لزم نقل كريات دم حمراء في 21% من المرضى.

اضطرابات كبدية صفراوية. من بين المرضى (<50% تحت العلاج بمثبطات البروتياز) الذين كانت وظائف الكبد لديهم عادية عند بداية العلاج، تعرضت نسب 28% و43% و44% من المرضى لارتفاعات في مستويات البيليروبين والفُسفاتاز القلوي وأسبارتات أمينو ترانسفيراز (SGOT)، على التوالي. لكل معيار من هذه المعايير كان الارتفاعات خطيرة في نسبة 1% من الحالات.

4.9 فرط الجرعة

لا يوجد ترياق معروف لفرط جرعة باكليتاكسيل .

في حال التعرض لفرط الجرعة ، يجب مراقبة المريض بعناية. يجب توجيه العلاج لحالات التسمم الأساسية المتوقعة، والتي تضم تثبيط النخاع العظمي والسمّيّة العصبية للأعصاب الطرفية والتهاب الغشاء المخاطي.

قد يصاحب الجرعات الزائدة عند الأطفال تسمم خطير بالإيثانول.

5. الخصائص الدوائية

5.1 خصائص الحركية الدوائية

الفئة العلاجية الدوائية: مضاد للأورام السرطانية/تاكسانات

كود نظام التصنيف الكيميائي العلاجي التشريحي (ATC code): L01C D01

باكليتاكسيل عامل سام للخلايا السرطانية (مضاد للأنيبيات) يعزز من عملية تجميع الأنيبيات من ديمرات التوبولين، ويثبّت الأنيبيات عن طريق منع تفكيك البلمرة. هذا الثبات يثبط إعادة التنظيم الطبيعية الديناميكية لشبكة الأنيبيات، والذي يعد أساسيًا للطور البيني الحيوي والوظائف الخلوية المتعلقة بالانقسام الفتيلي (ميتوسيس). بالإضافة إلى ذلك، يقوم باكليتاكسيل بدفع المصفوفات والحزم غير الطبيعية من الأنيبيات عبر دورة الخلية ويضاعف نجماء الأنيبيات أثناء الانقسام الفتيلي.

في العلاج الأول لسرطان المبيض، تم تقييم أمان وفعالية باكليتاكسيل في تجربتين مقارنتين عشوائيتين رئيسيتين (مقارنة بالمعالجة بسيكلوفوسفاميد 750 ملغ/م^2 + سيسبلاتين 75 ملغ/م^2).

في التجربة بين المجموعات (BMS CA 139-209)، تم إخضاع ما يزيد على 650 مريضًا من المصابين بسرطان المبيض الأساسي في المرحلة II$_{b-c}$، أو III، أو IV إلى مجموعة جرعات للعلاج بباكليتاكسيل بحد أقصى 9 مجموعات (175 ملغ/م^2 خلال مدة 3 ساعات)، متبوعة بسيسبلاتين (75 ملغ/م^2) أو العلاج المقارن. في دراسة رئيسية أخرى (GOG 111/B-MS CA139-022)، تم إعطاء 6 مجموعات جرعات للعلاج بباكليتاكسيل (135 ملغ/م^2، بالحقن المتواصل عبر الوريد لمدة 24 ساعة) بالتزامن مع سيسبلاتين (75 ملغ/م^2) أو العلاج المقارن؛ ضمت التجربة ما يزيد على 400 مريض من مصابي سرطان المبيض الأساسي في المرحلة III أو IV مع ورم باقٍ > 1 سم بعد شق البطن لتصنيف مرحلة الورم، أو انتقالات المرض لأعضاء بعيدة. على الرغم من عدم مقارنة الجرعتين المختلفتين بشكلٍ مباشر، إلا أنه في كلا التجربتين كانت معدل استجابة المرضى في مجموعة العلاج بباكليتاكسيل وسيسبلاتين عالية جدًا، بالإضافة إلى البدء المتأخر لتطور المرض وزيادة وقت البقاء على قيد الحياة عن المرضى الخاضعين للمعالجة العادية. تمت ملاحظة زيادة في السمّيّة العصبية وآلام المفاصل/آلام العضلات وانخفاض في تثبيط النخاع العظمي مع المرضى المصابين بسرطان المبيض المتقدم ممن خضعوا للعلاج بباكليتاكسيل/سيسبلاتين في شكل حقن مطول عبر الوريد لمدة 3 ساعات، مقارنة بالمرضى الذين خضعوا للعلاج بسيكلوفوسفاميد/سيسبلاتين.

