

## 1. IME ZDRAVILA

Paklitaksel STADA 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 6 mg paklitaksela.

Ena 5 ml viala vsebuje 30 mg paklitaksela.

Ena 16,7 ml viala vsebuje 100 mg paklitaksela.

Ena 25 ml viala vsebuje 150 mg paklitaksela.

Ena 50 ml viala vsebuje 300 mg paklitaksela.

Pomožne snovi:

525 mg/ml makrogolglicerol ricinolata, 404 mg/ml 96-odstotnega etanola

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna ali rahlo rumena viskozna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

*Karcinom jajčnikov:*

Pri kemoterapiji prve izbire za zdravljenje raka jajčnikov je paklitaksel indiciran za zdravljenje bolnic z napredovalim karcinomom jajčnikov ali s preostalim tumorjem (>1 cm) po začetni laparotomiji, v kombinaciji s cisplatinom.

Pri kemoterapiji druge izbire za zdravljenje raka jajčnikov je paklitaksel indiciran za zdravljenje metastatskega karcinoma jajčnikov po neuspešnem standardnem zdravljenju, ki vsebuje platino.

*Karcinom dojk:*

Pri adjuvantnem zdravljenju je paklitaksel indiciran za zdravljenje bolnic s karcinomom dojk in pozitivnimi bezgavkami po zdravljenju z antraciklini in ciklofosfamidom (AC). Adjuvantno zdravljenje s paklitakselom se smatra kot alternativa podaljšanemu zdravljenju z AC.

Paklitaksel je indiciran za začetno zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojk bodisi v kombinaciji z antraciklinom pri bolnicah, za katere je primerno zdravljenje z antraciklini, ali v kombinaciji s trastuzumabom pri bolnicah, ki imajo pretirano izražen receptor 2 za humani epidermalni rastni faktor (HER-2) stopnje 3+, kar določimo z imunohistokemičnimi metodami, in za katere zdravljenje z antraciklini ni primerno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Kot samostojno zdravilo je paklitaksel indiciran za zdravljenje metastatskega karcinoma dojk pri bolnicah, pri katerih standardno zdravljenje z antraciklini ni bilo uspešno ali pa zanj niso primerne.

*Napredovali nedrobnocelični pljučni karcinom:*

Paklitaksel je v kombinaciji s cisplatinom indiciran za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma (NSCLC – *non-small cell lung carcinoma*) pri bolnikih, ki niso primerni za potencialno kurativen kirurški poseg in/ali za zdravljenje z obsevanjem.

*Z AIDS-om povezani Kaposijev sarkom:*

Paklitaksel je indiciran za zdravljenje bolnikov z napredujočim Kaposijevim sarkomom (KS) pri AIDS-u, pri katerih predhodno liposomsko antraciklinsko zdravljenje ni bilo uspešno.

Podatkov o učinkovitosti pri tej indikaciji je malo; povzetek zadevnih študij je podan v poglavju 5.1.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Paklitaksel se sme dajati samo pod nadzorom usposobljenega onkologa v enotah, specializiranih za uporabo citotoksičnih snovi (glejte poglavje 6.6).

*Način uporabe:* Koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti (glejte poglavje 6.6) in se ga lahko daje samo intravensko.

Paklitaksel je treba aplicirati skozi filter v infuzijski liniji z mikroporozno membrano  $\leq 0,22 \mu\text{m}$  (glejte poglavje 6.6).

Vsi bolniki morajo pred zdravljenjem s paklitakselom dobiti premedikacijo s kortikosteroidi, antihistaminiki in antagonisti receptorjev  $H_2$ , npr.:

Zdravilo	Odmerek	Uporaba pred paklitakselom
deksametazon	20 mg peroralno* ali i.v.	pri peroralni uporabi približno 12 in 6 ur, pri i.v. uporabi 30 do 60 min
difenhidramin**	50 mg i.v.	30 do 60 min
cimetidin ali ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 do 60 min

\* 8-20 mg za bolnike s KS

\*\* ali ekvivalenten antihistaminik npr. klorfeniramin  
i.v = intravensko

*Kemoterapija prve izbire pri karcinomu jajčnikov*

Čeprav proučujejo tudi druge odmerne sheme, je priporočljiva kombinirana shema paklitaksela in cisplatina.

Glede na trajanje infuzije sta priporočeni dve velikosti odmerka paklitaksela;  $175 \text{ mg/m}^2$  paklitaksela intravensko, danega v 3 urah, čemur sledi cisplatin v odmerku  $75 \text{ mg/m}^2$  vsake tri tedne ali odmerek  $135 \text{ mg/m}^2$  paklitaksela v obliki 24-urne infuzije, ki mu sledi cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  s 3-tedenskimi presledki med cikli (glejte poglavje 5.1).

*Kemoterapija druge izbire pri karcinomu jajčnikov*

Priporočeni odmerek paklitaksela je  $175 \text{ mg/m}^2$  v obliki 3-urne infuzije s 3-tedenskimi presledki med cikli.

*Adjuvantna kemoterapija pri karcinomu dojke*

Priporočeni odmerek paklitaksela je  $175 \text{ mg/m}^2$ , v obliki 3-urne infuzije vsake 3 tedne, štiri cikle, po zdravljenju z AC.

*Kemoterapija prve izbire pri karcinomu dojke*

Če se paklitaksel uporablja v kombinaciji z doksorubicinom ( $50 \text{ mg/m}^2$ ), ga je treba dati 24 ur po odmerku doksorubicina. Priporočeni odmerek paklitaksela je  $220 \text{ mg/m}^2$ , v obliki 3-urne intravenske infuzije in s 3-tedenskimi presledki med cikli (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če se ga uporablja v kombinaciji s trastuzumabom, je priporočeni odmerek paklitaksela  $175 \text{ mg/m}^2$  intravensko v 3 urah s 3-tedenskimi presledki med cikli (glejte poglavje 5.1). Infuzijo paklitaksela je možno začeti na dan po prvem odmerku trastuzumaba ali pa tik po naslednjih odmerkih trastuzumaba, če je bolnica prejšnji odmerek trastuzumaba dobro prenesla (za podrobnosti o odmerjanju trastuzumaba glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba).

#### *Kemoterapija druge izbire pri karcinomu dojke*

Priporočeni odmerek paklitaksela je  $175 \text{ mg/m}^2$ , v obliki 3-urne infuzije in s 3-tedenskimi presledki med cikli.

#### *Zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma*

Priporočeni odmerek paklitaksela je  $175 \text{ mg/m}^2$ , v obliki 3-urne infuzije, ki mu sledi cisplatin  $80 \text{ mg/m}^2$ , s 3-tedenskimi presledki med cikli.

#### *Zdravljenje z AIDS-om povezanega Kaposijevega sarkoma*

Priporočeni odmerek paklitaksela je  $100 \text{ mg/m}^2$ , v obliki 3-urne intravenske infuzije vsaka dva tedna. Nadaljnje odmerke paklitaksela je treba dati glede na to, kako posamezni bolnik prenaša zdravilo.

