

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Paklitaxel Lek 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.

Ena 100 ml viala vsebuje 600 mg paklitaksela

Pomožne snovi:

Brezvodni etanol (401,7 mg/ml), polioksil ricinusovo olje (makrogolglicerol ricinoleat) (522,4 mg/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Zdravilo Paklitaxel Lek 6 mg/ml je bistra, brezbarvna do blede rumena viskozna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Karcinom jajčnikov: Pri kemoterapiji prve izbire za zdravljenje raka jajčnikov je zdravilo Paklitaxel Lek 6 mg/ml indicirano za zdravljenje bolnic z napredovalim karcinomom jajčnikov ali s preostankom tumorja (>1 cm) po začetni laparotomiji, v kombinaciji s cisplatinom.

Pri kemoterapiji druge izbire za zdravljenje raka jajčnikov je zdravilo Paklitaxel Lek 6 mg/ml indicirano za zdravljenje metastatskega karcinoma jajčnikov po neuspešnem standardnem zdravljenju s platino.

Karcinom dojke: Pri dopolnilnem (adjuvantnem) zdravljenju je zdravilo Paklitaxel Lek 6 mg/ml indicirano za zdravljenje bolnic s karcinomom dojke in pozitivnimi bezgavkami po zdravljenju z antraciklini in ciklofosamidom (AC). Dopolnilno zdravljenje z zdravilom Paklitaxel Lek 6 mg/ml je treba obravnavati kot alternativo podaljšanemu zdravljenju z AC.

Zdravilo Paklitaxel Lek 6 mg/ml je indicirano za začetno zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega raka dojke bodisi v kombinaciji z antraciklinom pri bolnicah, za katere je primerno zdravljenje z antraciklini bodisi v kombinaciji s trastuzumabom pri bolnicah, ki imajo pretirano

ekspresijo HER-2 stopnje 3+, kot je bilo ugotovljeno z imunohistokemičnimi metodami, in za katere zdravljenje z antraciklinom ni primerno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Kot samostojno zdravilo je Paklitaksel Lek 6 mg/ml indiciran za zdravljenje metastatskega karcinoma dojke pri bolnicah, pri katerih je bilo standardno zdravljenje z antraciklini neuspešno, ali pri katerih tako zdravljenje ni primerno.

Napreovali nedrobnocelični pljučni karcinom: Zdravilo Paklitaksel Lek 6 mg/ml v kombinaciji s cisplatinom je indicirano za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma (NSCLC) pri bolnikih, ki niso primerni za potencialno kurativen kirurški poseg in/ali zdravljenje z obsevanjem.

Z AIDS-om povezani Kaposijev sarkom: Zdravilo Paklitaksel Lek 6 mg/ml je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredovalim, z AIDS-om povezanim Kaposijevim sarkomom (KS), pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z liposomalnimi antraciklini neuspešno.

Omejeni podatki o učinkovitosti zdravila podpirajo to indikacijo; povzetek ustreznih raziskav je naveden v poglavju 5.1.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Paklitaksel Lek 6 mg/ml se lahko uporablja samo pod nadzorom usposobljenega onkologa na oddelkih, ki so specializirani za dajanje citotoksičnih zdravil (glejte poglavje 6.6).

Pri vseh bolnikih je pred dajanjem zdravila Paklitaksel Lek 6 mg/ml potrebno predhodno zdravljenje (premedikacija) s kortikosteroidi, antihistaminiki in antagonisti receptorjev H<sub>2</sub>, npr.

Zdravilo	Odmerek	Aplikacija pred zdravilom Paklitaksel Lek 6 mg/ml
deksametazon	20 mg peroralno* ali i.v.	Pri peroralni uporabi: približno 12 in 6 ur, ali 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

\* 8 do 20 mg za bolnike s KS

\*\* ali enakovreden antihistaminik, npr. klorfeniramin

Za navodila glede razredčevanja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Zdravilo Paklitaksel Lek 6 mg/ml je treba dajati intravensko preko filtra z mikroporozno membrano  $\leq 0,22 \mu\text{m}$  na infuzijski liniji (glejte poglavje 6.6).

Kemoterapija prve izbire za zdravljenje karcinoma jajčnikov: Čeprav raziskujejo še druge sheme odmerjanja, je priporočljiva uporaba kombiniranega zdravljenja z zdravilom Paklitaksel Lek 6 mg/mg in cisplatinom. Glede na trajanje infuzije je priporočljiva uporaba dveh odmerkov zdravila Paklitaksel Lek 6 mg/ml: paklitaksel v odmerku  $175 \text{ mg/m}^2$  v 3 ure trajajoči intravenski infuziji, ki mu sledi cisplatin v odmerku  $75 \text{ mg/m}^2$  vsake tri tedne, ali paklitaksel v odmerku  $135 \text{ mg/m}^2$  v 24 ur trajajoči infuziji, ki mu sledi cisplatin v odmerku  $75 \text{ mg/m}^2$ , s 3-tedenskim časovnim presledkom med cikli (glejte poglavje 5.1).

Kemoterapija druge izbire za zdravljenje karcinoma jajčnikov: Priporočeni odmerek paklitaksela je  $175 \text{ mg/m}^2$ , ki se ga aplicira v časovnem obdobju 3 ur, s 3-tedenskim presledkom med cikli.

Dopolnilna kemoterapija pri karcinomu dojke: Priporočeni odmerek paklitaksela je  $175 \text{ mg/m}^2$ , ki se ga aplicira v časovnem obdobju 3 ur vsake 3 tedne, in sicer štiri cikle, po zdravljenju z AC.

Kemoterapija prve izbire pri zdravljenju karcinoma dojke: Če se ga uporablja v kombinaciji z doksorubicinom ( $50 \text{ mg/m}^2$ ), je zdravilo Paklitaxel Lek 6 mg/ml treba dati 24 ur po doksorubicinu. Priporočeni odmerek paklitaksela je  $220 \text{ mg/m}^2$  v 3 ure trajajoči intravenski infuziji, s 3-tedenskim časovnim presledkom med cikli (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Kadar se ga uporablja v kombinaciji s trastuzumabom, je priporočeni odmerek paklitaksela  $175 \text{ mg/m}^2$  v 3-urni intravenski infuziji, s 3-tedenskim časovnim presledkom med cikli (glejte poglavje 5.1). Z infundiranjem zdravila Paklitaxel Lek 6 mg/ml se lahko začne dan po prvem odmerku trastuzumaba ali takoj po naslednjih odmerkih trastuzumaba, če je bolnica predhodni odmerek trastuzumaba dobro prenašala (za natančno odmerjanje trastuzumaba glejte Povzetek glavnih značilnosti trastuzumab).

Kemoterapija druge izbire pri zdravljenju karcinoma dojke: Priporočeni odmerek paklitaksela je  $175 \text{ mg/m}^2$ , ki se ga aplicira v časovnem obdobju 3 ur, s 3-tedenskim časovnim presledkom med cikli.

Zdravljenje napredovalega NDCPK: Priporočeni odmerek paklitaksela je  $175 \text{ mg/m}^2$ , ki se ga aplicira v časovnem obdobju treh ur, čemur sledi cisplatin v odmerku  $80 \text{ mg/m}^2$ , s 3-tedenskim časovnim presledkom med cikli.

Zdravljenje z AIDS-om povezanega Kaposijevega sarkoma: Priporočeni odmerek paklitaksela je  $100 \text{ mg/m}^2$  v 3 ure trajajoči intravenski infuziji, vsaka dva tedna.