في العلاج الإضافي لسرطان الثدي، خضع 3121 مريضًا لديهم ورم سرطاني في الثدي أصاب العقد اللمفاوية للمعالجة الإضافية بباكليتاكسيل أو بدون معالجة كيميائية بعد أربع مجموعات جرعات من دوكسوروبيسين وسيكلوفوسفاميد (CALGB 9344, BMS CA 139-223). متوسط فترة المتابعة كان 69 شهرًا. بشكلٍ عام، كان لدى المرضى المعالجين بباكليتاكسيل انخفاض كبير بنسبة 18% لخطر الانتكاس مقارنة بالمرضى الخاضعين للمعالجة الكيميائية بالأنثراسيكلين والسيكلوفوسفاميد (AC) فقط (القيمة الاحتمالية = 0.0014)، وانخفاض كبير بنسبة 19% لخطر الوفاة (القيمة الاحتمالية = 0.0044) مقارنة بالمرضى الخاضعين للمعالجة الكيميائية بالأنثراسيكلين والسيكلوفوسفاميد (AC) فقط. أظهرت التحاليل الاستعادية فائدة مع جميع مجموعات المرضى الفرعية. بالنسبة للمرضى سالبي مستقبل الهرمون/أورام غير معروفة، كان الانخفاض في خطر الانتكاس بنسبة 28% (فاصل ثقة 95%: 0.59-0.86). بالنسبة لمجموعة المرضى الفرعية ذوي الأورام إيجابية مستقبل الهرمون، كان الانخفاض في خطر الانتكاس بنسبة 9% (فاصل ثقة 95%: 0.78-1.07). إلا أن تصميم الدراسة لم يدرس تأثير المعالجة الممتدة بالمعالجة الكيميائية بالأنثراسيكلين والسيكلوفوسفاميد لأكثر من 4 دورات. ومن ثم لا يمكن استنادًا لهذه الدراسة وحدها استبعاد أن يكون جزءًا من الآثار الجانبية التي تمت ملاحظتها ناجم عن الاختلاف في مدة المعالجة الكيميائية بين ملغوعتي العلاج (المعالجة الكيميائية بالأنثراسيكلين والسيكلوفوسفاميد 4 دورات؛ المعالجة الكيميائية بالأنثراسيكلين والسيكلوفوسفاميد + باكليتاكسيل 8 دورات). ومن ثم، يجب أخذ العلاج الإضافي بباكليتاكسيل في الاعتبار كبديل للعلاج الممتد بالأنثراسيكلين والسيكلوفوسفاميد.

في دراسة سريرية كبيرة أخرى لها نفس التصميم، تم توزيع 3060 مريضًا لديهم سرطان في الثدي أصاب العقد اللمفاوية عشوائيًا لتلقي أو عدم تلقي أربع مجموعات جرعات للعلاج بباكليتاكسيل بجرعة أعلى 225 ملغ/م^2، بعد أربع مجموعات جرعات من المعالجة الكيميائية بالأنثراسيكلين والسيكلوفوسفاميد (NSABP B-28, BMS CA139-270). عند متوسط فترة متابعة 64 شهرًا، حدث لدى المرضى المعالجين بباكليتاكسيل انخفاض كبير بنسبة 17% لخطر الانتكاس مقارنة بالمرضى الخاضعين للمعالجة الكيميائية بالأنثراسيكلين والسيكلوفوسفاميد (AC) فقط (القيمة الاحتمالية = 0.006)؛ صاحب العلاج بباكليتاكسيل انخفاض بنسبة 7% لخطر الوفاة (فاصل ثقة 95%: 0.78-1.12). أعطت التحاليل الفرعية الأفضلية لمجموعة العلاج بباكليتاكسيل. في هذه الدراسة، كان الانخفاض في خطر الانتكاس لدى المرضى ذوي الأورام إيجابية مستقبل الهرمون بنسبة 23% (فاصل ثقة 95%: 0.6-0.92)؛ بالنسبة لمجموعة المرضى الفرعية ذات الأورام سلبية مستقبل الهرمون، كان الانخفاض في خطر الانتكاس بنسبة 10% (فاصل ثقة 95%: 0.7-1.11).

