

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TAXOL 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 6 mg/ml paklitaksela (6 mg na 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje).

Viala s 5 ml vsebuje 30 mg paklitaksela.

Viala s 16,7 ml vsebuje 100 mg paklitaksela.

Viala s 50 ml vsebuje 300 mg paklitaksela.

Pomožne snovi: brezvodni etanol (396 mg/ml) in makroglicerol ricinolat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena viskozna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Karcinom jajčnika: pri kemoterapiji prve izbire raka jajčnika je zdravilo TAXOL v kombinaciji s cisplatinom indicirano za zdravljenje bolnic z napredovalim karcinomom jajčnika ali rezidualno boleznijo (> 1 cm) po uvodni laparotomiji.

Pri kemoterapiji druge izbire raka jajčnika je zdravilo TAXOL indicirano za zdravljenje bolnic z metastatskim karcinomom jajčnika, če standardno zdravljenje s pripravki platine ni bilo uspešno.

Karcinom dojke: v okviru adjuvantnega zdravljenja je zdravilo TAXOL indicirano za zdravljenje bolnic z rakom dojke in pozitivnimi bezgavkami po zdravljenju z antraciklinom in ciklofosamidom (AC). Adjuvantno zdravljenje z zdravilom TAXOL je treba obravnavati kot alternativo podaljšanemu zdravljenju z AC.

Zdravilo TAXOL je indicirano za uvodno zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke, bodisi v kombinaciji z antraciklinom pri bolnicah, pri katerih je zdravljenje z antraciklinom primerno, bodisi v kombinaciji s trastuzumabom pri bolnicah s čezmerno ekspresijo HER-2 z vrednostjo 3+, ugotovljeno z imunohistokemično preiskavo, pri katerih zdravljenje z antraciklinom ni primerno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Kot samostojno zdravilo je zdravilo TAXOL indicirano za zdravljenje metastatskega raka dojke pri bolnicah, pri katerih standardno zdravljenje z antraciklinom ni bilo uspešno ali standardno zdravljenje z antraciklinom ni primerno.

Napredovali nedrobnocelični karcinom pljuč: zdravilo TAXOL je v kombinaciji s cisplatinom indicirano za zdravljenje nedrobnoceličnega karcinoma pljuč pri bolnikih, pri katerih potencialno kurativno kirurško zdravljenje in/ali radioterapija ne prideta v poštev.

Z AIDS-om povezani Kaposijev sarkom: zdravilo TAXOL je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredovalim Kaposijevim sarkomom (KS), povezanim z AIDS-om, pri katerih predhodno zdravljenje z liposomalnim antraciklinom ni bilo uspešno.

Podatki o učinkovitosti, ki podpirajo to indikacijo, so omejeni. Povzetek relevantnih študij je podan v poglavju 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo TAXOL se sme uporabljati le pod nadzorom ustrezno usposobljenega zdravnika, specialista onkologije, v enotah, specializiranih za uporabo citotoksičnih zdravil (glejte poglavje 6.6).

Vsi bolniki morajo pred zdravilom TAXOL prejeti premedikacijo s kortikosteroidi, antihistaminiki in antagonistami histaminskih receptorjev H₂, npr.:

Zdravilo	Odmerek	Aplikacija zdravila pred aplikacijo zdravila TAXOL
deksametazon	20 mg peroralno* ali intravensko	Peroralna uporaba: približno 12 in 6 ur; Intravenska uporaba: 30 do 60 minut
difenhidramin**	50 mg intravensko	30 do 60 minut
cimetidin ali ranitidin	300 mg intravensko 50 mg intravensko	30 do 60 minut

* 8-20 mg pri bolnikih s KS

** ali ekvivalenten antihistaminik, npr. klorfeniramin

Za navodila za redčenje zdravila pred aplikacijo, glejte poglavje 6.6. Zdravilo TAXOL je treba aplicirati intravensko preko infuzijske linije z membranskim filtrom z velikostjo mikropor $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (glejte poglavje 6.6).

Kemoterapija prve izbire pri karcinomu jajčnika: čeprav proučujejo tudi druge odmerne sheme, je priporočljiva kombinirana shema zdravila TAXOL in cisplatina. Priporočljiva sta dva odmerka zdravila TAXOL, odvisno od časa trajanja infuzije: zdravilo TAXOL v odmerku 175 mg/m^2 v obliki 3-urne intravenske infuzije, ki mu sledi cisplatin v odmerku 75 mg/m^2 vsake tri tedne, ali zdravilo TAXOL v odmerku 135 mg/m^2 v obliki 24-urne intravenske infuzije, ki mu sledi cisplatin v odmerku 75 mg/m^2 , s tritedenskimi presledki med posameznimi cikli zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Kemoterapija druge izbire pri karcinomu jajčnika: priporočeni odmerek zdravila TAXOL je 175 mg/m^2 v obliki 3-urne intravenske infuzije, s tritedenskimi presledki med posameznimi cikli zdravljenja.

Adjuvantna kemoterapija pri karcinomu dojke: priporočeni odmerek zdravila TAXOL je 175 mg/m^2 v obliki 3-urne intravenske infuzije, vsake 3 tedne, štiri cikle, po zdravljenju z antraciklinom in ciklofosfamidom.

Kemoterapija prve izbire pri karcinomu dojke: če se zdravilo TAXOL uporablja v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m^2), ga je treba aplicirati 24 ur po doksorubicinu. Priporočeni odmerek zdravila TAXOL je 220 mg/m^2 v obliki 3-urne intravenske infuzije s tritedenskimi presledki med posameznimi cikli zdravljenja (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če se zdravilo TAXOL uporablja v kombinaciji s trastuzumabom, je priporočeni odmerek zdravila TAXOL 175 mg/m^2 v obliki 3-urne intravenske infuzije s tritedenskimi presledki med posameznimi cikli zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Bolnica lahko infuzijo zdravila TAXOL prejme naslednji dan po prejemu prvega odmerka trastuzumaba ali neposredno po nadaljnjih odmerkih trastuzumaba, če je prejšnji odmerek trastuzumaba dobro prenesla (za podrobnosti o odmerjanju trastuzumaba glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Herceptin).

Kemoterapija druge izbire pri karcinomu dojke: priporočeni odmerek zdravila TAXOL je 175 mg/m^2 v obliki 3-urne intravenske infuzije, s tritedenskimi presledki med posameznimi cikli zdravjenja.

Zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega karcinoma pljuč: priporočeni odmerek zdravila TAXOL je 175 mg/m^2 v obliki 3-urne intravenske infuzije, ki mu sledi cisplatin v odmerku 80 mg/m^2 , s tritedenskimi presledki med posameznimi cikli zdravjenja.

Zdravljenje z AIDS-om povezanega KS: priporočeni odmerek zdravila TAXOL je 100 mg/m^2 v obliki 3-urne intravenske infuzije vsaka dva tedna.

Pri aplikaciji nadaljnjih odmerkov zdravila TAXOL je treba pri vsakem bolniku posebej upoštevati prenašanje predhodnega odmerka zdravila.

