

1. IME ZDRAVILA

Sindaxel 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena viala s 5 ml vsebuje 30 mg paklitaksela.

Ena viala s 16,7 ml vsebuje 100 mg paklitaksela.

Ena viala s 25 ml vsebuje 150 mg paklitaksela.

Ena viala s 50 ml vsebuje 300 mg paklitaksela.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala s 5 ml vsebuje 2 g etanola.

Ena viala s 16,7 ml vsebuje 6 g etanola.

Ena viala s 25 ml vsebuje 10 g etanola.

Ena viala s 50 ml vsebuje 19 g etanola.

To je enako 385 mg/ml koncentrata.

makroglicerol ricinolat: 527 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra, brezbarvna do bledorumena, rahlo viskozna raztopina s pH od 3,3 do 4,3 in osmolarnostjo > 4000 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Karcinom jajčnika

Kemoterapija prve izbire za raka jajčnika v kombinaciji s cisplatinom pri bolnicah z napredovalim karcinomom jajčnika ali rezidualno boleznijo (> 1 cm) po uvodni laparotomiji.

Kemoterapija druge izbire za raka jajčnika pri bolnicah z metastatskim karcinomom jajčnika po neuspehu standardne terapije, ki vsebuje platino.

Karcinom dojke

Adjuvantno je zdravilo Sindaxel indiciran za zdravljenje bolnic, ki imajo raka dojke s pozitivnimi bezgavkami po zdravljenju z antraciklinom in ciklofosfamidom (AC). Adjuvantno zdravljenje z zdravilom Sindaxel je treba obravnavati kot alternativo podaljšani terapiji z AC.

Zdravilo Sindaxel je indicirano za uvodno zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke bodisi v kombinaciji z antraciklinom pri bolnicah, za katere je antraciklinsko zdravljenje primerno, bodisi

v kombinaciji s trastuzumabom pri bolnicah s hiperekspresijo receptorjev za humani epidermalni rastni faktor 2 (HER-2) z vrednostjo 3+ (ugotovljeno z imunohistokemično preiskavo), za katere antraciklini niso primerni (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Monoterapija z zdravilom Sindaxel je indicirana za zdravljenje metastatskega raka dojke pri bolnicah, pri katerih standardna terapija, ki vključuje antracikline, ni bila uspešna ali zanjo niso kandidatke.

Napreovali nedrobnocelični karcinom pljuč

Paklitaksel je v kombinaciji s cisplatinom indiciran za zdravljenje nedrobnoceličnega karcinoma pljuč pri bolnikih, ki niso kandidati za potencialno kurativno operacijo in/ali radioterapijo.

Z AIDS-om povezani Kaposijev sarkom

Zdravilo Sindaxel je indicirano za zdravljenje bolnikov z napreovalim Kaposijevim sarkomom (KS), povezanim z AIDS-om, pri katerih predhodna liposomska antraciklinska terapija ni bila uspešna.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Vsi bolniki morajo pred uporabo paklitaksela dobiti premedikacijo s kortikosteroidi, antihistaminiki in antagonistami H₂, npr.:

Zdravilo	Odmerek	Uporaba pred paklitakselom
deksametazon	20 mg peroralno ali intravensko	Za peroralno uporabo: približno 12 in 6 ur, ali za intravensko uporabo: 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 za bolnike s KS

** ali enakovreden antihistaminik, npr. klorfenamin

Paklitaksel je treba dajati v infuzijski liniji preko filtra, ki ima mikroporozno membrano $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (glejte poglavje 6.6).

Kemoterapija prve izbire pri karcinomu jajčnika

Čeprav proučujejo tudi druge odmerne sheme, je priporočljiva kombinirana shema paklitaksela in cisplatina. Odvisno od trajanja infuzije sta priporočena dva odmerka paklitaksela: paklitaksel 175 mg/m², infundiran intravensko 3 ure, ki mu sledi cisplatin v odmerku 75 mg/m² vsake tri tedne, ali paklitaksel 135 mg/m² v 24-urni infuziji, ki mu sledi cisplatin 75 mg/m², s 3-tedenskimi presledki med cikli (glejte poglavje 5.1).

Kemoterapija druge izbire pri karcinomu jajčnika

Priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m² v 3 urah in s 3-tedenskimi presledki med cikli.

Adjuvantna kemoterapija pri karcinomu dojke

Priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m² v 3 urah vsake 3 tedne, štiri cikle, po terapiji z AC.

Kemoterapija prve izbire pri karcinomu dojke

Če je paklitaksel uporabljen v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m²), ga je treba dati 24 ur po doksorubicinu. Priporočeni odmerek paklitaksela je 220 mg/m² intravensko v 3 urah in s 3-tedenskimi presledki med cikli (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je paklitaksel uporabljen v kombinaciji s trastuzumabom, je priporočeni odmerek paklitaksela 175 mg/m² intravensko v 3 urah s 3-tedenskimi presledki med cikli (glejte poglavje 5.1). Infuzijo paklitaksela lahko začnete dan po prvem odmerku trastuzumaba ali pa tik po naslednjih odmerkih trastuzumaba, če je bolnica prejšnji odmerek trastuzumaba dobro prenesla (za podrobnosti o odmerjanju trastuzumaba glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Herceptin).

Kemoterapija druge izbire pri karcinomu dojke

Priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m² v 3 urah in s 3-tedenskimi presledki med cikli.

Zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega karcinoma pljuč

Priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m² v 3 urah, ki mu sledi cisplatin 80 mg/m², s 3-tedenskimi presledki med cikli.

Zdravljenje z AIDS-om povezanega KS

Priporočeni odmerek zdravila Sindaxel je 100 mg/m² v 3-urni intravenski infuziji na dva tedna.

Nadaljnje odmerke paklitaksela je treba dati glede na prenašanje posameznega bolnika.

Paklitaksela ne smete znova uporabiti, dokler ni število nevtrofilcev $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS) in število trombocitov $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS). Bolnikom, pri katerih se pojavi huda nevtropenija (število nevtrofilcev $< 500/\text{mm}^3 \geq 7$ dni) ali huda periferna nevropatija, je treba odmerek v naslednjih ciklih zmanjšati za 20 % (bolnikom s KS pa za 25 %) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter:

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

Pediatrična populacija

Zdravilo Sindaxel ni priporočljivo za uporabo pri otrocih mlajših od 18 let zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Način uporabe

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, zlasti makrogolglicerol ricinolat (polioksietilirano ricinusovo olje) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z izhodiščnim številom nevtrofilcev $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ pri bolnikih s KS).

Pri bolnikih s KS, v primeru sočasnih resnih okužb, ki niso pod nadzorom.

Dojenje (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dajanje paklitaksela mora potekati pod nadzorom zdravnika, z izkušnjami s kemoterapijo proti raku. Pojavijo se lahko značilne preobčutljivostne reakcije, zato mora biti na voljo ustrezna oprema za podporo.

Zaradi možnosti ekstrasvazacije je priporočljivo skrbno nadziranje mesta infundiranja zaradi pojava morebitne infiltracije zdravila med dajanjem.

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

Če paklitaksel uporabljate v kombinaciji s cisplatinom, ga morate dati pred cisplatinom (glejte poglavje 4.5).

Značilne preobčutljivostne reakcije, za katere so značilni dispneja in hipotenzija, ki zahtevata zdravljenje, ter angioedem in generalizirana urtikarija, so se pojavile pri $< 1\%$ bolnikov, ki so paklitaksel dobili po ustrezni premedikaciji. Te reakcije so verjetno posredovane s histaminom. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba infuzijo paklitaksela nemudoma prekiniti in začeti simptomatsko zdravljenje, bolnik pa ne sme znova dobiti tega zdravila.

Supresija kostnega mozga (predvsem nevtropenija) je toksični učinek, ki omejuje odmerek. Potrebne so pogoste kontrole krvne slike. Bolniki smejo zdravilo znova dobiti 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 KS je večina bolnikov dobivala faktor, ki spodbuja razvoj granulocitov (G-CSF).

Redko so po monoterapiji s paklitakselom zabeležili *hude motnje srčnega prevajanja*. Če pri bolnikih med uporabo paklitaksela pojavijo pomembne motnje prevajanja, je potrebno uvesti ustrezno zdravljenje, med nadaljnjo uporabo paklitaksela pa je treba zagotoviti stalno spremljanje delovanja srca. Med uporabo paklitaksela so opažali hipotenzijo, hipertenzijo in bradikardijo; bolniki so po navadi brez simptomov in praviloma ne potrebujejo zdravljenja. Priporočljive so pogoste kontrole vitalnih znakov, še zlasti prvo uro infundiranja paklitaksela. Hude srčnožilne dogodke so pogosteje opažali pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč kot pri bolnicah s karcinomom dojke ali jajčnika. V klinični študiji z AIDS-om povezanega KS so opazili en sam primer srčnega popuščanja, povezanega s paklitakselom.

Če je paklitaksel uporabljen v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom za uvodno zdravljenje metastatskega raka dojke, je treba pozornost nameniti spremljanju delovanja srca. Pri kandidatkah za zdravljenje s paklitakselom v teh kombinacijah je treba pred začetkom opraviti osnovni kardiološki pregled vključno z anamnezo, kliničnim pregledom, EKG, ehokardiogramom in/ali izotopno ventrikulografijo z multiplo proženo arteriografijo (slikanje MUGA). Delovanje srca je nato treba

spremljati med zdravljenjem (npr. na tri mesece). Spremljanje lahko pomaga odkriti bolnice, pri katerih se pojavi moteno delovanje srca. Ko lečeči zdravnik presoja, kako pogosto je treba preverjati prekatno delovanje, mora natančno oceniti kumulativni odmerek (mg/m^2) predhodno uporabljenega antraciklina. Če preiskave pokažejo poslabšanje delovanja srca, mora lečeči zdravnik – tudi če je poslabšanje asimptomatsko – natančno oceniti klinične koristi nadaljnjega zdravljenja v primerjavi z možnostjo za okvaro srca (vključno z možno ireverzibilno okvaro). Če se zdravljenje nadaljuje, je treba delovanje srca nadzirati pogosteje (npr. na 1–2 ciklusa). Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Herceptin ali doksorubicina.

Periferna nevropatija je sicer pogosta, toda hudi simptomi so redki. V hudih primerih je priporočljivo odmerek paklitaksela med vsemi nadaljnjimi cikli zmanjšati za 20 % (25 % pri bolnikih s KS). V okviru zdravljenja prve izbire je uporaba paklitaksela v 3-urni infuziji v kombinaciji s cisplatinom pri nedrobnoceličnem karcinomu pljuč in raku jajčnika povzročila večjo incidenco hudih nevrotoksičnih učinkov, kot uporaba samega paklitaksela ali samega ciklofosfamida in nato cisplatina.

