

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Paklitaksel Sandoz 6 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za pripravo raztopine 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 z znanim učinkom: makroglicerol ricinolat (522,4 mg/ml), brezvodni etanol (401,7 mg/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Paklitaksel Sandoz je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Karcinom ovarijskega jajčnika: za primarno zdravljenje raka jajčnikov je paklitaksel indiciran pri bolnicah z napredovalim stadijem bolezni ali z rezidualnim tumorjem (> 1 cm) po začetni laparotomiji v kombinaciji s cisplatinom.

Za sekundarno zdravljenje metastatskega raka jajčnikov je paklitaksel indiciran po neuspešnem standardnem zdravljenju z derivati platine.

Karcinom dojke: kot adjuvantno zdravljenje je paklitaksel indiciran za zdravljenje raka dojke s pozitivnimi bezgavkami po zdravljenju z antraciklini in ciklofosfamidom (AC). Zdravljenje s paklitakselom predstavlja alternativo podaljšanemu AC zdravljenju.

Začetno zdravljenje napredovalega stadija bolezni ali metastatskega raka dojke v kombinaciji z antraciklini pri bolnicah, za katere je zdravljenje z antraciklini primerno, ali v kombinaciji s trastuzumabom pri bolnicah s tumorji s čezmerno izraženim HER-2 stopnje 3+, določeno z imunohistokemično metodo, pri katerih zdravljenje z antraciklini ni primerno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Monoterapija s paklitakselom je indicirana za zdravljenje metastatskega raka dojke pri bolnicah po neuspešnem standardnem zdravljenju z antraciklini ali pri tistih, pri katerih je standardno zdravljenje z antraciklini neprimerno.

Napredovali nedrobnocelični pljučni karcinom: paklitaksel je indiciran za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma (NSCLC) v kombinaciji s cisplatinom pri bolnikih, za katere nista primerna potencialno kurativni kirurški poseg in/ali radioterapija.

Kaposijev sarkom pri AIDS-u: paklitaksel je indiciran za zdravljenje bolnikov z napredovalim Kaposijevim sarkomom (KS) pri AIDS-u, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z antraciklini v liposomih neuspešno.

Omejeni podatki o učinkovitosti zdravila podpirajo to indikacijo, povzetki pomembnih študij pa so prikazani v poglavju 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Vsem bolnikom je treba pred dajanjem zdravila Paklitaksel Sandoz dati kortikosteroide, antihistaminike in H₂ antagonist, npr.

Zdravilo	odmerek	čas pred paklitakselom
deksametazon	20 mg peroralno* ali i.v.	Za peroralno uporabo približno 12 in 6 ur; za intravensko uporabo: 30 do 60 minut
difenhidramin **	50 mg i.v.	30 do 60 minut
cimetidin ali ranitidin	300 mg i.v. ali 50 mg i.v.	30 do 60 minut

* 8 do 20 mg za bolnike s KS

** ali ustrezen drug antihistaminik, npr. klorfeniramin

Zdravilo Paklitaksel Sandoz dajemo preko linijskega filtra z mikroporozno membrano (velikost por $\leq 0,22 \mu\text{m}$) (glejte poglavje 6.6).

Primarno zdravljenje ovarijskega karcinoma: čeprav raziskujejo tudi druge načine kombiniranega zdravljenja, priporočamo kombinirano primarno zdravljenje s paklitakselom in cisplatinom. Glede na dolžino infuzije priporočamo dva odmerka: paklitaksel 175 mg/m² v 3-urni infuziji, ki mu sledi cisplatin 75 mg/m² vsake tri tedne ali paklitaksel 135 mg/m² v 24-urni infuziji, ki mu sledi cisplatin 75 mg/m². Med posameznimi cikli zdravljenja naj bo 3-tedenski premor (glejte poglavje 5.1).

Sekundarno zdravljenje ovarijskega karcinoma: priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m² v 3-urni infuziji s tritedenskim premorom med cikli.

Adjuvantno zdravljenje karcinoma dojke: priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m² v 3-urni infuziji vsake 3 tedne v 4 cikli po AC zdravljenju.

Primarno zdravljenje karcinoma dojke: pri kombiniranem zdravljenju z doksorubicinom (50 mg/m²) dajte paklitaksel 24 ur po doksorubicinu. Priporočeni odmerek paklitaksela je 220 mg/m², dan intravensko v 3-urni infuziji, s 3- tedenskim premorom med cikli (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Pri kombiniranem zdravljenju s trastuzumabom je priporočeni odmerek paklitaksela 175 mg/m² v 3-urni infuziji s tritedenskim premorom med cikli (glejte poglavje 5.1). Pri kombiniranem zdravljenju damo paklitaksel dan po prvem odmerku trastuzumaba ali takoj po ponovljenem odmerku trastuzumaba, če je bolnica prvi odmerek dobro prenesla (glejte odmerjanje v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Herceptin).

Sekundarno zdravljenje karcinoma dojke: priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m² v 3-urni infuziji s tritedenskim premorom med cikli.

Zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma: priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m² v 3-urni infuziji, ki mu sledi cisplatin 80 mg/m² s tritedenskim premorom med cikli.

Zdravljenje Kaposijevega sarkoma pri AIDS-u: priporočeni odmerek paklitaksela je 100 mg/m² v 3-urni infuziji vsaka 2 tedna.

Naslednje odmerke paklitaksela dajemo glede na to, kako posamezen bolnik zdravilo prenaša.

Paklitaksela bolnik ne sme ponovno prejeti, dokler se mu število nevtrofilcev ne zviša na najmanj 1500 /mm³ (najmanj 1.000/mm³ pri bolnikih s KS), število trombocitov pa na najmanj 100.000/mm³ (oziroma najmanj 75.000/mm³ pri bolnikih s KS). Bolnikom, pri katerih se pojavi huda nevtropenija (število nevtrofilcev < 500/mm³, ki traja 7 dni ali dlje) ali huda periferna nevropatija, je treba naslednje odmerke paklitaksela zmanjšati za 20 % (25 % pri bolnikih s KS) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z jetrno okvaro: Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko priporočili spremembo odmerka pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro (glejte poglavji 4.4. in 5.2). Bolnikov s hudo jetrno okvaro ne smete zdraviti s paklitakselom.

Pediatrična populacija:

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, uporaba paklitaksela pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočena.

4.3 Kontraindikacije

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

Paklitaksel je kontraindiciran med nosečnostjo in dojenjem.

Paklitaksela ne smete uporabljati pri bolnikih, pri katerih je število nevtrofilcev < 1.500/mm³ (oziroma < 1.000/mm³ pri bolnikih s KS).

Pri bolnikih s KS je zdravilo kontraindicirano tudi pri bolnikih s sočasnimi resnimi, nekontroliranimi okužbami.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Paklitaksel dajemo vedno samo pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtikov za zdravljenje malignih bolezni. Ker pri zdravljenju lahko pride do resnih preobčutljivostnih reakcij, naj bo vedno na razpolago oprema za nujno pomoč.

