

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Paklitaxel Mylan 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

5 ml viala vsebuje 30 mg paklitaksela.

16,7 ml viala vsebuje 100 mg paklitaksela.

50 ml viala vsebuje 300 mg paklitaksela.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

makroglicerol ricinolat (polioksietilirano ricinusovo olje) (527 mg/ml) in etanol (395 mg/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Paklitaxel Mylan je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta viskozna raztopina.

pH: 3,0 – 4,9

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Karcinom jajčnikov:

Pri kemoterapiji prve izbire za zdravljenje raka jajčnikov je zdravilo Paklitaxel Mylan indicirano za zdravljenje bolnikov 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 zdravilo Paklitaxel Mylan indicirano za zdravljenje metastatskega karcinoma jajčnikov po neuspešni standardni terapiji s platino.

Karcinom dojk:

Pri adjuvantni terapiji je zdravilo Paklitaxel Mylan indicirano za zdravljenje bolnic s karcinomom dojk in pozitivnimi bezgavkami po zdravljenju z antraciklini in ciklofosamidom (AC). Adjuvantna terapija z zdravilom Paklitaxel Mylan šteje za alternativo podaljšani terapiji z AC.

Zdravilo Paklitaxel Mylan je indicirano za začetno zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega raka dojk bodisi v kombinaciji z antraciklinom pri bolnicah, za katere je primerno zdravljenje z antraciklini, ali pa v kombinaciji s trastuzumabom pri bolnicah, ki imajo pretirano ekspresijo HER-2 stopnje 3+, kar določimo z imunohistokemičnimi metodami, in za katere antraciklinska terapija ni primerna (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V monoterapiji je zdravilo Paklitaxel Mylan indicirano za zdravljenje metastatskega karcinoma dojk pri bolnicah po neuspešni standardni terapiji z antraciklini ter pri bolnicah, ki niso primerne za tovrstno terapijo.

Napredovali nedrobnocelični pljučni karcinom:

Zdravilo Paklitaksel Mylan v kombinaciji s cisplatinom je indicirano za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma (NDCPK) pri bolnikih, ki niso primerni za potencialno kurativen kirurški poseg in/ali za terapijo z obsevanjem.

To indikacijo podpirajo omejeni podatki o učinkovitosti; povzetek pomembnih študij je podan v poglavju 5.1.

Kaposijev sarkom (KS) pri AIDS-u:

Zdravilo Paklitaksel Mylan je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredovalim Kaposijevim sarkomom pri AIDS-u (KS), pri katerih je bila predhodna terapija z antraciklini v liposomih neuspešna.

To indikacijo podpirajo omejeni podatki o učinkovitosti zdravila; povzetek relevantnih študij je podan v poglavju 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Aplikacija zdravila Paklitaksel Mylan mora potekati pod nadzorom izkušenega onkologa na oddelkih, ki so specializirani za dajanje citotoksičnih snovi (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje

Pri vseh bolnikih je pred dajanjem paklitaksela potrebna premedikacija s kortikosteroidi, antihistaminiki in antagonisti receptorjev H₂, npr.

zdravilo	odmerek	aplikacija pred paklitakselom
deksametazon	20 mg peroralno* ali i.v.	pri peroralni uporabi: približno 12 in 6 ur pri i.v. uporabi: od 30 do 60 minut
difenhidramin**	50 mg i.v.	30 do 60 minut
cimetidin ali ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 do 60 minut

* od 8 do 20 mg za bolnike s KS

** ali enakovreden antihistaminik, npr. klorfeniramin

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

Kemoterapija prve izbire za zdravljenje karcinoma jajčnikov:

Čeprav proučujejo tudi druge odmerne sheme, priporočamo kombinirano terapijo s paklitakselom in cisplatinom. Odvisno od trajanja infuzije sta priporočena dva odmerka zdravila Paklitaksel Mylan: paklitaksel v odmerku 175 mg/m² v 3-urni intravenski infuziji, ki naj mu sledi cisplatin v odmerku 75 mg/m² na vsake tri tedne, ali paklitaksel v odmerku 135 mg/m² v 24-urni infuziji, ki naj mu sledi cisplatin v odmerku 75 mg/m², s 3-tedenskim časovnim razmikom med cikli (glejte poglavje 5.1).

Kemoterapija druge izbire za zdravljenje karcinoma jajčnikov:

Priporočeni odmerek zdravila Paklitaksel Mylan je 175 mg/m². Bolnici ga dajte v 3-urni infuziji, s 3-tedenskim razmikom med cikli.

Adjuvantna kemoterapija karcinoma dojke:

Priporočeni odmerek zdravila Paklitaksel Mylan je 175 mg/m². Bolnici ga dajte v 3-urni infuziji vsake 3 tedne, in sicer štiri cikle po terapiji z AC.

Kemoterapija prve izbire za zdravljenje karcinoma dojke:

Če ga uporabljate v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m²), dajte paklitaksel 24 ur po doksorubicinu. Priporočeni odmerek zdravila Paklitaksel Mylan je 220 mg/m² v 3-urni intravenski infuziji, s 3-tedenskim razmikom med cikli (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če ga uporabljate v kombinaciji s trastuzumabom, je priporočeni odmerek zdravila Paklitaksel Mylan 175 mg/m² v 3-urni intravenski infuziji, s 3-tedenskim razmikom med cikli (glejte poglavje 5.1). Z infundiranjem paklitaksela lahko začnete dan po prvem odmerku trastuzumaba ali takoj po naslednjih odmerkih trastuzumaba, če je bolnica dobro prenašala prejšnji odmerek trastuzumaba (za natančno odmerjanje trastuzumaba glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Herceptin[®]).

Kemoterapija druge izbire za zdravljenje karcinoma dojke:

Priporočeni odmerek zdravila Paklitaksel Mylan je 175 mg/m² v 3-urni infuziji, s 3-tedenskim razmikom med cikli.

Zdravljenje napredovalega NDCPK:

Priporočeni odmerek zdravila Paklitaksel Mylan je 175 mg/m² v 3-urni infuziji, ki naj mu sledi cisplatin v odmerku 80 mg/m², s 3-tedenskim razmikom med cikli.

Zdravljenje Kaposijevega sarkoma pri AIDS-u:

Priporočeni odmerek zdravila Paklitaksel Mylan je 100 mg/m² v 3-urni intravenski infuziji, vsaka dva tedna.

Nadaljnje odmerke paklitaksela je treba aplicirati glede na individualno bolnikovo prenašanje.

Zdravila Paklitaksel Mylan ne smete ponovno dati bolniku, dokler število nevtrofilcev ni $\geq 1500/\text{mm}^3$ (oz. $\geq 1000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS), število trombocitov pa $\geq 100.000/\text{mm}^3$ (oz. $\geq 75.000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS). Pri bolnikih, ki imajo hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 500/\text{mm}^3 \geq 7$ dni) ali hudo periferno nevropatijo, je treba odmerek pri naslednjih ciklikih zmanjšati za 20 % (oz. 25 % pri bolnikih s KS) (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter:

Ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočili spremembo odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Uporaba zdravila Paklitaksel Mylan je pri bolnikih s hudo jetno okvaro kontraindicirana.

Pediatrična populacija:

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Paklitaksel Mylan pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Način uporabe

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, zlasti za makroglicerol ricinolat (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Paklitaksel Mylan ne smete uporabljati pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS).