في العلاج الأول لسرطان الثدي النقيلي، تم تقييم أمان وفعالية باكليتاكسيل في تجربتين مفتوحتي التسمية حيويتين، من المرحلة الثالثة، عشوائيتين، مقارنتين.

في الدراسة الأولى (BMS CA139-278)، تمت مقارنة العلاج المتزامن بأقراص دوكسوروبيسين الكبيرة (50 ملغ/م^2) متبوعًا بعد 24 ساعة بباكليتاكسيل (220 ملغ/م^2 في شكل حقن مطول عبر الوريد لمدة 3 ساعات) (AT)، مع نظام المعالجة الكيميائية المصاحب القياسي (5-فلوروبوراسيل 500 ملغ/م^2، دوكسوروبيسين 50 ملغ/م^2، سيكلوفوسفاميد 500 ملغ/م^2)؛ وتم إعطاء كلا العلاجين كل ثلاثة أسابيع لثماني مجموعات من جرعات. في هذه الدراسة العشوائية، تم إدراج 267 مريضًا من المصابين بسرطان الثدي النقيلي، ممن لم يتلقوا معالجة كيميائية من قبل أو تلقوا معالجة كيميائية بدون أنثراسيكلين فقط في العلاج الإضافي. أظهرت النتائج فارقًا كبيرًا في الوقت حتى تطور الورم مع المرضى الخاضعين للمعالجة بالعلاج الإضافي (AT) مقارنة بمن خضعوا لنظام المعالجة الكيميائية المصاحب (8.2 مقابل 6.2 أشهر؛ القيمة الاحتمالية = 0.029). النسبة المتوسطة للبقاء على قيد الحياة كانت في صالح مجموعة العلاج باكليتاكسيل/دوكسوروبيسين مقابل نظام المعالجة الكيميائية المصاحب (23.0 مقابل 18.3 أشهر؛ القيمة الاحتمالية = 0.004). في ذراعي المعالجة، العلاج الإضافي ونظام المعالجة الكيميائية المصاحب، تلقت نسبة 44% و48% على التوالي من الملغوعتين معالجة كيميائية متابعة، والتي اشتملت على التاكسانات بنسبة 7% و50% على التوالي. كما أن معدل الاستجابة الكلي (ORR) عاليًا جدًا في مجموعة المعالجة بالعلاج الإضافي عن مجموعة المعالجة نظام المعالجة الكيميائية المصاحب (68% مقابل 55%). تمت ملاحظة الاستجابات الكاملة في 19% من مرضى مجموعة العلاج باكليتاكسيل/دوكسوروبيسين مقابل 8% من مرضى مجموعة العلاج بنظام المعالجة الكيميائية المصاحب. تم تأكيد جميع نتائج الفعالية فيما بعد عن طريق مراجعة مستقلة بالتعمية.