Zaradi možnosti pojava ekstrapazacije, je priporočljivo nadzorovanje mesta infundiranja zaradi možnosti infiltracije med jemanjem zdravila.

Pred zdravljenjem s paklitakselom naj bolniki prejmejo kortikosteroide, antihistaminike in H₂ antagonist (glejte poglavje 4.2).

Pri kombiniranem zdravljenju s cisplatinom morajo bolniki dobiti paklitaksel pred cisplatinom (glejte poglavje 4.5).

Huda preobčutljivostna reakcija, za katero so značilni dispneja in hipotenzija, ki zahtevata zdravljenje, angioedem in generalizirana urtikarija.

Pojavila se je pri manj kot 1 % bolnikov, ki so paklitaksel prejeli po ustreznem predzdravljenju. Mediator pri teh reakcijah je verjetno histamin. Če se pri bolniku pojavi huda preobčutljivostna reakcija, je treba infuzijo paklitaksela takoj prekiniti in uvesti simptomatsko zdravljenje. Takega bolnika ne zdravimo več s paklitakselom.

Supresija kostnega mozga (predvsem nevtropenija) je toksičen učinek zdravila, ki omejuje velikost njegovih odmerkov. Med zdravljenjem so potrebne pogoste kontrole krvne slike. Bolnika ne smemo ponovno zdraviti s paklitakselom, dokler se mu število nevtrofilcev ne zviša na $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS), število trombocitov pa na $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS). V kliničnih študijah pri KS je večina bolnikov dobivala granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF).

O hudih motnjah srčne prevodnosti so poročali redko, če je bil paklitaksel uporabljen v monoterapiji. Če se med zdravljenjem s paklitakselom pojavijo resne motnje srčne prevodnosti (npr. atrioventrikularni blok, ventrikularna tahikardija), je treba uvesti ustrezno zdravljenje, pri nadaljnjem dajanju paklitaksela pa ves čas spremljati delovanje srca. Med zdravljenjem s paklitakselom so poročali tudi o hipotenziji, hipertenziji in bradikadiji. Bolniki so običajno asimptomatski in ne zahtevajo zdravljenja. Priporoča se pogosta kontrola vitalnih funkcij, še posebej v prvi uri infuzije. Hude srčnožilne sopojave so opažali pogosteje pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom kot pri tistih z rakom dojke ali jajčnika. Med klinično študijo pri KS pri AIDS-u so v povezavi s paklitakselom opazili en sam primer srčnega popuščanja.

Če uporabljate paklitaksel skupaj z doksorubicinom ali trastuzumabom za začetno zdravljenje metastatskega raka dojke, morate posebno pozornost posvetiti delovanju srca. Kadar so bolniki primerni za zdravljenje z omenjenimi kombinacijami, morate pri njih opraviti začetno oceno delovanja srca, vključno z anamnezo, fizikalnim pregledom, EKG-jem, ehokardiogramom in/ali slikanjem MUGA. Delovanje srca morate med zdravljenjem še naprej spremljati (vsake tri mesece). S spremljanjem boste lahko identificirali bolnike, pri katerih se bodo pojavile motnje v delovanju srca. Lečeči zdravnik mora skrbno oceniti kumulativni odmerek antraciklina (mg/m^2), ko se odloča o tem, kako pogosto bodo nadzorovali delovanje srčnih prekatov. Če testi pokažejo poslabšanje srčne funkcije, tudi asimptomatske, mora lečeči zdravnik skrbno oceniti koristnost nadaljnega zdravljenja v primerjavi z nevarnostjo, da povzroči srčno okvaro, ki je lahko tudi ireverzibilna. Če se odločite za nadaljnje zdravljenje, morate pogosteje kontrolirati delovanje srca (vsak ali vsak drugi cikel). Za podrobnejše informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki vsebuje trastuzumab ali doksorubicin.

Pojav **periferne nevropatije** je sicer pogost, vendar se le redko pojavijo hujši simptomi. Če se pri bolniku pojavijo znaki hude periferne nevropatije, priporočamo 20 % zmanjšanje odmerka (25 % pri bolnikih s KS) v vseh nadaljnjih ciklih zdravljenja s paklitakselom. Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom in pri bolnicah s karcinomom jajčnikov, ki prejemajo primarno terapijo s paklitakselom v 3-urni infuziji v kombinaciji s cisplatinom, se pogosteje pojavljajo hudi nevrotoksični učinki kot pri bolnikih, ki prejemajo samo paklitaksel ali ciklofosamid v kombinaciji s cisplatinom.

Bolniki z **jetrno okvaro** imajo lahko povečano tveganje za pojav toksičnih učinkov, še posebno mielosupresije III. ali IV. stopnje. Ni dokazov, da bi se pri bolnikih z blagimi motnjami delovanja jeter toksičnost paklitaksela povečala, če ga damo v 3-urni infuziji. Če pa ga dajemo v podaljšani infuziji, lahko pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jetrnega delovanja pride do povečane mielosupresije. Bolnike je treba zato skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.2). Ni dovolj podatkov za oblikovanje priporočil glede spremembe odmerka pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (glejte poglavje 5.2). Na voljo ni podatkov o bolnikih s hudo holestazo. Paklitaksel ne priporočamo bolnikom s hudo okvaro delovanja jeter.

Ker paklitaksel vsebuje etanol (401,7 mg/ml), je treba upoštevati možnost njegovega delovanja na CŽS in pojava drugih učinkov.

Posebno morate paziti, da ne pride do intraarterialne aplikacije paklitaksela, saj so v poskusih na živalih pri testiranju lokalnega prenašanja po intraarterialni aplikaciji opažali hude tkivne reakcije.

Pri bolnikih, tudi pri takih, ki sočasno niso prejeli antibiotikov, so redko poročali o **pseudomembranskem kolitisu**. To reakcijo je treba upoštevati pri diferencialni diagnozi primerov hude in trdovratne driske, ki se pojavi med ali kmalu po prekinitvi zdravljenja s paklitakselom.

Paklitaksel lahko v kombinaciji z obsevanjem pljuč in neodvisno od njenega vrstnega reda prispeva k nastanku *intersticijskega pnevmonitisa*.

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

Ker zdravilo Paklitaksel Sandoz vsebuje makrogolglicerol ricinolat, lahko povzroči hude preobčutljivostne reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Premedikacija s cimetidinom ne vpliva na očistek paklitaksela.

V priporočeni shemi odmerjanja pri primarnem zdravljenju karcinoma jajčnikov je predvideno, da se paklitaksel aplicira pred cisplatinom. Kadar so paklitaksel dajali pred cisplatinom, je bil namreč varnostni profil paklitaksela enak kot pri monoterapiji z njim. Če pa so ga dajali po cisplatinu, je pri bolnikih nastopila hujša mielosupresija, očistek paklitaksela pa je bil zmanjšan za okoli 20 %. Pri bolnicah z ginekološkimi vrstami raka so opazovali večje tveganje za ledvično odpoved, če so bile zdravljene s kombinacijo paklitaksela in cisplatina, kot pri tistih, ki so prejemale samo cisplatin.