Uporaba zdravila Paklitaksel Mylan je kontraindicirana med dojenjem (glejte poglavje 4.6).

Pri KS je zdravilo Paklitaksel Mylan kontraindicirano tudi pri bolnikih s sočasnimi, resnimi in nenadzorovanimi okužbami.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Paklitaksel Mylan je treba vedno dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtikov proti raku. Ker lahko nastopijo hude preobčutljivostne reakcije, mora biti na voljo ustrezna podporna oprema.

Ker lahko med dajanjem zdravila pride do ekstravazacije, kot posledice infiltracije, je treba med aplikacijo natančno opazovati mesto infundiranja.

Bolniki morajo dobiti premedikacijo s kortikosteroidi, antihistaminiki in antagonisti receptorjev H₂ (glejte poglavje 4.2).

Pri kombinirani terapiji s cisplatinom dajte paklitaksel pred cisplatinom (glejte poglavje 4.5).

Hude preobčutljivostne reakcije z dispnejo in hipotenzijo, ki so zahtevale ustrezno zdravljenje, ter z angioedemom in generalizirano urtikarijo, so se pojavile pri < 1 % bolnikov, ki so prejeli paklitaksel po ustrezni premedikaciji. Mediator teh reakcij je verjetno histamin. V primeru pojava hude preobčutljivostne reakcije morate nemudoma prekiniti infundiranje paklitaksela in uvesti simptomatsko zdravljenje, bolnik pa zdravila ne sme več prejeti.

Supresija kostnega mozga (predvsem nevtropenija) je toksični učinek, ki omejuje velikost odmerka zdravila. Med zdravljenjem je potrebno pogosto nadzirati krvno sliko. Bolnik lahko zdravilo prejme šele, ko se število nevtrofilcev poveča na $\geq 1500/\text{mm}^3$ (oz. $\geq 1000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS), število trombocitov pa na $\geq 100.000/\text{mm}^3$ (oz. $\geq 75.000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS). V klinični študiji, izvedeni pri bolnikih s KS, je večina bolnikov prejela granulocitne kolonije stimulirajoč faktor (G-CSF).

Bolnike z okvaro jeter morda bolj ogroža pojav toksičnih učinkov, zlasti mielosupresija stopnje 3-4. Ni dokazov, da bi se toksičnost paklitaksela povečala, če je uporabljen v obliki 3-urne infuzije pri bolnikih z blago okvaro jeter. Če se paklitaksel uporablja v obliki dolgotrajne infuzije, se lahko pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter pojavi izrazitejša mielosupresija. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojava izrazite mielosupresije (glejte poglavje 4.2). Za priporočila o spreminjanju odmerkov pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni dovolj podatkov (glejte poglavje 5.2). Za bolnike s hudo izhodiščno holestazo ni podatkov. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba paklitaksela kontraindicirana.

O hudih motnjah srčne prevodnosti so pri monoterapiji s paklitakselom poročali redko. Če se med prejemanjem paklitaksela pojavijo pomembne motnje srčne prevodnosti, uvedite ustrezno zdravljenje in med nadaljnim zdravljenjem s paklitakselom ves čas spremljajte delovanje srca. Med dajanjem paklitaksela so opazili hipotenzijo, hipertenzijo in bradikardijo; bolniki so ponavadi asimptomatski in praviloma ne potrebujejo zdravljenja. Priporočamo pogosto spremljanje vitalnih znakov, še posebej v prvi uri infuzije paklitaksela. Hude srčno-žilne neželene učinke so opazili pogosteje pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom kot pri bolnicah s karcinomom dojk ali jajčnikov. V klinični študiji pri bolnikih z AIDS-om in KS so opazili en sam primer srčnega popuščanja, povezanega s paklitakselom.

Kadar paklitaksel uporabljate v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom za začetno zdravljenje metastatskega raka dojk, je treba pozorno spremljati delovanje srca. Če so bolniki primerni za zdravljenje s paklitakselom v teh kombinacijah, je treba pri njih opraviti začetno oceno delovanja srca, vključno z anamnezo, fizikalnim pregledom, EKG-jem, ehokardiogramom in/ali slikanjem MUGA. Delovanje srca je potrebno med zdravljenjem še naprej spremljati (npr. na vsake tri mesece). S spremljanjem boste lahko ugotovili bolnike, pri katerih se pojavijo motnje delovanja srca. Lečeči zdravnik mora skrbno oceniti dani kumulativni odmerek (v mg/m^2) antraciklina pri določanju pogostnosti pregledov delovanja srčnih prekatov. Če preiskave pokažejo poslabševanje delovanja srca, tudi če je le-to asimptomatsko, mora lečeči zdravnik skrbno pretehtati razmerje med koristjo nadaljnje terapije in nevarnostjo za nastanek srčnih poškodb, vključno s potencialno ireverzibilnimi poškodbami. Pri nadaljnjem zdravljenju naj bo spremljanje delovanja srca pogostejše (npr. na

vsaka 1 do 2 ciklusa). Za nadaljnje podatke glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Herceptin ali za doksorubicin.

Čeprav je pojav **periferne nevropatije** pogost, se le redko razvijejo hujši simptomi. V hudih primerih priporočamo zmanjšanje odmerka zdravila za 20 % (oz. 25 % pri bolnikih s KS) v vseh naslednjih ciklikih zdravljenja s paklitakselom. Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom in pri bolnicah z rakom jajčnikov na terapiji prve izbire je dajanje paklitaksela v 3-urni infuziji v kombinaciji s cisplatinom povzročilo večjo incidenco hudih nevrotoksičnih učinkov kot paklitaksel v monoterapiji ali ciklofosamid, ki mu je sledil cisplatin.

Pri aplikaciji paklitaksela je potrebna posebna previdnost, da se zdravila ne aplicira intraarterijsko, saj so v študijah lokalnega prenašanja na živalih po intraarterijski aplikaciji poročali o pojavu hudih tkivnih reakcij.

Paklitaksel v kombinaciji z obsevanjem pljuč, ne glede na časovno zaporedje zdravljenja, lahko prispeva k pojavu *intersticijskega pnevmonitisa*.

O **pseudomembranskem kolitisu** so poročali redko, vključno s primeri pri bolnikih, ki jih sočasno niso zdraveli z antibiotiki. Ta neželeni učinek je treba upoštevati pri diferencialni diagnostiki hude ali trdovratne driske, ki se pojavi med zdravljenjem s paklitakselom ali kmalu po njem.

Pri bolnikih s KS je pojav **hudega mukozitisa** redek. Če se ta neželeni učinek pojavi v hudi obliki, je treba odmere paklitaksela zmanjšati za 25 %.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje makrogolglicerol ricinolat (527 mg/ml), ki lahko povzroči hude alergijske reakcije.

To zdravilo vsebuje etanol (395 mg/ml). Pri odmerku 220 mg/m² tega zdravila, ki ga prejme odrasla oseba s telesno maso 70 kg, bo izpostavljenost etanolu 371 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 63 mg/100 ml.

Za primerjavo, pri odraslem, ki popije en kozarec vina ali 500 ml piva, bo koncentracija alkohola v krvi približno 50 mg/100 ml.