Paklitaksela se ne sme znova uporabiti, dokler ni število nevtrofilcev  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS) in število trombocitov  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS). Bolniki, ki doživijo hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev  $< 500/\text{mm}^3$  za  $\geq 7$  dni) ali hudo periferno nevropatijo, morajo v naslednjih ciklih dobiti 20 % manjši (bolniki s KS: 25 % manjši) odmerek (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrični bolniki*

Uporaba zdravila Paklitaksel STADA ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

#### *Bolniki z okvaro jeter*

Za priporočila o prilagajanju odmerkov pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni dovolj podatkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Bolniki s hudo okvaro jeter ne smejo dobivati paklitaksela.

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Študije pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile izvedene, zato ni dovolj podatkov za priporočila o odmerjanju (glejte poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za paklitaksel ali katerokoli pomožno snov, zlasti makrogolglicerol ricinolat (glejte poglavje 4.4).

Paklitaksela se ne sme uporabljati pri bolnikih z osnovnimi vrednostmi nevtrofilcev  $< 1.500/\text{mm}^3$  ( $< 1.000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS).

Paklitaksel je kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.6).

Pri bolnikih s KS je paklitaksel kontraindiciran tudi pri sočasnih resnih okužbah, ki niso pod nadzorom.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Paklitaksel je treba dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtikov za zdravljenje raka. Ker se lahko pojavijo hujše preobčutljivostne reakcije, mora biti na voljo ustrezna podpora oprema.

Zaradi možnosti ekstrapazacije je priporočljivo skrbno nadziranje mesta infundiranja glede pojava morebitne infiltracije zdravila med dajanjem.

Bolniki morajo dobiti premedikacijo s kortikosteroidi, antihistaminiki in antagonisti receptorjev H<sub>2</sub> (glejte poglavje 4.2).

Paklitaksel je treba dati pred cisplatinom, kadar se uporabljata v kombinaciji (glejte poglavje 4.5).

**Hujše preobčutljivostne reakcije**, za katere so značilni dispneja in hipotenzija, ki zahtevata zdravljenje, angioedem in generalizirana urtikarija, so se pojavile pri < 1 % bolnikov, ki so prejeli paklitaksel po ustrezni premedikaciji. Mediator v teh reakcijah je verjetno histamin. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba nemudoma prekiniti infuzijo paklitaksela in začeti simptomatsko zdravljenje, bolnik pa ne sme znova dobiti tega zdravila.

**Supresija kostnega mozga** (predvsem nevtropenija) je toksični učinek, ki omejuje odmerek. Potrebne so pogoste kontrole krvne slike. Bolniki ne smejo znova dobiti zdravila, dokler se število nevtrofilcev ne poveča na  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS) in število trombocitov na  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS). V klinični študiji KS je večina bolnikov dobivala granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF).

**Pri bolnikih z okvaro jeter** je tveganje za pojav toksičnih učinkov lahko večje, zlasti za pojav mielosupresije III.-IV. stopnje. Ni dokazov, da bi bila toksičnost paklitaksela večja, če je v obliki 3-urne infuzije uporabljen pri bolnikih z blagimi motnjami v delovanju jeter. Če se paklitaksel uporablja v obliki daljših infuzij, se lahko pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter pojavi izrazitejša mielosupresija. Bolnike je treba skrbno spremljati glede pojava izrazite mielosupresije (glejte poglavje 4.2). Za priporočila o spremembah odmerkov pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni dovolj podatkov (glejte poglavje 5.2).

Za bolnike s hudo izhodiščno holestazo ni podatkov. Bolnikov s hudo okvaro jeter se ne sme zdraviti s paklitakselom.

**O hudih motnjah srčnega prevajanja** so pri samostojni uporabi paklitaksela poročali redko. Če se pri bolnikih med uporabo paklitaksela pojavijo večje motnje prevajanja, morajo dobiti ustrezno zdravljenje, med nadaljnjim zdravljenjem s paklitakselom pa je treba neprekinjeno spremljati delovanje srca. Med uporabo paklitaksela so opažali hipotenzijo, hipertenzijo in bradikardijo; bolniki so običajno asimptomatski in praviloma ne potrebujejo zdravljenja. Priporočljivo je pogosto spremljanje znakov življenjske funkcije, še zlasti med prvo uro infundiranja paklitaksela. Hude srčno-žilne dogodke so pogosteje opažali pri bolnikih z NSCLC kot pri bolnicah s karcinomom dojke ali jajčnikov. V klinični študiji z AIDS-om povezanega KS so zabeležili en sam primer srčnega popuščanja, povezanega s paklitakselom.

Pri uporabi paklitaksela v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom za začetno zdravljenje metastatskega raka dojke, je treba pozornost nameniti spremljanju delovanja srca. Pri kandidatkah za zdravljenje s paklitakselom v teh kombinacijah je treba narediti izhodiščno oceno delovanja srca, ki vključuje anamnezo, klinični pregled, EKG, ehokardiogram in/ali multiplo proženo arteriografijo (slikanje MUGA). Delovanje srca je nato treba spremljati tudi med zdravljenjem (npr. vsake tri mesece). Spremljanje lahko pomaga odkriti bolnice, pri katerih se pojavi moteno delovanje srca, zato mora lečeči zdravnik pri presoji o pogostnosti preverjanja delovanja prekatov natančno oceniti kumulativni odmerek ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) antraciklina. Če testiranje pokaže poslabšanje delovanja srca, pa čeprav asimptomatsko, mora lečeči zdravnik natančno oceniti klinične koristi nadaljnjega zdravljenja v primerjavi z možnostjo za okvaro srca, vključno s potencialno ireverzibilno okvaro. Če se zdravljenje nadaljuje, je treba delovanje srca spremljati pogosteje (npr. vsaka 1–2 cikla). Za podrobnejše informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trastuzumab ali doksorubicin.

Čeprav je **periferna nevropatija** pogosta, se hudi simptomi pojavijo redko. V hudih primerih je

priporočljivo 20 % zmanjšanje odmerka (25 % pri bolnikih s KS) za vse nadaljnje cikle s paklitakselom. Pri bolnikih z NSCLC in bolnicah z rakom jajčnikov, zdravljenih v okviru prve izbire, je dajanje paklitaksela v obliki triurne infuzije v kombinaciji s cisplatinom povzročilo večjo incidenco hudih nevrotoksičnih učinkov kot pri samostojni uporabi paklitaksela ali ciklofosfamida, ki ji je sledila uporaba cisplatina.

Posebej je treba paziti, da ne pride do intraarterijskega dajanja paklitaksela, ker so v študijah lokalnega prenašanja na živalih po intraarterijskem dajanju opazili hude tkivne reakcije.

Paklitaksel lahko v kombinaciji z obsevanjem pljuč, ne glede na njuno časovno zaporedje, pripomore k razvoju **intersticijskega pnevmonitisa**.

Ker zdravilo Paklitaksel STADA vsebuje 96-odstotni etanol (404 mg/ml), je treba upoštevati možnost pojava učinkov na osrednje živčevje in drugih učinkov.

Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom. Na vsebnost etanola (alkohola) morajo biti pozorne nosečnice in doječe matere, otroci in skupine z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epilepsijo.