Bolnike z okvaro jeter morda bolj ogrožajo toksični učinki, zlasti mielosupresija 3. do 4. stopnje. Ni dokazov, da bi se toksičnost paklitaksela povečala, če je uporabljen v 3-urni infuziji pri bolnikih z blago nenormalnim delovanjem jeter. Če paklitaksel uporabljate v dolgotrajnejši infuziji, se lahko pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter pojavi izrazitejša mielosupresija. Bolnike je treba natančno spremljati glede nastanka izrazite mielosupresije (glejte poglavje 4.2). Za priporočila za prilagajanje odmerkov pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni dovolj podatkov (glejte poglavje 5.2).

Za bolnike s hudo izhodiščno holestazo ni podatkov. Bolniki s hudo okvaro jeter ne smejo dobivati paklitaksela.

Ker zdravilo Sindaxel vsebuje *etanol* (385 mg/ml), je treba upoštevati možnost učinkov na osrednje živčevje in drugih učinkov.

Posebej je treba paziti, da ne pride do *intraarterijskega* dajanja paklitaksela, kajti študije lokalnega prenašanja na živalih so pokazale hude tkivne reakcije po intraarterijski uporabi.

Redko je bil opisan *pseudomembranski kolitis*, vključno s primeri pri bolnikih, ki sočasno niso dobili antibiotikov. To reakcijo je treba upoštevati v diferencialni diagnostiki hude ali trdovratne driske, ki se pojavi med zdravljenjem s paklitakselom ali kmalu po njem.

Paklitaksel v kombinaciji z obsevanjem pljuč lahko pripomore k nastanku *intersticijskega pnevmonitisa*, ne glede na časovno zaporedje enega in drugega zdravljenja.

Hormonska kontracepcija je kontraindicirana v primeru tumorjev s pozitivnimi hormonskimi receptorji.

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

Pomožne snovi

Etanol

To zdravilo vsebuje 48 vol % etanola (alkohola).

Pri odmerku $220 \text{ mg}/\text{m}^2$ tega zdravila, ki ga prejme odrasla oseba s telesno maso 70 kg, bo izpostavljenost etanolu $363 \text{ mg}/\text{kg}$, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno $61 \text{ mg}/100 \text{ ml}$.

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

Količina alkohola v tem zdravilu lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, ker lahko poslabša vašo presojo in hitrost reagiranja.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Vsebnost alkohola treba upoštevati pri nosečnicah in pri bolnikih z epilepsijo ali boleznijo jeter ter bolnikih, ki so zasvojeni z alkoholom.

Ker se to zdravilo običajno daje počasi, v trajanju 3 ali 24 ur, bodo učinki etanola verjetno manj izraziti.

Makroglicerol ricinolat

To zdravilo vsebuje makroglicerol ricinolat, ki lahko povzroči resne alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Premedikacija s cimetidinom ne vpliva na očistek paklitaksela.

Priporočena shema dajanja kemoterapije prve izbire pri karcinomu jajčnika je uporaba paklitaksela *pred* cisplatinom. Če paklitaksel uporabite *pred* cisplatinom, se varnostne značilnosti paklitaksela skladajo z varnostnimi značilnostmi med monoterapijo. Če pa je bil paklitaksel uporabljen *po* cisplatinu, se je pojavila izrazitejša mielosupresija, očistek paklitaksela pa je bil približno 20 % manjši. Tveganje za odpoved ledvic je lahko pri zdravljenju ginekoloških rakov večje pri bolnicah, ki dobivajo paklitaksel in cisplatin, kot pri bolnicah, ki dobivajo le cisplatin.

Če sta paklitaksel in doksorubicin uporabljena drug za drugim v kratkem časovnem obdobju, se lahko odstranjevanje doksorubicina in njegovih aktivnih presnovkov zmanjša. Zato je treba pri uvodnem zdravljenju metastatskega raka na dojki paklitaksel uporabiti 24 ur po doksorubicinu (glejte poglavje 5.2). Presnavljanje paklitaksela deloma katalizirata izoenzima 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.

Ker to zdravilo vsebuje etanol, lahko pride do interakcij z drugimi zdravili. Zato je treba pri sočasnem jemanju drugih zdravil preveriti, ali za ta obstajajo interakcije z etanolom.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Ni ustreznih podatkov o uporabi paklitaksela pri nosečnicah. Paklitaksel se je izkazal za embriotoksičnega in fetotoksičnega pri kuncih. Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi paklitaksel škoduje plodu, če

ga prejme nosečnica. Zaradi tega se paklitaksela ne sme uporabljati v nosečnosti, razen če je to nujno potrebno. Ženskam v rodni dobi, ki prejemajo paklitaksel, je treba svetovati naj ne zanosijo in naj lečečega zdravnika takoj obvestijo v kolikor se to zgodi. Bolnice in bolniki v plodni dobi in/ali njihovi partnerji morajo uporabljati kontracepcijo še najmanj 6 mesecev po zdravljenju s paklitakselom.

Dojenje:

Uporaba paklitaksela med obdobjem dojenja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se paklitaksel pri človeku izloča v materino mleko. Med zdravljenjem s paklitakselom je treba dojenje prekiniti.

Plodnost:

Ugotovljeno je, da paklitaksel zmanjša plodnost podgan.