Ker se to zdravilo običajno daje počasi, v trajanju 3 ure, bodo učinki alkohola verjetno manj izraziti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V priporočeni shemi odmerjanja za paklitaksel pri kemoterapiji prve izbire za zdravljenje karcinoma jajčnikov je predvideno, da se paklitaksel daje pred cisplatinom. Kadar so paklitaksel dajali pred cisplatinom, je bil namreč profil varnosti paklitaksela enak kot pri monoterapiji z njim. Ko pa so paklitaksel dajali po cisplatinu, je pri bolnikih nastopila hujša mielosupresija in očistek paklitaksela je bil zmanjšan za približno 20 %. Bolniki, zdravljeni s paklitakselom in cisplatinom imajo lahko povečano tveganje za ledvično odpoved v primerjavi z monoterapijo s cisplatinom pri ginekoloških vrstah raka.

Ker je lahko izločanje doksorubicina in njegovih aktivnih presnovkov zmanjšano pri dajanju paklitaksela in doksorubicina časovno bližje skupaj, je treba pri začetni terapiji metastatskega raka dojk paklitaksel dajati 24 ur po doksorubicinu (glejte poglavje 5.2).

Presnovo paklitaksela deloma katalizirata izoenzima citokroma P450, CYP2C8 in CYP3A4. Zato je, v odsotnosti farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravilo – zdravilo, potrebna previdnost pri sočasnem dajanju paklitaksela z zdravili, za katere je znano, da zavirajo CYP2C8 ali pa CYP3A4 (npr. ketokonazol in drugi imidazolni antimikotiki, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir in nelfinavir), saj je lahko toksičnost paklitaksela povečana zaradi večje izpostavljenosti paklitakselu. Uporaba paklitaksela sočasno z zdravili, za katere je znano, da inducirajo CYP2C8 ali pa CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) ni priporočljiva, saj je lahko učinkovitost zmanjšana zaradi manjše izpostavljenosti paklitakselu.

Premedikacija s cimetidinom ne vpliva na očistek paklitaksela.

Študije pri bolnikih s KS, ki so sočasno jemali več zdravil, kažejo, da je bil sistemski očistek paklitaksela bistveno manjši v prisotnosti nelfinavira in ritonavira, ne pa pri indinaviru. Podatki o interakcijah z drugimi zaviralci proteaze so nezadostni, zato morate bolnikom, ki sočasno prejemajo zaviralce proteaze, paklitaksel dajati previdno.

Pri sočasni uporabi živih cepiv obstaja povečano tveganje za življenje ogrožujočo sistemsko reakcijo po cepljenju. Uporaba živih cepiv pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom ni priporočljiva.

Ker zdravilo Paklitaksel Mylan vsebuje etanol (alkohol), lahko sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, privedo do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi paklitaksela pri nosečnicah. Dokazano je bilo, da paklitaksel pri kuncih deluje tako embriotoksično kot fetotoksično ter pri podganah zmanjšuje plodnost. Kot druga citotoksična zdravila lahko tudi paklitaksel škoduje plodu, če se ga uporablja pri nosečnicah. Paklitaksela ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Med dojenjem je uporaba paklitaksela kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se paklitaksel pri človeku izloča v materino mleko. Med zdravljenjem s paklitakselom je treba z dojenjem prekiniti.

Plodnost

Ženskam v rodni dobi je treba pojasniti, da med zdravljenjem s paklitakselom ne smejo zanositi, v kolikor pa zanosijo, morajo o tem nemudoma obvestiti svojega zdravnika. Bolnice in bolniki v rodni dobi in/ali njihovi partnerji morajo uporabljati kontracepcijo še najmanj 6 mesecev po zaključku zdravljenja s paklitakselom. Zaradi možne neplodnosti se morajo bolniki moškega spola pred začetkom zdravljenja s paklitakselom posvetovati o možnosti zamrznitve semena.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni dokazov, da bi paklitaksel vplival na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar je treba pri tem upoštevati, da zdravilo Paklitaksel Mylan vsebuje alkohol (glejte poglavji 4.4 in 6.1).

4.8 Neželeni učinki

Če ni drugače navedeno, se spodnje besedilo nanaša na podatkovno zbirko o splošni varnosti zdravila za 812 bolnikov s čvrstimi tumorji, ki so bili v kliničnih študijah zdravljeni s paklitakselom v monoterapiji. Skupina bolnikov s KS je zelo specifična, zato je na koncu tega poglavja dodan poseben del, ki se nanaša na klinično študijo pri 107 bolnikih s KS.

Če ni drugače navedeno, sta pogostnost in stopnja neželenih učinkov na splošno podobni pri vseh bolnikih, ki paklitaksel prejemajo bodisi za zdravljenje karcinoma jajčnikov ali karcinoma dojke ali NDCPK. Starost ni vidno vplivala na nobenega od opaženih toksičnih učinkov.

Pomembna preobčutljivostna reakcija z možnim smrtnim izidom (opredeljena kot hipotenzija, ki zahteva terapijo, angioedem, dihalna stiska, ki zahteva terapijo 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.

Najpogostejši pomemben neželeni učinek je bila **supresija kostnega mozga**. Huda nevtropenija (< 500 celic/mm³) se je pojavila pri 28 % bolnikov, vendar ni bila povezana s febrilnimi epizodami. Le 1 % bolnikov je imel hudo nevtropenijo 7 dni ali dlje. O trombocitopeniji so poročali pri 11 % bolnikov. Pri 3 % bolnikov je bilo najmanjše število trombocitov $< 50.000/mm^3$ najmanj enkrat v času študije. Anemijo so opazili pri 64 % bolnikov, huda (Hb < 5 mmol/l) pa je bila le pri 6 % bolnikov. Incidenca in jakost anemije sta odvisni od začetne vrednosti hemoglobina.

Nevrotoksičnost, predvsem **periferna nevropatija**, je bila videti pogostejša in hujša pri 3-urni infuziji v odmerku 175 mg/m² (pri 85 % bolnikov se je pojavila nevtrotoksičnost, pri 15 % je bila huda) kot pri 24-urni infuziji v odmerku 135 mg/m² (pri 25 % bolnikov se je pojavila periferna nevropatija, pri 3 % je bila huda), kadar so paklitaksel dajali v kombinirani terapiji s cisplatinom. Pri bolnikih z NDCPK in pri bolnicah s karcinomom jajčnikov, ki so bile zdravljene s paklitakselom 3 ure, potem pa še s cisplatinom, je bilo vidno očitno povečanje incidence hude nevtrotoksičnosti. Periferna nevropatija se lahko pojavi po prvem ciklusu in se lahko poslabša z naraščajočo izpostavljenostjo paklitakselu. V nekaj primerih je bila periferna nevropatija tudi vzrok za ukinitvev paklitaksela. Senzorični simptomi so se običajno izboljšali ali minili v nekaj mesecih po ukinitvi paklitaksela. Nadalje je bilo dokazano, da lahko periferne nevropatije vztrajajo tudi več kot 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja s paklitakselom. Prisotnost nevropatije, ki nastane kot posledica prejšnjih terapij, ni kontraindikacija za zdravljenje s paklitakselom.

Artralgijsko ali mialgijsko je imelo 60 % bolnikov, huda pa je bila pri 13 % bolnikov.

Reakcije na mestu injiciranja med intravensko uporabo lahko vodijo do lokaliziranega edema, bolečine, eritema in induracije, ekstravazacija pa lahko občasno povzroči celulitis. Poročali so o odpadanju in/ali luščenju kože, včasih v povezavi z ekstravazacijo. Pojavi se lahko tudi obarvanje kože. Redko so poročali tudi o ponovnem pojavu kožne reakcije na mestu predhodne ekstravazacije po dajanju paklitaksela na drugem mestu, t.i. spominska reakcija. Specifično zdravljenje za reakcije po ekstravazaciji še ni znano.