V redkih primerih so poročali o **pseudomembranskem kolitisu**, vključno s primeri pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali antibiotikov. To reakcijo je treba upoštevati v diferencialni diagnostiki hude ali trdovratne driske, ki se pojavi med zdravljenjem s paklitakselom ali kmalu po njem.

Pri bolnikih s KS je **hud mukozitis** redek. Če se pojavijo hude reakcije, je treba odmerek paklitaksela zmanjšati za 25 %.

Zdravilo Paklitaksel STADA vsebuje makrogolglicerol ricinolat, ki lahko povzroči hude alergijske reakcije (glejte poglavje 4.3).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Priporočena shema dajanja paklitaksela pri kemoterapiji prve izbire karcinoma jajčnikov je dajanje paklitaksela *pred* cisplatinom. Če se paklitaksel daje pred cisplatinom, se varnostni profil paklitaksela sklada z varnostnim profilom, opisanim pri samostojni uporabi. Če je bil paklitaksel dan *po* cisplatinu, se je pojavila izrazitejša mielosupresija, očistek paklitaksela pa se je zmanjšal za približno 20 %. Pri bolnicah, zdravljenih s paklitakselom in cisplatinom, je tveganje za odpoved ledvic lahko večje kot pri samostojnem zdravljenju ginekoloških rakov s cisplatinom.

Če sta paklitaksel in doksorubicin uporabljena v kratkem časovnem obdobju, se lahko zmanjša izločanje doksorubicina in njegovih aktivnih presnovkov. Zato je treba pri začetnem zdravljenju metastatskega raka dojk paklitaksel uporabiti 24 ur po doksorubicinu (glejte poglavje 5.2).

Presnova paklitaksela deloma katalizirata izoencima CYP2C8 in 3A4 citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). Klinične študije so pokazale, da je pri ljudeh glavna presnovna pot presnova paklitaksela v 6 $\alpha$ -hidroksipaklitaksel s CYP2C8. Sočasna uporaba ketokonazola, ki močno zavira CYP3A4, pri bolnikih ne zavre izločanja paklitaksela, tako da je obe zdravili mogoče uporabljati skupaj brez prilagajanja odmerka. Dodatni podatki o možnih medsebojnih delovanjih med paklitakselom in drugimi substrati/zaviralci CYP3A4 so omejeni. Med sočasno uporabo paklitaksela in zdravil, ki zavirajo (npr. eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil) ali inducirajo (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, efavirenz, nevirapin) CYP2C8 ali CYP3A4, je zato potrebna previdnost.

Premedikacija s cimetidinom ne vpliva na očistek paklitaksela.

Študije pri bolnikih s KS, ki so sočasno jemali več zdravil, kažejo, da je sistemski očistek paklitaksela v prisotnosti nelfinavirja in ritonavirja bistveno manjši, v prisotnosti indinavirja pa ne. O

medsebojnem delovanju z drugimi zaviralci proteaz ni dovolj informacij. Posledično je treba paklitaksel uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno dobivajo zaviralce proteaz.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko vpliva na učinek drugih zdravil.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ni ustreznih podatkov o uporabi paklitaksela pri nosečnicah. Dokazano je, da je paklitaksel embriotoksičen in fetotoksičen pri kuncih ter da zmanjša plodnost pri podganah. Kot ostala citotoksična zdravila lahko tudi paklitaksel škoduje plodu, če ga prejme nosečnica. Zaradi tega se paklitaksela ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Ženskam v rodni dobi, ki prejemajo paklitaksel, je treba svetovati naj ne zanosijo in naj lečečega zdravnika takoj obvestijo v kolikor se to zgodi. Spolno aktivne bolnice in bolniki v plodni dobi in/ali njihovi partnerji morajo uporabljati kontracepcijo še najmanj 6 mesecev po zdravljenju s paklitakselom.

Zaradi možnosti pojava neplodnosti naj se bolniki moškega spola posvetujejo o kriokonzervaciji sperme pred zdravljenjem s paklitakselom. Paklitaksel je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Ni znano ali se paklitaksel pri ljudeh izloča v materino mleko. Med zdravljenjem je treba prekiniti z dojenjem.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni bilo dokazano, da paklitaksel vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar je treba vedeti da zdravilo Paklitaksel STADA vsebuje alkohol (glejte poglavji 4.4 in 6.1).

#### 4.8 Neželeni učinki

Če ni navedeno drugače, se naslednja obravnava nanaša na podatkovno zbirko o splošni varnosti za 812 bolnikov s čvrstimi tumorji, ki so v kliničnih študijah dobivali paklitaksel kot samostojno zdravilo. Ker je populacija s KS zelo specifična, je na koncu tega poglavja dodan poseben odlomek o klinični študiji s 107 bolniki.

Če ni navedeno drugače, sta pogostnost in resnost neželenih učinkov praviloma podobna za bolnike, ki so prejeli paklitaksel za zdravljenje karcinoma jajčnikov, karcinoma dojke ali NSCLC. Starost ni jasno vplivala na nobenega od opaženih toksičnih učinkov.

Najpogostejši pomemben neželeni učinek je bila **supresija kostnega mozga**. Huda nevtropenija ( $< 500$  celic/ $\text{mm}^3$ ) se je pojavila pri 28 % bolnikov, vendar ni bila povezana s febrilnimi epizodami. Le 1 % bolnikov je doživel hudo nevtropenijo za  $\geq 7$  dni. O trombocitopeniji so poročali pri 11 % bolnikov. Trije odstotki bolnikov so doživeli točko najmanjšega števila trombocitov  $< 50.000/\text{mm}^3$  vsaj enkrat med študijo. Anemijo so ugotovili pri 64 % bolnikov, vendar je bila huda ( $\text{Hb} < 5$  mmol/l) le pri 6 % bolnikov. Incidenca in izrazitost anemije sta povezani z izhodiščno ravno hemoglobina.

**Nevrotoksičnost**, predvsem **periferna nevropatija**, se je izkazala pogostejša in v hujši obliki pri 3-urni infuziji  $175 \text{ mg}/\text{m}^2$  (85 % pojavov nevrotoksičnosti, 15 % hudih) kot pri 24-urni infuziji  $135 \text{ mg}/\text{m}^2$  (25 % periferne nevropatije, 3 % hude), kadar je bil paklitaksel uporabljen v kombinaciji s cisplatinom. Pri bolnikih z NSCLC in bolnicah z rakom jajčnikov, ki so dobili paklitaksel v obdobju 3 ur in nato cisplatin, se je incidenca hudih nevrotoksičnih učinkov opazno povečala. Periferna nevropatija se lahko pojavi po prvem ciklusu in se lahko poslabša z naraščajočo izpostavljenostjo paklitakselu. Periferna nevropatija je bila v nekaj primerih vzrok za prekinitve zdravljenja s paklitakselom. Senzorični simptomi so se ponavadi izboljšali ali izginili v nekaj mesecih po prekinitvi

zdravljenja s paklitakselom. Obstoječa nevropatija zaradi prejšnjih terapij ni kontraindikacija za zdravljenje s paklitakselom.