Zaradi možnosti pojava neplodnosti, se naj bolniki moškega spola pozanimajo o kriokonzervaciji sperme pred zdravljenjem s paklitakselom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni dokazano, da bi paklitaksel poslabšal to sposobnost. Vendar se je treba zavedati, da zdravilo vsebuje alkohol (glejte poglavji 4.4 in 6.1).

Sposobnost vožnje in upravljanja s stroji se zaradi vsebnosti alkohola v zdravilu lahko zmanjša.

4.8 Neželeni učinki

Če ni navedeno drugače, se naslednja obravnava nanaša na celotno podatkovno zbirko o varnosti za 812 bolnikov s parenhimskimi tumorji, ki so v kliničnih študijah dobivali monoterapijo s paklitakselom. Ker je populacija s KS zelo specifična, je na koncu poglavja dodan poseben odstavek, ki temelji na klinični študiji s 107 bolniki.

Če ni navedeno drugače, sta pogostnost in izrazitost neželenih učinkov praviloma podobna za bolnike, ki so paklitaksel dobivali za zdravljenje karcinoma jajčnika, dojke ali nedrobnoceličnega karcinoma pljuč. Starost ni jasno vplivala na nobenega od opaženih toksičnih učinkov.

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

Najpogostejši pomemben neželen učinek je bila *supresija kostnega mozga*. Huda nevtropenija (< 500 celic/mm³) se je pojavila pri 28 % bolnikov, vendar je niso spremljala obdobja povišane telesne temperature. Le 1 % bolnikov je imel hudo nevtropenijo ≥ 7 dni. Trombocitopenijo so zabeležili pri 11 % bolnikov. Trem odstotkom bolnikov se je najnižje število trombocitov < 50.000/mm³ pojavilo vsaj enkrat med študijo. Anemijo so ugotovili pri 64 % bolnikov, vendar je bila huda (Hb < 5 mmol/l) le pri 6 % bolnikov. Incidenca in izrazitost anemije sta povezani z izhodiščno ravnjo hemoglobina.

Nevrotoksični učinki, predvsem *periferna nevropatija*, so bili pogostejši in hujši v primeru 3-urne infuzije 175 mg/m² (85 % nevrotoksičnih učinkov, 15 % hudih) kot v primeru 24-urne infuziji 135 mg/m² (25 % periferne nevropatije, 3 % hude), kadar je bil paklitaksel uporabljen v kombinaciji s cisplatinom. Med

bolniki z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč in bolnicami z rakom jajčnika, ki so dobili paklitaksel v 3 urah in nato cisplatin, je bila incidenca hudih nevrotoksičnih učinkov večja. Periferna nevropatija se lahko pojavi po prvem ciklusu in se lahko po ponovni izpostavljenosti paklitakselu poslabša. Nadalje je bilo dokazano, da lahko periferno nevropatije vztrajajo tudi več kot 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja s paklitakselom. Periferna nevropatija je bila v nekaj primerih vzrok za prekinitvev paklitaksela. Senzorični simptomi so se po navadi izboljšali ali izginili v nekaj mesecih po prekinitvi paklitaksela. Obstoječa nevropatija zaradi prejšnjih zdravljenj ni kontraindikacija za zdravljenje s paklitakselom.

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

Artralgija ali mialgija se je pojavila pri 60 % bolnikov in je bila huda pri 13 % bolnikov.

Reakcije na mestu injiciranja med intravenskim dajanjem lahko povzročijo lokaliziran edem, bolečino, eritem in induracijo; občasno lahko ekstravazacija povzroči flegmono. Opisano je bilo odstopanje in/ali lupljenje kože, včasih povezano z ekstravazacijo. Pojavi se lahko sprememba barve kože. Redko je bila opisana ponovitev kožnih reakcij na mestu predhodne ekstravazacije po uporabi paklitaksela na drugem mestu, t. i. "pomnjenje". Specifično zdravljenje ekstravazacijskih reakcij trenutno ni znano.

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

Bolezni kože in podkožja

Alopecija: Alopecijo so opazili pri 87 % bolnikov in se je pojavila nenadoma. Večina pojavov alopecije je bilo v prvem mesecu zdravljenja s paklitakselom. Pri večini bolnikov, pri katerih se pojavi alopecija, se pričakuje izrazito izgubo las ≥ 50 %.

Spodnja preglednica navaja neželene učinke (ne glede na izrazitost), povezane z uporabo paklitaksela v monoterapiji v 3-urni infuziji pri bolnikih z metastazami (812 bolnikov, zdravljenih v kliničnih študijah) in neželene učinke iz obdobja po prihodu zdravila na trg*. Slednje neželene učinke bi bilo mogoče pripisati paklitakselu ne glede na shemo zdravljenja.