Ker je lahko izločanje doksorubicina in njegovih aktivnih presnovkov zmanjšano, če dajemo paklitaksel časovno blizu doksorubicina, morate paklitaksel pri začetnem zdravljenju metastaksega karcinoma dojke dati 24 ur po doksorubicinu (glejte poglavje 5.2).

Presnavljanje paklitaksela deloma katalizirata izoencima citokroma P450, CYP2C8 in CYP3A4. Zaradi pomanjkanja farmakokinetičnih študij o medsebojnem delovanju zdravil je potrebna previdnost ob sočasnem dajanju paklitaksela z zdravili, za katera je znano, da zavirajo CYP2C8 ali CYP3A4 (npr. ketokonazol in drugi imidazolni antimikotiki, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir in nelfinavir), saj se toksičnost paklitaksela lahko poveča zaradi večje izpostavljenosti paklitakselu. Dajanje paklitaksela skupaj z zdravili, za katera je znano, da zavirajo CYP2C8 ali CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) ni priporočeno, saj je učinkovitost lahko zmanjšana zaradi nižjih izpostavljenosti paklitakselu.

Študije pri bolnikih s KS, ki so prejeli istočasno več zdravil, so pokazale, da je bil sistemski očistek paklitaksela pomembno zmanjšan ob prisotnosti nelfinavira in ritonavira, ne pa pri indinaviru. Podatkov o medsebojnem delovanju z drugimi proteaznimi inhibitorji ni dovolj, zato je treba paklitaksel bolnikom, ki istočasno prejemajo paklitaksel in druge proteazne inhibitorje, dajati previdno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi paklitaksela pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Paklitaksel deluje embriotoksično in fetotoksično pri kuncih in zmanjšuje plodnost pri podganah. Če ga dajemo nosečnicam, ima paklitaksel lahko, tako kot ostali citostatiki, škodljive učinke na plod. Zato se paklitaksel ne sme

uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Ženskam v rodni dobi, ki se zdravijo s paklitakselom, svetujemo, da med zdravljenjem uporabljajo zaščito pred zanositvijo. Če bolnica med zdravljenjem zanosi, mora o tem takoj obvestiti svojega zdravnika.

Dojenje

Paklitaksel je v času dojenja kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se paklitaksel izloča v materino mleko. Med zdravljenjem s paklitakselom je treba dojenjem prekiniti.

Plodnost

Bolniki in bolnice v rodni dobi in/ali njihovi partnerji, morajo uporabljati kontracepcijo še najmanj 6 mesecev po koncu zdravljenja s paklitakselom.

Bolniki moškega spola naj se pred zdravljenjem s paklitakselom posvetujejo glede krioprezervacije sperme, ker obstaja možnost neplodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Izkušnje kažejo, da paklitaksel ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kljub temu pa moramo upoštevati, da vsebuje etanol (glejte poglavji 4.4 in 6.1).

4.8 Neželeni učinki

Če ni drugače navedeno, se spodnji podatki nanašajo na podatkovno bazo o splošni varnosti pri 812 bolnikih s solidnimi tumorji, ki so bili v kliničnih študijah zdravljeni s paklitakselom v monoterapiji. Ker so bolniki s KS zelo specifični, je na koncu poglavja dodano posebno poglavje, ki temelji na podatkih iz študije na 107 bolnikih.

Če ni drugače navedeno, sta pogostnost in resnost neželenih učinkov na splošno podobni pri bolnikih s karcinomom jajčnikov, dojke in nedrobroceličnim karcinomom pljuč. Starost ni vidno vplivala na nobenega od toksičnih učinkov.

Najpogostejši pomemben neželeni učinek paklitaksela je **supresija kostnega mozga**. Huda nevtropenija (< 500 celic/mm³) se je pojavila pri 28 % bolnikov, vendar ni bila povezana s febrilnimi epizodami. Le pri 1 % bolnikov je huda nevtropenija trajala več kot 7 dni. Trombocitopenija se je pojavila pri 11 % bolnikov. Pri 3 % bolnikov je bila vsaj enkrat med študijo najnižja vrednost trombocitov manjša od 50.000/mm³. Anemijo so opazili pri 64 % bolnikov, vendar je bila huda (Hb manjši od 5 mmol/l) samo pri 6 % bolnikov. Pogostnost in resnost anemije je odvisna od začetnih vrednosti hemoglobina.

Nevrotoksičnost, zlasti **periferna nevropatija**, se pojavlja pogosteje in v hujši obliki po 3-urni infuziji paklitaksela v odmerku 175 mg/m² (85 % vseh bolnikov, v 15 % huda nevtrotoksičnost) kot po 24-urni infuziji odmerka 135 mg/m² skupaj s cisplatinom (25 % vseh bolnikov, v 3 % huda nevtrotoksičnost). Pri bolnikih z nedrobroceličnim pljučnim karcinomom in bolnicah s karcinomom jajčnika, ki so bili zdravljeni s paklitakselom v 3-urni infuziji, ki mu je sledil cisplatin, je prišlo do občutnega povečanja hudih primerov nevtrotoksičnosti. Periferna nevropatija se lahko pojavi že po prvem ciklusu in se lahko poslabša z naraščajočo izpostavljenostjo paklitakselu. V nekaj primerih so morali zaradi periferne nevropatije zdravljenje s paklitakselom prekiniti. Senzorične motnje so se običajno izboljšale ali minile v nekaj mesecih po prekinitvi zdravljenja. Predhodna nevropatija, ki je nastala kot posledica prejšnjih terapij, ni kontraindikacija za zdravljenje s paklitakselom. Nadalje je bilo dokazano, da lahko periferne nevropatije trajajo tudi več kot 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja s paklitakselom.

Artralgijska ali mialgijska sta prizadeli 60 % bolnikov, hudi pa sta bili pri 13 % bolnikov.

Pomembne preobčutljivostne reakcije, ki so lahko tudi smrtne (opredeljene kot hipotenzija, ki zahteva zdravljenje, angioedem, dihalna stiska, ki zahteva zdravljenje z bronhodilatatorji ali generalizirana urtikarija), so bile opisane pri 2 bolnikih (< 1 %). Pri 34 % bolnikov (17 % vseh ciklusov) so se pojavile manjše preobčutljivostne reakcije, predvsem rdečica kože in izpuščaj, ki pa nista zahtevala zdravljenja, niti nista preprečila nadaljevanja zdravljenja s paklitakselom.