**Artralgijska ali mialgijska** se je pojavila pri 60 % bolnikov in je bila huda pri 13 % bolnikov.

**Hujša preobčutljivostna reakcija** z možnim smrtnim izidom (opredeljena kot hipotenzija, ki zahteva zdravljenje, angioedem, dihalna stiska, ki zahteva zdravljenje z bronhodilatatorjem, ali generalizirana urtikarija) se je pojavila pri dveh bolnikih (< 1 % bolnikov). Štiriintrideset odstotkov bolnikov (17 % vseh ciklusov) je doživelo blage preobčutljivostne reakcije. Te blage reakcije, predvsem zardevanje in izpuščaji, niso zahtevale terapevtskega ukrepanja in tudi niso preprečile nadaljevanja zdravljenja s paklitakselom.

**Reakcije na mestu injiciranja** med intravensko uporabo lahko povzročijo lokaliziran edem, bolečino, eritem in otrdino; občasno lahko ekstravazacija povzroči flegmono. Opisano je bilo odstopanje in/ali lupljenje kože, včasih povezano z ekstravazacijo. Pojavi se lahko obarvanost kože. V redkih primerih je bila opisana ponovitev kožnih reakcij na mestu predhodne ekstravazacije po uporabi paklitaksela na drugem mestu, t. i. "pomnjenje". Specifično zdravljenje ekstravazacijskih reakcij ni znano.

V nekaterih primerih so se reakcije na mestu injiciranja pojavile med dolgotrajnim infundiranjem ali pa so se pojavile teden do 10 dni kasneje.

Spodnja razpredelnica navaja neželene učinke ne glede na resnost, povezane s samostojnim dajanjem paklitaksela v obliki triurne infuzije pri bolnikih z metastazami (812 bolnikov, zdravljenih v kliničnih študijah) in opisane med spremljanjem po začetku trženja\* paklitaksela.

Pogostnost naštetih neželenih učinkov je opredeljena upoštevaje naslednjo razvrstitev:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Infekcijske in parazitske bolezni:</b>	Zelo pogosti: okužbe (večinoma sečil in okužbe zgornjih dihal) z opisanimi smrtnimi primeri Občasni: septični šok Redki*: pljučnica, peritonitis, sepsa
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</b>	Zelo pogosti: mielosupresija, nevtropenija, anemija, trombocitopenija, levkopenija, krvavitev Redki*: febrilna nevtropenija Zelo redki*: akutna mieloidna levkemija, mielodisplastični sindrom
<b>Bolezni imunskega sistema:</b>	Zelo pogosti: blažje preobčutljivostne reakcije (večinoma zardevanje in izpuščaji) Občasni: hujše preobčutljivostne reakcije, ki zahtevajo zdravljenje (npr. hipotenzija, angioedem, dihalna stiska, generalizirana urtikarija, mrzlica, bolečina v hrbtu, bolečina v prsnem košu, tahikardija, bolečina v trebuhu, bolečina v okončinah, čezmerno znojenje in hipertenzija) Redki*: anafilaktične reakcije Zelo redki*: anafilaktični šok
<b>Presnovne in prehranske motnje:</b>	Zelo redki*: anoreksija Neznana*: sindrom lize tumorja
<b>Psihiatrične</b>	Zelo redki*: stanje zmedenosti

<b>motnje:</b>	
<b>Bolezni živčevja:</b>	Zelo pogosti: nevrotoksičnost (večinoma periferna nevropatija) Redki*: motorična nevropatija (s posledično blago distalno šibkostjo) Zelo redki* : avtonomna nevropatija (ki povzroči paralični ileus in ortostatsko hipotenzijo), napadi <i>grand mal</i> , konvulzije, encefalopatija, omotica, glavobol, ataksija
<b>Očesne bolezni:</b>	Zelo redki*: motnje vidnega živca in/ali vida (scintilacijski skotomi), zlasti pri bolnikih, ki so dobili odmerke, večje od priporočenih Neznana*: makularni edem, fotopsija, delci v steklovini
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</b>	Zelo redki*: ototoksičnost, izguba sluha, tinitus, vrtoglavica
<b>Srčne bolezni:</b>	Pogosti: bradikardija Občasni: kardiomiopatija, asimptomatska ventrikularna tahikardija, tahikardija z bigeminijo, AV-blok in sinkopa, miokardni infarkt Redki: srčno popuščanje Zelo redki*: atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija
<b>Žilne bolezni:</b>	Zelo pogosti: hipotenzija Občasni: hipertenzija, tromboza, tromboflebitis Zelo redki*: šok Neznani*: flebitis
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</b>	Redki*: dispneja, plevralni izliv, intersticijska pljučnica, pljučna fibroza, pljučni embolizem, respiratorna insuficienca Zelo redki*: kašelj
<b>Bolezni prebavil:</b>	Zelo pogosti: navzea, bruhanje, driska, vnetje sluznice Redki*: zapora črevesa, perforacija črevesa, ishemični kolitis, pankreatitis Zelo redki*: mezenterična tromboza, psevdomembranski kolitis, ezofagitis, zaprtje, ascites, nevtropenični kolitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</b>	Zelo redki*: nekroza jeter, jetrna encefalopatija (obe s poročili o smrtnih primerih)
<b>Bolezni kože in podkožja:</b>	Zelo pogosti: alopecija Pogosti: prehodne in blage spremembe nohtov in kože Redki*: srbečica, izpuščaj, eritem Zelo redki*: Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroliza, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, urtikarija, oniholiza (bolniki morajo med zdravljenjem nositi zaščito pred soncem na rokah in stopalih) Neznani*: skleroderma
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</b>	Zelo pogosti: artralgiya, mialgiya Neznani*: sistemski eritematozni lupus



<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</b>	Pogosti: reakcije na mestu injiciranja (vključno z lokaliziranim edemom, bolečinami, eritemom, otrdino, ekstrapazacija lahko občasno povzroči flegmono, fibrozo kože in nekrozo kože) Redki*: astenija, pireksija, dehidracija, edem, slabo počutje
<b>Preiskave:</b>	Pogosti: hudo povečanje AST (SGOT), hudo povečanje alkalne fosfataze Občasni: hudo povečanje bilirubina Redki*: povečanje kreatinina v krvi

Bolnice z rakom dojke, ki so paklitaksel dobile kot adjuvantno zdravljenje po AC, so doživele več nevrosenzoričnih toksičnih učinkov, preobčutljivostnih reakcij, artralgijske/mialgijske, anemije, okužb, povišane telesne temperature, navzee/bruhanja in driske kot bolnice, ki so dobile samo AC. Vendar je bila pogostnost teh učinkov skladna s samostojno uporabo paklitaksela, kot je opisano zgoraj.

### Kombinirano zdravljenje

Naslednja navedba se nanaša na dve večji preskušnji kemoterapije prve izbire pri karcinomu jajčnikov (paklitaksel + cisplatin: prek 1.050 bolnic); na dve preskušnji III. faze zdravljenja prve izbire pri metastatskem raku dojke: eno, ki je proučevalo kombinacijo z doksorubicinom (paklitaksel + doksorubicin: 267 bolnic), drugo, ki je proučevalo kombinacijo s trastuzumabom (načrtovana analiza podskupine paklitaksel + trastuzumab: 188 bolnic) ter dve preskušnji III. faze za zdravljenje napredovalega NSCLC (paklitaksel + cisplatin: prek 360 bolnikov) (glejte poglavje 5.1).