Naslednje odmerke zdravila Paklitaxel Lek 6 mg/ml je treba dati glede na to, kako posamezen bolnik zdravilo prenaša.

Zdravila Paklitaxel Lek 6 mg/ml se bolniku ne sme ponovno dati, dokler število nevtrofilcev ni  $\geq 1500/\text{mm}^3$  (oz.  $\geq 1000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS), število trombocitov pa  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS). Pri bolnikih, ki imajo hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev  $< 500/\text{mm}^3$  en teden ali dlje) ali hudo periferno nevropatijo, je treba odmerek pri naslednjih cikli zmanjšati za 20 % (za 25 % pri bolnikih s KS) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter: Ni dovolj podatkov, da bi lahko priporočili spremembo odmerka pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Bolnikov z zelo izrazito okvaro jeter se s paklitaxelom ne sme zdraviti.

Uporaba zdravila v pediatriji: Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba paklitaksela pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za paklitaxel ali katerokoli pomožno snov, še posebno makrogolglicerol ricinolat (glejte poglavje 4.4).

Paklitaxela se ne sme uporabljati pri bolnikih z začetnim številom nevtrofilcev  $< 1.500/\text{mm}^3$  ( $< 1000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS).

Bolnikov s hudo okvaro jeter ne smemo zdraviti s paklitakselom (glejte poglavje 4.4).

Paklitaksel je kontraindiciran med obdobjem dojenja (glejte poglavje 4.6).

Pri KS je paklitaksel kontraindiciran tudi pri bolnikih s sočasnimi, resnimi, nenadzorovanimi okužbami.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Paklitaksel Lek 6 mg/ml je treba dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtikov za zdravljenje rakavih obolenj. Pojavijo se lahko znatne preobčutljivostne reakcije, zato mora biti na razpolago ustrezna podporna oprema.

Ker obstaja možnost pojava ekstravazacije, je priporočljivo nadzorovanje mesta infundiranja zaradi možnosti infiltracije med dajanjem zdravila.

Bolniki morajo predhodno dobiti naslednja zdravila: kortikosteroide, antihistaminike in antagoniste receptorjev H<sub>2</sub> (glejte poglavje 4.2).

Kadar se uporablja skupaj s cisplatinom, je treba zdravilo Paklitaksel Lek 6 mg/ml dati pred cisplatinom (glejte poglavje 4.5).

*Znatnejše preobčutljivostne reakcije*, za katere so značilni dispneja in hipotenzija, ki zahtevata zdravljenje, angioedem in generalizirana koprivnica, so se pojavile pri <1 % bolnikov, ki so paklitaksel prejeli po ustrezni premedikaciji. Mediator pri teh reakcijah je verjetno histamin. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba z infundiranjem zdravila Paklitaksel Lek 6 mg/ml takoj prenehati in začeti s simptomatskim zdravljenjem, bolniku pa tega zdravila ne sme ponovno dobiti.

*Supresija kostnega mozga* (predvsem nevtropenija) je škodljiv učinek, ki omejuje odmerek zdravila. Vpeljati je treba pogosto spremljanje krvne slike. Bolnikov ne smete ponovno zdraviti s tem zdravilom, dokler se število nevtrofilcev ne povrne na  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS) in število trombocitov pa na  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS). V klinični raziskavi pri bolnikih s KS je večina bolnikov prejela granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF).

*Pri bolnikih z okvaro jeter* je tveganje za pojav škodljivih učinkov večje, zlasti mielosupresija 3. do 4. stopnje. Ni dokazov, da bi se pri bolnikih z blagimi motnjami v delovanju jeter toksičnost paklitaksela pri njegovem dajanju v 3 ure trajajoči infuziji povečala. Kadar pa se paklitaksel daje v dalj časa trajajoči infuziji, lahko pride do izrazitejše mielosupresije pri bolnikih z zmerno do hudo jeter. Bolnike je treba skrbno spremljati za pojav hude mielosupresije (glejte poglavje 4.2). Za priporočila o spreminjanju odmerkov pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni na razpolago dovolj podatkov (glejte poglavje 5.2)

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

*O hudih motnjah pri srčnem prevajanju* so pri zdravljenju s paklitakselom kot samostojnim zdravilom poročali redko. Če se med dajanjem paklitaksela pri bolnikih pojavijo izrazitejše motnje pri prevajanju dražljajev v srcu, je treba začeti z ustreznim zdravljenjem, med poznejšim zdravljenjem s paklitakselom pa je ves čas treba spremljati delovanje srca. Med dajanjem

paklitaksela so opazili hipotenzijo, hipertenzijo in bradikardijo, vendar bolniki običajno nimajo nobenih simptomov ter običajno ne potrebujejo zdravljenja. Priporočljivo je pogosto spremljanje življenjskih znakov, še zlasti v prvi uri infundiranja paklitaksela.

Hude neželene učinke na srcu in ožilju so opazili pogosteje pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom kot pri bolnicah s karcinomom dojke ali jajčnikov. V klinični raziskavi pri bolnikih z AIDS-om in KS so opazili en sam primer srčnega popuščanja v povezavi s paklitakselom.

Kadar se zdravilo Paklitaxsel Lek 6 mg/ml uporablja v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom za začetno zdravljenje metastatskega raka dojke, je treba pozorno spremljati delovanje srca. Če so bolniki primerni za zdravljenje z zdravilom Paklitaxsel Lek 6 mg/ml v teh kombinacijah, je treba pri njih opraviti začetno oceno delovanja srca, vključno z anamnezo, fizičnim pregledom, EKG-jem, ehokardiogramom in/ali slikanjem MUGA (Multiple Gated Acquisition Scan). Delovanje srca je potrebno med zdravljenjem še naprej spremljati (npr. na vsake tri mesece). Spremljanje lahko pomaga pri razpoznavanju bolnikov, pri katerih se pojavijo motnje v delovanju srca, zdravniki, ki bolnika zdravijo, pa morajo skrbno oceniti dani kumulativni odmerki (v  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) antraciklina, ko se odločajo o pogostnosti preverjanja delovanja srčnih prekatov. Če preiskave pokažejo poslabševanje delovanja srca, tudi če je tako poslabšanje brez simptomov, morajo zdravniki, ki bolnika zdravijo, skrbno pretehtati razmerje med kliničnimi koristmi nadaljnjega zdravljenja in morebitno nevarnostjo za nastanek okvar na srcu, vključno s potencialno ireverzibilnimi okvarami. Če se zdravljenje nadaljuje, je treba spremljanje delovanja srca izvajati pogosteje (npr. na vsak(a) 1 do 2 ciklusa). Za več podrobnosti glejte Povzetek glavnih značilnosti za trastuzumab ali za doksorubicin.

Čeprav se *periferna nevropatija* pogosto, se hudi simptomi razvijejo redko. V hudih primerih je priporočljivo zmanjšanje odmerka zdravila za 20 % (25 % pri bolnikih s KS) v vseh naslednjih ciklikih zdravljenja s paklitakselom. Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom in pri bolnicah z rakom jajčnikov pri zdravljenju prve izbire je kombinacija paklitaksela, v tri ure trajajoči infuziji, s cisplatinom povzročila večjo pogostnost pojavljanja hudih nevrotoksičnih učinkov kot pri uporabi samega paklitaksela ali ciklofosfamida, ki mu sledi cisplatin.

Posebej je treba paziti, da ne pride do *intraarterijske* aplikacije paklitaksela, ker so po intraarterijski aplikaciji v študijah lokalnega prenašanja zdravila na živalih opazili hude tkivne reakcije.