Reakcije na mestu injiciranja med intravensko uporabo lahko vodijo do lokaliziranega edema, bolečine, eritema in induracije; ekstravazacija lahko povzroči celulitis. Poročali so o luščenju in/ali odpadanju kože, včasih v povezavi z ekstravazacijo. Pojavi se lahko tudi razbarvanje kože. Redko so poročali tudi o ponovnem pojavu kožne reakcije na mestu predhodne ekstravazacije, t. i. spominski reakciji. Specifičnega zdravljenja ob ekstravazaciji zaenkrat ni.

V nekaterih primerih se je pojavila reakcija na mestu injiciranja že med podaljšano infuzijo ali pa se je pojavila od enega tedna do desetih dni kasneje.

V spodnji tabeli so navedeni neželeni učinki (ne glede na resnost), ki so se pojavili po aplikaciji paklitaksela v obliki 3-urne infuzije pri 812 bolnikih z metastazami, vključenih v klinične študije, in neželeni učinki, o katerih so poročali v okviru postmarketinškega* nadzora. Slednje neželene učinke bi bilo mogoče pripisati paklitakselu ne glede na shemo zdravljenja.

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov je definirana na podlagi naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti (≥ 100 , $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznan pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni:	<i>Zelo pogosti:</i> okužba (v glavnem urinarnega trakta in okužbe zgornjih dihal), tudi smrtne <i>Občasni:</i> septični šok <i>Redki*:</i> pljučnica, peritonitis, sepsa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:	<i>Zelo pogosti:</i> mielosupresija, nevtropenija, anemija, trombocitopenija, levkopenija, krvavitve <i>Redki*:</i> febrilna nevtropenija <i>Zelo redki*:</i> akutna mieloidna levkemija, mielodisplastični sindrom
Bolezni imunskega sistema:	<i>Zelo pogosti:</i> manjše preobčutljivostne reakcije (predvsem pordelost in izpuščaj) <i>Občasni:</i> hude preobčutljivostne reakcije, ki zahtevajo zdravljenje (predvsem hipotenzije, angionevrotični edem, dihalna stiska, generalizirana urtikarija, mrzlica, bolečine v križu, bolečine v prsih, tahikardija, bolečine v trebuhu, bolečine po udih, čezmerno znojenje in hipertenzija) <i>Redki*:</i> anafilaktične reakcije <i>Zelo redki*:</i> anafilaktični šok
Presnovne in prehranske motnje:	<i>Zelo redki*:</i> anoreksija <i>Neznana pogostnost:</i> sindrom lize tumorja*
Psihiatrične motnje:	<i>Zelo redki*:</i> zmedenost
Bolezni živčevja:	<i>Zelo pogosti:</i> nevrotoksičnost (predvsem periferna nevropatija***) <i>Redki*:</i> motorična nevropatija (s posledično blago distalno šibkostjo) <i>Zelo redki*:</i> avtonomna nevropatija (s posledičnim paralitičnim ileusom in ortostatsko

	hipotenzijo), epileptični napadi tipa grand mal, konvulzije, encefalopatija, omotica, glavobol, ataksija
Očesne bolezni:	<i>Zelo redki*</i> : motnje vidnega živca in /ali vida (skotomi z bleščanjem), še posebno pri bolnikih, ki so prejeli večje odmerke od priporočenih <i>Neznana</i> : makularni edem*, fotopsija*, delci v steklovini*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:	<i>Zelo redki*</i> : ototoksičnost, izguba sluha, šumenje v ušesih, vrtoglavica
Srčne bolezni:	<i>Pogosti</i> : bradikardija <i>Občasni</i> : kardiomiopatija, asimptomatska ventrikularna tahikardija, tahikardija z bigeminijo, AV blok in sinkopa, miokardni infarkt <i>Redki</i> : odpoved srca <i>Zelo redki*</i> : atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija
Žilne bolezni:	<i>Zelo pogosti</i> : hipotenzija <i>Občasni</i> : hipertenzija, tromboza, tromboflebitis <i>Zelo redki*</i> : šok <i>Neznana pogostnost</i> : flebitis*, poročali so o diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK), pogosto v povezavi s sepsa ali odpovedjo večih organov.
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>Redki*</i> : dispneja, plevralni izliv, intersticijska pljučnica, pljučna fibroza, pljučna embolija, odpoved dihanja <i>Zelo redki*</i> : kašelj
Bolezni prebavil:	<i>Zelo pogosti</i> : slabost, bruhanje, driska, mukozitis <i>Redki*</i> : obstrukcija črevesja, perforacija črevesja, ishemični kolitis, pankreatitis <i>Zelo redki*</i> : mezenterična tromboza, pseudomembranozni kolitis, ezofagitis, zaprtje, ascites, nevtropenični kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:	<i>Zelo redki*</i> : jetrna nekroza, jetrna encefalopatija (obe lahko smrtni)
Bolezni kože in podkožja:	<i>Zelo pogosti</i> : alopecija** <i>Pogosti</i> : prehodne in blage spremembe nohtov in kože <i>Redki*</i> : pruritus, izpuščaj, eritem <i>Zelo redki*</i> : Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroliza, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, urtikarija, oniholiza (bolniki na terapiji naj uporabljajo zaščito pred soncem na rokah in nogah) <i>Neznana pogostnost</i> : skleroderma*, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske*
Bolezni mišično-skeletnega sistema kosti in vezivnega tkiva:	<i>Zelo pogosti</i> : artralgijska, mialgijska <i>Neznana pogostnost</i> : sistemski lupus eritematozus*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	<i>Pogosti</i> : reakcije na mestu injiciranja (vključno z lokaliziranim edemom, bolečino, eritemom,

	induracijo, ekstravazacija lahko občasno povzroči celulitis, kožno fibrozo in nekrozo) <i>Redki*</i> : astenija, pireksija, dehidracija, edem, splošno slabo počutje
Preiskave:	<i>Pogosti</i> : hudo povečanje vrednosti AST (SGOT), hudo povečanje vrednosti alkalne fosfataze <i>Občasni</i> : hudo povečanje vrednosti bilirubina <i>Redki*</i> : zvišanje vrednosti kreatinina v krvi

** Alopecija: Alopecijo so opazili pri 87 % bolnikov in se je pojavila nenadoma. Pri večini bolnikov, pri katerih se pojavi alopecija, se pričakuje izrazita izguba las ≥ 50 %.

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

Bolnice z rakom dojk, ki so prejemale paklitaksel kot adjuvantno terapijo po terapiji AC, so imele več nevrosenzorične toksičnosti, preobčutljivostnih reakcij, artralgiij in mialgiij, anemij, okužb, zvišane telesne temperature, slabosti in bruhanja ter drisk kot tiste, ki so prejemale le terapijo AC. Pogostnost teh pojavov je bila podobna kot pri uporabi paklitaksela v monoterapiji (kot je omenjeno zgoraj).