Pogostnost naštetih neželenih reakcij je opredeljena upošteva naslednji dogovor:

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

Infekcijske in parazitske bolezni:	<p><i>Zelo pogosti:</i> okužba (predvsem okužbe sečil in zgornjih dihal) z opisanimi smrtnimi izidi</p> <p><i>Občasni:</i> septični šok</p> <p><i>Redki:</i> pljučnica*, peritonitis*, sepsa*</p>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:	<p><i>Zelo pogosti:</i> mielosupresija, nevtropenija, anemija, trombocitopenija, levkopenija, krvavitve</p> <p><i>Redki:</i> febrilna nevtropenija*</p>

	<p><i>Zelo redki:</i> akutna mieloična levkemija*, mielodisplastični sindrom*</p> <p><i>Neznana pogostnost:</i> diseminirana intravaskularna koagulacija</p>
Bolezni imunskega sistema:	<p><i>Zelo pogosti:</i> blažje preobčutljivostne reakcije (predvsem pordevanje in izpuščaji)</p> <p><i>Občasni:</i> pomembne preobčutljivostne reakcije, ki zahtevajo zdravljenje (npr. hipotenzija, angionevrotični edem, dihalna stiska, generalizirana urtikarija, mrzlica, bolečine v hrbtu, tahikardija, bolečine v trebuhu, bolečine v udih, znojenje in hipertenzija)</p> <p><i>Redki:</i> anafilaktične reakcije*</p> <p><i>Zelo redki:</i> anafilaktični šok*</p>
Presnovne in prehranske motnje:	<p><i>Zelo redki:</i> neješčnost*</p> <p><i>Neznana:</i> sindrom razpada tumorja*</p>
Psihiatrične motnje:	<i>Zelo redki :</i> stanje zmedenosti*
Bolezni živčevja:	<p><i>Zelo pogosti:</i> nevrotoksični učinki (predvsem periferna nevropatija)[#]</p> <p><i>Redki:</i> motorična nevropatija (s posledično blago distalno šibkostjo)*</p> <p><i>Zelo redki:</i> napadi grand mal*, avtonomna nevropatija (ki povzroči paralitični ileus in ortostatsko hipotenzijo)*, encefalopatija*, konvulzije*, omotica*, ataksija*, glavobol*</p>
Očesne bolezni:	<p><i>Zelo redki:</i> motnje vidnega živca in/ali vida (scintilacijski skotomi)*, zlasti pri bolnikih, ki so dobili odmerke, večje od priporočenih</p> <p><i>Neznana:</i> makularni edem*, fotopsija*, delci v steklovini*</p>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:	<i>Zelo redki:</i> poslabšanje sluha*, ototoksičnost*, tinitus, vrtoglavica*
Srčne bolezni:	<p><i>Pogosti:</i> bradikardija</p> <p><i>Občasni:</i> miokardni infarkt, AV-blok in sinkopa kardiomiopatija, asimptomatska ventrikularna</p>

	<p>tahikardija, tahikardija z bigeminijo</p> <p><i>Redki:</i> srčno popuščanje</p> <p><i>Zelo redki:</i> atrijska fibrilacija*, supraventrikularna tahikardija*</p>
Žilne bolezni:	<p><i>Zelo pogosti:</i> hipotenzija</p> <p><i>Občasni:</i> tromboza, hipertenzija, tromboflebitis</p> <p><i>Zelo redki:</i> šok*</p> <p><i>Neznana:</i> flebitis*</p>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:	<p><i>Redki*:</i> odpoved dihanja, pljučna embolija, pljučna fibroza, intersticijska pljučnica, dispneja, pleuralni izliv</p> <p><i>Zelo redki:</i> kašelj*</p>
Bolezni prebavil:	<p><i>Zelo pogosti:</i> driska, bruhanje, navzea, vnetje sluznice</p> <p><i>Redki:</i> črevesna zapora*, črevesna perforacija*, ishemični kolitis*, pankreatitis*</p> <p><i>Zelo redki:</i> mezenterična tromboza*, psevdomembranski kolitis*, nevtropenični kolitis*, ascites*, ezofagitis*, zaprtje*</p>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:	<p><i>Zelo redki:</i> nekroza jeter*, jetrna encefalopatija* (obe z opisanimi smrtnimi izidi)</p>
Bolezni kože in podkožja:	<p><i>Zelo pogosti:</i> alopecija</p> <p><i>Pogosti:</i> prehodne in blage spremembe nohtov in kože</p> <p><i>Redki:</i> srbenje*, izpuščaj, eritem*</p> <p><i>Zelo redki:</i> Stevens-Johnsonov sindrom*, epidermalna nekroliza*, multiformni eritem*, ekfoliacijski dermatitis*, urtikarija*, oniholiza* (bolniki na terapiji morajo na rokah in stopalih uporabljati zaščito pred soncem)</p> <p><i>Neznana:</i> skleroderma*, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije*</p>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:	<p><i>Zelo pogosti:</i> artralgiya, mialgiya</p>

	<i>Neznana: sistemski eritematozni lupus*</i>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	<i>Pogosti: reakcije na mestu injiciranja (vključno z lokaliziranimi edemi, bolečino, eritemom, zatrdlino, občasno lahko ekstravazacija povzroči flegmono, fibrozo kože in nekrozo kože)</i> <i>Redki: pireksija*, dehidracija*, astenija, edemi*, splošno slabo počutje*</i>
Preiskave:	<i>Pogosti: hudo zvišanje AST (SGOT), hudo zvišanje alkalne fosfataze</i> <i>Občasni: hudo zvišanje bilirubina</i> <i>Redki: zvišanje kreatinina v krvi*</i>

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

Bolnice z rakom dojke, ki so paklitaksel dobile kot adjuvantno terapijo po AC, so imele več nevrosenzoričnih toksičnih učinkov, preobčutljivostnih reakcij, artralgijske/mialgijske, anemije, okužb, povišane telesne temperature, navzee/bruhanja in driske kot bolnice, ki so dobile samo AC. Vendar se je pogostnost teh učinkov skladala z uporabo paklitaksela v monoterapiji, kot je opisano zgoraj.