Paklitaxsel v kombinaciji z obsevanjem pljuč, ne glede na njun vrstni red, pripomore k razvoju *intersticijskega pnevmonitisa*.

O *pseudomembranskem kolitisu* so poročali redko, vključno s primeri pri bolnikih, ki niso bili sočasno zdravljeni z antibiotiki. To reakcijo je treba upoštevati pri diferencialni diagnozi primerov s pojavom hude ali trdovratne driske med zdravljenjem s paklitakselom ali kmalu po njem.

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

Zdravilo vsebuje makrogolglicerol ricinoleat, ki lahko povzroči hude alergijske reakcije.

Ker zdravilo Paklitaxsel Lek 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje etanol (401,7 mg/ml), je potrebno biti pozoren na možne učinke na centralno živčni sistem in druge učinke.

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

V priporočeni shemi dajanja paklitaksela pri kemoterapiji prve izbire pri zdravljenju karcinoma jajčnikov je predvideno, da se paklitaksel daje pred cisplatinom. Kadar se paklitaksel daje pred cisplatinom, je namreč varnostni profil paklitaksela enak, kot kadar se uporablja kot samostojno zdravilo. Ko pa so paklitaksel dajali po cisplatinu, je pri bolnikih prišlo do izrazitejšega zavrtja kostnega mozga, očistek paklitaksela pa se je zmanjšal za približno 20 %. Pri bolnikih, zdravljenih s paklitakselom in cisplatinom, je lahko tveganje za odpoved delovanja ledvic povečano v primerjavi z zdravljenjem s cisplatinom samim pri ginekoloških vrstah raka.

Če je časovni presledek med dajanjem paklitaksela in doksorubicina manjši, je lahko izločanje doksorubicina in njegovih aktivnih presnovkov zmanjšano. Zato je treba pri začetnem zdravljenju metastatskega raka dojke paklitaksel dajati 24 ur po doksorubicinu (glejte poglavje 5.2).

Presnavljanje paklitaksela deloma katalizirata izoencima citokroma P450, CYP2C8 in CYP3A4 (glejte poglavje 5.2). Klinične študije so pokazale, da je presnavljanje paklitaksela do 6 $\alpha$ -hidroksipaklitaksela s pomočjo izoencima CYP2C8 najpomembnejša pot presnavljanja pri človeku. Sočasna uporaba ketokonazola, znanega močnega zaviralca izoencima CYP3A4, ne zavira izločanja paklitaksela pri bolnikih; zato je ti dve zdravili mogoče dajati skupaj brez prilagajanja odmerka. Nadaljnji podatki o nevarnosti medsebojnih delovanj med paklitakselom in drugimi substrati ali zaviralci izoencima CYP3A4 so omejeni. Zato je potrebna previdnost pri sočasnem dajanju paklitaksela skupaj z zdravili, za katera je znano, da zavirajo (npr. eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil) ali pa inducirajo (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, efavirenz, nevirapin) bodisi izoencim CYP2C8 bodisi CYP3A4.

Premedikacija s cimetidinom ne vpliva na očistek paklitaksela.

Raziskave pri bolnikih s KS, ki so sočasno jemali več zdravil, nakazujejo, da je bil sistemski očistek paklitaksela pomembno manjši v prisotnosti nelfinavira in ritonavira, ne pa pri indinaviru. O medsebojnih delovanjih z drugimi zaviralci proteaze ni na razpolago dovolj podatkov. Zato je treba bolnikom, ki sočasno prejemajo zaviralce proteaze, paklitaksel dajati previdno.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### *Nosečnost*

Podatkov o uporabi paklitaksela pri nosečnicah ni dovolj. Za paklitaksel so ugotovili, da deluje tako embriotoksično kot fetotoksično pri kuncih, in da zmanjšuje plodnost pri podganah. Tako kot velja za druga citotoksična zdravila lahko tudi paklitaksel povzroči škodljive učinke pri plodu, če se ga daje nosečnicam. Zato se paklitaksela med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če ni to nujno potrebno. Ženskam v rodni dobi, ki prejemajo paklitaksel, je treba svetovati, da naj se izogibajo nosečnosti in da naj nemudoma obvestijo zdravnika, ki jih zdravi, če zanosijo.

### *Plodnost*

Bolniki ženskega in moškega spola v plodni dobi in/ali njihovi partnerji morajo uporabljati metode za preprečevanje nosečnosti še najmanj 6 mesecev po zdravljenju s paklitakselom. Bolniki moškega spola naj bi pridobili nasvet glede kriokonzerviranja semena pred zdravljenjem s paklitakselom zaradi možnosti, da pride do neplodnosti.

### *Dojenje*

Paklitaksel je kontraindiciran v času dojenja (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se paklitaksel izloča v materino mleko pri ljudeh. Z dojenjem je treba prenehati dokler traja zdravljenje.

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

Ni znano, da bi zdravilo Paklitaksel Lek 6 mg/ml vplivalo na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji. Vendar pa je treba opozoriti na to, da zdravilo Paklitaksel Lek 6 mg/ml vsebuje alkohol (glejte poglavji 4.4 in 6.1).

#### 4.8 Neželeni učinki

Če ni navedeno drugače, se spodnje besedilo nanaša na skupno zbirko podatkov varnosti, dobljenih pri 812 bolnikih s čvrstimi tumorji, ki so jih v kliničnih študijah zdravili s paklitakselom kot samostojnim zdravilom. Ker je skupina bolnikov s KS je zelo specifična, je na koncu tega poglavja dodan poseben del, ki se nanaša na klinično raziskavo pri 107 bolnikih s KS.

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

*Pomembna preobčutljivostna reakcija* z mogočim smrtnim izidom (opredeljena kot hipotenzija, ki zahteva zdravljenje, angioedem, dihalna stiska, ki zahteva zdravljenje z bronhodilatatorjem, ali generalizirana koprivnica) se je pojavila pri dveh bolnikih (< 1 %). Pri štiriintridesetih odstotkih bolnikov (17 % vseh ciklusov) so opazili manjše preobčutljivostne reakcije. Te blažje reakcije, ki so zajemale predvsem pordelost in izpuščaj, niso zahtevale zdravljenja niti niso preprečile nadaljevanja zdravljenja s paklitakselom.

Najpogostejši pomemben neželeni učinek je bila *supresija kostnega mozga*. Huda nevtropenija (< 500 celic/mm<sup>3</sup>) se je pojavila pri 28 % bolnikov, vendar ni bila povezana s febrilnimi epizodami. Le pri 1 % bolnikov se je pojavila huda nevtropenija, ki je bila prisotna sedem dni ali dlje. O trombocitopeniji so poročali pri 11 % bolnikov. Pri 3 % bolnikov je do pojava najmanjšega števila trombocitov < 50.000/mm<sup>3</sup> prišlo najmanj enkrat v času študije. Anemijo so opažali pri 64 % bolnikov, hudo (Hb < 5 mmol/l) le pri 6 % bolnikov. Pogostnost pojavljanja in stopnja izraženosti anemije sta povezani z začetno vrednostjo hemoglobina.