Nevrotoksični učinki, artralgijska/mialgijska in preobčutljivost so bili pogostejši in hujši pri tistih bolnicah, ki so kot kemoterapijo prve izbire za zdravljenje raka jajčnikov dobile 3-urno infuzijo paklitaksela, ki mu je sledil cisplatin, kot pri bolnicah, zdravljenih s ciklofosfamidom, ki mu je sledil cisplatin. Mielosupresija pa se je po 3-urni infuziji paklitaksela, ki mu je sledil cisplatin, izkazala za manj pogosto in manj hudo kot po ciklofosfamidu, ki mu je sledil cisplatin.

Pri kemoterapiji prve izbire metastatskega raka dojke so o nevtropeniji, anemiji, periferni nevropatiji, artralgijski/mialgijski, asteniji, povišani telesni temperaturi in driski poročali pogosteje ter o hujših oblikah, ko je bil paklitaksel (220 mg/m<sup>2</sup>) uporabljen v 3-urni infuziji 24 ur po doksorubicinu (50 mg/m<sup>2</sup>) kot pa ob uporabi standardnega zdravljenja FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>). Navzea in bruhanje sta bila manj pogosta in manj huda v shemi s paklitakselom (220 mg/m<sup>2</sup>)/doksorubicinom (50 mg/m<sup>2</sup>) kot pri standardni shemi FAC. K manjši pogostnosti in resnosti navzee in bruhanja v kraku paklitaksel/doksorubicin je morda pripomogla uporaba kortikosteroidov.

Ko je bil paklitaksel uporabljen v 3-urni infuziji v kombinaciji s trastuzumabom kot terapija prve izbire bolnic z metastatskim rakom dojke, so bili pogosteje kakor med samostojnim zdravljenjem s paklitakselom opisani naslednji učinki (ne glede na povezanost s paklitakselom ali trastuzumabom): srčno popuščanje (8 % v primerjavi z 1 %), okužba (46 % v prim. s 27 %), mrzlica (42 % v prim. s 4 %), povišana telesna temperatura (47 % v prim. 23 %), kašelj (42 % v prim. z 22 %), izpuščaji (39 % v prim. z 18 %), artralgijska (37 % v prim. z 21 %), tahikardija (12 % v prim. s 4 %), driska (45 % v prim. s 30 %), hipertenzija (11 % v prim. s 3 %), epistaksa (18 % v prim. s 4 %), akne (11 % v prim. s 3 %), herpes simpleks (12 % v prim. s 3 %), naključna poškodba (13 % v prim. s 3 %), nespečnost (25 % v prim. s 13 %), rinitis (22 % v prim. s 5 %), sinusitis (21 % v prim. s 7 %) in reakcija na mestu injiciranja (7 % v prim. z 1 %). Nekateri te razlike v pogostnosti so lahko posledica večjega števila in trajanja zdravljenj s kombinacijo paklitaksel/trastuzumab kot pri samostojni uporabi paklitaksela. Ugotovljeni delež hudih neželenih učinkov je bil podoben pri kombinaciji paklitaksel/trastuzumab kot pri paklitakselu samostojno.

Če je bil doksorubicin uporabljen v kombinaciji s paklitakselom pri metastatskem raku dojke, so

**motnje kontraktilnosti srca** ( $\geq 20\%$  zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata) opažali pri 15 % bolnic, ob standardni shemi FAC pa pri 10 % bolnic. **Kongestivno srčno popuščanje** so opažali pri  $< 1\%$  tako v kraku s paklitakselom/doksorubicinom kot v kraku s standardnim FAC.

Pri uporabi trastuzumaba v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, ki so bile predhodno zdravljene z antraciklini, so bile **motnje v delovanju srca** pogostejše in resnejše kot pri bolnicah, ki so prejemale samo paklitaksel (razred I/II po NYHA 10 % v prim. z 0 %, razred III/IV po NYHA 2 % v prim. z 1 %). V redkih primerih so bolnice umrle (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trastuzumab). V vseh primerih, razen teh redkih, so se bolnice odzvale na ustrezno zdravljenje.

**O radiacijskem pnevmonitisu** so poročali pri bolnikih, ki so sočasno prejemali radioterapijo.

### **Z AIDS-om povezani Kaposijev sarkom**

Na podlagi klinične študije, ki je vključevala 107 bolnikov sta pogostnost in resnost neželenih učinkov – razen hematoloških in jetrnih (glejte spodaj) – pri bolnikih s KS na splošno podobni kot pri bolnikih, zdravljenih s paklitakselom v monoterapiji zaradi drugih čvrstih tumorjev.

**Bolezni krvi in limfatičnega sistema:** supresija kostnega mozga je bila glavni toksični učinek, ki je omejeval odmerek. Najpomembnejši hematološki toksični učinek je nevtropenija. Med prvim ciklusom zdravljenja se je huda nevtropenija ( $< 500$  celic/mm<sup>3</sup>) pojavila pri 20 % bolnikov. Med celotnim obdobjem zdravljenja so hudo nevtropenijo zabeležili pri 39 % bolnikov. Pri 41 % bolnikov je bila nevtropenija prisotna  $> 7$  dni in pri 8 % bolnikov od 30 do 35 dni. Pri vseh bolnikih, ki so jih spremljali, je izginila v 35 dneh. Incidenca nevtropenije 4. stopnje, ki je trajala  $\geq 7$  dni, je bila 22 %.

O povišani telesni temperaturi z nevtropenijo v povezavi s paklitakselom so poročali pri 14 % bolnikov in v 1,3 % ciklusov zdravljenja. Med uporabo paklitaksela je prišlo do 3 (2,8 %) z zdravilom povezanih epizod sepse, ki so bile usodne.

Trombocitopenijo so ugotovili pri 50 % bolnikov in je bila huda ( $< 50.000$  celic/mm<sup>3</sup>) pri 9 %. Samo 14 % bolnikov je vsaj enkrat med zdravljenjem doživelo znižanje števila trombocitov na  $< 75.000$ /mm<sup>3</sup>. S paklitakselom povezane krvavitve so bile opisane pri  $< 3\%$  bolnikov, vendar so bile hemoragične epizode lokalizirane.

Anemijo (Hb  $< 11$  g/dl) so opazili pri 61 % bolnikov, huda (Hb  $< 8$  g/dl) pa je bila pri 10 %. Transfuzije eritrocitov je potrebovalo 21 % bolnikov.

**Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:** med bolniki ( $> 50\%$  jih je bilo jemalo zaviralce proteaz) z normalnim izhodiščnim delovanjem jeter se je povečanje bilirubina pojavilo pri 28 %, alkalne fosfataze pri 43 % in AST (SGOT) pri 44 %. Za vsakega od teh parametrov je bilo povečanje hudo v 1 % primerov.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje paklitaksela. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno nadzorovati. Zdravljenje mora biti usmerjeno h glavnim pričakovanim toksičnim učinkom, ki vključujejo supresijo kostnega mozga, periferno nevtrotoksičnost in mukozitis.