Bolnik zdravila TAXOL ne sme prejeti znova, dokler ni število nevtrofilcev $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS) in število trombocitov $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS). Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 500/\text{mm}^3$, ki traja teden dni ali dlje) ali hudo periferno nevropatijo po predhodnem odmerku, je treba pri naslednjih cikli odmerok zmanjšati za 20 % (pri bolnikih s KS za 25 %) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter: zaradi nezadostnih podatkov pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ne moremo podati priporočil za spremembo odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se paklitaksel ne sme uporabljati.

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za paklitaksel ali katerokoli pomožno snov, še posebej makroglicerol ricinolat (glejte poglavje 4.4).

Zdravila TAXOL se ne sme uporabljati pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS).

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

Pri bolnikih s KS je uporaba zdravila TAXOL kontraindicirana tudi v primeru sočasnih resnih in nenadzorovanih okužb.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabo zdravila TAXOL mora nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtikov za zdravljenje rakavih bolezni. Pri uporabi zdravila se lahko pojavijo hude preobčutljivostne reakcije, zato mora biti na voljo ustrezna oprema za podporno zdravljenje.

Zaradi možnosti ekstravazacije je med dajanjem zdravila priporočljivo skrbno nadzirati mesto infundiranja glede morebitne infiltracije.

Bolniki morajo prejeti premedikacijo s kortikosteroidi, antihistaminiki in antagonisti histaminskih receptorjev H_2 (glejte poglavje 4.2).

Če se zdravilo TAXOL uporablja v kombinaciji s cisplatinom, ga je treba aplicirati pred cisplatinom (glejte poglavje 4.5).

Hude preobčutljivostne reakcije z dispnejo in hipotenzijo, ki sta zahtevali ustrezno zdravljenje, ter angioedemom in generalizirano urtikarijo, so se pojavile pri $< 1 \%$ bolnikov, ki so zdravilo TAXOL prejeli po ustrezni premedikaciji. Te reakcije so verjetno posredovane s histaminom. V primeru pojava

hude preobčutljivostne reakcije je treba infuzijo zdravila TAXOL nemudoma prekiniti in uvesti simptomatsko zdravljenje. Bolnik zdravila ne sme več prejeti.

Supresija kostnega mozga (predvsem nevtropenija) je toksični učinek, ki omejuje velikost odmerka. Med zdravljenjem je treba pogosto nadzirati krvno sliko. Bolnik lahko zdravilo ponovne prejme šele, ko se število nevtrofilcev poveča na $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS) in število trombocitov na $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS). V klinični študiji, izvedeni pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom, je večina bolnikov prejela granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF; "granulocyte colony stimulating factor").

Pri bolnikih z okvaro jeter obstaja večje tveganje za pojav toksičnih učinkov, še posebej mielosupresije stopnje 3–4. Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni dokazov za večjo toksičnost zdravila, če se zdravilo TAXOL uporablja v obliki 3-urne intravenske infuzije. Če se zdravilo TAXOL uporablja v obliki daljše infuzije, pa se lahko pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter pojavi hujša mielosupresija. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojava izrazite mielosupresije (glejte poglavje 4.2). Zaradi nezadostnih podatkov pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ne moremo podati priporočil za spremembo odmerka (glejte poglavje 5.2). Podatkov o bolnikih s hudo holestazo ob začetku zdravljenja ni na voljo. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se paklitaksel ne sme uporabljati.

Pri uporabi zdravila TAXOL kot samostojnega zdravila so poročali o redkih primerih *hudih motenj srčnega prevajanja*. Če se med uporabo zdravila TAXOL pri bolniku pojavi pomembna motnja prevajanja, je treba uvesti ustrezno zdravljenje. Pri nadaljnjem zdravljenju z zdravilom TAXOL je treba zagotoviti kontinuirani nadzor srčne funkcije. Pri uporabi zdravila TAXOL so poročali o pojavu hipotenzije, hipertenzije in bradikardije, bolniki pa so bili običajno pri tem brez simptomov in praviloma niso potrebovali zdravljenja. Priporočljivo je pogosto nadziranje vitalnih znakov, še posebej prvo uro po začetku infundiranja zdravila TAXOL. Pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč so o resnih kardiovaskularnih dogodkih poročali pogosteje kot pri bolnicah s karcinomom dojke ali jajčnika. V klinični študiji, izvedeni pri bolnikih, ki so imeli z AIDS-om povezani KS, so poročali o enem primeru s paklitakselom povezanega srčnega popuščanja.

Če se pri uvodnem zdravljenju metastatskega raka dojke zdravilo TAXOL uporablja v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom, je treba posebno pozornost nameniti spremljanju delovanja srca. Pri bolnicah, ki so kandidatke za zdravljenje z zdravilom TAXOL v takšnih kombinacijah, je treba pred začetkom zdravljenja opraviti kardiološki pregled, ki mora obsegati anamnezo, klinični pregled, EKG, ultrazvočno preiskavo srca in/ali multiplo proženo radionuklidno angiokardiografijo (*MUGA scanning*). Delovanje srca je nato treba spremljati tudi med zdravljenjem (npr. vsake tri mesece). Spremljanje omogoča odkriti bolnice, pri katerih se pojavi moteno delovanje srca. Lečeči zdravnik mora pri odločanju o pogostnosti preverjanja ventrikularne funkcije skrbno ovrednotiti kumulativni odmerek (mg/m^2) apliciranega antraciklina. Če preiskava kaže na slabšanje delovanja srca, pa čeprav asimptomatsko, mora lečeči zdravnik natančno oceniti klinične koristi nadaljnjega zdravljenja v primerjavi z možnostjo za okvaro srca, vključno s potencialno ireverzibilno okvaro. Če se zdravljenje nadaljuje, je treba delovanje srca nadzirati pogosteje (npr. na 1–2 ciklusa). Za natančnejše informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Herceptin ali doksorubicin.

Periferna nevropatija je sicer pogosta, vendar pa se hujši simptomi pojavijo redko. V hujših primerih je priporočljivo, da se odmerek zdravila TAXOL pri vseh nadaljnjih ciklikih zdravljenja zmanjša za 20 % (pri bolnikih s KS za 25 %). Pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč in bolnicah z rakom jajčnika, ki so pri kemoterapiji prve izbire prejeli zdravilo TAXOL v obliki 3-urne infuzije v kombinaciji s cisplatinom, so bili hudi nevtrotoksični učinki pogostejši, kot pri bolnikih/bolnicah, ki so prejeli samo zdravilo TAXOL ali samo ciklofosamid, ki mu je nato sledilo zdravljenje s cisplatinom.

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

Zdravilo TAXOL lahko v kombinaciji z obsevanjem pljuč, ne glede na časovno zaporedje zdravljenja, prispeva k pojavu *intersticijske pljučnice*.

Zdravilo TAXOL vsebuje *etanol* (396 mg/ml), zato je treba upoštevati možnost pojava neželenih učinkov na osrednje živčevje in drugih učinkov.