Kombinirano zdravljenje

Podatki v nadaljevanju se nanašajo na dve veliki študiji primarne kemoterapije karcinoma jajčnikov (paklitaksel + cisplatin: več kot 1050 bolnic), dve študiji III. faze pri primarnem zdravljenju metastatskega raka dojke: ena je raziskovala kombinacijo z doksorubicinom (paklitaksel + doksorubicin: 267 bolnic), druga pa kombinacijo s trastuzumabom (načrtovana analiza podskupine: paklitaksel + trastuzumab: 188 bolnic) in na dve študiji III. faze pri zdravljenju napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma (paklitaksel + cisplatin: več kot 360 bolnikov) (glejte poglavje 5.1).

Bolnice, ki so se zdravile s paklitakselom v 3-urni infuziji in potem s cisplatinom za primarno kemoterapijo karcinoma jajčnikov, so poročale o pogostejših in hujših reakcijah nevrotoksičnosti, artralgiji in mialgiji ter preobčutljivosti, kot bolnice, ki so bile zdravljene s ciklofosfamidom in potem s cisplatinom. Mielosupresija je bila manj pogosta in huda pri dajanju paklitaksela v 3-urni infuziji in potem cisplatinom kot pri uporabi ciklofosfamida in nato cisplatinom.

Pri primarni kemoterapiji metastatskega raka dojk so o nevtropeniji, anemiji, periferni nevropatiji, artralgiji in mialgiji, asteniji, zvišani telesni temperaturi in driski poročali pogosteje in o hujših oblikah, kadar so paklitaksel (220 mg/m^2) dajali v obliki 3-urne infuzije 24 ur po doksorubicinu (50 mg/m^2), kot pa pri običajni terapiji FAC ($5\text{-FU } 500 \text{ mg/m}^2$, doksorubicin 50 mg/m^2 , ciklofosfamid 500 mg/m^2). Slabost in bruhanje pa sta bila manj pogosta in manj huda pri kombinaciji s paklitakselom (220 mg/m^2)/doksorubicinom (50 mg/m^2) kot pri običajni shemi FAC. Uporaba kortikosteroidov je morda prispevala k manjši pogostnosti ter jakosti slabosti in bruhanja v skupini bolnic, ki je bila zdravljena s paklitakselom in doksorubicinom.

Pri dajanju paklitaksela v 3-urni infuziji v kombinaciji s trastuzumabom za primarno zdravljenje pri bolnicah z metastatskim karcinomom dojke so o naslednjih sopojavih (ne glede na povezavo s paklitakselom ali trastuzumabom) poročali pogosteje kot pri monoterapiji s paklitakselom: srčno popuščanje (8 % proti 1 %), okužba (46 % proti 27 %), mrzlica (42 % proti 4 %), zvišana telesna temperatura (47 % proti 23 %), kašelj (42 % proti 22 %), izpuščaj (39 % proti 18 %), artralgija (37 % proti 21 %), tahikardija (12 % proti 4 %), driska (45 % proti 30 %), hipertenzija (11 % proti 3 %), epistaksa (18 % proti 4 %), akne (11 % proti 3 %), herpes simpleks (12 % proti 3 %), nezgode s poškodbami (13 % proti 3 %), nespečnost (25 % proti 13 %), rinitis (22 % proti 5 %), sinusitis (21 % proti 7 %) in reakcije na mestu injiciranja zdravila (7 % proti 1 %). Nekatere od teh razlik v pogostnosti so lahko posledica povečanega števila ciklov in daljšega zdravljenja pri kombinirani terapiji s paklitakselom in trastuzumabom v primerjavi s paklitakselom v monoterapiji. O hudih

sopojavih so pri kombiniranem zdravljenju s paklitakselom in trastuzumabom poročali približno enako pogosto kot pri paklitakselu v monoterapiji.

Ko so doksorubicin dajali v kombinaciji s paklitakselom pri metastatskem raku dojke, so pri 15 % bolnic opazili motnje **srčne kontrakcije** (≥ 20 % zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata) v primerjavi z 10 % bolnic na običajni shemi FAC. **Kongestivno srčno popuščanje** so opazili pri < 1 % bolnic tako pri skupini, zdravljeni s paklitakselom in doksorubicinom, kot v skupini, zdravljeni s shemo FAC. Dajanje trastuzumaba v kombinaciji s paklitakselom pri bolnikih, ki so bili pred tem zdravljeni z antraciklini, je povzročilo povečano pogostnost in jakost **motenj delovanja srca** v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s paklitakselom v monoterapiji (razred I/II po NYHA – 10 % proti 0 %; razred III/IV po NYHA – 2 % proti 1 %); le redko je bilo povezano s smrtjo bolnika (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za trastuzumab). V vseh primerih (razen omenjenih redkih primerov) so se bolniki dobro odzvali na ustrezno medikamentozno zdravljenje.

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

Kaposijev sarkom pri AIDS-u

Na podlagi klinične študije pri 107 bolnikih lahko rečemo, da sta bili (z izjemo hematoloških in jetrnih neželenih učinkov, glejte v nadaljevanju) pogostnost in resnost neželenih učinkov na splošno podobni pri bolnikih s KS in pri bolnikih, zdravljenih s paklitakselom v monoterapiji zaradi drugih solidnih tumorjev.

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

O nevtropenični vročici, povezani s paklitakselom, so poročali pri 14 % bolnikov in pri 1,3 % ciklusov. Med dajanjem paklitaksela so nastopile tudi tri septične epizode (2,8 %), ki so bile smrtne.

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

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Za prevelik odmerek paklitaksela ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerka, je potrebno bolnika skrbno spremljati. Zdravljenje je potrebno usmeriti na prvotno pričakovane toksične učinke, ki vključujejo supresijo kostnega mozga, periferno 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: Rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze), taksani, ATC oznaka L01CD01.

Paklitaksel je antimikrotubularni kemoterapevtik, ki pospešuje tvorjenje mikrotubulov iz tubulinskih dimerov in jih stabilizira tako, da preprečuje depolimerizacijo. Stabilizacija mikrotubulov zavira normalno dinamično reorganizacijo mikrotubularnega pleteža, ki je bistvenega pomena za ključne celične funkcije v interfazi in mitozi. Poleg tega paklitaksel inducira nastanek nenormalnih snopov mikrotubulov ves čas celičnega ciklusa in med mitozo.