Kombinirano zdravljenje

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

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

Pri kemoterapiji prve izbire metastatskega raka dojke so bile nevtropenija, anemija, periferna nevropatija, artralgijska/mialgijska, astenija, povišana telesna temperatura in driska pogostejše in hujše, če je bil paklitaksel (220 mg/m²) uporabljen v 3-urni infuziji 24 ur po doksorubicinu (50 mg/m²), kot pa med uporabo standardnega zdravljenja FAC (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosfamid 500 mg/m²). Navzea in bruhanje sta bila manj pogosta in manj huda med shemo paklitaksel (220 mg/m²)/doksorubicin (50 mg/m²) kot med standardno shemo FAC. K manjši pogostnosti in izrazitosti navzee in bruhanja v kraku s paklitakselom/doksorubicinom je morda pripomogla uporaba kortikosteroidov.

V primerih, ko je bil paklitaksel uporabljen v 3-urni infuziji v kombinaciji s trastuzumabom kot terapija prve izbire za bolnice z metastatskim rakom dojke, so bili pogostejši kot med monoterapijo s paklitakselom opisani naslednji učinki (ne glede na povezanost s paklitakselom ali trastuzumabom): srčno

popušcanje (8 % v prim. z 1 % med monoterapijo), okužba (46 % v prim. 27 %), mrzlica (42 % v prim. 4 %), povišana telesna temperatura (47 % v prim. 23 %), kašelj (42 % v prim. 22 %), izpuščaj (39 % v prim. 18 %), artralgijska (37 % v prim. 21 %), tahikardija (12 % v prim. 4 %), driska (45 % v prim. 30 %), hipertenzija (11 % v prim. 3 %), epistaksa (18 % v prim. 4 %), akne (11 % v prim. 3 %), herpes simpleks (12 % v prim. 3 %), naključna poškodba (13 % v prim. 3 %), nespečnost (25 % v prim. 13 %), rinitis (22 % v prim. 5 %), sinuzitis (21 % v prim. 7 %) in reakcija na injekcijskem mestu (7 % v prim. 1 %). Nekateri te razlike v pogostnosti so lahko posledica večjega števila in trajanja zdravljenja s kombinacijo paklitaksel/trastuzumab kot z monoterapijo s paklitakselom. Ugotovljeni delež hudih neželenih učinkov je med kombinacijo paklitaksel/trastuzumab podoben kot med monoterapijo s paklitakselom.

Če je bil doksorubicin uporabljen v kombinaciji s paklitakselom pri metastatskem raku dojke, so *motnje krčljivosti srca* (≥ 20 % zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata) opazili pri 15 % bolnic, med standardno shemo FAC pa pri 10 % bolnic. *Kongestivno srčno popušcanje* so opazili pri < 1 % tako v kraku s paklitakselom/doksorubicinom kot s standardnim FAC. Med uporabo trastuzumaba v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, predhodno zdravljenih z antraciklini, sta bili pogostnost in izrazitost *motnega delovanja srca* večji kot pri bolnicah, ki so prejemale monoterapijo s paklitakselom (razred I/II po NYHA 10 % v prim. z 0 %, razred III/IV po NYHA 2 % v prim. z 1 %). V redkih primerih so bolnice umrle (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila trastuzumab). V vseh primerih razen teh redkih so se bolnice odzvale na ustrezno medikamentozno zdravljenje.

Med sočasno uporabo radioterapije je bil opisan *radiacijski pnevmonitis*.

Z AIDS povezani Kaposijev sarkom

Na podlagi klinične študije, ki je vključevala 107 bolnikov, sta pogostnost in izrazitost neželenih učinkov – razen hematoloških in jetrnih (glejte spodaj) – pri bolnikih s KS na splošno podobni kot pri bolnikih, ki so dobivali paklitaksel v monoterapiji za zdravljenje drugih parenhimskih tumorjev.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: Supresija kostnega mozga je bila glavni toksični učinek, ki je omejeval odmere. Najpomembnejši hematološki toksični učinek je nevtropenija. Med prvim ciklusom 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 bila nevtropenija prisotna > 7 dni in pri 8 % bolnikov od 30 do 35 dni. Pri vseh bolnikih, ki so jih spremljali, je izgubila v 35 dneh. Incidenca nevtropenije 4. stopnje, ki je trajala ≥ 7 dni, je bila 22 %.

Povišana telesna temperatura z nevtropenijo se je v zvezi s paklitakselom pojavila pri 14 % bolnikov in v 1,3 % ciklusov zdravljenja. Med uporabo paklitakselom so se pojavile 3 (2,8 %) z zdravilom povezane epizode sepse, ki so se končale s smrtjo.

Trombocitopenijo so opazili pri 50 % bolnikov in je bila huda (< 50.000 celic/mm³) pri 9 %. Samo pri 14 % bolnikov se je znižanje števila trombocitov na < 75.000 celic/mm³ pojavilo vsaj enkrat med zdravljenjem. S paklitakselom povezane krvavitve je imelo < 3 % bolnikov, vendar so bile lokalizirane.

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

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

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 preveliko odmerjanje paklitaksela ni znanega antidota. Glavni pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja so supresija kostnega mozga, periferni nevrotoksični učinki in mukozitis.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno nadzorovati. Zdravljenje bi moralo biti usmerjeno k primarnim pričakovanim toksičnim učinkom.