Poročali so o redkih primerih *pseudomembranskega kolitisa*, tudi pri bolnikih, ki se sočasno niso zdravili 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 odmerek paklitaksela zmanjšati za 25 %.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri kemoterapiji prve izbire pri karcinomu jajčnika je priporočeno zdravilo TAXOL aplicirati pred cisplatinom. Če se zdravilo TAXOL aplicira pred cisplatinom, njegov varnostni profil ustreza varnostnemu profilu, ki je opisan pri zdravljenju z zdravilom TAXOL kot samostojnim zdravilom. Če so zdravilo TAXOL uporabili po cisplatinu, je bila supresija kostnega mozga izrazitejša, očistek paklitaksela pa manjši za približno 20 %. Pri zdravljenju ginekoloških rakov je tveganje za odpoved ledvic lahko večje pri bolnicah, ki se zdravijo z zdravilom TAXOL in cisplatinom, kot pri bolnicah, ki se zdravijo le s cisplatinom.

Če se paklitaksel in doksorubicin aplicira kmalu drugega za drugim, se lahko zmanjša izločanje doksorubicina in njegovih aktivnih presnovkov. Pri uvodnem zdravljenju metastatskega raka dojke je treba zdravilo TAXOL aplicirati 24 ur po doksorubicinu (glejte poglavje 5.2).

Presnovo paklitaksela deloma katalizirata izoencima citokroma P450, CYP2C8 in CYP3A4 (glejte poglavje 5.2). Klinične študije so pokazale, da je presnova paklitaksela v 6 α -hidroksipaklitaksel s CYP2C8 pri človeku glavna presnovna pot. Sočasna uporaba ketokonazola, ki je znan močan zaviralec CYP3A4, pri bolnikih ne zavre izločanja paklitaksela, zato je obe zdravili mogoče uporabljati sočasno brez prilagajanja odmerkov. Drugi podatki o možnem medsebojnem delovanju med paklitakselom in drugimi substrati/zaviralci CYP3A4 so omejeni. Pri sočasni uporabi paklitaksela in zdravil, ki so znani zaviralci (npr. eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil) ali induktorji (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, efavirenz, nevirapin) CYP2C8 ali CYP3A4, je zato potrebna previdnost.

Premedikacija s cimetidinom ne vpliva na očistek paklitaksela.

Študije, izvedene pri bolnikih s KS, ki so se sočasno zdravili s številnimi zdravili kažejo, da se sistemski očistek paklitaksela v prisotnosti nelfinavirja in ritonavirja pomembno zmanjša, kar pa ne velja za indinavir. O medsebojnem delovanju z drugimi zaviralci proteaz ni dovolj podatkov. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci proteaz, je zato paklitaksel treba uporabljati previdno.

4.6 Nosečnost in dojenje

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. Ženskam v rodni dobi je treba pojasniti, da med zdravljenjem s paklitakselom ne smejo zanositi, če 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.

Med dojenjem je uporaba paklitaksela kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni znano, če se paklitaksel pri človeku izloča v materino mleko. Med zdravljenjem mora bolnica prenehati dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni dokazov, da bi zdravilo TAXOL vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar pa je pri tem treba upoštevati, da zdravilo TAXOL vsebuje alkohol (glejte poglavji 4.4 in 6.1).

4.8 Neželeni učinki

Če ni navedeno drugače, se besedilo v nadaljevanju nanaša na podatkovno bazo o splošni varnosti za 812 bolnikov s solidnimi tumorji, ki so v kliničnih študijah prejeli zdravilo TAXOL kot samostojno zdravilo. Ker je populacija bolnikov s Kaposijevim sarkomom zelo specifična, je na koncu tega poglavja dodano posebno besedilo, ki temelji na podatkih klinične študije s 107 bolniki.

Pri bolnikih, ki so zdravilo TAXOL prejeli za zdravljenje karcinoma jajčnika, karcinoma dojke ali nedrobnoceličnega karcinoma pljuč, je bila pogostnost in jakost neželenih učinkov na splošno podobna, če ni navedeno drugače. Starost ni imela očitnega vpliva na nobenega od opaženih toksičnih učinkov.

Huda preobčutljivostna reakcija z možnim smrtnim izidom (definirana kot hipotenzija, ki je zahtevala zdravljenje, angioedem, respiratorni distres, ki je zahteval zdravljenje z bronhodilatatorjem ali generalizirana urtikarija) se je pojavila pri dveh (< 1 %) bolnikih. Blažje preobčutljivostne reakcije so se pojavile pri 34 % bolnikov (17 % vseh ciklusov zdravljenja). Te blažje reakcije, predvsem zardevanje in kožni izpuščaji, niso zahtevale terapevtskih ukrepov. Zaradi njih zdravljenja z zdravilom TAXOL tudi ni bilo treba prekiniti.

Supresija kostnega mozga je bila najpogostejši pomemben neželeni učinek. Huda nevtropenija (< 500 celic/mm³) se je pojavila pri 28 % bolnikov, vendar pa ni bila povezana z epizodami zvišane telesne temperature. Huda nevtropenija, ki je trajala 7 dni ali več, se je pojavila le pri 1 % bolnikov. O trombocitopeniji so poročali pri 11 % bolnikov. Pri 3 % bolnikov se je vsaj enkrat med študijo pojavila najnižja vrednost števila trombocitov < 50.000/mm³. Anemijo so ugotovili pri 64 % bolnikov, vendar je bila huda (Hb < 5 mmol/l) le pri 6 % bolnikov. Pojavnost in jakost anemije sta povezani z izhodišnimi vrednostmi hemoglobina.

Nevrotoksični učinki, predvsem *periferna nevropatija*, so bili pri uporabi zdravila TAXOL v kombinaciji s cisplatinom pogostejši in hujši pri uporabi odmerka 175 mg/m² v obliki 3-urne intravenske infuzije (85 % nevrotoksičnih pojavov, 15 % hudih) kot pri uporabi odmerka 135 mg/m² v obliki 24-urne infuzije (25 % periferne nevropatije, 3 % hude). Pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč in bolnicah z rakom jajčnika, ki so prejeli zdravilo TAXOL v obliki 3-urne intravenske infuzije in nato cisplatin, se je pojavnost hudih nevrotoksičnih učinkov očitno povečala. Periferna nevropatija se lahko pojavi po prvem ciklusu zdravljenja in se lahko nato po ponovni izpostavljenosti zdravilu TAXOL še poslabša. Periferna nevropatija je bila v nekaj primerih vzrok za prekinitev zdravljenja z zdravilom TAXOL. Senzorični simptomi so se ponavadi izboljšali ali minili v nekaj mesecih po prekinitvi zdravljenja z zdravilom TAXOL. Obstoječa nevropatija zaradi predhodnega zdravljenja ni kontraindikacija za zdravljenje z zdravilom TAXOL.

Artralgija ali mialgija sta se pojavili pri 60 % bolnikov, pri 13 % bolnikov v hudi obliki.

Kot posledica *reakcij na mestu injiciranja* se pri intravenski uporabi lahko pojavi lokalizirani edem, bolečina, rdečina in zatrdlina. Zaradi ekstravazacije se lahko pojavi flegmona. Poročali so o odstopanju in/ali lupljenju kože, kar je bilo včasih povezano z ekstravazacijo. Pojavi se lahko tudi obarvanje kože. Po ponovni aplikaciji zdravila TAXOL na drugo mesto so poročali tudi o redkih primerih ponovitve kožne reakcije na mestu predhodne ekstravazacije, t. i. "spominska reakcija". Specifično zdravljenje reakcij zaradi ekstravazacije trenutno ni znano.