V nekaterih primerih se je reakcija na mestu injiciranja pojavila bodisi ob uporabi podaljšane infuzije ali pa se je pojavila šele po 7-10 dneh.

Alopecija: Pri 87 % bolnikov, ki so prejeli paklitaksel, so opazili alopecijo, ki se je pojavila nenadoma. Izrazita izguba las ≥ 50 % se pričakuje pri večini bolnikov, pri katerih se je pojavila alopecija.

Poročali so o diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK), pogosto v povezavi s sepsom ali odpovedjo več organov.

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, ki so nastopili v povezavi z dajanjem paklitaksela v monoterapiji v obliki 3-urne infuzije pri bolnikih z metastazami (812 bolnikov, zdravljenih v kliničnih študijah) in neželeni učinki, prijavljeni v obdobju trženja zdravila*. Slednje neželene učinke bi bilo mogoče pripisati paklitakselu ne glede na shemo zdravljenja.

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov je opredeljena na podlagi naslednjega dogovora: 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 pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče določiti). V razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni	
<i>Zelo pogosti</i>	okužba (predvsem okužbe sečil in zgornjih dihal), s prijavljenimi primeri s smrtnim izidom
<i>Občasni</i>	septični šok
<i>Redki</i>	sepsa*, peritonitis*, pljučnica*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>Zelo pogosti</i>	mielosupresija, nevtropenija, anemija, trombocitopenija, levkopenija, krvavitve

<i>Redki</i>	febrilna nevtropenija*
<i>Zelo redki</i>	akutna mieloična levkemija*, mielodisplastični sindrom*
Bolezni imunskega sistema	
<i>Zelo pogosti</i>	manjše preobčutljivostne reakcije (predvsem zardevanje in izpuščaji)
<i>Občasni</i>	intenzivne preobčutljivostne reakcije, ki zahtevajo zdravljenje (npr. hipotenzija, angionevrotični edem, dihalna stiska, generalizirana urtikarija, mrzlica, bolečine v hrbtu, bolečine v prsih, tahikardija, trebušne bolečine, bolečine v udih, diaforeza in hipertenzija)
<i>Redki</i>	anafilaktične reakcije*
<i>Zelo redki</i>	anafilaktični šok*
Presnovne in prehranske motnje	
<i>Zelo redki</i>	anoreksija
<i>Neznana pogostnost</i>	sindrom lize tumorja*
Psihiatrične motnje	
<i>Zelo redki</i>	stanje zmedenosti*
Bolezni živčevja	
<i>Zelo pogosti</i>	nevrotoksičnost (predvsem periferna nevropatija**)
<i>Redki</i>	motorična nevropatija (s posledično blago distalno šibkostjo)*
<i>Zelo redki</i>	epileptični napadi grand mal*, avtonomna nevropatija (s posledičnim paraličnim ileusom in ortostatsko hipotenzijo*), encefalopatija*, konvulzije*, ometica*, ataksija*, glavobol*
Očesne bolezni	
<i>Zelo redki</i>	motnje vidnega živca in/ali vida (skotomi z bleščanjem*), še posebej pri bolnikih, ki so prejeli večje odmerke od priporočenih
<i>Neznana pogostnost</i>	makularni edem*, fotopsija*, delci v steklovini*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
<i>Zelo redki</i>	izguba sluha*, ototoksičnost*, tinitus*, vrtoglavica*
Srčne bolezni:	
<i>Pogosti</i>	bradikardija
<i>Občasni</i>	miokardni infarkt, AV blok in sinkopa, kardiomiopatija, asimptomatska prekatna tahikardija, tahikardija z bigeminijo
<i>Redki</i>	popuščanje srca
<i>Zelo redki</i>	atrijska fibrilacija*, supraventrikularna tahikardija*
Žilne bolezni	
<i>Zelo pogosti</i>	hipotenzija
<i>Občasni</i>	tromboza, hipertenzija, tromboflebitis
<i>Zelo redki</i>	šok*
<i>Neznana pogostnost</i>	flebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>Redki</i>	odpoved dihal*, pljučna embolija*, pljučna fibroza*, intersticijska pljučnica*, dispneja*, plevralni izliv*
<i>Zelo redki</i>	kašelj*
Bolezni prebavil	
<i>Zelo pogosti</i>	driska, bruhanje, navzea, vnetje sluznic
<i>Redki</i>	obstrukcija črevesja*, perforacija črevesja*, ishemični kolitis*, pankreatitis*
<i>Zelo redki</i>	mezenterična tromboza*, psevdomembranski kolitis*,

	nevtropenični kolitis*, ascites*, ezofagitis*, zaprtje*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>Zelo redki*</i>	jetrna nekroza*, jetrna encefalopatija* (oboje s prijavljenimi primeri s smrtnim izidom)
Bolezni kože in podkožja	
<i>Zelo pogosti</i>	alopecija
<i>Pogosti</i>	prehodne in blage spremembe nohtov in kože
<i>Redki</i>	pruritus*, izpuščaj*, eritem*
<i>Zelo redki</i>	Stevens-Johnsonov sindrom*, epidermalna nekroliza*, multiformni eritem*, eksfoliativni dermatitis*, urtikarija*, oniholiza (bolniki na terapiji morajo nositi zaščito pred sončno svetlobo na dlaneh in stopalih)*
<i>Neznana pogostnost</i>	skleroderma, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>Zelo pogosti</i>	artralgija, mialgija
<i>Neznana pogostnost</i>	sistemski eritematozni lupus*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>Pogosti</i>	reakcije na mestu injiciranja (vključno z lokaliziranim edemom, bolečino, eritemom, induracijo; ekstravazacija lahko občasno povzroči celulitis, kožno fibrozo in kožno nekrozo)
<i>Redki</i>	pireksija*, dehidracija*, astenija*, edem*, slabo počutje*
Preiskave	
<i>Pogosti</i>	zelo izrazito povečanje vrednosti AST (SGOT), zelo izrazito povečanje vrednosti alkalne fosfataze
<i>Občasni</i>	zelo izrazito povečanje vrednosti bilirubina
<i>Redki</i>	povečanje vrednosti kreatinina v krvi*

* Iz poročil v obdobju spremljanja po začetku trženja zdravila.

** Lahko traja še več kot 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja s paklitakselom.

Pri bolnicah z rakom dojke, ki so prejele paklitaksel v okviru adjuvantnega zdravljenja po zdravljenju z antraciklinom in ciklofosfamidom (AC), se je pojavilo več nevrosenzoričnih toksičnih učinkov, preobčutljivostnih reakcij, primerov artralgije oz. mialgije, anemije, okužb, zvišane telesne temperature, slabosti oz. bruhanja in driske kot pri bolnicah, ki so prejemale samo antraciklin in ciklofosfamid. Pogostnost teh neželenih učinkov je bila podobna kot pri uporabi paklitaksela v monoterapiji, kot je opisano zgoraj.