في الدراسة الثانية، تم تقييم أمان وفعالية العلاج المتزامن بباكليتاكسيل وتراستوزوماب في تحليل مخطط لمجموعة فرعية (مرضى سرطان ثدي نقيلي تلقوا مسبقًا علاجًا إضافيًا بالأنثراسيكلينات) من الدراسة HO648g. لم يتم التحقق من فعالية العلاج المتزامن بباكليتاكسيل وتراستوزوماب مع المرضى الذين لم يتلقوا مسبقًا علاجًا إضافيًا بالأنثراسيكلينات. تمت مقارنة العلاج المتزامن بتراستوزوماب (4 ملغ/كجم كجرعة تحميل ثم 2 ملغ/كجم أسبوعيًا) وباكليتاكسيل (175 ملغ/م^2) في شكل حقن مطول عبر الوريد لمدة 3 ساعات -كل ثلاثة أسابيع- مع المعالجة أحادية العامل بباكليتاكسيل (175 ملغ/م^2) في شكل حقن مطول عبر الوريد لمدة 3 ساعات - كل ثلاثة أسابيع- على 188 مريضًا من مصابي سرطان الثدي النقيلي، ممن لديهم نشاط زائد للمستقبل 2 لعامل النمو الظاهري البشري HER2 (بقياسات 2+ أو 3+ وفقًا لتحليل الكيمياء الهيستولوجية المناعية)، والذي تم علاجهم مسبقًا بالأنثراسيكلينات. تم إعطاء باكليتاكسيل كل ثلاثة أسابيع لما لا يقل عن ست مجموعات جرعات، بينما تم إعطاء تراستوزوماب أسبوعيًا حتى تطور المرض. أظهرت الدراسة فائدة كبيرة لمجموعة العلاج المتزامن بباكليتاكسيل/تراستوزوماب من ناحية الوقت حتى تطور المرض (6.9 مقابل 3.0 أشهر)، ومعدل الاستجابة (41% مقابل 17%)، ومدة الاستجابة (10.5 مقابل 4.5 أشهر) عند مقارنتها بالعلاج المنفرد بباكليتاكسيل. أكثر حالات السمية خطورة التي تمت ملاحظتها مع العلاج المتزامن باكليتاكسيل/تراستوزوماب كانت الفشل القلبي.

في علاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم جدًا، تمت دراسة العلاج المتزامن بجرعات 175 ملغ/م^2 من باكليتاكسيل و80 ملغ/م^2 من سيسبلاتين (معطاة بعد باكليتاكسيل) في تجربتين من المرحلة الثالثة (367 مريضًا على العلاج بباكليتاكسيل). تم توزيع المرضى على التجربتين عشوائيًا. في إحدى التجربتين، تلقت مجموعة المقارنة العلاج بسيسبلاتين (100 ملغ/م^2)، وفي الأخرى تلقى مرضاها العلاج بجرعة 100 ملغ/م^2 من تينيبوسيد متبوعة بعد ذلك بجرعة 80 ملغ/م^2 من سيسبلاتين (367 مريضًا في مجموعة المقارنة). نتائج التجربتين كانت متشابهة. لم تكن هناك فوارق كبيرة بين المعالجة بباكليتاكسيل والعلاج المقارن فيما يخص معدل الوفيات، نقطة النهاية الأولية (النسبة المتوسطة لوقت البقاء على قيد الحياة في مجموعات باكليتاكسيل كانت 8.1 و9.5 أشهر، وفي المجموعات المقارنة كانت 8.6 و9.9 أشهر). لم تكن هناك فوارق كبيرة في النسبة المتوسطة لوقت تطور المرض بين كلا ملغوعتي العلاج. كانت الفائدة هامة فيما يخص الاستجابة السريرية. تشير الدراسات على جودة الحياة إلى أن عدم الشهية الناتج عن العلاج المتزامن المحتوي على باكليتاكسيل أقل، كما أشارت أيضًا إلى تزايد الإصابة باعتلال الأعصاب الطرفية (القيمة الاحتمالية <0.008) مع العلاج المتزامن.