V nekaterih primerih se je reakcija na mestu injiciranja pojavila pri dolgotrajnem infundiranju ali pa je bila zakasnjena in se je pojavila šele čez 7 do 10 dni.

V spodnji tabeli so navedeni neželeni učinki, povezani z uporabo zdravila TAXOL kot samostojnega zdravila v obliki 3-urne intravenske infuzije, pri bolnikih z metastazami (812 bolnikov, zdravljenih v kliničnih študijah) in neželeni učinki, o katerih so poročali med spremljanjem* zdravila TAXOL po pridobitvi dovoljenja za promet.

Pogostnost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti občasni redki	okužba (predvsem okužbe sečil in zgornjih dihalnih poti), poročali so tudi o smrtnih izidih septični šok sepsa*, peritonitis*, pljučnica*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti redki zelo redki	supresija kostnega mozga, nevtropenija, anemija, trombocitopenija, levkopenija, krvavitev febrilna nevtropenija* akutna mieloična levkemija*, mielodisplastični sindrom*
Bolezni imunskega sistema	zelo pogosti občasni redki zelo redki	blažje preobčutljivostne reakcije (predvsem zardevanje in izpuščaji) hude preobčutljivostne reakcije, ki zahtevajo zdravljenje (npr. hipotenzija, angionevrotični edem, dihalna stiska, generalizirana urtikarija, mrzlica, bolečine v hrbtu, bolečine v prsih, tahikardija, bolečine v trebuhu, bolečine v udih, čezmerno znojenje in hipertenzija) anafilaktične reakcije* anafilaktični šok*
Presnovne in prehranske motnje	zelo redki neznana	anoreksija* sindrom tumorske lize*
Psihiatrične motnje	zelo redki	zmedenost*
Bolezni živčevja	zelo pogosti redki zelo redki	nevrotoksičnost (predvsem: periferna nevropatija) motorična nevropatija (s posledično blažjo distalno oslabelostjo)* generalizirani epileptični napadi*, avtonomna nevropatija (s posledičnim paralitičnim ileusom in ortostatsko hipotenzijo)*, encefalopatija*, konvulzije*, omotica*, ataksija*, glavobol*
Očesne bolezni	zelo redki neznana	motnje vidnega živca in/ali vida (skotomi z bleščanjem)*, še posebej pri bolnikih, ki so prejeli odmerke, večje od priporočenih edem makule*, fotopsija*, motnjave v steklovini*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	zelo redki	izguba sluha*, ototoksičnost*, tinitus*, vrtoglavica*
Srčne bolezni	pogosti občasni redki zelo redki	bradikardija miokardni infarkt, atrioventrikularni blok in sinkopa, kardiomiopatija, asimptomatska ventrikularna tahikardija, tahikardija z bigeminijo srčno popuščanje atrijska fibrilacija*, supraventrikularna tahikardija*

Žilne bolezni	zelo pogosti občasni zelo redki neznana	hipotenzija tromboza, hipertenzija, tromboflebitis šok* flebitis*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki zelo redki	respiratorna insuficienca*, pljučna embolija*, pljučna fibroza*, intersticijska pljučnica*, dispneja*, plevralni izliv* kašelj*
Bolezni prebavil	zelo pogosti redki zelo redki	driska, bruhanje, navzea, vnetje sluznice zapora črevesa*, perforacija črevesa*, ishemični kolitis*, pankreatitis* mezenterična tromboza*, psevdomembranski kolitis*, nevtropenični kolitis*, ascites*, ezofagitis*, obstipacija*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	nekroza jeter*, jetrna encefalopatija* (v obeh primerih so poročali o smrtnih izidih)
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti pogosti redki zelo redki neznana	alopecija prehodne in blage spremembe na nohtih in koži srbenje*, izpuščaj*, rdečina* Stevens-Johnsonov sindrom*, epidermalna nekroliza*, multiformni eritem*, ekfoliativni dermatitis*, urtikarija*, oniholiza (med zdravljenjem morajo bolniki dlani in stopala zaščititi pred soncem)* sklerodermija*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti neznana	artralgija, mialgija sistemski eritematozni lupus*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti redki	reakcije na mestu injiciranja (vključno z lokaliziranim edemom, bolečino, rdečino in zatrdlino, zaradi ekstravazacije se včasih lahko pojavi celulitis in fibroza ter nekroza kože) zvišana telesna temperatura*, dehidracija*, astenija*, edem*, splošno slabo počutje*
Preiskave	pogosti občasni redki	močno zvišanje vrednosti AST (SGOT), močno zvišanje vrednosti alkalne fosfataze močno zvišanje vrednosti bilirubina zvišanje vrednosti kreatinina v krvi*

*: poročila med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet

Pri bolnicah z rakom dojke, ki so zdravilo TAXOL prejele v okviru adjuvantnega zdravljenja po zdravljenju z antraciklinom in ciklofosfamidom, se je pojavilo več nevrosenzoričnih toksičnih učinkov, preobčutljivostnih reakcij, primerov artralgije/mialgije, anemije, okužb, zvišane telesne temperature, navzeje/bruhanja in driske kot pri bolnicah, ki so prejele samo antraciklin in ciklofosfamid. Vendar pa je bila pogostnost teh učinkov skladna s pogostnostjo pri uporabi zdravila TAXOL v monoterapiji, kot je opisano zgoraj.

Kombinirano zdravljenje

Besedilo v nadaljevanju se nanaša na dve obsežni preskušnji kemoterapije prve izbire pri karcinomu jajčnika (zdravilo TAXOL + cisplatin: več kot 1.050 bolnic), dve preskušnji III. faze, ki sta proučevali zdravljenje prve izbire pri metastatskem raku dojke: eno je proučevalo kombinacijo z doksorubicinom (zdravilo TAXOL + doksorubicin: 267 bolnic), drugo pa kombinacijo s trastuzumabom (načrtovana analiza podskupine zdravilo TAXOL + trastuzumab: 188 bolnic) ter dve preskušnji III. faze za zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega karcinoma pljuč (zdravilo TAXOL + cisplatin: več kot 360 bolnikov) (glejte poglavje 5.1).

Nevrotoksični učinki, artralgijska/mialgijska in preobčutljivost so bili pogostejši in hujši pri tistih bolnicah, ki so kot kemoterapijo prve izbire pri raku jajčnika prejele zdravilo TAXOL 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 TAXOL, ki mu je sledil cisplatin, izkazala za manj pogosto in hudo, kot po aplikaciji ciklofosfamida, ki mu je sledil cisplatin.

Pri kemoterapiji prve izbire metastatskega raka dojke so bile nevtropenija, anemija, periferna nevropatija, artralgijska/mialgijska, astenija, zvišana telesna temperatura in driska pogostejše in hujše, če je bilo zdravilo TAXOL (220 mg/m²) aplicirano v obliki 3-urne infuzije 24 ur po doksorubicinu (50 mg/m²) kot pri standardnem zdravljenju po shemi FAC (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosfamid 500 mg/m²). Pri shemi zdravilo TAXOL (220 mg/m²) / doksorubicin (50 mg/m²) sta bila navzea in bruhanje manj pogosta in blažja kot pri standardni shemi FAC. K manjši pogostnosti in jakosti navzeje in bruhanja v skupini, ki je prejela zdravilo TAXOL/doksorubicin, je morda pripomogla uporaba kortikosteroidov.