Preveliko odmerjanje pri pediatričnih bolnikih je lahko povezano z akutno toksičnostjo etanola.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe/taksani,

oznaka ATC: L01C D01

Paklitaksel je antimikrotubulna učinkovina, ki spodbuja sestavljanje mikrotubulov iz tubulinskih dimerov in s preprečitvijo depolimerizacije stabilizira mikrotubule. Ta stabilnost povzroči zavrtje normalne dinamične reorganizacije mikrotubulnega mrežja, ki je ključna za vitalno interfazo, in mitotične celične dejavnosti. Poleg tega paklitaksel izzove nastanek nenormalnih razporeditev ali svežnjev mikrotubulov med celotnim celičnim ciklusom in multiplih aster mikrotubulov med mitozo.

#### *Karcinom jajčnikov*

Varnost in učinkovitost paklitaksela pri kemoterapiji prve izbire karcinoma jajčnikov sta bili ocenjeni v dveh velikih, randomiziranih, kontroliranih preskušanjih (v prim. s ciklofosfamidom 750 mg/m<sup>2</sup> / cisplatinom 75 mg/m<sup>2</sup>). V preskušanju Intergroup (BMS CA139-209) je več kot 650 bolnic s primarnim rakom jajčnikov v stadijih II<sub>b-c</sub>, III ali IV prejeli največ 9 ciklov paklitaksela (175 mg/m<sup>2</sup> v 3 urah), ki mu je sledil cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) ali kontrolno zdravljenje. V drugem velikem preskušanju (GOG-111/BMS CA139-022) je bilo ocenjenih največ 6 ciklov paklitaksela (135 mg/m<sup>2</sup> v 24 urah), ki mu je sledil cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>), ali kontrolno zdravljenje pri več kot 400 bolnicah s primarnim rakom jajčnikov v stadiju III/IV, ki so imele > 1 cm preostalega tumorja po laparotomiji za določitev stadija bolezni, ali so imele oddaljene metastaze.

Različnih odmerjanj paklitaksela sicer niso neposredno primerjali med seboj, vendar je bil v obeh preskušanjih pri bolnicah, ki so bile zdravljene s paklitakselom v kombinaciji s cisplatinom, značilno večji odziv, daljši čas do napredovanja in daljše preživetje v primerjavi z bolnicami, ki so dobivale standardno zdravljenje. Pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnikov, ki so dobivale 3-urno infuzijo paklitaksela/cisplatina, je bilo več nevrotoksičnih učinkov in artralgijske/mialgijske, vendar manj mielosupresije kot pri bolnicah, ki so dobivale ciklofosfamid/cisplatin.

#### *Karcinom dojke*

V adjuvantnem zdravljenju karcinoma dojke je 3.121 bolnic, ki so imele raka na dojki s pozitivnimi bezgavkami, po štirih ciklih doksorubicina in ciklofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223) dobivalo ali adjuvantno zdravljenje s paklitakselom ali nobene kemoterapije. Mediano spremljanje je trajalo 69 mesecev. V celoti je bilo pri bolnicah, ki so dobivale paklitaksel, značilno 18 % zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni kot pri bolnicah, ki so dobivale samo AC (p = 0,0014), ter značilno 19 % zmanjšanje tveganja za smrt (p = 0,0044) kot pri bolnicah, ki so dobivale samo AC. Retrospektivne analize kažejo koristi v vseh podskupinah bolnic. Pri bolnicah, s tumorji negativnimi na hormonske receptorje ali neznanimi tumorji, se je tveganje za ponovitev bolezni zmanjšalo za 28 % (95 % IZ: 0,59–0,86). V podskupini bolnic s tumorji, pozitivnimi na hormonske receptorje, se je tveganje za ponovitev bolezni zmanjšalo za 9 % (95 % IZ: 0,78–1,07). Vendar pa zasnova študije ni proučevala učinka zdravljenja z AC, ki bi bilo daljše od 4 ciklov. Zgolj na podlagi te študije ni mogoče izključiti, da bi bili opaženi učinki deloma posledica razlike v trajanju kemoterapije med krakoma (AC 4 cikle, AC + paklitaksel 8 ciklov). Zato je treba adjuvantno zdravljenje s paklitakselom smatrati kot alternativo podaljšanem zdravljenju z AC.

V drugi obsežni klinični študiji adjuvantnega zdravljenja raka dojke s pozitivnimi bezgavkami, zasnovani na podoben način, so 3.060 bolnic randomizirali na prejetje ali neprejetje štirih ciklov večjega odmerka paklitaksela 225 mg/m<sup>2</sup>, ki je sledil 4 ciklom AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Po mediano 64-mesečnem spremljanju je bilo med bolnicami, ki so dobivale paklitaksel, tveganje za ponovitev bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so dobivale le AC, značilno manjše – za 17 % (p = 0,006); zdravljenje s paklitakselom so povezali s 7 % zmanjšanjem tveganja za smrt (95 % IZ: 0,78–1,12). Vse analize podskupin so bile v prid kraku s paklitakselom. V tej študiji se je tveganje za ponovitev bolezni pri bolnicah s tumorji, pozitivnimi na hormonske receptorje, zmanjšalo za 23 % (95 % IZ: 0,6–0,92); v podskupini bolnic s tumorji, negativnimi na hormonske receptorje, se je tveganje za ponovitev bolezni zmanjšalo za 10 % (95 % IZ: 0,7–1,11).

Učinkovitost in varnost paklitaksela pri zdravljenju prve izbire metastatskega raka dojke sta bili ocenjeni v dveh ključnih randomiziranih, kontroliranih odprtih preskušanjih III. faze.

V prvi študiji (BMS CA139-278) so kombinacijo bolusa doksorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>), ki mu je po 24

urah sledil paklitaksel (220 mg/m<sup>2</sup> v 3-urni infuziji) (AT), primerjali s standardno shemo FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup>). Oboje so aplicirali na tri tedne osem ciklov. Ta randomizirana študija je vključevala 267 bolnic z metastatskim rakom dojk, ki bodisi niso dobile predhodne kemoterapije ali so dobile le neantraciklinsko kemoterapijo v okviru adjuvantnega zdravljenja. Rezultati so pokazali značilno razliko v času do napredovanja bolezni med bolnicami, ki so dobivale AT, in bolnicami, ki so dobivale FAC (8,2 v prim. s 6,2 meseca; p = 0,029). Mediano preživetje je bilo v prid kombinacije paklitaksel/doksorubicin v primerjavi s FAC (23,0 mesecev v prim. z 18,3 mesecev, p = 0,004). V terapevtskem kraku AT je nadaljevalno kemoterapijo dobilo 44 % bolnic; ta kemoterapija je taksane vključevala v 7 %. V terapevtskem kraku FAC je nadaljevalno kemoterapijo dobilo 48 % bolnic in je taksane vključevala v 50 %. Tudi celotni delež odziva je bil v kraku z AT značilno večji kot v kraku s FAC (68 % v prim. s 55 %). Popoln odziv so ugotovili pri 19 % bolnic v kraku s paklitakselom/doksorubicinom in pri 8 % bolnic v kraku s FAC. Vse rezultate učinkovitosti je nato potrdil slep in neodvisen pregled.