Kombinirano zdravljenje

Besedilo v nadaljevanju se nanaša na dve obsežni preskušnji kemoterapije prve izbire za zdravljenje karcinoma jajčnikov (paklitaksel + cisplatin: več kot 1050 bolnic): dve preskušnji III. faze, ki sta preučevali kemoterapijo prve izbire pri zdravljenju metastatskega raka dojke: eno je preučevalo kombinacijo z doksorubicinom (paklitaksel + doksorubicin: 267 bolnic), drugo pa kombinacijo s trastuzumabom (načrtovana analiza podskupine za paklitaksel + trastuzumab: 188 bolnic) ter dve preskušnji III. faze za zdravljenje napredovalega drobnoceličnega karcinoma pljuč (paklitaksel + cisplatin: več kot 360 bolnic) (glejte poglavje 5.1).

Nevrotoksični učinki, artralgija/mialgija in preobčutljivost so bili pogostejši in hujši pri tistih bolnicah, ki so kot kemoterapijo prve izbire pri raku jajčnikov prejele paklitaksel v obliki 3-urne infuzije, ki mu je sledil cisplatin, kot pri bolnicah, zdravljenih s ciklofosfamidom, ki mu je sledil cisplatin. Mielosupresija se je po triurni infuziji zdravila paklitaksel, ki mu je sledil cisplatin, izkazala za manj pogosto in hudo, kot po aplikaciji ciklofosfamida, ki mu je sledil cisplatin.

Pri kemoterapiji prve izbire za zdravljenje metastatskega raka dojke so pogosteje poročali o nevtropeniji, anemiji, periferni nevropatiji, artralgiji oz. mialgiji, asteniji, zvišani telesni temperaturi in driski in ti neželeni

učinki so bili hujši, kadar so paklitaksel (220 mg/m²) dajali v 3-urni infuziji 24 ur po doksorubicinu (50 mg/m²) kot pa pri standardni terapiji s FAC (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosamid 500 mg/m²). Slabost in bruhanje sta bila videti manj pogosta in manj huda pri kombinirani shemi odmerjanja paklitaksela (220 mg/m²) in doksorubicina (50 mg/m²) kot pri standardni terapiji s FAC. K manjši pogostnosti in jakosti slabosti in bruhanja v kraku študije s paklitakselom in doksorubicinom je morda prispevala tudi uporaba kortikosteroidov.

Pri dajanju paklitaksela v 3-urni infuziji v kombinaciji s trastuzumabom kot terapiji prve izbire za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke so o naslednjih neželenih učinkih (ne glede na prejemanje paklitaksela ali trastuzumaba) poročali pogosteje kot pri monoterapiji s paklitakselom: srčno popuščanje (8 % v primerjavi z 1 %), okužba (46 % v primerjavi s 27 %), mrzlica (42 % v primerjavi s 4 %), zvišana telesna temperatura (47 % v primerjavi s 23 %), kašelj (42 % v primerjavi z 22 %), izpuščaj (39 % v primerjavi z 18 %), artralgijska (37 % v primerjavi z 21 %), tahikardija (12 % v primerjavi s 4 %), driska (45 % v primerjavi s 30 %), hipertonijska (11 % v primerjavi s 3 %), epistaksa (18 % v primerjavi s 4 %), akne (11 % v primerjavi s 3 %), herpes simpleks (12 % v primerjavi s 3 %), nezgode s poškodbami (13 % v primerjavi s 3 %), nespečnost (25 % v primerjavi s 13 %), rinitis (22 % v primerjavi s 5 %), sinusitis (21 % v primerjavi s 7 %) in reakcije na mestu injiciranja zdravila (7 % v primerjavi z 1 %). Nekatere razlike v pogostnosti so lahko nastale zaradi povečanega števila terapij in daljše terapije pri kombinirani terapiji s paklitakselom in trastuzumabom v primerjavi s paklitakselom v monoterapiji. O hudih neželenih učinkih pa so pri kombinirani terapiji s paklitakselom in trastuzumabom poročali približno enako pogosto kot pri paklitakselu v monoterapiji.

Pri dajanju doksorubicina v kombinaciji s paklitakselom bolnicam z metastatskim rakom dojke so opazili **motnje krčljivosti srca** (≥ 20 % zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata) pri 15 % bolnic, v primerjavi z 10 % pri standardni shemi FAC. **Kongestivno srčno popuščanje** so opazili pri < 1 % bolnic, tako v kraku z uporabo paklitaksela in doksorubicina kot v kraku z uporabo standardne terapije FAC. Uporaba trastuzumaba v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, ki so bile pred tem zdravljene z antraciklini, je povzročila povečano pogostnost in jakost **motenj delovanja srca** v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene s paklitakselom v monoterapiji (razred I/II po NYHA – 10 % v primerjavi z 0 %; razred III/IV po NYHA – 2 % v primerjavi z 1 %) in je bilo le redko povezano s smrtjo bolnice (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za trastuzumab). V vseh primerih (razen omenjenih redkih primerov) so se bolnice dobro odzvale na ustrezno medikamentozno zdravljenje.

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

Kaposijev sarkom pri AIDS-u

Na podlagi klinične študije pri 107 bolnikih sta bili (z izjemo hematoloških in jetrnih neželenih učinkov, glejte v nadaljevanju) pogostnost in jakost neželenih učinkov na splošno podobni pri bolnikih s KS kot pri bolnikih, zdravljenih s paklitakselom v monoterapiji pri zdravljenju drugih čvrstih tumorjev.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Supresija kostnega mozga je bila glavni toksični učinek, ki je omejeval odmerek zdravila, nevtropenija pa je najpomembnejši hematološki toksični učinek. Med prvim ciklusom terapije se je huda nevtropenija (< 500 celic/mm³) pojavila pri 20 % bolnikov, v celotnem obdobju zdravljenja pa so hudo nevtropenijo opazili pri 39 % bolnikov. Nevtropenija je bila prisotna > 7 dni pri 41 % bolnikov in od 30 do 35 dni pri 8 % bolnikov. Pri vseh bolnikih, ki so jih spremljali, je minila v 35 dneh. Incidenca nevtropenije 4. stopnje, ki je trajala ≥ 7 dni, je bila 22 %.

O pojavu nevtropenije z zvišano telesno temperaturo, ki je bila posledica zdravljenja s paklitakselom so poročali pri 14 % bolnikov in pri 1,3 % ciklusov zdravljenja. Med dajanjem paklitaksela so nastopile tudi tri septične epizode s smrtnim izidom (2,8 %) v povezavi s tem zdravilom.

Trombocitopenijo so opazili pri 50 % bolnikov, huda (< 50.000 celic/mm³) pa je bila pri 9 % bolnikov. Le 14 % bolnikov je imelo najmanj enkrat med zdravljenjem padec števila trombocitov na < 75.000 celic/mm³. O krvavitvah v zvezi s paklitakselom so poročali pri < 3 % bolnikov, vendar so bile te hemoragične epizode lokalizirane.

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

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Med bolniki z normalnim delovanjem jeter na začetku (> 50 % jih je jemalo zaviralce proteaze) jih je imelo 28 % zvišano vrednost bilirubina, 43 % zvišano vrednost alkalne fosfataze in 44 % zvišano vrednost AST (SGOT). Za vsakega od teh parametrov je bilo zvišanje hudo v 1 % primerov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Antidot za primere prevelikega odmerjanja paklitaksela ni znan. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno nadzirati. Zdravljenje je treba usmeriti h glavnim pričakovanim toksičnim učinkom, ki so supresija kostnega mozga, periferna nevrotoksičnost in mukozitis.