Pediatrična populacija:

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze), taksani.
 Oznaka ATC: L01C D01

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

Varnost in učinkovitost paklitaksela v kemoterapiji prve izbire karcinoma jajčnika so ocenili v dveh velikih, randomiziranih, kontroliranih (v prim. s kombinacijo ciklofosfamida 750 mg/m² in cisplatina 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 dobilo največ 9 ciklov paklitaksela (175 mg/m² v 3 urah), ki mu je sledil cisplatin (75 mg/m²) ali kontrolna terapija. Drugo veliko preskušanje (GOG-111/BMS CA139-022) je ocenilo največ 6 ciklov bodisi paklitaksela (135 mg/m² v 24 urah), ki mu je sledil cisplatin (75 mg/m²), bodisi kontrolne terapije pri več kot 400 bolnicah s primarnim rakom jajčnika v stadiju III/IV, ki so imele > 1-cm rezidualno bolezen po laparotomiji za določitev stadija, ali so imele oddaljene metastaze. Različnih odmerjanj paklitaksela sicer niso neposredno primerjali med seboj, toda v obeh preskušanjih je bil pri bolnicah, ki so dobivale paklitaksel v kombinaciji s cisplatinom, značilno večji delež odziva, daljši čas do napredovanja in daljši čas preživetja kot pri bolnicah, ki so dobile standardno zdravljenje. Pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnika, ki so dobile 3-urno infuzijo paklitaksela in

cisplatin, je bilo več nevrotoksičnih učinkov in artralgijske/mialgijske, a manj mielosupresije kot pri bolnicah, ki so dobivale ciklofosfamid in cisplatin.

V adjuvantnem zdravljenju karcinoma dojke je 3121 bolnic, ki so imele raka na dojki s pozitivnimi bezgavkami, po štirih ciklikih doksorubicina in ciklofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223) dobivalo bodisi adjuvantno terapijo s paklitakselom ali nobene kemoterapije. Mediano spremljanje je trajalo 69 mesecev. V celoti je bilo pri bolnicah, ki so dobile paklitaksel, značilno, 18 % manjše tveganje ponovitve bolezni kot pri bolnicah, ki so dobivale samo AC ($p = 0,0014$), ter značilno, 19 % manjše tveganje smrti ($p = 0,0044$) kot pri bolnicah, ki so dobivale samo AC. Retrospektivne analize kažejo koristi v vseh podskupinah bolnic. Pri bolnicah, ki so imele tumorje negativne glede hormonskih receptorjev ali je bilo njihovo receptorsko stanje neznan, se je tveganje za ponovitev bolezni zmanjšalo za 28 % (95 % IZ: 0,59–0,86). Pri podskupini bolnic s tumorji, pozitivnimi glede hormonskih receptorjev, se je tveganje za ponovitev bolezni zmanjšalo za 9 % (95 % IZ: 0,78–1,07). Vendar pa je bila študija zasnovana tako, da ni proučevala učinka zdravljenja z AC, daljšega od 4 ciklov. Zgolj na podlagi te študije ni mogoče izključiti, da so opaženi učinki deloma posledica različnega trajanja kemoterapije med krakoma (AC 4 cikluse, AC + paklitaksel 8 ciklov). Zato je treba adjuvantno zdravljenje s paklitakselom obravnavati kot alternativo podaljšani terapiji z AC.

V drugi veliki in podobno zasnovani klinični študiji adjuvantnega zdravljenja pri raku dojke s pozitivnimi bezgavkami so 3060 bolnic randomizirali na prejemanje ali neprejemanje štirih ciklov paklitaksela v večjem odmerku 225 mg/m^2 po 4 ciklikih AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Po mediano 64-mesečnem spremljanju se je pri bolnicah, ki so dobivale paklitaksel, tveganje za ponovitev bolezni značilno, za 17 % ($p = 0,006$), zmanjšalo v primerjavi z bolnicami, ki so dobivale le AC; zdravljenje s paklitakselom je spremljalo za 7 % manjše tveganje smrti (95 % IZ: 0,78–1,12). Vse analize podskupin so pokazale ugodnejši izid kraku s paklitakselom. V tej študiji se je tveganje za ponovitev bolezni pri bolnicah s tumorji, ki so imeli pozitivne hormonske receptorje, zmanjšalo za 23 % (95 % IZ: 0,6–0,92). V podskupini bolnic s tumorji, ki so imele hormonske receptorje negativne, se je tveganje ponovitve bolezni zmanjšalo za 10 % (95 % IZ: 0,7–1,11).

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

V prvi študiji (BMS CA139-278) so primerjali kombinacijo bolusa doksorubicina (50 mg/m^2), ki mu je po 24 urah sledil paklitaksel (220 mg/m^2 v 3-urni infuziji) (AT), in standardno shemo FAC ($5\text{-FU } 500 \text{ mg/m}^2$, doksorubicin 50 mg/m^2 , ciklofosfamid 500 mg/m^2). Bolnice so oboje dobivale na tri tedne, osem ciklov. Ta randomizirana študija je zajela 267 bolnic z metastatskim rakom dojke, ki niso dobile predhodne kemoterapije ali so dobile le neantraciklinsko kemoterapijo v okviru adjuvantnega zdravljenja. Rezultati so pokazali značilno razliko v času do napredovanja med bolnicami, ki so dobivale AT, in bolnicami, ki so dobivale FAC (8,2 v prim. s 6,2 meseca; $p = 0,029$). Mediano preživetje je bilo boljše s kombinacijo paklitaksel/doksorubicin kot s FAC (23,0 mesecev v prim. z 18,3 mesecev, $p = 0,004$). V terapevtskem kraku AT je nadaljevalno kemoterapijo dobilo 44 % bolnic; taksane je vključevala v 7 %. V terapevtskem kraku FAC je nadaljevalno kemoterapijo dobilo 48 % bolnic in taksane je vključevala v 50 %. Tudi celotni delež odziva je bil v kraku z AT značilno večji kot v kraku s FAC (68 % v prim. s 55 %). Popoln odziv so ugotovili pri 19 % bolnic v kraku s paklitakselom/doksorubicinom in pri 8 % bolnic v kraku s FAC. Vse rezultate učinkovitosti je nato potrdil neodvisen, slep pregled.