V drugi ključni študiji učinkovitosti in varnosti paklitaksela in trastuzumaba so kombinacijo ocenili v načrtovani analizi podskupin (bolnice z metastatskim rakom dojk, ki so prej dobile adjuvantne antracikline) študije HO648g. Učinkovitost trastuzumaba v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, ki predhodno niso dobile adjuvantnih antraciklinov, ni dokazana. Kombinacijo trastuzumaba (polnilni odmerek 4 mg/kg in nato 2 mg/kg na teden) in paklitaksela (175 mg/m<sup>2</sup>) v obliki 3-urne infuzije vsake tri tedne so primerjali s samostojno uporabo paklitaksela (175 mg/m<sup>2</sup>) v obliki 3-urne infuzije vsake tri tedne pri 188 bolnicah z metastatskim rakom dojk, ki so imele hiperekspresijo HER2 (imunohistokemično ugotovljena vrednost 2+ ali 3+) in so bile predhodno zdravljene z antraciklini. Paklitaksel so aplicirali vsake tri tedne vsaj šest ciklov, trastuzumab pa vsak teden do napredovanja bolezni. Študija je za kombinacijo paklitaksel/trastuzumab pokazala značilno prednost, kar zadeva čas do napredovanja (6,9 mesecev s kombinacijo v prim. s 3,0 meseci z monoterapijo), delež odziva (41 % v prim. s 17 %) in trajanjem odziva (10,5 v prim. s 4,5 mesecev) v primerjavi s paklitakselom samim. Najbolj značilen toksični učinek, opažen pri kombinaciji paklitaksel/trastuzumab, je bilo moteno delovanje srca (glejte poglavje 4.8).

#### *Napredovali NSCLC*

Pri zdravljenju napredovalega NSCLC so paklitaksel v odmerkih 175 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>, ocenili v dveh preskušanih III. faze (367 bolnikov s shemami, ki so vsebovale paklitaksel). Oboje sta bili randomizirani preskušanci, eno v primerjavi s cisplatinom 100 mg/m<sup>2</sup>, drugo pa je za primerjalno zdravljenje uporabilo tenipozid 100 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> (367 bolnikov s primerjalnim zdravljenjem). Rezultati obeh preskušanj so bili podobni.

Za primarni izid umrljivosti se shema, ki je vključevala paklitaksel, ni značilno razlikovala od primerjalnega zdravljenja (mediano preživetje 8,1 in 9,5 mesecev pri shemah s paklitakselom in 8,6 in 9,9 mesecev pri primerjalnem zdravljenju). Podobno se tudi preživetje brez napredovanja bolezni med zdravljenji ni značilno razlikovalo. Znatna korist je obstajala pri deležu kliničnega odziva. Rezultati o kakovosti življenja kažejo koristi shem s paklitakselom v zvezi z izgubo apetita in jasno dokazujejo, da so sheme s paklitakselom manj ustrezne, kar se tiče periferne nevropatije (p < 0,008).

#### *Z AIDS-om povezani Kaposijev sarkom*

Pri zdravljenju z aidsom povezanega KS so učinkovitost in varnost paklitaksela proučevali v neprimerjalni študiji bolnikov z napredovalim KS, predhodno zdravljenih s sistemsko kemoterapijo. Primarni cilj študije je bil najboljši odziv tumorja. Od 107 bolnikov jih je bilo 63 ocenjenih za odporne proti liposomskim antraciklinom. Ta podskupina velja za osrednjo populacijo za ugotavljanje učinkovitosti terapije. Celotna uspešnost (popolni/delni odziv) pri bolnikih, odpornih proti liposomskim antraciklinom, je bila po 15 ciklih zdravljenja 57 % (IZ 44–70 %). Več kot 50 % odzivov je bilo vidnih po prvih 3 ciklih. Med bolniki, odpornimi proti liposomskim antraciklinom, je bil delež odziva primerljiv pri tistih, ki niso nikoli dobivali zaviralcev proteaz (55,6 %), in tistih, ki so dobivali enega od njih vsaj 2 meseca pred zdravljenjem s paklitakselom (60,9 %). Mediana čas do napredovanja v osrednji populaciji je bil 468 dni (95 % IZ 257-NO). Medianega preživetja ni bilo mogoče izračunati, toda spodnja 95 % meja je bila pri bolnikih osrednje populacije 617 dni.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenskem dajanju plazemska koncentracija paklitaksela upada dvofazno.

Farmakokinetiko paklitaksela so določili po 3- in 24-urnih infuzijah v odmerkih 135 in 175 mg/m<sup>2</sup>. Ocenjeni povprečni končni razpolovni čas je bil od 3,0 do 52,7 ur, povprečne, nerazdelčno dobljene vrednosti za celokupni telesni očistek so segale od 11,6 do 24,0 l/uro/m<sup>2</sup>; kaže, da se celokupni telesni očistek z večjo koncentracijo paklitaksela v plazmi zmanjšuje. Povprečni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja je bil od 198 do 688 l/m<sup>2</sup>, kar kaže na obsežno zunajžilno porazdelitev in/ali vezavo v tkivih. Pri 3-urnem infundiranju so naraščajoči odmerki povzročili nelinearno farmakokinetiko. Pri 30 % povečanju odmerka (od 135 mg/m<sup>2</sup> na 175 mg/m<sup>2</sup>) se je največja koncentracija v serumu (C<sub>max</sub>) povečala za 75 %, AUC<sub>0→∞</sub> pa za 81 %.

Po dajanju odmerka 100 mg/m<sup>2</sup> v obliki 3-urne intravenske infuzije pri 19 bolnikih s KS je bila povprečna C<sub>max</sub> 1.530 ng/ml (razpon: 761-2.860 ng/ml) in povprečna AUC 5.619 ng.h/ml (razpon: 2.609-9.428 ng.h/ml). Očistek je bil 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (razpon: 11-38), porazdelitveni volumen pa 291 l/m<sup>2</sup> (razpon: 121-638). Končni razpolovni čas izločanja je bil v povprečju 23,7 ure (razpon: 12-33).

Intraindividualna variabilnost sistemske izpostavljenosti paklitakselu je bila minimalna. Tudi po več ciklih zdravljenja ni bilo znakov kopičenja paklitaksela.

Študije vezave na človeške beljakovine v serumu *in vitro* kažejo, da je vezanega 89–98 % zdravila. Prisotnost cimetidina, ranitidina, deksametazona ali difenhidramina ni vplivala na vezavo paklitaksela na beljakovine.

Odstranjevanje paklitaksela pri človeku ni povsem pojasnjeno. Povprečna vrednost kumulativnega pojavljanja nespremenjenega zdravila v urinu je od 1,3 do 12,6 % odmerka, kar kaže na obsežen neledvični očistek.

Morda sta glavna mehanizma za odstranitev paklitaksela presnova v jetrih in očistek v žolču. Kaže, da se paklitaksel presnavlja predvsem z encimi citokroma P450. Po dajanju radioaktivno označenega paklitaksela se je z blatom izločilo 26 % radioaktivnosti v obliki 6 $\alpha$ -hidroksipaklitaksela, 2 % v obliki 3'-p-hidroksipaklitaksela in 6 % v obliki 6 $\alpha$ -3p'-dihidroksipaklitaksela. Nastanek teh hidroksiliranih presnovkov katalizirajo CYP2C8 (prvega), CYP3A4 (drugega) ter tako CYP2C8 kot CYP3A4 (tretjega).