في علاج ساركومة كابوزي (KS) الناتجة عن الإيدز، تمت دراسة فعالية وأمان العلاج ببكاليتاكسيل في دراسة غير مقارنة على مرضى مصابين بساركومة كابوزي متقدمة وخضعوا مسبقًا للمعالجة الكيميائية الجهازية. كانت نقطة النهاية الأولية هي أفضل استجابة للورم. من بين هؤلاء المرضى البالغ عددهم 107 مريضًا، تم اعتبار 63 منهم كحالات مقاومة للعلاج بليبوسومال أنثراسيكلينات. تم الاتفاق على أن تشكّل تلك المجموعة الفرعية فئة المرضى الأساسية لتحديد مدى الفعالية. كان معدل النجاح الكلي (استجابة كلية/جزئية) بعد 15 دورة علاج هو 57% (فاصل الثقة 44 - 70%) مع الحالات المقاومة للعلاج بليبوسومال أنثراسيكلين. بدا أكثر من 50% من الاستجابات مرئيًا بعد أول 3 دورات. مع الحالات المقاومة للعلاج بليبوسومال أنثراسيكلين، كانت معدلات الاستجابة مماثلة للمرضى الذين لم يتلقوا أبدًا مثبط بروتياز (56%) وللذين تلقوا مثبطًا واحدًا قبل شهرين على الأقل من العلاج بباكليتاكسيل (60.9%). النسبة المتوسطة لوقت تطور المرض في فئة المرضى الأساسية كانت 468 يومًا (فاصل ثقة 95%: 257-لا يمكن تقديره). لم يمكن احتساب النسبة المتوسطة لوقت البقاء على قيد الحياة، ولكن نطاق 95% الأدنى كان 617 يومًا مع المرضى الأساسيين.

5.2 خصائص الحركية الدوائية

بعد الاستعمال داخل الوريد، يتسبب باكليتاكسيل في انحدار ثنائي الطور للتراكيز البلازمية.

تم تحديد الحركية الدوائية لباكليتاكسيل بعد مرتي استعمال بالحقن المتواصل عبر الوريد لمدة 3 ساعات و24 ساعة بجرعات 135 ملغ/م^2 و175 ملغ/م^2. متوسط عمر النصف كان بين 3.0 و52.7 ساعة، ومتوسط القيمة المشتقة غير المقسمة للتصفية الكلية بالجسم كانت بين 11.6 لتر/ساعة/م^2 و24.0 لتر/ساعة/م^2. بدا انخفاض في التصفية الكلية بالجسم مع ارتفاع في التراكيز البلازمية. كان متوسط حجم التوزيع في الحالة الثابتة بين 198 لتر/م^2 و688 لتر/م^2، في إشارة إلى التوزيع خارج الاوعية و/أو الترابط مع النسيج بشكلٍ انتشاري. أدت الزيادات في الجرعة مع الحقن المتواصل عبر الوريد لمدة 3 ساعات إلى حركية دوائية لا خطّية. عند زيادة الجرعة بنسبة 30% من 135 ملغ/م^2 إلى 175 ملغ/م^2، يرتفع أقصى تركيزات في البلازما (C_{max}) بنسبة 75% والمنطقة تحت منحنى الزمن والتركيز للبلازما ($AUC_{0-\infty}$) بنسبة 81%.

تباين التعرض الجهازي لباكليتاكسيل في نفس المريض كان في حده الأدنى. لم يتم اكتشاف أي علامات على آثار تراكمية لباكليتاكسيل فيما يتعلق بمجموع جرعات العلاج المتعددة.

تشير البيانات في المختبرلارتباط المصل بالبروتين إلى أن 89-98% من باكليتاكسيل مرتبطة بالبروتينات. لم يتم اكتشاف أي تأثير لسيميتيدين أو رانيتيدين أو ديكساميتازون أو ديفينهيدرامين على البروتين الرابط لباكليتاكسيل.