Rak jajčnikov

Pri primarni kemoterapiji karcinoma jajčnikov so varnost in učinkovitost paklitaksela ovrednotili v dveh večjih, randomiziranih in nadzorovanih kliničnih raziskavah (v primerjavi s ciklofosfamidom v odmerku 750 mg/m² in s cisplatinom v odmerku 75 mg/m²). V raziskavi Intergroup (BMS CA139-209) je več kot 650 bolnic s primarnim karcinomom jajčnikov v stadiju IIB-c, III ali IV prejelo največ 9 ciklov terapije s paklitakselom (v odmerku 175 mg/m² v 3-urni infuziji) in potem s cisplatinom (v odmerku 75 mg/m²) ali s kontrolnim zdravljenjem. V drugi večji raziskavi (GOG-111/BMS CA139-022) so ovrednotili največ 6 ciklov zdravljenja bodisi s paklitakselom (v odmerku 135 mg/m² v 24-urni infuziji) in potem s cisplatinom (v odmerku 75 mg/m²) ali s kontrolnim zdravljenjem, in sicer pri več kot 400 bolnicah s primarnim karcinomom jajčnikov v stadiju III/IV in z rezidualnim tumorjem >1 cm po laparotomiji ali z oddaljenimi metastazami. Čeprav teh dveh različnih shem odmerjanja paklitaksela niso neposredno primerjali med seboj, so imele bolnice, zdravljene s paklitakselom v kombinaciji s cisplatinom, v obeh raziskavah bistveno večjo stopnjo odziva, daljši čas do napredovanja bolezni in daljše preživetje v primerjavi s standardnim zdravljenjem. Pri bolnicah z napredovalim karcinomom jajčnikov, ki so prejele 3-urno infuzijo paklitaksela in potem cisplatin, so opažali večjo nevrotoksičnost in artralgijo/mialgijo, a manjšo mielosupresijo kot pri bolnicah, ki so prejele ciklofosfamid in potem cisplatin.

Rak dojk

Pri adjuvantnem zdravljenju karcinoma dojke so 3121 bolnic, ki so imele karcinom dojke s pozitivnimi bezgavkami, zdravili z adjuvantno terapijo s paklitakselom ali brez kemoterapije po štirih ciklikih doksorubicina in ciklofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Srednji čas spremljanja bolnic je bil 69 mesecev. Bolnice, ki so se zdravile s paklitakselom, so imele za 18 % zmanjšano tveganje za ponoven pojav bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale le terapijo AC (statistično pomembno, p=0,0014), in tudi za 19 % (statistično pomembno, p= 0,0044) zmanjšano tveganje za

smrt v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale le terapijo AC. Retrospektivne analize kažejo koristen učinek pri vseh podskupinah bolnic. Pri bolnicah s tumorji, pri katerih je bil izvid na hormonske receptorje negativen ali ni bil znan, je bilo zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni 28 % (95 % IZ: 0,59-0,86). V podskupini bolnikov s tumorji, pri katerih pa je bil izvid na hormonske receptorje pozitiven, je bilo zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni 9 % (95 % IZ: 0,78-1,07). V načrtu študije ni bilo predvideno raziskovanje učinka podaljšane terapije AC za dlje kot 4 cikle. Samo na podlagi te študije torej ni mogoče izključiti možnosti, da so bili opaženi učinki morda deloma posledica razlike v dolžini trajanja kemoterapije v obeh skupinah (AC 4 cikle; AC + paklitaksel 8 ciklov).

Adjuvantno terapijo s paklitakselom imamo torej lahko za alternativo podaljšani terapiji z AC.

V drugi veliki klinični raziskavi adjuvantnega zdravljenja raka dojke s pozitivnimi bezgavkami, katere načrt preizkušanja je bil podoben, so 3060 bolnic naključno razvrstili v skupini, od katerih naj bi ena prejela štiri cikle terapije s paklitakselom v večjem odmerku 225 mg/m² po štirih ciklih terapije AC, druga pa ne (NSABP B-28, BMS CA139-270). Po srednjem času spremljanja bolnic 64 mesecev so imele bolnice, ki so prejemale paklitaksel, za 17 % zmanjšano tveganje za ponovitev bolezni v primerjavi s tistimi, ki so prejemale le terapijo AC (statistično pomembno, p=0,006). Zdravljenje s paklitakselom je bilo povezano tudi s 7 % zmanjšanjem tveganja za smrt bolnice (95 % IZ: 0,78-1,12). Rezultati vseh nadaljnjih analiz podskupin so govorili v prid zdravljenja s paklitakselom. V tej študiji so imele bolnice s tumorji, pri katerih je bil izvid na hormonske receptorje pozitiven, za 23 % zmanjšano tveganje za ponovitev bolezni (95 % IZ: 0,6- 0,92). V podskupini bolnic s tumorji, pri katerih je bil izvid na hormonske receptorje negativen, je bilo tveganje za ponovitev bolezni zmanjšano za 10 % (95 % IZ: 0,7-1,11).

Pri primarnem zdravljenju metastatskega raka dojke so učinkovitost in varnost paklitaksela ovrednotili v dveh poglavitnih randomiziranih in kontroliranih odprtih raziskavah III. faze.

- V prvi raziskavi (BMS CA139-278) so primerjali kombinacijo bolusa doksorubicina (50 mg/m²), ki mu je po 24 urah sledil paklitaksel (220 mg/m² v 3-urni infuziji) (AT), in običajno shemo FAC (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosamid 500 mg/m²), ki so ju obe dajali na vsake tri tedne skupaj osem ciklov. V to randomizirano raziskavo so vključili 267 bolnic z metastatskim rakom dojke, ki bodisi niso prejele nobene predhodne kemoterapije ali pa so kot adjuvantno terapijo prejele le neantraciklinsko kemoterapijo. Rezultati so pokazali pomembno razliko v času do napredovanja bolezni pri bolnicah, ki so prejemale zdravljenje z AT, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale zdravljenje s FAC (8,2 proti 6,2 meseca; p=0,029). Srednji čas preživetja je bil v prid paklitaksela in doksorubicina v primerjavi s terapijo FAC (23,0 proti 18,3 mesecev; p=0,004). V skupini, zdravljeni z AT, je 44 % bolnic prejelo kasnejšo kemoterapijo, od tega 7 % kemoterapijo s taksani, v skupini s FAC pa 48 %, od tega 50 % kemoterapijo s taksani. Skupna stopnja odziva je bila pomembno višja v skupini, zdravljeni z AT, v primerjavi s skupino s FAC (68 % proti 55 %). Popoln odziv so ugotovili pri 19 % bolnic iz skupine s paklitakselom in doksorubicinom, v primerjavi z 8 % bolnic iz skupine s FAC. Vse izsledke glede učinkovitosti so pozneje potrdili v slepi neodvisni reviziji.
- V drugi ključni raziskavi so ovrednotili učinkovitost in varnost kombinacije paklitaksela in Herceptina® v načrtovani analizi podskupin (bolnice z metastatskim rakom dojke, ki so pred tem prejemale adjuvantno terapijo z antraciklini) raziskave HO648g. Učinkovitost Herceptina v kombinirani terapiji s paklitakselom pri bolnicah, ki niso prejeli predhodne adjuvantne terapije 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 terapijo s trastuzumabom (začetni odmerek 4 mg/kg, potem pa 2 mg/kg na teden) in paklitakselom (v odmerku 175 mg/m²) v 3-urni infuziji vsake tri tedne s paklitakselom v monoterapiji (v odmerku 175 mg/m²) v 3-urni infuziji vsake tri tedne. Paklitaksel so dajali vsake tri tedne najmanj šest ciklov, trastuzumab pa vsak teden do napredovanja bolezni. Ta študija je pokazala pomembno korist kombiniranega zdravljenja s

paklitakselom in trastuzumabom, kar zadeva čas do napredovanja bolezni (6,9 proti 3,0 mesecem), stopnjo odziva (41 % proti 17 %) in trajanje odziva (10,5 proti 4,5 mesecem) v primerjavi s paklitakselom v monoterapiji. Najpomembnejši toksični učinek, ki so ga opažali pri kombiniranem zdravljenju s paklitakselom in trastuzumabom, so bile motnje delovanja srca (glejte poglavje 4.8).