*Nevrotoksičnost*, predvsem *periferna nevropatija*, se je izkazala kot pogostejša in hujša pri 3 ure trajajoči infuziji v odmerku 175 mg/m<sup>2</sup> (85 % nevrotoksičnih pojavov, 15 % hudih) kot ob 24 urni infuziji v odmerku 135 mg/m<sup>2</sup> (25 % periferne nevropatije, 3 % hude), kadar so paklitaksel dajali v kombinaciji s cisplatinom. Pri bolnikih z NDCPK in pri bolnicah s karcinomom jajčnikov, ki so paklitaksel prejemale 3 ure, zatem pa še cisplatin, je bilo opaziti očitno povečanje pogostnosti pojavljanja hude nevrotoksičnosti. Periferna nevropatija se lahko pojavi po prvem ciklusu in se lahko poslabša z naraščajočim izpostavljanjem paklitakselu. V nekaj primerih je bila periferna nevropatija tudi vzrok za prenehanje zdravljenja s paklitakselom. Senzorični simptomi so se običajno izboljšali ali minili v nekaj mesecih po prenehanju zdravljenja s paklitakselom. Predhodne nevropatije, do katerih je prišlo kot posledica prejšnjih zdravljenj, niso kontraindikacija za zdravljenje s paklitakselom.

*Artralgijo* ali *mialgijo* je imelo 60 % bolnikov, huda pa je bila pri 13 % bolnikov.

*Reakcije na mestu injiciranja* med intravenskim dajanjem zdravila lahko vodijo do lokaliziranega edema, bolečine, eritema in induracije, ekstravazacija pa lahko včasih povzroči celulitis. Poročali so o odpadanju in/ali luščenju kože, včasih v povezavi z ekstravazacijo. Lahko pride tudi do obarvanja kože. Redko so poročali o ponovnem pojavu kožne reakcije na mestu predhodne ekstravazacije po dajanju paklitaksela na drugem mestu, t.i. "spominska reakcija". Specifično zdravljenje pri reakcijah po ekstravazaciji zaenkrat še ni znano.

V nekaterih primerih se je pojavila reakcija na mestu injiciranja že med podaljšano infuzijo, ali pa je bil pojav zakasnen od enega tedna do deset dni.

V razpredelnici spodaj so navedene neželene reakcije, ki so bile povezane z dajanjem paklitaksela kot samostojnega zdravila v obliki tri ure trajajoče infuzije pri bolnikih z metastazami (812 bolnikov, zdravljenih v kliničnih študijah) in neželene reakcije, o katerih so poročali v okviru spremljanja uporabe paklitaksela po njegovem prihodu na tržišče\*.

Pogostnost pojavljanja spodaj navedenih neželenih reakcij je opredeljena na podlagi naslednjega dogovora: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $<1/100$ ), redko ( $\geq 1/10.000$  do  $<1/1.000$ ), zelo redko ( $<1/10.000$ ); ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V okviru vsake skupine z določeno pogostnostjo pojavljanja so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni:	<i>Zelo pogosto:</i> okužba (predvsem okužbe sečil in zgornjih dihalnih poti), s prijavljenimi smrtnimi primeri <i>Občasno:</i> septični šok <i>Redko*:</i> sepsa, peritonitis, pljučnica
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:	<i>Zelo pogosto:</i> mielosupresija, nevtropenija, anemija, trombocitopenija, levkopenija, krvavitve <i>Redko*:</i> febrilna nevtropenija <i>Zelo redko*:</i> akutna mieloična levkemija, mielodisplastični sindrom
Bolezni imunskega sistema:	<i>Zelo pogosto:</i> manjše preobčutljivostne reakcije (predvsem pordelost in izpuščaji) <i>Občasno:</i> večje preobčutljivostne reakcije, ki zahtevajo zdravljenje (npr. hipotenzija, angionevrotični edem, dihalna stiska, generalizirana koprivnica, mrzlica, bolečine v hrbtu, bolečine v prsih, tahikardija, bolečine v trebuhu, bolečine v udih, diaforeza in hipertenzija) <i>Redko*:</i> anafilaktične reakcije <i>Zelo redko*:</i> anafilaktični šok
Presnovne in prehranske motnje:	<i>Zelo redko*:</i> anoreksija <i>Neznana:</i> sindrom lize tumorjev
Psihiatrične motnje:	<i>Zelo redko*:</i> stanje zmedenosti



Bolezni živčevja:	<p><i>Zelo pogosto:</i> nevrotoksičnost (predvsem periferna nevropatija)</p> <p><i>Redko*:</i> motorična nevropatija (s posledično blago distalno šibkostjo)</p> <p><i>Zelo redko*:</i> epileptični napadi grand mal, avtonomna nevropatija (s posledičnim paralitičnim ileusom in ortostatsko hipotenzijo), encefalopatija, konvulzije, omotica, ataksija, glavobol</p>
Očesne bolezni:	<p><i>Zelo redko*:</i> motnje vidnega živca in/ali vida (scotoma scintilas), še posebno pri bolnikih, ki so prejeli večje odmerke od priporočenih</p> <p><i>Neznana:</i> makularni edem*, fotopsija*, delci v steklovini*</p>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:	<p><i>Zelo redko*:</i> izguba sluha, ototoksičnost, tinitus, vertigo</p>
Srčne bolezni:	<p><i>Pogosto:</i> bradikardija</p> <p><i>Občasno:</i> miokardni infarkt, AV blok in sinkopa, kardiomiopatija, asimptomatska prekatna tahikardija, tahikardija z bigeminijo,</p> <p><i>Redko:</i> odpoved srca</p> <p><i>Zelo redko*:</i> atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija</p>
Žilne bolezni:	<p><i>Zelo pogosto:</i> hipotenzija</p> <p><i>Občasno:</i> tromboza, hipertenzija, tromboflebitis</p> <p><i>Zelo redko*:</i> šok</p> <p><i>Neznana:</i> flebitis*</p>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:	<p><i>Redko*:</i> odpoved dihal, pljučna embolija, pljučna fibroza, intersticijska pljučnica, dispneja, plevralni izliv</p> <p><i>Zelo redko*:</i> kašelj</p>
Bolezni prebavil:	<p><i>Zelo pogosto:</i> driska, bruhanje, navzea, vnetje sluznic</p> <p><i>Redko*:</i> obstrukcija črevesja, perforacija črevesja, ishemični kolitis, pankreatitis</p> <p><i>Zelo redko*:</i> mezenterična tromboza, psevdomembranski kolitis, nevtropenični kolitis, ascites, ezofagitis, zaprtje</p>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:	<p><i>Zelo redko*:</i> jetrna nekroza, jetrna encefalopatija (oboje s prijavljenimi smrtnimi primeri)</p>

Bolezni kože in podkožja:	<p><i>Zelo pogosto:</i> alopecija</p> <p><i>Pogosto:</i> prehodne in blage spremembe nohtov in kože</p> <p><i>Redko*:</i> pruritus, izpuščaj, eritem</p> <p><i>Zelo redko*:</i> Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroliza, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, koprivnica, oniholiza (bolniki na terapiji morajo nositi zaščito pred sončno svetlobo na dlaneh in stopalih)</p> <p><i>Neznana:</i> skleroderma*</p>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:	<p><i>Zelo pogosto:</i> artralgiya, mialgiya</p> <p><i>Neznana:</i> sistemski eritematozni lupus*</p>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	<p><i>Pogosto:</i> reakcije na mestu injiciranja (vključno z lokaliziranim edemom, bolečino, eritemom, induracijo; ekstravazacija lahko občasno povzroči celulitis, kožno fibrozo in kožno nekrozo)</p> <p><i>Redko*:</i> povišana telesna temperatura, dehidracija, astenija, edemi, splošno slabo počutje</p>
Preiskave:	<p><i>Pogosto:</i> zelo izrazito povečanje koncentracije AST (SGOT), zelo izrazito povečanje koncentracije alkalne fosfataze</p> <p><i>Občasno:</i> zelo izrazito povečanje koncentracije bilirubina</p> <p><i>Redko*:</i> povečanje koncentracije kreatinina v krvi</p>

Pri bolnicah z rakom dojke, ki so prejele paklitaksel kot dopolnilno zdravljenje po AC, so se nevrosenzorična toksičnost, preobčutljivostne reakcije, artralgiya oz. mialgiya, anemija, okužbe, povišana telesna temperatura, navzea oz. bruhanje in driska pojavljali pogosteje kot pri tistih, ki so prejemale samo AC. Pogostnost pojavljanja teh neželenih dogodkov pa je bila podobna kot pri uporabi paklitaksela kot samostojnega zdravila, kakor je bilo opisano zgoraj.