لم تتم دراسة توزيع واستقلاب باكليتاكسيل في البشر بشكلٍ كامل. كان الإطراح التراكمي لباكليتاكسيل غير متغير في البول ما بين 1.3% و12.6% من الجرعة في المتوسط، وهو ما يعد إشارة للتصفية الانتشارية غير الكلوية. يرجح أن يكون الاستقلاب الكبدي والتصفية الصفراوية هما الآليات الأساسية لإطراح باكليتاكسيل. يتم استقلاب باكليتاكسيل بشكلٍ أساسي بفعل إنزيم CYP450. تم إطراح حوالي 26% من الجرعة الإشعاعية لباكليتاكسيل في البراز في شكل 6α- هيدروكسي باكليتاكسيل ، و2% منها في شكل 3'-p ثنائي هيدروكسي باكليتاكسيل ، و6% منها في شكل 6α-3'-p- ثنائي هيدروكسي باكليتاكسيل. يتشكل 6α- هيدروكسي باكليتاكسيل بفعل إنزيم CYP2C8، و3'-p هيدروكسي باكليتاكسيل بفعل إنزيم CYP3A4، و6α-3'p- ثنائي هيدروكسي باكليتاكسيل بفعل الإنزيمين CYP2C8 وCYP3A4. لم تتم دراسة تأثير القصور الكلوي أو الكبدي على إطراح باكليتاكسيل بعد الحقن المتواصل عبر الوريد لمدة 3 ساعات. كانت قيم معايير الحركية الدوائية لمريض خاضع للعلاج بالديال الدموي (غسيل كلوي) مشابهة للمرضى غير الخاضعين للعلاج بالديال عندما كان معدل الاستعمال 135 ملغ/م^2 من باكليتاكسيل في شكل حقن مطول عبر الوريد لمدة 3 ساعات.

الدوائية لمريض خاضع للعلاج بالديال الدموي (غسيل كلوي) مشابهة للمرضى غير الخاضعين للعلاج بالديال عندما كان معدل الاستعمال 135 ملغ/م^2 من باكليتاكسيل في شكل حقن مطول عبر الوريد لمدة 3 ساعات.

بعد جرعة وريدية مقدارها 100 ملغ/م^2 في شكل حقن مطول عبر الوريد تم إعطاؤها إلى 19 مريضًا من مصابي ساركومة كابوزي، كان متوسط أقصى تركيز (C_{max}) قيمته 1530 نانو غ.ساعة/ملل (المدى 761 - 2860 نانو غ/ملل) ومتوسط منحنى الزمن والتركيز (AUC) قيمته 5619 نانو غ.ساعة/ملل (المدى 2609 - 9428 نانو غ.ساعة/ملل). التصفية كانت 20.6 لتر/ساعة/م^2 (المدى 11-38) وحجم التوزيع كان 291 لتر/م^2 (المدى 121-638). كان متوسط فترة عمر النصف للإطراح النهائي 23.7 ساعة (المدى 12-33).

في التجارب السريرية التي تم فيها إعطاء باكليتاكسيل ودوكسوروبيسين بشكلٍ متزامن، توزيع و إطراح دوكسوروبيسين و مستقلباته كانا ممتدين. التعرض الكلي للبلازما إلى دوكسوروبيسين كان أعلى بنسبة 30% عندما تم إعطاؤه بعد باكليتاكسيل مباشرة عنه عندما تم ترك فاصل زمني مقداره 24 ساعة بين الدواءين.

لاستعمال باكليتاكسيل بالتزامن مع علاجات أخرى، برجاء مراجعة ملخص خصائص المحلول لسيسبلاتين أو دوكسوروبيسين أو تراستوزوماب للمزيد من المعلومات حول كيفية استعمال هذه المحاليل الطبية.

5.3 بيانات السلامة في المرحلة ما قبل السريرية

الاستعمال قبل أو أثناء التزاوج أدى إلى تدهور في الخصوبة لدى ذكور الفئران وإناثها. بالإضافة إلى ذلك، تسبب باكليتاكسيل في انخفاض مؤشرات الخصوبة والقدرة التناسلية، وزيادة في سمّية الأجنّة في المراحل الأولى والأخيرة من الحمل.