Napredovali nedrobnocelični pljučni rak

Pri zdravljenju napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma so v dveh raziskavah III. faze (367 bolnikov, zdravljenih s shemami terapije s paklitakselom) ovrednotili paklitaksel v odmerku 175 mg/m², ki mu je sledil cisplatin v odmerku 80 mg/m². Obe raziskavi sta bili randomizirani in v eni so opravili primerjavo s cisplatinom v odmerku 100 mg/m², v drugi pa so za kontrolo kot primerjalno zdravilo uporabili tenipozid v odmerku 100 mg/m², ki mu je sledil cisplatin v odmerku 80 mg/m² (367 bolnikov je prejelo primerjalno zdravilo). Rezultati obeh raziskav so bili podobni. Pri primarnem cilju zdravljenja umrljivosti ni bilo pomembnih razlik med obema zdravljenjima (srednji časi preživetja so bili 8,1 in 9,5 mesecev pri skupini, zdravljeni s paklitakselom, ter 8,6 in 9,9 mesecev pri primerjalnih skupinah). Podobno tudi pri dolžini preživetja brez napredovanja bolezni ni bilo pomembnih razlik med zdravljenji. Pomembno korist so ugotovili pri stopnji kliničnega odziva. Izsledki o kakovosti življenja kažejo na prednost shem zdravljenja s paklitakselom pri izgubi okusa, dali pa so tudi jasne dokaze o slabših učinkih shem zdravljenja s paklitakselom glede periferne nevropatije (p<0,008).

Kaposijev sarkom povezan z AIDS-om

Pri zdravljenju KS pri AIDS-u so učinkovitost in varnost paklitaksela raziskovali v neprimerjalni raziskavi pri bolnikih z napredovalim KS, ki so bili predhodno zdravljeni s sistemsko kemoterapijo. Primarni cilj zdravljenja je bil najboljši odziv tumorja. Od 107 bolnikov so jih 63 ocenili kot odporne na antracikline v liposomih. Ta podskupina je sestavljala osrednji del populacije za ugotavljanje učinkovitosti. Pri bolnikih, ki so bili odporni na antracikline v liposomih, je bila splošna stopnja uspešnosti (popoln odziv ali delni odziv) po 15 ciklusih terapije 57 % (IZ od 44 do 70 %). V več kot 50 % je bil odziv očiten že po prvih treh ciklikih. Pri bolnikih, ki so bili odporni na antracikline v liposomih, je bila stopnja odziva podobna 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 %). Srednji čas do napredovanja bolezni pri osrednjem delu populacije bolnikov je bil 468 dni (95 % IZ 257-NE). Srednjega časa preživetja v vsej populaciji bolnikov sicer niso mogli izračunati, spodnja 95 % meja pa je bila 617 dni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenskem dajanju paklitaksela opazimo bifazno znižanje njegove koncentracije v plazmi.

Farmakokinetika paklitaksela je bila določena po 3-urni infuziji in po 24-urni infuziji odmerkov 135 mg/m² in 175 mg/m². Ocena srednjega terminalnega razpolovnega časa se je gibala med 3,0 in 52,7 ur, srednje določene vrednosti za celotni očistek iz telesa, ki niso bile določene po razdelkih, pa so bile med 11,6 in 24,0 l/h/m². Videti je bilo, da se celotni očistek iz telesa zmanjšuje z večanjem plazemske koncentracije paklitaksela. Povprečni volumen distribucije v stanju dinamičnega ravnotežja se je gibal med 198 in 688 l/m², kar kaže na obsežno ekstravaskularno distribucijo paklitaksela in/ali njegovo vezavo v tkivih. Pri 3-urni infuziji so višji odmerki kazali nelinearno farmakokinetiko. Po 30 % zvišanju odmerka od 135 mg/m² na 175 mg/m² so se vrednosti C_{max} in AUC_{0-∞} zvišale za 75 % oz. 81 %.

Po dajanju odmerka 100 mg/m² v 3-urni infuziji 19 bolnikom s KS je bila srednja C_{max} 1.530 ng/ml (razpon 761 do 2.860 ng/ml), srednja vrednost AUC pa 5.619 ng/ml/h (razpon 2.609 do 9.428

ng/ml/h). Očistek zdravila je bil 20,6 l/h/m² (razpon 11 do 38) in volumen distribucije 291 l/m² (razpon 121 do 638). Končna razpolovna doba izločanja je bila povprečno 23,7 ure (razpon 12 do 33).

Variabilnost med bolniki glede sistemske izpostavljenosti paklitakselu je bila minimalna. Tudi po več ciklusih zdravljenja niso ugotovili znakov akumulacije zdravila.

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

Izločanje paklitaksela pri človeku še ni popolnoma raziskana. Srednje vrednosti skupne (kumulativne) količine nespremenjenega zdravila v urinu se gibljejo med 1,3 in 12,6 % danega odmerka, kar kaže na precejšen neledvični očistek. Presnova paklitaksela v jetrih in žolčni očistek sta verjetno glavna mehanizma izločanja paklitaksela. Paklitaksel se verjetno presnavlja predvsem s pomočjo encimov citokroma P450. Po dajanju radioaktivnega paklitaksela se je povprečno 26 % radioaktivnosti izločilo v blatu kot 6 α -hidroksipaklitaksel, 2 % kot 3'-p-hidroksipaklitaksel in 6 % kot 6 α -3'-dihidroksipaklitaksel. Tvorbo teh hidroksiliranih presnovkov katalizirajo encimi CYP2C8, CYP3A4 in oba encima. Učinkov ledvične ali jetrne okvare na izločanje paklitaksela po 3-urni infuziji niso raziskovali. Farmakokinetični parametri, dobljeni pri enem bolniku na hemodializi, ki je prejel 3-urno infuzijo paklitaksela v odmerku 135 mg/m², so se gibali v okviru vrednosti za bolnike, ki niso bili na dializi.

V kliničnih raziskavah, v katerih so paklitaksel in doksorubicin dajali sočasno, sta bila porazdelitev in izločanje doksorubicina in njegovih presnovkov, podaljšana. Skupna plazemska izpostavljenost doksorubicinu je bila za 30 % višja, če so dali paklitaksel takoj po doksorubicinu, kot kadar je bil med obema zdraviloma 24-urni razmik.