V primerih, ko je bilo zdravilo TAXOL uporabljeno v obliki 3-urne infuzije v kombinaciji s trastuzumabom kot kemoterapija prve izbire za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, so bili pogostejše kot pri zdravljenju z zdravilom TAXOL kot samostojnim zdravilom opisani naslednji učinki (ne glede na vzročno povezanost z zdravilom TAXOL ali trastuzumabom): 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 %), hipertenzija (11 % v primerjavi s 3 %), epistaksa (18 % v primerjavi s 4 %), akne (11 % v primerjavi s 3 %), herpes simpleks (12 % v primerjavi s 3 %), naključna poškodba (13 % v primerjavi s 3 %), nespečnost (25 % v primerjavi s 13 %), rinitis (22 % v primerjavi s 5 %), sinusitis (21 % v primerjavi s 7 %) in reakcija na mestu injiciranja (7 % v primerjavi z 1 %). Nekatere od teh razlik v pogostnosti so lahko posledica večjega števila ciklusov in daljšega trajanja zdravljenja s kombinacijo TAXOL/trastuzumab kot z zdravilom TAXOL kot samostojnim zdravilom. Ugotovljeni delež hudih neželenih učinkov je bil pri kombinaciji TAXOL/trastuzumab podoben kot pri monoterapiji z zdravilom TAXOL.

Če so pri metastatskem raku dojke doksorubicin uporabili v kombinaciji z zdravilom TAXOL, so *motnje krčljivosti srca* (≥ 20 % zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata) zabeležili pri 15 % bolnic, pri standardni shemi FAC pa pri 10 % bolnic. *Kongestivno srčno popuščanje* so tako v skupini, ki je prejela zdravilo TAXOL/doksorubicin, kot v skupini, ki se je zdravila s standardno shemo FAC, zabeležili pri < 1 % bolnic. Pri uporabi trastuzumaba v kombinaciji z zdravilom TAXOL so bile *motnje delovanja srca* pogostejše in hujše pri bolnicah, ki so se predhodno zdravile z antraciklini, kot pri bolnicah, ki so se zdravile z zdravilom TAXOL kot samostojnim zdravilom (razred I/II po NYHA 10 % v primerjavi z 0 %, razred III/IV po NYHA 2 % v primerjavi z 1 %). V redkih primerih so bolnice umrle (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trastuzumab). Vse bolnice, razen teh redkih izjem, so se odzvale na ustrezno zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z obsevanjem, so poročali o pojavu *radiacijskega pnevmonitisa*.

Z AIDS-om povezan Kaposijev sarkom

Na podlagi podatkov klinične študije, v katero je bilo vključenih 107 bolnikov, so pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom neželeni učinki po pogostnosti in resnosti, razen hematoloških in jetrnih (glejte v nadaljevanju), na splošno podobni kot pri bolnikih, ki so se s paklitakselom kot samostojnim zdravilom zdravili zaradi drugih solidnih tumorjev.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: supresija kostnega mozga je bila glavni toksični učinek, ki je omejeval velikost odmerka. Nevtropenija je najpomembnejši hematološki toksični učinek. Pri prvem ciklusu zdravljenja se je huda nevtropenija (< 500 celic/mm³) pojavila pri 20 % bolnikov. Med celotnim obdobjem zdravljenja so hudo nevtropenijo zabeležili pri 39 % bolnikov. Pri 41 % bolnikov je nevtropenija trajala > 7 dni, pri 8 % bolnikov od 30 do 35 dni. Nevtropenija je pri vseh spremljanih bolnikih minila v 35 dneh. Pojavnost 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. Pri uporabi paklitaksela so poročali o 3 primerih (2,8 %) sepse, ki so bili povezani z uporabo zdravila in so se končali smrtno.

Trombocitopenijo so ugotovili pri 50 % bolnikov, v 9 % je bila huda (< 50.000 celic/mm³). Število trombocitov se je vsaj enkrat med zdravljenjem zmanjšalo na < 75.000 /mm³ le pri 14 % bolnikov. S paklitakselom povezane krvavitve so bile opisane pri < 3 % bolnikov. Krvavitve so bile lokalno omejene.

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

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: Pri bolnikih (> 50 % bolnikov se je zdravilo z zaviralci proteaz) z normalnim izhodišnim delovanjem jeter se je zvišanje vrednosti bilirubina pojavilo pri 28 %, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze pri 43 % in zvišanje vrednosti AST (SGOT) pri 44 % bolnikov. Za vsakega od teh parametrov je bilo zvišanje hudo v 1 % primerov.

4.9 Preveliko odmerjanje

Antidot za primere prevelikega odmerjanja zdravila TAXOL ni znan. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno nadzirati. Zdravljenje je treba usmeriti proti glavnim pričakovanim toksičnim učinkom, ki so supresija kostnega mozga, periferna nevrotoksičnost in mukozitis. Pri otrocih je preveliko odmerjanje lahko povezano z akutno zastrupitvijo z etanolom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (taksani), oznaka ATC: L01CD01

Paklitaksel je antimikrotubulna učinkovina, ki spodbuja tvorbo mikrotubulov iz tubulinskih dimerov in jih stabilizira s preprečevanjem njihove depolimerizacije. Stabilizacija zavira normalno dinamično prerazporeditev mikrotubulnega mrežja, ki je bistvena pri ključnih celičnih funkcijah v interfazi in mitozi. Poleg tega paklitaksel povzroči nastanek nenormalnih razporeditev ali snopov mikrotubulov med celotnim celičnim ciklusom in oblikovanje multiplih aster mikrotubulov med mitozo.

Karcinom jajčnika

Varnost in učinkovitost zdravila TAXOL pri kemoterapiji prve izbire za zdravljenje karcinoma jajčnika so vrednotili v dveh velikih, randomiziranih, nadzorovanih (v primerjavi s ciklofosfamidom 750 mg/m² / cisplatinom 75 mg/m²) preskušanjih. V preskušanju Intergroup (BMS CA139-209) je več kot 650 bolnic s primarnim rakom jajčnika v stadijih II_{b-c}, III ali IV v največ 9 ciklusih prejelo zdravilo TAXOL (175 mg/m² v obliki 3-urne infuzije), ki mu je sledil cisplatin (75 mg/m²) ali kontrolno zdravilo. Drugo veliko preskušanje (GOG-111/BMS CA139-022) je pri več kot 400 bolnicah s primarnim rakom jajčnika v stadiju III/IV, ki so imele > 1 cm rezidualnega tumorja po laparotomiji za določitev stadija ali pa so imele oddaljene metastaze, vrednotilo zdravljenje z največ 6 ciklusi bodisi zdravila TAXOL (135 mg/m² v obliki 24-urne infuzije), ki mu je sledil cisplatin (75 mg/m²) ali kontrolno zdravilo. Različnih odmerjanj zdravila TAXOL sicer niso neposredno primerjali med seboj, toda v obeh preskušanjih so imele bolnice, ki so dobivale zdravilo TAXOL v kombinaciji s cisplatinom, pomembno večji delež odziva, daljši čas do napredovanja bolezni in daljši čas preživetja kot bolnice, ki so dobile standardno terapijo. Pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnika, ki so prejele zdravilo TAXOL v obliki 3-urne infuzije in cisplatin, je bilo več nevrotoksičnih učinkov in artralgijske/mialgijske, a manj mielosupresije, kot pri bolnicah, ki so prejele ciklofosfamid in cisplatin.