لم تتم دراسة الاحتمالية المسرطنة لباكليتاكسيل. مع ذلك، باكليتاكسيل عامل محتمل مسرطن وسام للخلايا وفقًا لآلية عمله المتعلقة بالحركية الدوائية. بدا باكليتاكسيل كمسبب للطفرات الجينية في أنظمة الاختبار في المختبر و داخل الجسم عند الثدييات.

6. تفاصيل دوائية

6.1 قائمة الأسوغة

كحول منزوع الماء(إيثانول)
حمض ستريك لا مائي
بوليوكسيل 35 زيت الخروع

6.2 عدم التوافق

قد يؤدي ماكروغول غليسرول ريسينوليات (بوليوكسيل زيت الخروع) إلى رشح دي (2-إيثيل هكسيل) الفثالات [DEHP] من الحاويات البلاستيكية المصنوعة من متعدد فينيل كلورايد (PVC)، عند مستويات تتزايد مع الوقت والتركيز. وبالتالي، لا يجب تحضير باكليتاكسيل أو حفظه أو استعماله في معدات غير مصنوعة من متعدد الفينيل كلورايد مثل الزجاج أو متعدد البروبيلين أو متعدد الأوليفين.

6.3 مدة الصلاحية

24 شهرًا
من وجهة نظر بيولوجية دقيقة ، يجب استعمال المحلول المخفف على الفور.

6.4 احتياطات خاصة بالحفظ

يخزن في درجة حرارة أقل من 25 درجة مئوية احتفظ بالعبوة الأصلية للحماية من الضوء.

ليس للتجميد أي أثر عكسي على المحلول. قد يترسب المحلول المبرّد، ولكنه سيذوب مرة أخرى عند وصوله لدرجة حرارة الغرفة مع بعض التحريك أو بدونه. إذا ظل المحلول قاتما أو إذا تمت ملاحظة رواسب غير متحللة، يجب التخلص من القارورة.

بعد الاستعمال الأول أو بعد التخفيف، انظر القسم 6.3.

6.5 طبيعة العلبة ومحتواها

قارورة ذات 50 ملل
قارورة ذات 16.7 ملل
قارورة ذات 5 ملل

6.6 احتياطات خاصة للتخلص من المنتج وأشكال التعامل الأخرى

التعامل: باكليتاكسيل محلول طبي مضاد للسرطان وسام للخلايا السرطانية، ويجب الحذر عند التعامل معه. يجب تنفيذ عملية التخفيف في أجواء معقمة، و بواسطة متخصص في المجال المعني. يجب ارتداء قفازات ملائمة. يجب تجنب ملامسة باكليتاكسيل للجلد أو الأغشية المخاطية.

إذا لامس باكليتاكسيل الجلد، يجب غسيل الجلد على الفور جيدًا بالماء والصابون. بعد التعرض الموضعي، كان من بين الآثار الجانبية حدوث تنميل وحرق واحمرار. إذا لامس باكليتاكسيل الأغشية المخاطية، يجب غسلها جيدًا بالماء.

عند الاستنشاق، تم الإبلاغ عن حالات بحة في الصوت وآلام في الصدر والشعور بحرق في الحنجرة والغثيان.

التحضير للاستعمال داخل الوريد: أثناء تخفيف المركز للحقن المطول عبر الوريد ، لا يجب استخدام إبر تركيب الأدوية السامة للخلايا أو الأدوات المشابهة ذات النتوء المعدنية مع قوارير باكليتاكسيل، حيث أنها قد تؤدي إلى تداعي السدادة ما ينتج عنه فقد لسلامة تعقيم المحلول.