Za uporabo paklitaksela v kombinaciji z drugimi zdravili glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil za cisplatin, doksorubicin ali trastuzumab, kjer so navedeni podatki o uporabi teh zdravil.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogenosti paklitaksela niso raziskovali. Vendar lahko na podlagi njegovega farmakodinamičnega mehanizma delovanja sklepamo, da ima paklitaksel karcinogene in genotoksične učinke. Sesalski testni sistemi *in vitro* in *in vivo* so potrdili, da deluje paklitaksel mutageno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

makrogolglicerol ricinolat
brezvodni etanol

6.2 Inkompatibilnosti

Makrogolglicerol ricinolat lahko povzroči sproščanje DEHP [di(2-etilheksil)ftalat] iz plastificiranega polivinilkloridnega (PVC) vsebnika sorazmerno s časom in koncentracijo zdravila. Razredčeno zdravilo Paklitaksel Sandoz je treba pripravljati, hraniti in dajati bolnikom v vsebnikih, ki ne vsebujejo PVC-ja.

Tega zdravila ni dovoljeno mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, navedenimi v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprte vial: 3 leta.

Po odprtju pred redčenjem:

Vsebina vial je fizikalno in kemično stabilna 28 dni pri temperaturi 25 °C po prvem odvzemu posameznega odmerka iz vial za večkratno odmerjanje. Z mikrobiološkega vidika se odprta viala lahko hrani največ 28 dni pri temperaturi 25 °C. Za druge pogoje in čas shranjevanja med uporabo je odgovoren uporabnik.

Po razredčenju:

Stabilnostne študije so pokazale, da ostane vsebina vial po razredčenju fizikalno in kemično stabilna 48 ur pri temperaturi 25 °C in pri 2 - 8 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba pripravljeno raztopino porabiti takoj. Če pripravljena raztopina ni uporabljena takoj, za njeno shranjevanje in stanje raztopine pred uporabo odgovarja uporabnik. Shranjevanje ne sme preseči 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C razen, če je bilo razredčenje opravljeno pod kontroliranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred odprtjem vial: Shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. To zdravilo ne zahteva posebnih temperaturnih pogojev shranjevanja.

Shranjevanje po razredčenju: glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklene vial, steklo tipa I. (z zamaškom iz butilne gume), vsebujejo 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml ali 100 ml raztopine.

1, 5 ali 10 vial z zaščitnim plastičnim omotom (Onco-Safe ali krčljivo plastično folijo) ali brez njega. Zaščitni omot nima stika z zdravilom in zagotavlja dodatno zaščito pri transportu, kar povečuje varnost medicinskega in farmacevtskega osebja.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje z zdravilom:

Kakor velja za vsa citotoksična zdravila, je treba biti pri ravnanju s paklitakselom previden.

Nosečnice in ženske v rodnem obdobju je treba opozoriti, naj se izogibajo rokovanja s citostatiki.

Razredčenje naj izvaja ustrezno usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih in v za to posebej določenem prostoru. Pri delu je treba nositi ustrezne zaščitne rokavice. Upoštevati je treba zaščitne ukrepe za preprečitev stika zdravila s kožo in sluznicami. V primeru, da pride zdravilo v stik s kožo, to področje operemo z vodo in milom. Po površinskem stiku z zdravilom so opažali mravljince, pekoč občutek in rdečico kože. Če pride zdravilo v stik s sluznico, ga je treba temeljito izprati z vodo. Po inhalaciji zdravila so poročali o dispneji, bolečinah v prsih, pekočem občutku v žrelu in slabosti.

Če neodprte vial shranjujete v hladilniku, lahko nastane oborina, ki pa se ponovno raztopi že ob manjšem stresanju ali brez stresa, ko zdravilo doseže sobno temperaturo. Ta pojav ne vpliva na kakovost zdravila. Če raztopina ostane motna ali se naredi netopen precipitat, vialo zavrzite.

Po večkratnih vbodih igle in večkratnem odvzemu zdravila iz vial ostane viala mikrobiološko, kemično in fizikalno stabilna do 28 dni pri temperaturi 25 °C. Za druge pogoje in čas shranjevanja med uporabo odgovarja uporabnik.

Priprava raztopine za infundiranje: Pred infundiranjem je treba paklitaksel razredčiti z uporabo aseptične tehnike z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injekcije ali s 5 % raztopino glukoze za injekcije ali s 5 % raztopino glukoze in 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injekcije, in sicer do končne koncentracije 0,3 do 1,2 mg/ml.

Kemična in fizikalna stabilnost s 5 % glukozo ali z 0,9 % raztopino natrijevega klorida pripravljene raztopine za infundiranje je bila potrjena pri 5 °C in pri 25°C za 48 ur. Z mikrobiološkega vidika je najbolje, če se pripravljena raztopina uporabi takoj. Če pripravljena raztopina ni uporabljena takoj, za njeno shranjevanje in stanje raztopine pred uporabo odgovarja uporabnik. Shranjevanje ne sme preseči 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno pod kontroliranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

Po razredčenju se raztopina lahko uporabi samo enkrat.

Takoj po pripravi je raztopina lahko motna, kar pripisujejo vehiklu. Motnosti ni mogoče odstraniti s filtracijo. Paklitaksel je treba dajati preko linijskega filtra z mikroporozno membrano $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Po simuliranem dajanju raztopine preko i.v. cevk z linijskim filtrom niso opazili pomembnega zmanjšanja jakosti zdravila.

Redko so poročali o nastanku oborine med infundiranjem paklitaksela, navadno proti koncu 24-urne infuzije. Čeprav vzrok za nastanek te oborine ni pojasnjen, je verjetno povezan s prenasitčenjem razredčene raztopine. Da bi zmanjšali tveganje za nastanek oborine, morate paklitaksel uporabiti čim prej po razredčenju in se pri tem izogibati pretiranemu mešanju ali stresanju raztopine. Infuzijski sistem je treba pred uporabo temeljito sprati. Med infundiranjem je treba pogosto opazovati videz raztopine in infuzijo prekiniti, če se pojavi oborina.

Da bi čimbolj zmanjšali izpostavljenost bolnika DEHP, ki se lahko sprošča iz plastificiranih PVC infuzijskih vrečk, setov ali druge medicinske opreme, je treba razredčeno raztopino paklitaksela hraniti v plastenkah ali steklenicah, ki niso izdelani iz PVC-ja (steklo, polipropilen), ali v plastičnih vrečkah brez PVC-ja (polipropilen, poliolefin) in dajati preko infuzijskih sistemov s prevleko iz polietilena. Uporaba filtrov, ki imajo kratke plastificirane PVC cevi na dotoku in/ali iztoku, ni povzročila večjega sproščanja DEHP.

Odstranjevanje zdravila: Vse predmete, ki so bili uporabljeni za pripravo in dajanje paklitaksela, ali so na drug način prišli v stik z zdravilom, je treba odstraniti v skladu s smernicami za ravnanje s citotoksičnimi snovmi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/01202/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13.10.2006
Datum zadnjega podaljšanja: 22.7.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 1. 2022