### Kombinirano zdravljenje

Besedilo v nadaljevanju se nanaša na dve obsežnejši preizkušnji pri kemoterapiji kot zdravljenju prve izbire pri karcinomu jajčnikov (paklitaksel + cisplatin: več kot 1050 bolnic); dve preizkušnji tretje faze pri zdravljenju prve izbire pri metastatskem raku dojke: v enem preizkušnju so preučevali kombinacijo z doksorubicinom (paklitaksel + doksorubicin: 267 bolnic), v drugem pa kombinacijo s trastuzumabom (načrtovana analiza podskupine za paklitaksel + trastuzumab: 188 bolnic), in v dveh preizkušnjih tretje faze pri zdravljenju napredovalega NDCKP (paklitaksel + cisplatin: več kot 360 bolnic) (glejte poglavje 5.1).

Pri dajanju paklitaksela v tri ure trajajoči infuziji pri kemoterapiji kot zdravljenju prve izbire pri karcinomu jajčnikov so o nevrotoksičnosti, artralgiji oziroma mialgiji in preobčutljivosti poročali pogosteje, pri čemer so ti pojavi bili tudi izrazitejši, pri bolnicah, zdravljenih s paklitakselom in zatem še s cisplatinom, kot pri tistih, ki so prejemale ciklofosfamid in zatem cisplatin. Mielosupresija je bila videti manj pogosta in manj izrazita pri dajanju paklitaksela v tri ure trajajoči infuziji, čemur je sledilo dajanje cisplatina, kot pa pri uporabi ciklofosfamida, ki mu je sledil cisplatin.

Pri kemoterapiji kot zdravljenju prve izbire pri zdravljenju metastatskega raka dojke so pogosteje poročali o nevtropeniji, anemiji, periferni nevropatiji, artralgiji oziroma mialgiji, asteniji, povišani telesni temperaturi in driski, pri čemer so ti pojavi bili tudi izrazitejši, kadar so paklitaksel (220 mg/m<sup>2</sup>) dajali v tri ure trajajoči infuziji 24 ur po doksorubicinu (50 mg/m<sup>2</sup>) kot pa pri standardnem zdravljenju s FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup>). Navzea in bruhanje sta se zdela manj pogosta in manj izrazita pri kombinirani shemi odmerjanja paklitaksela (220 mg/m<sup>2</sup>) in doksorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) kot pri standardni terapiji s FAC. K manjši pogostnosti pojavljanja in izraženosti slabosti in bruhanja v skupini, ki je v raziskavi prejela paklitaksel in doksorubicin, je morda prispevala tudi uporaba kortikosteroidov.

Pri dajanju paklitaksela v tri ure trajajoči infuziji v kombinaciji s trastuzumabom kot zdravljenjem prve izbire pri zdravljenju bolnic z metastatskim rakom dojke so o naslednjih neželenih dogodkih (neglede na povezavo s paklitakselom ali trastuzumabom) poročali pogosteje kot takrat, ko je bil paklitaksel uporabljen kot samostojno zdravilo: srčno popuščanje (8 % v primerjavi z 1 %), okužbe (46 % v primerjavi s 27 %), mrzlica (42 % v primerjavi s 4 %), povišana telesna temperatura (47 % v primerjavi s 23 %), kašelj (42 % v primerjavi z 22 %), izpuščaji (39 % v primerjavi z 18 %), artralgija (37 % v primerjavi z 21 %), tahikardija (12 % v primerjavi s 4 %), driska (45 % v primerjavi s 30 %), hipertoniya (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 %). Nekatero od teh razlik v pogostnosti pojavljanja bi lahko nastale zaradi povečanega števila in podaljšanega trajanja terapij pri zdravljenju s kombinacijo paklitaksela in trastuzumaba v primerjavi s paklitakselom kot samostojno uporabljenim zdravilom. O hudih neželenih dogodkih pa so pri kombiniranem zdravljenju s paklitakselom in trastuzumatom poročali približno enako pogosto kot pri samostojno uporabljenem paklitakselu.

Pri dajanju doksorubicina v kombinaciji s paklitakselom bolnicam z metastatskim rakom dojke so opazili *motnje srčne kontraktilnosti* ( $\geq 20$  % zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata) pri 15 % bolnic, v primerjavi z 10 % pri standardni shemi zdravljenja s FAC. *Kongestivno srčno popuščanje* so opazili pri < 1 % bolnic, tako v skupini, v kateri so bolnice prejele paklitaksel in doksorubicin, kot v skupini, v kateri so bile bolnice deležne standardnega zdravljenja s FAC. Uporaba trastuzumaba v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, ki so bile pred tem zdravljene z antraciklini, je imela za posledico povečano pogostnost in stopnjo izraženosti *motenj v delovanju srca* v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene s paklitakselom kot samostojnim zdravilom (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 (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za trastuzumab). V vseh primerih, z izjemo omenjenih redkih primerov, je pri bolnicah prišlo do odziva na ustrezno zdravljenje z zdravili.

O *obsevalnem pnevmonitisu* so poročali pri bolnikih, pri katerih se je sočasno izvajalo zdravljenje z obsevanjem.

#### Kaposijev sarkom, povezan z AIDS-om

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

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema:* Supresija kostnega mozga je bila najpomembnejši toksični učinek, ki je omejeval odmerek zdravila. Nevtropenija je najpomembnejši hematološki toksični učinek. Med prvim ciklusom zdravljenja se je huda nevtropenija (< 500 celic/mm<sup>3</sup>) pojavila pri 20

% bolnikov. V celotnem obdobju zdravljenja so hudo nevtropenijo opažali 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. Pogostnost pojavljanja nevtropenije 4. stopnje, ki je trajala  $\geq 7$  dni, je znašala 22 %.

O nevtropenični vročici v povezavi s paklitakselom so poročali pri 14 % bolnikov in pri 1,3 % ciklusov zdravljenja. Med dajanjem paklitaksela je prišlo tudi do pojava treh septičnih epizod (2,8 %) v povezavi s tem zdravilom, ki so se končale s smrtjo.

Trombocitopenijo so opažali pri 50 % bolnikov, huda ( $< 50.000$  celic/mm<sup>3</sup>) pa je bila pri 9 % bolnikov. Le pri 14 % bolnikov je najmanj enkrat med zdravljenjem prišlo do zmanjšanja števila trombocitov na  $< 75.000$  celic/mm<sup>3</sup>. O krvavitvah v povezavi s paklitakselom so poročali pri  $< 3$  % bolnikov, vendar so bile te hemoragične epizode lokalizirane.