Karcinom dojke

Pri adjuvantnem zdravljenju karcinoma dojke je 3.121 bolnic z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami po štirih ciklusih zdravljenja z doksorubicinom in ciklofosfamidom (CALGB 9344, BMS CA 139-

223) dobivalo bodisi adjuvantno zdravljenje z zdravilom TAXOL ali nobene kemoterapije. Mediano spremljanje je trajalo 69 mesecev. V primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene samo z AC, se je pri bolnicah, ki so dobile zdravilo TAXOL, pomembno zmanjšalo tako tveganje za ponovitev bolezni kot tveganje za smrtni izid, in sicer tveganje za ponovitev bolezni za 18 % ($p = 0,0014$), tveganje za smrtni izid pa za 19 % ($p = 0,0044$). Retrospektivne analize kažejo koristi v vseh podskupinah bolnic. Pri bolnicah s tumorji, ki so bili glede na hormonske receptorje negativni ali pa je bilo njihovo receptorsko stanje neznano, se je tveganje za ponovitev bolezni zmanjšalo za 28 % (95 % interval zaupanja: 0,59–0,86). V podskupini bolnic s tumorji, pozitivnimi glede hormonskih receptorjev, se je tveganje za ponovitev bolezni zmanjšalo za 9 % (95 % interval zaupanja: 0,78–1,07). Vendar pa zasnova študije ni proučevala učinka zdravljenja z AC, ki bi bilo daljše od 4 ciklusov. Zgolj na podlagi te študije ni mogoče izključiti, da so opaženi učinki deloma posledica razlike v trajanju kemoterapije med posameznima skupinama študije (AC 4 ciklusi; AC + zdravilo TAXOL 8 ciklusov). Adjuvantno zdravljenje z zdravilom TAXOL je zato treba obravnavati kot alternativo podaljšanemu zdravljenju z AC.

V drugi veliki klinični študiji adjuvantnega zdravljenja raka dojke s pozitivnimi bezgavkami, ki je imela podobno zasnovo, so po 4 ciklikih zdravljenja z AC (NSABP B-28, BMS CA139-270) 3.060 bolnic naključno razporedili v dve skupini tako, da so bile bolnice v eni skupini dodatno zdravljene s štirimi cikliki zdravila TAXOL v večjem odmerku 225 mg/m^2 , bolnice v drugi skupini pa niso bile zdravljene. Po medianem 64-mesečnem spremljanju se je pri bolnicah, ki so bile zdravljene z zdravilom TAXOL, tveganje za ponovitev bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene le z AC, značilno zmanjšalo za 17 % ($p = 0,006$). Zdravljenje z zdravilom TAXOL je spremljalo za 7 % manjše tveganje za smrtni izid (95 % interval zaupanja: 0,78–1,12). Vse analize podskupin so bile v prid skupini, ki je bila zdravljena z zdravilom TAXOL. V tej študiji se je tveganje za ponovitev bolezni pri bolnicah s tumorji, ki so bili glede na hormonske receptorje pozitivni, zmanjšalo za 23 % (95 % interval zaupanja: 0,6–0,92). V podskupini bolnic s tumorji, ki so bili glede na hormonske receptorje negativni, se je tveganje za ponovitev bolezni zmanjšalo za 10 % (95 % interval zaupanja: 0,7–1,11).

Učinkovitost in varnost zdravila TAXOL kot zdravila prve izbire pri zdravljenju metastatskega raka dojke so ocenili v dveh ključnih, randomiziranih, nadzorovanih, odprtih preskušanjih III. faze.

- V prvi študiji (BMS CA139-278) so kombinacijo doksorubicina (50 mg/m^2) v bolusu, ki mu je po 24 urah sledilo zdravilo TAXOL (220 mg/m^2 v obliki 3-urne infuzije) (AT), primerjali s standardno shemo FAC (5-FU 500 mg/m^2 , doksorubicin 50 mg/m^2 , ciklofosamid 500 mg/m^2). Oboje so aplicirali v osmih ciklikih vsake tri tedne. V to randomizirano študijo je bilo vključenih 267 bolnic z metastatskim rakom dojke, ki niso bile predhodno zdravljene s kemoterapijo ali pa so prejele le neantraciklinsko kemoterapijo v okviru adjuvantnega zdravljenja. Rezultati so pokazali pomembno razliko v času do napredovanja bolezni med bolnicami, ki so dobivale AT, in bolnicami, ki so dobivale FAC (8,2 meseca v primerjavi s 6,2 meseca; $p = 0,029$). Mediano preživetje je bilo v prid kombinacije TAXOL/doksorubicin v primerjavi s FAC (23,0 mesecev v primerjavi z 18,3 mesecev; $p = 0,004$). V terapevtskem kraku AT je nadaljevalno kemoterapijo dobilo 44 % bolnic; ta kemoterapija je taksane vključevala v 7 %. V terapevtskem kraku FAC je nadaljevalno kemoterapijo dobilo 48 % bolnic in je taksane vključevala v 50 %. Tudi celotni delež odziva je bil v kraku z AT značilno večji kot v kraku s FAC (68 % v primerjavi s 55 %). Popoln odziv so ugotovili pri 19 % bolnic v kraku z zdravilom TAXOL/doksorubicin in pri 8 % bolnic v kraku s FAC. Vse rezultate učinkovitosti je nato potrdil neodvisen, slep pregled.
- V drugi ključni študiji učinkovitosti in varnosti kombinacije zdravila TAXOL in zdravila Herceptin so kombinacijo ovrednotili z načrtovano analizo podskupin (bolnice z metastatskim rakom dojke, ki so se predhodno adjuvantno zdravile z antraciklini) študije HO648g. Pri bolnicah, ki se predhodno niso adjuvantno zdravile z antraciklini, učinkovitost zdravila Herceptin v kombinaciji s paklitakselom ni bila dokazana. Kombinacijo trastuzumaba (polnilni odmerek 4 mg/kg in nato 2 mg/kg na teden) in zdravila TAXOL (175 mg/m^2) v obliki 3-urne infuzije vsake tri tedne so primerjali z monoterapijo z zdravilom TAXOL (175 mg/m^2) v obliki 3-urne infuzije vsake tri tedne pri 188 bolnicah z metastatskim rakom dojke s čezmerno ekspresijo HER2 (imunohistokemično ugotovljena vrednost 2+ ali 3+), ki so bile predhodno zdravljene z antraciklini. Bolnice so zdravilo TAXOL prejemale vsake tri tedne najmanj šest ciklusov, trastuzumab pa vsak teden v času napredovanja bolezni. Študija je pokazala

pomembno prednost uporabe kombinacije zdravilo TAXOL/trastuzumab, kar zadeva čas do napredovanja bolezni (6,9 mesecev v primerjavi s 3,0 meseci), delež odziva (41 % v primerjavi s 17 %) in trajanjem odziva (10,5 mesecev v primerjavi s 4,5 mesecev) v primerjavi z uporabo zdravila TAXOL samega. Srčna disfunkcija je bila najpomembnejši toksični učinek, opažen pri zdravljenju s kombinacijo zdravilo TAXOL/trastuzumab (glejte poglavje 4.8).