Pediatrična populacija

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 snov, ki spodbuja tvorbo mikrotubulov iz tubulinskih dimerov in jih stabilizira s preprečevanjem njihove depolimerizacije. Stabilizacija mikrotubulov zavira normalno dinamično reorganizacijo mikrotubulne mreže, ki je nujna za življenjsko pomembne celične funkcije v interfazi in mitozih. Poleg tega paklitaksel tudi inducira nastanek nenormalne razporeditve ali nenormalnih snopov mikrotubulov skozi ves celični ciklus ter oblikovanje več mikrotubulnih astralnih sistemov med mitozo.

Karcinom jajčnikov

Pri kemoterapiji prve izbire za zdravljenje karcinoma jajčnikov so varnost in učinkovitost paklitaksela ovrednotili v dveh večjih, randomiziranih in nadzorovanih kliničnih preskušanjih (v primerjavi s ciklofosfamidom v odmerku 750 mg/m² in cisplatinom v odmerku 75 mg/m²). V preskušanju Intergroup (BMS CA139-209) je več kot 650 bolnic s primarnim karcinomom jajčnikov v stadiju II_{b-c}, III ali IV prejelo največ 9 ciklov terapije s paklitakselom (v odmerku 175 mg/m² v 3-urni infuziji) in potem s cisplatinom (v odmerku 75 mg/m²), ali s primerjalnim zdravilom. V drugem večjem preskušanju (GOG-111/BMS CA139-022) so ovrednotili največ 6 ciklov terapije bodisi s paklitakselom (v odmerku 135 mg/m² v 24-urni infuziji) in potem s cisplatinom (v odmerku 75 mg/m²), ali s primerjalnim zdravilom, in sicer pri več kot 400 bolnicah s primarnim karcinomom jajčnikov v stadiju III/IV in s preostalim tumorjem > 1 cm po laparotomiji za določitev stadija bolezni ali z

oddaljenimi metastazami. Teh dveh različnih shem odmerjanja paklitaksela sicer niso neposredno primerjali med seboj, vendar so imele bolnice, zdravljene s paklitakselom v kombinaciji s cisplatinom, v obeh preskušanih bistveno večji delež odgovorov, daljši čas do napredovanja bolezni in daljše preživetje v primerjavi s standardno terapijo. Pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnikov, ki so prejele 3-urno infuzijo paklitaksela in potem cisplatin, so opažali večjo nevrotoksičnost in artralgijsko oz. mialgijsko, a manjšo mielosupresijo kot pri bolnicah, ki so prejele ciklofosfamid in potem cisplatin.

Karcinom dojk

Pri adjuvantni terapiji karcinoma dojk so 3121 bolnic s karcinomom dojk in pozitivnimi bezgavkami zdravili z adjuvantno terapijo s paklitakselom ali brez kemoterapije po štirih ciklikih doksorubicina in ciklofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Mediana dolžina spremljanja bolnic je bila 69 mesecev. Na splošno so pri bolnicah, ki so prejemale paklitaksel, opazili bistveno, 18 % zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale samo AC ($p = 0,0014$), in bistveno, 19 % zmanjšanje tveganja za smrt ($p = 0,0044$), v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale samo AC. Retrospektivne analize so pokazale koristnost te terapije pri vseh podskupinah bolnic. Pri bolnicah s tumorji, negativnimi na hormonske receptorje, ali z neznanimi tumorji je bilo zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni 28 % (95 % IZ: 0,59-0,86). V podskupini bolnic s tumorji, pozitivnimi na hormonske receptorje, pa je bilo zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni 9 % (95 % IZ: 0,78-1,07). V načrtu študije pa ni bila predvidena proučitev učinka podaljšane terapije z AC preko 4 ciklov. Samo na podlagi te študije torej ni mogoče izključiti možnosti, da so bili opaženi učinki deloma posledica razlike v trajanju kemoterapije med obema krakoma študije (AC 4 ciklusi; AC + paklitaksel 8 ciklov), zato je treba adjuvantno terapijo s paklitakselom šteti za alternativo podaljšani terapiji z AC.

V drugi veliki klinični študiji adjuvantne terapije raka dojk s pozitivnimi bezgavkami s podobnim načrtom so 3060 bolnic naključno razdelili v skupino, ki bo prejela štiri cikle paklitaksela v večjem odmerku 225 mg/m² po štirih ciklikih terapije z AC (NSABP B-28, BMS CA139-270) in v skupino, ki ga ne bo prejela. Po mediani dolžini 64-mesečnega spremljanja bolnic so pri tistih, ki so prejemale paklitaksel, opazili bistveno 17 % zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale samo AC ($p = 0,006$). Zdravljenje s paklitakselom je bilo povezano s 7 % zmanjšanjem tveganja za smrt (95 % IZ: 0,78-1,12). V vseh analizah podskupin je bil krak zdravljenja s paklitakselom boljši. V tej študiji so pri bolnicah s tumorji, pozitivnimi na hormonske receptorje, ugotovili 23 % zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni (95 % IZ: 0,6-0,92). V podskupini bolnic s tumorji, negativnimi na hormonske receptorje, pa je bilo zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni 10 % (95 % IZ: 0,7-1,11).

Pri terapiji prve izbire za zdravljenje metastatskega raka dojk so učinkovitost in varnost paklitaksela ovrednotili v dveh osrednjih, randomiziranih in nadzorovanih odprtih preskušanih tretje faze.

V prvi študiji (BMS CA139-278) so kombinacijo doksorubicina v bolusu (50 mg/m²), ki mu je po 24 urah sledilo dajanje paklitaksela (220 mg/m² v 3-urni infuziji) (AT), primerjali s standardno shemo terapije FAC (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosfamid 500 mg/m²) - oboje na vsake tri tedne v osmih ciklikih. V to randomizirano študijo so vključili 267 bolnic z metastatskim rakom dojk, ki bodisi niso prejele nikakršne kemoterapije ali pa so prejele samo adjuvantno zdravljenje z neantraciklinsko kemoterapijo. Izsledki so pokazali bistveno razliko v času do napredovanja bolezni pri bolnicah, ki so prejemale AT, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale FAC (8,2 v primerjavi s 6,2 mesecev; $p = 0,029$). Mediana vrednost preživetja je govorila v prid kombinaciji paklitaksela in doksorubicina glede na FAC (23,0 v primerjavi z 18,3 mesecev; $p = 0,004$). V kraku študije za zdravljenje s shemo AT oz. FAC je 44 % oz. 48 % bolnic prejelo nadaljnjo kemoterapijo s taksani v 7 % oz. 50 %. Tudi splošni delež odgovorov na zdravljenje je bil bistveno večji v kraku študije AT kot v kraku FAC (68 % v primerjavi z 55 %). Popoln odziv so opazili pri 19 % bolnic iz kraka študije za paklitaksel in doksorubicin, v primerjavi z 8 % pri bolnicah v kraku študije FAC. Vsi izsledki glede učinkovitosti so bili kasneje tudi potrjeni s slepo, neodvisno oceno.