Anemijo (Hb  $< 11$  g/dl) so opažali pri 61 % bolnikov, pri 10 % bolnikov pa je šlo za hudo anemijo (Hb  $< 8$  g/dl). 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 % povišano raven bilirubina, 43 % povišano raven alkalne fosfataze, 44 % pa povišano raven AST (SGOT). Pri vsakem od teh parametrov je bilo povišanje zelo izrazito v 1 % primerov.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje paklitaksela. V primeru prevelikega odmerjanja je bolnika treba skrbno nadzorovati. Zdravljenje mora biti usmerjeno na škodljive učinke, ki jih je predvsem mogoče pričakovati, npr.: supresija kostnega mozga, periferna nevrotoksičnost in mukozitis.

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

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastična zdravila (taksani); Oznaka ATC: L01CD01.

Paklitaksel je antimikrotubulno zdravilo, ki spodbuja tvorbo mikrotubulov iz tubulinskih dimerov in jih stabilizira s preprečevanjem njihove depolimerizacije. Ta stabilnost ima za posledico zaviranje normalne dinamične reorganizacije mikrotubulne mreže, ki je nujna za življenjsko pomembne celične funkcije v interfazi in mitozii. Poleg tega paklitaksel sproži nastanek nenormalne razporeditve ali nenormalnih snopov mikrotubulov za ves čas trajanja celičnega ciklusa in oblikovanje multiplih aster mikrotubulov med mitozo.

#### Rak jajčnikov

Pri kemoterapiji kot zdravljenju prve izbire pri karcinomu jajčnikov so varnost in učinkovitost paklitaksela ovrednotili v dveh obsežnejših, randomiziranih in nadzorovanih kliničnih preizkušanjih (v primerjavi s ciklofosfamidom v odmerku 750 mg/m<sup>2</sup> in cisplatinom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>). V preizkušanju Intergroup (BMS CA139-209) je več kot 650 bolnic s primarnim karcinomom jajčnikov v stadiju II<sub>b-c</sub>, III ali IV prejelo največ 9 ciklusov zdravljenja s paklitakselom

(v odmerku 175 mg/m<sup>2</sup> v treh urah) in zatem s cisplatinom (v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>), ali s primerjalnim zdravilom. V drugem obsežnejšem preizkušanju (GOG-111/BMS CA139-022) so ovrednotili največ 6 ciklov zdravljenja bodisi s paklitakselom (v odmerku 135 mg/m<sup>2</sup> v 24 urah) in zatem s cisplatinom (v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>), ali s primerjalnim zdravilom, in sicer pri več kot 400 bolnicah s primarnim karcinomom jajčnikov v stadiju III/IV in s preostankom tumorja >1 cm po laparotomiji za določitev stadija bolezni, ali z metastazami na oddaljenem mestu. Teh dveh različnih načinov odmerjanja paklitaksela sicer niso neposredno primerjali med seboj, vendar je bil pri bolnicah, zdravljenih s paklitakselom v kombinaciji s cisplatinom, v obeh preizkušanjih bistveno večji delež odzivov na zdravljenje, čas do napredovanja bolezni je bil daljši, prav tako pa je bil daljši tudi čas preživetja v primerjavi s standardnim zdravljenjem. Pri bolnicah z napredujočim rakom jajčnikov, ki so prejele tri ure trajajočo infuzijo paklitaksela in zatem cisplatin, so opažali večjo nevrotoksičnost in artralgijsko oz. mialgijsko, vendar manjšo mielosupresijo kot pri bolnicah, ki so prejemale ciklofosamid/cisplatin.

### Rak dojke

Pri dopolnilnem zdravljenju karcinoma dojke so 3121 bolnic s karcinomom dojke in pozitivnimi bezgavkami zdravili z dopolnilnim zdravljenjem s paklitakselom ali brez kemoterapije po štirih ciklih doksorubicina in ciklofosamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Mediana vrednost trajanja spremljanja bolnic je znašala 69 mesecev. Na splošno je pri bolnicah, ki so prejemale paklitaksel, prišlo do značilnega 18 % zmanjšanja tveganja za ponovitev bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale samo AC ( $p = 0,0014$ ), in do značilnega, 19 % zmanjšanja 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 zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni znašalo 28 % (95 % IZ: 0,59-0,86). V podskupini bolnic s tumorji, pozitivnimi na hormonske receptorje, pa je zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni znašalo 9 % (95 % IZ: 0,78-1,07). V načrtu študije pa ni bilo predvideno preučevanje učinka podaljšanega zdravljenja z AC preko 4 ciklov. Samo na temelju te raziskave torej ni mogoče izključiti možnosti, da so bili opaženi učinki deloma posledica razlike v trajanju kemoterapije med obema v študiji sodelujočima skupinama (AC 4 ciklusi; AC + paklitaksel 8 ciklov), zato je treba dopolnilno zdravljenje s paklitakselom obravnavati kot alternativo podaljšanemu zdravljenju z AC. V drugi obsežni podobno načrtovani klinični študiji pri dopolnilnem zdravljenju raka dojke s pozitivnimi bezgavkami so 3060 bolnic po naključnem razporedu razdelili v skupino, ki naj bi bila deležna štirih ciklov zdravljenja s paklitakselom v večjem odmerku 225 mg/m<sup>2</sup> po štirih ciklih zdravljenja z AC (NSABP B-28, BMS CA139-270) in v skupino, ki naj ne bi bila deležna takih štirih ciklov zdravljenja. Pri mediani vrednosti trajanja spremljanja bolnic (64 mesecev) je pri tistih, ki so prejemale paklitaksel, prišlo do značilnega, 17 % zmanjšanja 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 so bili rezultati v skupini 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 zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni znašalo 10 % (95 % IZ: 0,7-1,11).

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

- V prvi študiji (BMS CA139-278) so kombinacijo doksorubicina v bolusu (50 mg/m<sup>2</sup>), ki mu je po 24 urah sledilo dajanje paklitaksela (220 mg/m<sup>2</sup> v tri ure trajajoči infuziji) (AT), primerjali s standardno shemo zdravljenja FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup>) - oboje na vsake tri tedne v osmih ciklih. V to randomizirano študijo je bilo vključenih 267 bolnic z metastatskim rakom dojke, ki niso prejele nikakršne predhodne

kemoterapije, ali pa so prejele samo dopolnilno zdravljenje z neantraciklinsko kemoterapijo. Rezultati so pokazali značilno 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 časa preživetja je bila v prid kombinaciji paklitaksela in doksorubicina glede na FAC (23,0 v primerjavi z 18,3 mesecev;  $p=0,004$ ). V skupini, ki je v raziskavi bila deležna zdravljenja z AT oziroma FAC je 44 % oziroma 48 % bolnic bilo deležnih nadaljnje kemoterapije, ki je v 7 % oziroma 50 % vključevala taksane. Tudi skupni delež odzivov na zdravljenje je bil značilno večji v skupini z AT kot v skupini s FAC (68 % v primerjavi s 55 %). Popolne odzive so zaznali pri 19 % bolnic iz skupine paklitaksel/doksorubicin, v primerjavi z 8 % pri bolnicah v skupini FAC. Vsi rezultati kar zadeva učinkovitost so bili pozneje potrjeni s slepim, neodvisnim preverjanjem.