Učinek motenega delovanja ledvic ali jeter na odstranjevanje paklitaksela po 3-urnem infundiranju ni formalno raziskan. Farmakokinetični parametri pri bolniku na hemodializi, ki je dobival 135 mg/m<sup>2</sup> paklitaksela v 3-urni infuziji, so bili v območju parametrov, ugotovljenih za nedializne bolnike.

V kliničnih preskušanjih, v katerih so paklitaksel in doksorubicin aplicirali sočasno, sta bili porazdelitev in izločanje doksorubicina in njegovih presnovkov podaljšani. Skupna plazemska izpostavljenost doksorubicinu je bila 30 % večja, če je paklitaksel nemudoma sledil doksorubicinu, kot če je bil med zdraviloma 24-urni interval.

Glede uporabe paklitaksela v kombinaciji z drugimi zdravili glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil s cisplatinom, doksorubicinom ali trastuzumabom za informacije o uporabi teh zdravil.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dokazano je, da je paklitaksel embriotoksičen in fetotoksičen pri kuncih ter da zmanjša plodnost pri podganah.

Kancerogeni potencial paklitaksela ni raziskan. Vendar je paklitaksel glede na njegov farmakodinamični mehanizem delovanja potencialno kancerogen in genotoksičen. V testnih sistemih sesalcev se je paklitaksel izkazal za mutagenega *in vitro* in *in vivo*.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

makroglicerol ricinolat  
96-odstotni etanol  
brezvodna citronska kislina za uravnavanje pH

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Makroglicerol ricinolat lahko povzroči luženje DEHP (di-(2-etilheksil)ftalata) iz vsebnikov iz plastificiranega polivinilklorida (PVC); povečuje se s časom in koncentracijo. Zato je treba za shranjevanje in aplikacijo razredčenega zdravila Paklitaksel STADA uporabljati opremo, ki ne vsebuje PVC.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Rok uporabnosti pred odprtjem

2 leti

#### Rok uporabnosti po odprtju

Kemična in fizikalna stabilnost vial po večkratnih vbodih igel in odvzemih zdravila sta dokazani za 28 dni po prvem odprtju.

Ko je zdravilo enkrat odprto, se ga lahko z mikrobiološkega stališča shranjuje največ 28 dni pri temperaturi 25 °C. Drugi časi shranjevanja in pogoji med uporabo so odgovornost uporabnika.

#### Rok uporabnosti po redčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine, pripravljene za infundiranje je bila dokazana:

- za 27 ur pri temperaturi 25 °C in osvetljenosti okolice, kadar je razredčena z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje
- za 24 ur pri temperaturi 25 °C in osvetljenosti okolice, ko je razredčena z mešanico 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za infundiranje in 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze v Ringerjevi raztopini za infundiranje.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, so časi shranjevanja in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika, razen, če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prozorne viale iz stekla tipa I zamaškom iz klorobutilne gume, prevlečenim s fluoropolimerom.

Velikosti pakiranja: 1 viala s 5 ml, 16,7 ml, 25 ml in 50 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

### Ravnanje:

Tako kot pri ostalih učinkovinah z delovanjem na novotvorbe, je tudi pri ravnanju z zdravilom Paklitaksel STADA potrebna previdnost. Redčenje mora opravljati usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih v za to namenjenem prostoru. Uporabljati je treba ustrezne zaščitne rokavice. Upoštevati je treba previdnostne ukrepe, da se izognemo stiku s kožo in sluznicami. V primeru stika s kožo je treba predel sprati z milom in vodo. Po topikalni izpostavitvi so opazili ščemenje, pekoč občutek in rdečino. V primeru stika s sluznico, je treba sluznico temeljito sprati z vodo. Po vdihanju so poročali o dispneji, bolečini v prsnem košu, pekočem občutku v žrelu in navzei.

Nosečnice ne smejo rokovati s paklitakselom (glejte poglavje 4.6).

Če so neodprte viala shranjene v hladilniku ali zamrznjene, se lahko pojavi oborina, ki se raztopi z rahlim stresanjem ali tudi brez njega, ko zdravilo doseže sobno temperaturo. To ne vpliva na kakovost zdravila. Če raztopina ostane motna ali je opazna netopna oborina, je treba vialo zavreči.

Pripomočka Chemo-Dispensing Pin ali podobnih pripomočkov s konicami ne smete uporabljati, ker lahko uničijo zamašek viala, zaradi česar sterilnosti ni več.

### Priprava za intravensko dajanje:

Pred infundiranjem je treba zdravilo Paklitaksel STADA z aseptičnim postopkom razredčiti na končno koncentracijo od 0,3 do 1,2 mg/ml z uporabo 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze za infundiranje ali z uporabo mešanice 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za infundiranje in 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze za infundiranje in ali 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze v Ringerjevi raztopini za infundiranje.

Uporabijo se lahko samo bistre raztopine, ki so praktično brez delcev.

Za mikrobiološko, kemično in fizikalno stabilnost glejte poglavje 6.3.

Po pripravi so raztopine lahko rahlo motne, kar gre na račun vehikla in se ne odstrani s filtracijo. Zdravilo Paklitaksel STADA je treba aplicirati skozi filter v infuzijski liniji, ki ima mikroporozno membrano  $\leq 0,22 \mu\text{m}$ . Po simulirani aplikaciji raztopine po intravenskem sistemu s filtrom v infuzijski liniji niso ugotovili pomembnega zmanjšanja učinka.

Opisani so primeri obarjanja zdravila Paklitaksel STADA med infundiranjem, ponavadi proti koncu 24-urnega obdobja infundiranja. Čeprav vzrok tega obarjanja ni pojasnjen, je verjetno povezan s prenasitčenostjo razredčene raztopine. Da bi zmanjšali tveganje za obarjanje, je treba zdravilo Paklitaksel STADA uporabiti čim prej po redčenju in se izogibati čezmernemu stresanju, vibriranju ali tresenju. Infuzijski sistem je treba pred uporabo temeljito izprati. Med infundiranjem je treba redno kontrolirati videz raztopine in infundiranje ustaviti, če se pojavi oborina.

Da bi čim bolj zmanjšali izpostavljenost bolnika DEHP, ki se lahko izluži iz infuzijskih vreč, sistemov ali drugih medicinskih instrumentov, je treba razredčene raztopine zdravila Paklitaksel STADA shranjevati v steklenicah brez PVC (steklo, polipropilen) ali plastičnih vrečah (polipropilen, poliolefin) ter ga aplicirati skozi sisteme, ki so od znotraj prekriti s polietilenom. Uporaba filtrskih naprav (npr. IVEX-2<sup>®</sup>), ki imajo kratek vhodni in/ali izhodni del iz plastificiranega PVC, ni povzročila pomembnega luženja DEHP.

**Odstranjevanje:**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za odstranjevanje citotoksičnih snovi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-882/13 (1 x 5 ml)  
5363-I-883/13 (1 x 16,7 ml)  
5363-I-884/13 (1 x 25 ml)  
5363-I-885/13 (1 x 50 ml)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

19.04.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

07.05.2013