قبل الحقن المتواصل عبر الوريد، يجب تخفيف باكليتاكسيل في محلول جاهز للحقن المطول عبر الوريد (0.3 إلى 1.2 ملغ/ملل) باستخدام تقنيات معقمة مع أحد المحاليل التالية:

- 9 ملغ/ملل (0.9%) محلول كلوريد الصوديوم للحقن المطول عبر الوريد ، أو
- 50 ملغ/ملل (5%) محلول غلوكوز للحقن المطول عبر الوريد، أو
- 50 ملغ/ملل محلول غلوكوز و9 ملغ/ملل محلول كلوريد الصوديوم للحقن المطول عبر الوريد ، أو
- محلول رينجر يحتوي على 50 ملغ/ملل غلوكوز.

بمجرد الانتهاء من تخفيف المحلول، فإن محاليل الحقن المتواصل عبر الوريد الجاهزة لا تصلح سوى للاستعمال مرة واحدة.

للتعرف على كيفية حفظ محلول الحقن المتواصل عبر الوريد المشكل انظر القسم 6.3.

يجب فحص محلول الحقن المتواصل عبر الوريد ظاهريًا لاكتشاف أي جزيئا مترسبة أو تغير في اللون.

عند التحضير، قد تبدو المحاليل قاتمة اللون، وهو ما يرجع إلى سواغ التركيب، ولا يزول بالترشيح. مع ذلك، لا يؤثر الشكل القاتم على فعالية المنتج. يجب استعمال محلول الحقن المتواصل عبر الوريد عبر مرشح داخلي به غشاء ذي مسام صغير بحجم 0.22 مكرون. لم يلاحظ أي فقد هام في الفعالية بعد إيصال المحلول داخل الجسم عبر أنابيب وريدية تحتوي على مرشح داخلي (0.22 مكرون).

كانت هناك بعض حالات الترسب خلال الحقن المتواصل عبر الوريد لباكليتاكسيل، مع اعتياد حدوثه في نهاية الحقن المتواصل عبر الوريد لمدة 24 ساعة. للحد من خطر الترسب، يجب استعمال باكليتاكسيل في أقرب وقت ممكن بعد التخفيف، وتجنب الرجّ الزائد والتحريك للمحلول. يجب فحص محلول الحقن المتواصل عبر الوريد بانتظام خلال عملية الحقن المتواصل، ويجب إيقاف العملية في حال وجود ترسب.

لخفض تعرض المريض إلى دي (2-إيثيل هكسيل) الفثالات [DEHP]، والذي قد يرشح من حقائب الحقن المتواصل عبر الوريد أو الأطقم أو الأدوات الطبية الأخرى البلاستيكية المصنوعة من متعدد الفينيل كلورايد (PVC)، وينبغي حفظ محاليل باكليتاكسيل المخففة في زجاجات غير مصنوعة من متعدد الفينيل كلوريد الزجاج، متعدد بروبلين) أو حقائب بلاستيكية (متعدد بروبلين، متعدد أوليفين) واستعماله عبر أطقم مبطنة بالبولي إيثيلين. لم ينتج عن استخدام أجهزة الترشيح المحتوية على أنابيب بلاستيكية مصنوعة من متعدد الفينيل كلورايد ذات مدخل و/أو مخرج قصير أي رشح ذي أهمية لمركب دي (2-إيثيل هكسيل) الفثالات.

التخلص من الدواء: يجب وضع جميع الأغراض المستخدمة لتحضير باكليتاكسيل أو استعماله أو حقنه المتواصل وريديًا أو أي شيء آخر ذي صلة بباكليتاكسيل في حاوية وقائية ملائمة ، وأن يكون التخلص من تلك الأشياء وفقًا للقوانين المحلية الخاصة بالتعامل مع المركبات السامة للخلايا.

القائمة-I

رقم مقرر التسجيل في الجزائر: **13/04/05G 100/182**

تاريخ آخر مراجعة لهذه النشرة: **مارس 2014**
صاحب مقرر التسجيل: سيبلا المحدودة، الهند
مصنع و معبأ من قبل: سيبلا المحدودة، S-103 to S- 105, S-107 to S-112, L-147 to S-147-1، المنطقة الصناعية فيرنا، غوا، الهند