V drugi osrednji študiji so učinkovitost in varnost kombinirane terapije s paklitakselom in zdravilom Herceptin[®] ovrednotili v načrtovani analizi podskupine bolnic (bolnice z metastatskim rakom dojk, ki so pred tem prejele adjuvantno terapijo z antraciklini) iz študije HO648g. Učinkovitost zdravila Herceptin[®] v kombinirani terapiji s paklitakselom pri bolnicah, ki niso prejele predhodne adjuvantne terapije z antraciklini, ni bila dokazana. Pri 188 bolnicah z metastatskim rakom dojk in prekomerno ekspresijo HER2 (2+ ali 3+, merjeno z imunohistokemičnimi

metodami), ki so bile predhodno zdravljene z antraciklini, so primerjali kombinirano terapijo s trastuzumabom (najprej udarni odmerek 4 mg/kg, potem pa 2 mg/kg na teden) in paklitakselom (v odmerku 175 mg/m²) v 3-urni infuziji na vsake tri tedne s paklitakselom v monoterapiji (v odmerku 175 mg/m²) v 3-urni infuziji na vsake tri tedne. Paklitaksel so dajali vsake tri tedne najmanj šest ciklov, trastuzumab pa vsak teden, do napredovanja bolezni. Ta študija je pokazala bistveno korist kombinirane terapije s paklitakselom in trastuzumabom kar zadeva čas do napredovanja bolezni (6,9 mesecev v primerjavi s 3,0 meseci), delež odgovorov (41 % v primerjavi s 17 %) in trajanje odziva (10,5 mesecev v primerjavi s 4,5 meseci) v primerjavi s paklitakselom v monoterapiji. Najpomembnejši toksični učinek, ki so ga opazili pri kombinirani terapiji s paklitakselom in trastuzumabom, so bile motnje delovanja srca (glejte poglavje 4.8).

Napredovali nedrobnocelični karcinom pljuč

Pri zdravljenju napredovalega NDCPK so v dveh preskušanih tretje faze (367 bolnikov, zdravljenih s shemami terapije s paklitakselom) ovrednotili paklitaksel v odmerku 175 mg/m², ki mu je sledil cisplatin v odmerku 80 mg/m². Obe preskušnji sta bili randomizirani in v enem so opravili primerjavo s terapijo s cisplatinom v odmerku 100 mg/m², v drugem pa so za kontrolo kot primerjalno zdravilo uporabili tenipozid v odmerku 100 mg/m², ki mu je sledil cisplatin v odmerku 80 mg/m² (primerjalno zdravilo je prejelo 367 bolnikov). Izsledki za obe preskušnji so bili podobni. Pri primarnem izidu glede umrljivosti ni bilo bistvenih razlik med shemami terapije s paklitakselom in primerjalnim zdravilom (mediani vrednosti preživetja sta bili 8,1 in 9,5 mesecev za sheme terapije s paklitakselom ter 8,6 in 9,9 mesecev za primerjalno zdravilo). Podobno tudi pri dolžini preživetja brez napredovanja bolezni ni bilo bistvenih razlik med terapijami, pri deležu kliničnih odgovorov pa so ugotavljali bistveno korist. Izsledki o kakovosti življenja kažejo na prednost shem terapije s paklitakselom kar zadeva izgubo teka, dali pa so tudi jasne dokaze o slabših učinkih shem terapije s paklitakselom kar zadeva periferno nevropatijo ($p < 0,008$).

Kaposijev sarkom pri AIDS-u

Pri zdravljenju KS pri AIDS-u so učinkovitost in varnost paklitaksela raziskovali v neprimerjalni študiji pri bolnikih z napredovalim KS, ki so bili predhodno zdravljeni s sistemsko kemoterapijo. Primarni končni rezultat je bil najboljši odziv tumorja. Od 107 bolnikov so jih 63 ocenili kot odporne na antracikline v liposomih. Ta podskupina je sestavljala osrednji del populacije za ugotavljanje učinkovitosti. Pri bolnikih, ki so bili odporni na antracikline v liposomih, je bila splošna stopnja uspešnosti (popoln odziv ali delni odziv) po 15 ciklih terapije 57 % (IZ od 44 do 70 %). V več kot 50 % je bil odziv očiten že po prvih treh ciklih. Pri bolnikih, ki so odporni na antracikline v liposomih, je bil delež odgovorov podoben kot pri bolnikih, ki niso nikoli prejeli zaviralcev proteaze (55,6 %) in pri bolnikih, ki so prejeli enega najmanj 2 meseca pred zdravljenjem s paklitakselom (60,9 %). Mediana vrednost časa do napredovanja bolezni pri osrednji populaciji je bila 468 dni (95 % IZ 257-NE). Mediane vrednosti preživetja sicer niso mogli izračunati, spodnja 95 % meja pri bolnikih iz osrednje populacije pa je bila 617 dni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski uporabi je opazno bifazno zmanjšanje koncentracije paklitaksela v plazmi.

Absorpcija

Farmakokinetiko paklitaksela so določili po 3-urni infuziji in po 24-urni infuziji v odmerkih 135 mg/m² in 175 mg/m². Ocenjeni povprečni terminalni razpolovni čas je bil od 3,0 in 52,7 ur, povprečne, nerazdelčno dobljene vrednosti za celotni telesni očistek so segale od 11,6 do 24,0 l/h/m²; kaže, da se celotni telesni očistek z večjo koncentracijo paklitaksela v plazmi zmanjšuje. Povprečni volumen distribucije v stanju dinamičnega ravnovesja je bil med 198 in 688 l/m², kar kaže na obsežno zunajžilno porazdelitev zdravila in/ali njegovo vezavo na tkiva. S 3-urnim infundiranjem so naraščajoči odmerki povzročili nelinearno farmakokinetiko. Pri 30 % povečanju odmerka s 135 mg/m² na 175 mg/m² se je C_{max} povečala za 75 %, vrednost $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ pa za 81 %.

Porazdelitev

Po intravenskem odmerku 100 mg/m² v 3-urni infuziji pri 19 bolnikih s KS je bila povprečna C_{max} 1530 ng/ml (razpon od 761 do 2860 ng/ml), povprečna AUC pa 5619 ng.h/ml (razpon od 2609 do 9428 ng.h/ml). Očistek

zdravila je bil 20,6 l/h/m² (razpon od 11 do 38 l/h/m²), volumen distribucije pa 291 l/m² (razpon od 121 do 638 l/m²). Treminalni razpolovni čas eliminacije je bil v povprečju 23,7 ur (razpon od 12 do 33 ur).

Variabilnost med bolniki glede sistemske izpostavljenosti paklitakselu je bila minimalna. Tudi po več ciklusih terapije ni bilo nobenih znakov kopičenja paklitaksela.

In vitro študije vezave paklitaksela na serumske beljakovine pri človeku kažejo, da je od 89 do 98 % zdravila vezanega. Prisotnost cimetidina, ranitidina, deksametazona ali difenhidramina ni vplivala na stopnjo vezave paklitaksela na serumske beljakovine.

Izločanje

Eliminacija paklitaksela pri človeku še ni popolnoma raziskana. Srednje vrednosti kumulativne količine nespremenjenega zdravila v seču so se gibale med 1,3 in 12,6 % prejetega odmerka, kar kaže na precejšen zunajledvični očistek. Presnova paklitaksela v jetrih in žolčni očistek bi lahko bila glavna mehanizma eliminacije paklitaksela. Kaže, da se paklitaksel presnavlja predvsem s pomočjo encimov citokroma P450. Po dajanju radioaktivno označenega paklitaksela se je povprečno 26 % radioaktivnosti izločilo v blatu kot 6 α -hidroksipaklitaksel, 2 % kot 3'-p-hidroksipaklitaksel in 6 % kot 6 α -3'-p-dihidroksipaklitaksel. Tvorbo teh hidroksiliranih presnovkov katalizirajo CYP2C8, CYP3A4 in oba encima skupaj. Učinka motenj delovanja ledvic ali jeter na eliminacijo paklitaksela po 3-urni infuziji še niso formalno raziskali. Farmakokinetični parametri, dobljeni pri nekem bolniku na hemodializi, ki je prejel 3-urno infuzijo paklitaksela v odmerku 135 mg/m², so se gibali v enakem razponu kot pri bolnikih, ki niso bili na dializi.