- V drugi osrednji študiji so učinkovitost in varnost kombiniranega zdravljenja s paklitakselom in trastuzumabom ovrednotili v načrtovani analizi podskupine bolnic (bolnice z metastatskim rakom dojke, ki so pred tem prejele dopolnilno zdravljenje z antraciklini) iz raziskave HO648g. Učinkovitost trastuzumaba v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, ki niso prejele predhodnega dopolnilnega zdravljenja z antraciklini, ni bila dokazana. Pri 188 bolnicah z metastatskim rakom dojke in prekomerno ekspresijo HER2 (2+ ali 3+, merjeno z imunohistokemičnimi metodami), ki so bile predhodno zdravljene z antraciklini, so primerjali kombinirano zdravljenje s trastuzumabom (najprej začetni odmerek 4 mg/kg, zatem pa 2 mg/kg na teden) in paklitakselom (v odmerku 175 mg/m<sup>2</sup>) v tri ure trajajoči infuziji na vsake tri tedne s paklitakselom kot samostojnim zdravilom (v odmerku 175 mg/m<sup>2</sup>) v tri ure trajajoči infuziji na vsake tri tedne. Paklitaksel so dajali vsake tri tedne najmanj šest ciklov, trastuzumab pa vsak teden, dokler bolezen ni napredovala. Ta študija je pokazala značilno koristnost kombiniranega zdravljenja s paklitakselom in trastuzumabom kar zadeva čas do napredovanja bolezni (6,9 mesecev v primerjavi s 3,0 meseci), delež odziva na zdravljenje (41 % v primerjavi s 17 %) in trajanje odziva (10,5 mesecev v primerjavi s 4,5 meseci) v primerjavi s paklitakselom kot samostojnim zdravilom. Najpomembnejši toksični učinek, ki so ga opažali pri kombinaciji paklitaksel/trastuzumab, so bile motnje v delovanju srca (glejte poglavje 4.8).

#### Napredovali nedrobnocelični pljučni karcinom

Pri zdravljenju napredovalega NDCPK so v dveh preizkušanih tretje faze (367 bolnikov pri katerih je bil pri zdravljenju vključen paklitaksel) ovrednotili paklitaksel v odmerku 175 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil cisplatin v odmerku 80 mg/m<sup>2</sup>. Obe preizkušnji sta bili randomizirani, v enem pa so opravili primerjavo z zdravljenjem s cisplatinom v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup>, v drugem pa so kot primerjalno zdravilo uporabili tenipozid v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil cisplatin v odmerku 80 mg/m<sup>2</sup> (primerjalno zdravilo je prejelo 367 bolnikov). Rezultati pri obeh preizkušanjih so bili podobni. Pri primarnem izidu, ki se nanaša na umrljivost, ni bilo značilnih razlik med zdravljenjem s paklitakselom in primerjalnim zdravilom (mediani vrednosti časa preživetja sta bili 8,1 in 9,5 mesecev pri zdravljenju s paklitakselom ter 8,6 in 9,9 mesecev pri primerjalnem zdravilu). Podobno tudi pri dolžini časa preživetja brez napredovanja bolezni ni bilo značilnih razlik med obema načinoma zdravljenja. Prisotno je bilo značilno izboljšanje, kar zadeva delež kliničnega odziva. Rezultati glede kakovosti življenja kažejo na prednost zdravljenja s paklitakselom kar zadeva izgubo teka, dali pa so tudi jasne dokaze o slabših učinkih zdravljenja s paklitakselom, kar zadeva periferno nevropatijo ( $p<0,008$ ).

#### Kaposijev sarkom, povezan z AIDS-om

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. Primarna končna točka je bila najboljši odziv tumorja. Od 107 bolnikov so jih 63 ocenili kot odporne na antracikline v liposomih. Ta podskupina naj bi sestavljala populacijo, na katero naj bi bila osredotočena učinkovitost. Pri bolnikih, ki so bili odporni na antracikline v liposomih, je bila

splošna stopnja uspešnosti (popoln odziv ali delni odziv) po 15 ciklusih terapije 57 % (IZ od 44 do 70 %). V več kot 50 % je bil odziv očiten že po prvih treh ciklusih. Pri bolnikih, ki so bili 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 mogoče opaziti dvofazno zmanjševanje koncentracije paklitaksela v plazmi.

Farmakokinetiko paklitaksela so določili po 3 ure trajajoči infuziji in po 24 ur trajajočih infuzijah pri odmerkih 135 mg/m<sup>2</sup> in 175 mg/m<sup>2</sup>. Ocene srednje vrednosti končnega razpolovnega časa so se gibale med 3,0 in 52,7 ur, srednje vrednosti za skupni očistek iz telesa, ki niso bile določene po razdelkih, pa od 11,6 do 24,0 l/h/m<sup>2</sup>. Videti je bilo, da se celotni očistek paklitaksela iz telesa zmanjšuje s povečevanjem njegovih koncentracij v plazmi. Povprečna vrednost porazdelitvenega volumna v stanju dinamičnega ravnovesja je bila med 198 in 688 l/m<sup>2</sup>, kar kaže na obsežno ekstravaskularno porazdelitev zdravila in/ali njegovo vezavo na tkiva. Pri tri ure trajajoči infuziji je povečevanje odmerkov imelo za posledico nelinearno farmakokinetiko. Pri 30 % povečanju odmerka s 135 mg/m<sup>2</sup> na 175 mg/m<sup>2</sup> se vrednost C<sub>max</sub> poveča za 75 %, vrednost AUC<sub>0→∞</sub> pa za 81 %.

Po dajanju odmerka 100 mg/m<sup>2</sup> v tri ure trajajoči intravenski infuziji pri 19 bolnikih s KS je povprečna vrednost C<sub>max</sub> znašala 1530 ng/ml (območje od 761 do 2.860 ng/ml), povprečna vrednost AUC pa 5.619 ng·h/ml (območje od 2.609 do 9.428 ng·h/ml). Očistek zdravila je znašal 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (območje od 11 do 38 l/h/m<sup>2</sup>), porazdelitveni volumen pa 291 l/m<sup>2</sup> (območje od 121 do 638 l/m<sup>2</sup>). Končni razpolovni čas izločanja je v povprečju znašal 23,7 ur (območje od 12 do 33 ur).

Variabilnost med bolniki kar zadeva sistemsko izpostavljenosti paklitakselu je bila minimalna. Tudi po več ciklusih zdravljenja 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.

Odstranjevanje paklitaksela iz organizma pri človeku še ni popolnoma raziskano. Povprečne vrednosti kumulativne količine nespremenjenega zdravila v seču so se gibale med 1,3 in 12,6 % prejetega odmerka, kar kaže na to, da je delež zdravila, ki se ne izloča preko ledvic, precejšen. Presnavljanje paklitaksela v jetrih in izločanje preko žolča bi lahko bila glavna mehanizma odstranjevanja paklitaksela. Zdi se, 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 $\alpha$ -hidroksipaklitaksel, 2 % kot 3'-p-hidroksipaklitaksel in 6 % kot 6 $\alpha$ -3'-p-dihidroksipaklitaksel. Tvorbo teh hidroksiliranih presnovkov katalizirajo CYP2C8, CYP3A4 in oba ta encima skupaj. Vpliva motenj v delovanju ledvic ali jeter na odstranjevanja paklitaksela po tri ure trajajoči infuziji formalno še niso raziskovali. Farmakokinetični parametri, dobljeni pri nekem bolniku, pri katerem se je izvajala hemodializa, ki je prejel tri ure trajajočo infuzijo paklitaksela v odmerku 135 mg/m<sup>2</sup>, so se gibali v enakem območju kot pri bolnikih, ki niso bili na dializi.