Napredovali nedrobnocelični karcinom pljuč

Pri zdravljenju napredovalega nedrobnoceličnega karcinoma pljuč so zdravilo TAXOL v odmerku 175 mg/m^2 , ki mu je sledil cisplatin v odmerku 80 mg/m^2 , vrednotili v dveh preskušanjih III. faze (s shemami, ki so vsebovale zdravilo TAXOL, se je zdravilo 367 bolnikov). Obe preskušnji sta bili randomizirani, v enem je primerjavo predstavljal cisplatin v odmerku 100 mg/m^2 , v drugem pa je bilo primerjalno zdravilo tenipozid v odmerku 100 mg/m^2 , ki mu je sledil cisplatin v odmerku 80 mg/m^2 (s primerjalnim zdravilom se je zdravilo 367 bolnikov). Izsledki obeh preskušanj so bili podobni. Pri primarnem izidu umrljivosti se shema, ki je vključevala zdravilo TAXOL, ni značilno razlikovala od primerjalnega zdravljenja (mediano preživetje 8,1 in 9,5 mesecev pri shemah z zdravilom TAXOL in 8,6 ter 9,9 mesecev pri primerjalnem zdravljenju). Podobno tudi pri času preživetja brez napredovanja bolezni med posameznimi načini zdravljenja ni bilo značilnih razlik. Pomembna korist se je pokazala pri deležu kliničnega odziva. Izsledki o kakovosti življenja kažejo koristi shem z zdravilom TAXOL z ozirom na izgubo apetita in jasno kažejo podrejenost shem z zdravilom TAXOL z ozirom na periferno nevropatijo ($p < 0,008$).

Z AIDS-om povezan Kaposijev sarkom

Pri zdravljenju z AIDS-om povezanega KS so učinkovitost in varnost paklitaksela proučevali v neprimerjalni študiji pri bolnikih z napredovalnim KS, ki so se predhodno zdravili s sistemsko kemoterapijo. Primarni opazovani dogodek je bil najboljši odziv tumorja. Od 107 bolnikov jih je bilo 63 ovrednotenih za odporne proti liposomalnim antraciklinom. Ta podskupina velja za osnovno populacijo učinkovite terapije. Celotna uspešnost (popolni/delni odziv) pri bolnikih, odpornih proti liposomalnim antraciklinom, je bila po 15 ciklikih zdravljenja 57 % (interval zaupanja 44–70 %). Več kot 50 % odzivov je bilo vidnih po prvih 3 ciklikih zdravljenja. Med bolniki, odpornimi proti liposomalnim antraciklinom, je bil delež odziva v skupini bolnikov, ki se niso nikoli zdravili z zaviralci proteaz (55,6 %), primerljiv z odzivom pri bolnikih v skupini, ki so se zdravili z enim od njih vsaj 2 meseca pred zdravljenjem s paklitakselom (60,9 %). Mediani čas do napredovanja v osnovni populaciji je bil 468 dni (95 % interval zaupanja 257-neovrednoteno). Mediane vrednosti časa preživetja ni bilo mogoče izračunati, toda spodnja 95 % meja je bila pri bolnikih osnovne populacije 617 dni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Plazemske koncentracije paklitaksela po intravenski aplikaciji upadajo dvofazno.

Farmakokinetiko paklitaksela so določili po aplikaciji 3- in 24-urne infuzije odmerkov 135 in 175 mg/m^2 . Ocenjeni povprečni končni razpolovni čas se je gibal od 3,0 do 52,7 ur, povprečne vrednosti za celotni telesni očistek, ne glede na telesne razdelke, so se gibale od 11,6 do $24,0 \text{ l/uro/m}^2$. Kaže, da se celotni telesni očistek z večjo koncentracijo paklitaksela v plazmi zmanjšuje. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bil od 198 do 688 l/m^2 , kar kaže na obsežno zunajžilno porazdelitev in/ali vezavo v tkivih. Pri 3-urnem infundiranju so naraščajoči odmerki povzročili nelinearno farmakokinetiko. Pri povečanju odmerka za 30 % (iz 135 mg/m^2 na 175 mg/m^2) se je vrednost C_{max} povečala za 75 %, vrednost $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$ pa za 81 %.

Po intravenskem odmerku 100 mg/m^2 v obliki 3-urne infuzije pri 19 bolnikih s Kaposijevim sarkomom je bila povprečna vrednost C_{max} 1.530 ng/ml (razpon od 761 do 2.860 ng/ml), povprečna vrednost AUC pa 5.619 ng.h/ml (razpon od 2.609 do 9.428 ng.h/ml). Vrednost očistka je bila $20,6 \text{ l/uro/m}^2$ (razpon od 11 do 38), volumna porazdelitve pa 291 l/m^2 (razpon od 121 do 638). Končni razpolovni čas izločanja je bil v povprečju 23,7 ure (razpon od 12 do 33).

Intraindividualna variabilnost sistemske izpostavljenosti paklitakselu je bila minimalna. Ob multiplih ciklikih zdravljenja ni bilo znakov kopičenja paklitaksela.

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

Izločanje paklitaksela pri človeku ni povsem pojasnjeno. Povprečna vrednost kumulativnega pojavljanja nespremenjenega zdravila v urinu je od 1,3 do 12,6 % odmerka, kar kaže na obsežen neledvični očistek. Glavna mehanizma izločanja paklitaksela sta verjetno presnova v jetrih in očistek z žolčem. Kaže, da se paklitaksel presnavlja predvsem z encimi citokroma P450. Po aplikaciji z radioaktivnim izotopom označenega paklitaksela se je z blatom izločilo 26 % radioaktivnosti v obliki 6 α -hidroksipaklitaksela, 2 % v obliki 3'-p-hidroksipaklitaksela in 6 % v obliki 6 α -3'-p-hidroksipaklitaksela. Nastanek prvega presnovka katalizira CYP2C8, nastanek drugega presnovka CYP3A4, nastanek tretjega presnovka pa tako CYP2C8 kot CYP3A4. Vpliv motenega delovanja ledvic ali jeter na izločanje paklitaksela po 3-urnem infundiranju ni formalno raziskan. Farmakokinetični parametri pri bolniku na hemodializi, ki je prejel 135 mg/m² zdravila TAXOL v obliki 3-urne infuzije, so bili v območju parametrov, ugotovljenih za nedializne bolnike.

V kliničnih preskušanjih, v katerih so zdravili TAXOL in doksorubicin aplicirali sočasno, sta bila porazdelitev in izločanje doksorubicina in njegovih presnovkov podaljšana. Če so paklitaksel aplicirali takoj za doksorubicinom, je bila skupna plazemska izpostavljenost doksorubicinu za 30 % večja, kot če je med aplikacijo obeh zdravil minilo 24 ur.