V kliničnih preskušanjih, v katerih so sočasno uporabljali paklitaksel in doksorubicin, sta bila porazdelitev in izločanje doksorubicina in njegovih presnovkov podaljšana. Celotna izpostavljenost doksorubicinu v plazmi je bila za 30 % večja, če mu je takoj zatem sledil paklitaksel kot v primeru, da je bil med obema zdraviloma 24-urni presledek.

Za uporabo paklitaksela v kombinaciji z drugimi terapijami glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za cisplatin, doksorubicin ali trastuzumab, kjer so podane informacije o uporabi teh zdravil.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenega potenciala paklitaksela niso proučevali, vendar je glede na farmakodinamični mehanizem delovanja paklitaksela potencialno kancerogen in genotoksičen. Za paklitaksel so pokazali, da je mutagen v sesalskih testnih sistemih tako *in vitro* kot *in vivo*.

Dokazano je bilo tudi, da je paklitaksel embriotoksičen in fetotoksičen pri kuncih ter da zmanjšuje plodnost pri podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Makrogolglicerol ricinolat
(polioksietilirano ricinusovo olje),
citronska kislina, brezvodna,
etanol, brezvodni (395 mg/ml).

6.2 Inkompatibilnosti

Polioksietilirano ricinusovo olje lahko povzroči izplavljanje DEHP-ja (di-(2-etilheksil)ftalata) iz plastificiranih polivinilkloridnih (PVC) vsebnikov, obseg tega izplavljanja pa narašča s časom in koncentracijo. Priprava, shranjevanje in dajanje razredčenega paklitaksela moramo torej izvajati z uporabo opreme, ki ne vsebuje PVC.

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Viale pred odprtjem:
3 leta

Po odprtju:

Z mikrobiološkega stališča lahko zdravilo po odprtju shranjujete največ 28 dni pri temperaturi 25 °C. Za čas shranjevanja zdravila med uporabo in druge pogoje shranjevanja je odgovoren uporabnik.

Po redčenju:

Razredčene raztopine za infundiranje so kemično in fizikalno stabilne 72 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno raztopino uporabiti takoj.

Razredčene raztopine ne shranjujte v hladilniku.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, so čas shranjevanja in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika. Čas običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri 2 - 8 °C, razen če je bilo redčenje izvedeno v nadziranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

8 ml, 20 ml ali 50 ml steklene vialne tipa I (zaprte z zamaškom iz bromobutilne gume), ki vsebujejo 30 mg paklitaksela v 5 ml raztopine, 100 mg paklitaksela v 16,7 ml raztopine ali 300 mg paklitaksela v 50 ml raztopine.

Viale so pakirane individualno v škatle.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje:

Kot pri vseh citostatikih je tudi pri ravnanju s paklitakselom potrebna previdnost. Redčenje mora opraviti ustrezno usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih, na posebej za to določenem mestu. Pri tem mora nositi ustrezne zaščitne rokavice in upoštevati druge previdnostne ukrepe za preprečevanje stika zdravila s kožo ali sluznicami. V primeru stika zdravila s kožo prizadeti predel umijte z milom in vodo. Po topikalni izpostavljenosti zdravilu so opažali mravljinice, pekoč občutek in pordelost. V primeru stika zdravila s sluznicami le-te temeljito sperite z vodo. Po inhalaciji zdravila so poročali o dispneji, bolečinah v prsih, pekočem občutku v žrelu in navzeji.

Če neodprte vialne shranjujete v hladilniku, lahko nastane oborina, ki pa se ponovno raztopi že ob majhnem mešanju ali brez mešanja, ko zdravilo doseže sobno temperaturo. Ta pojav ne vpliva na kakovost zdravila. Če raztopina ostane motna ali če opazite netopno oborino, vialo zavržite.

Po večkratnih vbodih igle in odvzemu iz vialne ostanejo vialne mikrobiološko, kemično in fizikalno stabilne do 28 dni pri temperaturi 25 °C. Za čas shranjevanja zdravila med uporabo in druge pogoje shranjevanja je odgovoren uporabnik.

Pripomočka 'Chemo-Dispensing Pin' ali podobnih pripomočkov s konico ne smete uporabljati, ker lahko povzročijo sesedanje zamaška na viali in izgubo sterilnosti.

Priprava za i.v. dajanje:

Pred infundiranjem je treba paklitaksel razredčiti z uporabo aseptične tehnike v 0,9 % raztopini natrijevega klorida za injiciranje ali v 5 % raztopini dekstroze za injiciranje ali v 5 % raztopini dekstroze in 0,9 % raztopini natrijevega klorida za injiciranje ali v 5 % raztopini dekstroze v Ringerjevi raztopini za injiciranje, do končne koncentracije od 0,3 do 1,2 mg/ml.

Dokazali so, da je pripravljena infuzijska raztopina kemično in fizikalno stabilna med uporabo 72 ur pri temperaturi 5 °C in pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja zdravila med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

Ob pripravi so raztopine lahko motne, kar pripisujemo vehiklu te formulacije. Motnosti ni mogoče odstraniti s filtracijo. Paklitaksel dajte bolniku skozi linijski filter z mikroporozno membrano $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Pri simulirani infuziji raztopine skozi intravenske cevke z linijskim filtrom niso opazili bistvenega zmanjšanja jakosti zdravila.

Redko so poročali o nastanku oborine med infundiranjem paklitaksela, običajno proti koncu 24-urne infuzije. Četudi vzrok za nastanek oborine ni bil ugotovljen, je verjetno povezan s prenasitčenjem razredčene raztopine. Da zmanjšate tveganje za nastanek oborine, morate paklitaksel uporabiti čimprej po redčenju in se pri tem izogibati prekomernemu mešanju, tresenju ali stresanju raztopine. Infuzijski sistem pred uporabo temeljito sperite. Med infundiranjem pogosto opazujte videz raztopine in infuzijo ustavite, če se pojavi oborina.

Da bi čimbolj zmanjšali izpostavljenost bolnika DEHP-ju, ki se lahko izplavlja iz plastificiranih PVC infuzijskih vrečk, sistemov in drugih medicinskih instrumentov, morate razredčene raztopine paklitaksela hraniti v plastenkah ali steklenicah, ki niso izdelane iz PVC (steklo, polipropilen) ali v plastičnih vrečkah (polipropilen, poliolefin) in jih dajati z uporabo infuzijskih sistemov s prevleko iz polietilena. Uporaba filtrskih pripomočkov (npr. IVEX-2[®]) s kratkimi dovodnimi in/ali odvodnimi plastificiranimi PVC cevkami pa ni povzročila večjega izplavljanja DEHP.

Odlaganje:

Vse predmete, ki ste jih uporabili pri pripravi ali dajanju zdravila oz. so kako drugače prišli v stik s paklitakselom, morate odlagati v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje s citotoksičnimi spojinami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15, DUBLIN,
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/07/01206/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 9. 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 2. 11. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 11. 2021