V kliničnih preizkušanjih, v katerih so bolnikom sočasno dajali paklitaksel in doksorubicin, sta bila porazdelitev in izločanje doksorubicina in njegovih presnovkov podaljšana. Skupna 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 časovni presledek.

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

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost paklitaksela ni raziskana. Vendar pa je paklitaksel glede na farmakodinamični mehanizem delovanja potencialno kancerogen in genotoksičen. Za paklitaksel so dokazali, da v sesalskih testnih sistemih deluje mutageno tako *in vitro* kot *in vivo*.

Za paklitaksel so tudi dokazali, da pri kuncih deluje tako embriotoksično kot fetotoksično in da zmanjšuje plodnost pri podganah.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni etanol (401,7 mg/ml) (glejte poglavje 4.4)

polioksil ricinusovo olje (makrogolglicerol ricinolat)(glejte poglavje 4.4)

### 6.2 Inkompatibilnosti

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

### 6.3 Rok uporabnosti

Viala pred odprtjem:

3 leta.

Po odprtju, pred razredčenjem:

Po večkratnih predrtjih gumijastega zamaška in odvzemih koncentrata je kemijsko-fizikalna stabilnost potrjena za 28 dni pri temperaturi pod 25 °C.

Po odprtju je mikrobiološka stabilnost ohranjena za največ do 28 dni pri temperaturi pod 25 °C. Za drugačne čase in pogoje shranjevanja zdravila je odgovoren uporabnik.

Po razredčenju:

Kemijsko-fizikalna stabilnost za uporabo pripravljene raztopine je bila potrjena za 51 ur pri temperaturi pod 25 °C in 2-8 °C.



Z mikrobiološkega stališča je treba za uporabo pripravljeno zdravilo uporabiti takoj. Za čas in pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo je odgovoren uporabnik. Ta čas običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Za razredčene raztopine glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Steklene vialo (steklo tipa I) s fluoropolimerom obloženim zamaškom iz halobutilne gume in aluminijaste zaporke, ki vsebujejo 30 mg paklitaksela v 5 ml raztopine, 100 mg paklitaksela v 16,7 ml raztopine, 150 mg paklitaksela v 25 ml raztopine, 300 mg paklitaksela v 50 ml raztopine ali 600 mg v 100 ml raztopine.

### Velikosti pakiranj:

- 1 viala, 5 vial, 10 vial in 20 vial, ki vsebujejo 30 mg paklitaksela.
- 1 viala, 5 vial, 10 vial in 20 vial, ki vsebujejo 100 mg paklitaksela.
- 1 viala, 5 vial, 10 vial in 20 vial, ki vsebujejo 150 mg paklitaksela.
- 1 viala, 5 vial, 10 vial in 20 vial, ki vsebujejo 300 mg paklitaksela.
- 1 viala, 5 vial, 10 vial in 20 vial, ki vsebujejo 600 mg paklitaksela.

Pakiranja z 1, 5 ali 10 vialami z zaščitnim, plastičnim ovojem (ONCO-SAFE) ali brez njega v škatli.

Na trgu 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.

Nosečnice ali ženske v rodni dobi je potrebno obvestiti, naj se izogibajo citostatikom.

Redčenje mora opraviti ustrezno usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih, na posebej za to določenem mestu. Pri tem mora nositi ustrezne zaščitne rokavice. Preprečiti je treba stik zdravila s kožo ali sluznicami. V primeru stika zdravila s kožo je prizadeti predel treba umiti z milom in vodo. Po lokalni izpostavljenosti zdravilu so opažali mravljinčenje, pekoč občutek in pordelost. V primeru stika zdravila s sluznicami je le-te treba temeljito sprati z vodo. Po vdihavanju zdravila so poročali o dispneji, bolečinah v prsih, pekočem občutku v žrelu in o navzei.

Če se neodprte vialo shranjujejo v hladilniku, lahko nastane oborina, ki pa se ponovno raztopi že ob rahlem stresanju ali brez stresanja, ko zdravilo doseže sobno temperaturo. Ta pojav ne vpliva na kakovost zdravila. Če raztopina ostane motna, ali če je mogoče opaziti netopno oborino, je treba vialo zavreči.

Po večkratnih predrthih z iglo in odvzemih koncentrata je mikrobiološka, kemijska in fizikalna stabilnost dokazana za 28 dni pri temperaturi 25 °C. Za drugačne čase shranjevanja zdravila in pogoje pri shranjevanju je odgovoren uporabnik.

**Priprava za i.v. dajanje:** Pred infundiranjem je treba z uporabo aseptične tehnike paklitaksel razredčiti v 0,9 % raztopini natrijevega klorida za injiciranje ali v 5 % raztopini glukoze za injiciranje, ali v mešanici 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje in 5 % raztopine glukoze do končne koncentracije od 0,3 do 1,2 mg/ml.

Dokazali so, da je za uporabo pripravljena infuzijska raztopina pri temperaturi 5 °C in 25 °C kemijsko in fizikalno stabilna do 48 ur v 5 % raztopini glukoze za infundiranje ali 48 ur v 0,9 % raztopini natrijevega klorida za injiciranje. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja zdravila in za pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik. Ta čas običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je razredčevanje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Po razredčitvi je raztopina namenjena le za enkratno uporabo.

Ob pripravi so raztopine lahko motne, kar je treba pripisati pomožni snovi, uporabljeni pri tej formulaciji. S filtracijo motnosti ni mogoče odpraviti. Paklitaksel je treba bolniku dati preko filtra z mikroporozno membrano  $\leq 0,22 \mu\text{m}$  na infuzijski liniji. Pri simulaciji dajanja raztopine preko intravenske cevke, na kateri se je na infuzijski liniji nahajal filter, niso opazili nobenega bistvenega zmanjšanja jakosti zdravila.

Redko so poročali o nastanku oborine med infundiranjem paklitaksela, običajno proti koncu 24-urnega časa infundiranja. Čeprav vzroka za nastanek te oborine niso ugotovili, je verjetno povezan s prenasitčenjem razredčene raztopine. Za zmanjšanje tveganja za nastanek oborine je treba paklitaksel uporabiti čimprej po redčenju in se pri tem izogibati prekomernemu mešanju, tresenju ali stresanju raztopine. Infuzijski sistem je pred uporabo treba temeljito izprati. Med infundiranjem je treba redno preverjati videz raztopine, infundiranje pa je treba prekiniti, če je prisotna oborina.

Da bi kar najbolj zmanjšali izpostavljanje bolnika DEHP, ki se lahko izplavlja iz plastificiranih PVC infuzijskih vrečk, sistemov in drugih medicinskih instrumentov, je treba razredčene raztopine paklitaksela shranjevati v vsebnikih, ki niso izdelane iz PVC (steklo, polipropilen) ali v plastičnih vrečkah (polipropilen, poliolefin) in jih aplicirati z uporabo infuzijskih sistemov s prevleko iz polietilena. Pri uporabi filtrskih pripomočkov s kratkimi dovodnimi in/ali odvodnimi plastificiranimi PVC cevkami niso opazili večjega izplavljanja DEHP.

#### **Odlaganje:**

Vse pripomočke za pripravo, dajanje zdravila ali pripomočke, ki so bili v kontaktu z zdravilom je potrebno zavreči v skladu z lokalnimi predpisi za ravnanje s citostatiki.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

5363-I-1266/12 (škatla z 1 vialo s 5 ml koncentrata)

5363-I-1267/12 (škatla z 1 vialo s 16,7 ml koncentrata)

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

10. 9. 2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14. 6. 2012