Pri uporabi zdravila TAXOL v kombinaciji z drugimi zdravili za informacije o uporabi teh zdravil glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za cisplatin, doksorubicin ali trastuzumab.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeni potencial zdravila TAXOL ni raziskan. Glede na farmakodinamični mehanizem delovanja je paklitaksel potencialno kancerogen in genotoksičen. Pri *in vitro* ter *in vivo* preskušanjih na testnih sistemih sesalcev se je izkazalo, da je zdravilo TAXOL mutageno. Dokazano je bilo tudi, da paklitaksel pri kuncih deluje embriotoksično in fetotoksično ter pri podganah zmanjšuje plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni etanol
makroglicerol ricinolat

6.2 Inkompatibilnosti

Makroglicerol ricinolat lahko povzroči luženje DEHP (di-(2-etilheksil)ftalata) iz plastičnih vsebnikov iz polivinilklorida (PVC), kar se stopnjuje s trajanjem stika in koncentracijo. Pri pripravi, shranjevanju in aplikaciji razredčenega zdravila TAXOL je treba uporabljati opremo, ki ne vsebuje PVC.

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

6.3 Rok uporabnosti

- Zaprte vial: 2 leti
- Po odprtju in pred redčenjem: dokazano je bilo, da je zdravilo med uporabo pri večkratnih vbodih in odvzemih raztopine kemijsko in fizikalno stabilno 28 dni pri temperaturi 25 °C. Z

mikrobiološkega stališča se lahko zdravilo po odprtju shranjuje največ 28 dni pri temperaturi 25 °C. Za druge čase in pogoje shranjevanja med uporabo je odgovoren uporabnik.

- Po redčenju: kemijsko in fizikalno stabilnost raztopine, pripravljene za infundiranje, so dokazali pri 5 °C in pri 25 °C. Pri redčenju s 5 % raztopino glukoze je raztopina stabilna 7 dni, pri redčenju z 0,9 % raztopino natrijevega klorida pa 14 dni. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Zdravila, pripravljena za uporabo, se običajno ne sme shranjevati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje zdravila opravljeno v nadzorovanih 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.

Zamrzovanje nima škodljivih učinkov na neodprte viale.

Za pogoje shranjevanja razredčene raztopine glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale (steklo tipa 1) z zamaškom (butilna guma), pakirane posamezno v škatlo:

- viala s 5 ml vsebuje 30 mg paklitaksela,
- viala s 16,7 ml vsebuje 100 mg paklitaksela,
- viala s 50 ml vsebuje 300 mg paklitaksela.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje

Kot pri vseh antineoplastičnih zdravilih je tudi pri ravnanju z zdravilom TAXOL potrebna previdnost. Redčenje mora opraviti ustrezno usposobljena oseba v aseptičnih pogojih na za to namenjenem mestu. Pri tem mora uporabljati ustrezne zaščitne rokavice in upoštevati previdnostne ukrepe, da zdravilo ne pride v stik s kožo in sluznicami. Če pride zdravilo v stik s kožo, je treba izpostavljeni predel umiti z milom in vodo. Po lokalni izpostavljenosti kože zdravilu so poročali o mravljinčenju, pekočem občutku in rdečini. Če pride zdravilo v stik s sluznico, je treba sluznico temeljito izprati z vodo. Po inhalaciji zdravila so poročali o dispneji, bolečinah v prsih, žgočem občutku v žrelu in navzeji.

Če neodprte viale shranjujete v hladilniku, se lahko pojavi oborina, ki pa se raztopi že z rahlim stresanjem ali brez, ko zdravilo doseže sobno temperaturo. To ne vpliva na kakovost zdravila. Če raztopina ostane motna ali opazite netopno oborino, vialo zavržite.

Po večkratnih vbodih igle in odvzemu zdravila vsebina viale ostane mikrobiološko, kemijsko in fizikalno stabilna do 28 dni pri temperaturi 25 °C. Za druge čase in pogoje shranjevanja zdravila med uporabo je odgovoren uporabnik.

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

Priprava za intravensko aplikacijo

Pred infundiranjem morate zdravilo TAXOL v aseptičnih pogojih razredčiti do končne koncentracije od 0,3 do 1,2 mg/ml z uporabo 0,9 % raztopine natrijevega klorida za intravensko uporabo, 5 % raztopine glukoze za intravensko uporabo, 5 % raztopine glukoze in 0,9 % raztopine natrijevega klorida za intravensko uporabo ali 5 % raztopine glukoze v Ringerjevi raztopini.

Kemijsko in fizikalno stabilnost raztopine, pripravljene za infundiranje, so dokazali pri 5 °C in pri 25 °C. Pri redčenju s 5 % raztopino glukoze je raztopina stabilna 7 dni, pri redčenju z 0,9 % raztopino natrijevega klorida pa 14 dni. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Zdravila, pripravljena za uporabo, se običajno ne sme shranjevati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje zdravila opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Razredčena raztopina je namenjena le za enkratno uporabo.

Po pripravi je raztopina lahko nekoliko motna, kar je posledica vehikla, ki ga vsebuje ta farmacevtska oblika. Motnosti ni mogoče odstraniti s filtracijo. Zdravilo TAXOL morate aplicirati preko infuzijske linije z membranskim filtrom z velikostjo mikropor $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Pri simulaciji aplikacije raztopine po intravenskem sistemu s filtrom v infuzijski liniji niso ugotovili pomembnega zmanjšanja jakosti zdravila.

Poročali so o redkih primerih precipitacije zdravila TAXOL med infundiranjem, običajno proti koncu 24-urnega obdobja infundiranja. Vzrok za pojav precipitacije ni pojasnjen, verjetno pa je povezan s prenasičenostjo razredčene raztopine. Da bi zmanjšali tveganje za precipitacijo, morate zdravilo TAXOL uporabiti čimprej po razredčenju in se izogibati čezmernemu stresanju, vibriranju ali tresenju. Infuzijski sistem morate pred uporabo temeljito izprati. Med infundiranjem morate pogosto preverjati videz raztopine. Če se pojavi oborina, infundiranje zdravila prekinite.

Da bi čimbolj zmanjšali izpostavljenost bolnika DEHP-ju, ki se lahko izluži iz infuzijskih vrečk, sistemov ali drugih medicinskih instrumentov iz PVC-ja, morate razredčene raztopine zdravila TAXOL shranjevati v steklenicah ali plastenkah, ki ne vsebujejo PVC-ja (steklo, polipropilen), ali plastičnih vrečkah brez PVC-ja (polipropilen, poliolefin) ter ga aplicirati preko sistemov, ki so prevlečeni s polietilenom. Pri uporabi filtrov (npr. IVEX-2) s kratkimi dovodnimi in/ali odvodnimi cevkami iz PVC-ja, luženje DEHP-ja ni bilo pomembno.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Bristol-Myers Squibb spol. S r.o.
Olivova 4
110 00 Praga 1
Češka

Odgovoren za trženje zdravila v Sloveniji:
PharmaSwiss d.o.o., Ljubljana

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

Pakiranje 30 mg paklitaksela v 5 ml: 5363-I-1856/10
Pakiranje 100 mg paklitaksela v 16,7 ml: 5363-I-1857/10
Pakiranje 300 mg paklitaksela v 50 ml: 5363-I-1858/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 30. 06. 1994
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 04. 09. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07. 08. 2012