V drugi ključni študiji učinkovitosti in varnosti so kombinacijo paklitaksela in Herceptina ocenili v načrtovani analizi podskupin (bolnice z metastatskim rakom dojke, ki so prej dobile adjuvantne antracikline) študije HO648g. Učinkovitost Herceptina v kombinaciji s paklitakselom ni dokazana pri bolnicah, ki predhodno niso dobile adjuvantnih antraciklinov. Kombinacijo trastuzumaba (polnilni odmerek 4 mg/kg in nato 2 mg/kg na teden) in paklitaksela (175 mg/m^2) v 3-urni infuziji na tri tedne so primerjali z monoterapijo s paklitakselom (175 mg/m^2) v 3-urni infuziji na tri tedne pri 188 bolnicah z metastatskim rakom dojke, ki so imele hiperekspresijo HER2 (imunohistokemično ugotovljena vrednost

2+ ali 3+) in so bile predhodno zdravljene z antraciklini. Paklitaksel so dobivale na tri tedne vsaj šest ciklusov, trastuzumab pa vsak teden do napredovanja bolezni. Študija je pokazala pomembno prednost kombinacije paklitaksel/trastuzumab v primerjavi s samim paklitakselom, kar zadeva čas do napredovanja (6,9 meseca s kombinacijo v prim. s 3,0 meseci z monoterapijo), delež odziva (41 % v prim. s 17 %) in trajanje odziva (10,5 v prim. s 4,5 meseca). Najpomembnejši toksični učinek med uporabo kombinacije paklitaksel/trastuzumab je bilo moteno delovanje srca (glejte poglavje 4.8).

V zdravljenju napredovalega nedrobnoceličnega karcinoma pljuč so paklitaksel 175 mg/m², ki mu je sledil cisplatin 80 mg/m², ocenili v dveh preskušanjih III. faze (367 bolnikom z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč s shemami, ki so vključevale paklitaksel 6 mg/ml). Oboje sta bili randomizirani preskušnji, eno v primerjavi s cisplatinom 100 mg/m², drugo v primerjavi s tenipozidom 100 mg/m², ki mu je sledil cisplatin 80 mg/m² (367 bolnikov je dobivalo primerjalno zdravljenje). Izsledki obeh preskušanj so bili podobni. Glede primarnega izida, umrljivosti, se shema s paklitakselom ni značilno razlikovala od primerjalnega zdravljenja (mediano preživetje 8,1 in 9,5 mesecev pri shemah s paklitakselom in 8,6 in 9,9 mesecev pri primerjalnem zdravljenju). Tudi preživetje brez napredovanja bolezni se med zdravljenjema ni značilno razlikovalo. Značilna korist je bila opazna pri deležu kliničnega odziva. Izsledki o kakovosti življenja kažejo koristi shem s paklitakselom v zvezi z izgubo apetita in jasno dokazujejo inferiornost shem s paklitakselom v zvezi s periferno nevropatijo (p < 0,008).

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracija intravensko uporabljenega paklitaksela v plazmi upada dvofazno.

Farmakokinetiko paklitaksela so določili po 3- in 24-urnih infuzijah v odmerkih 135 in 175 mg/m². Ocenjeni povprečni terminalni razpolovni čas je bil od 3,0 do 52,7 ure, povprečne vrednosti celotnega telesnega očistka, ne da bi upoštevali telesne razdelke, pa so segale od 11,6 do 24,0 l/uro/m²; 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/m², kar kaže na obsežno zunajžilno porazdelitev in/ali vezavo v tkivih. Med 3-urnim infundiranjem so naraščajoči odmerki povzročili nelinearno farmakokinetiko. Pri 30 % povečanju odmerka od 135 mg/m² na 175 mg/m² se je C_{max} povečala za 75 %, AUC_{0-∞} pa za 81 %.

Po intravenskem odmerku 100 mg/m² v 3-urni infuziji pri 19 bolnikih s KS je bila povprečna C_{max} 1.530 ng/ml (razpon: od 761 do 2.860 ng/ml) in povprečna AUC 5.619 ng.h/ml (razpon: od 2.609 do 9.428 ng.h/ml). Očistek je bil 20,6 l/uro/m² (razpon: od 11 do 38), volumen porazdelitve pa 291 l/m² (razpon: od 121 do 638). Terminalni razpolovni čas izločanja je bil v povprečju 23,7 ure (razpon: od 12 do 33).

Intraindividualna variabilnost sistemske izpostavljenosti paklitakselu je bila minimalna. Med uporabo več ciklusov 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. Povprečno kumulativno pojavljanje nespremenjenega zdravila v urinu je od 1,3 do 12,6 % odmerka, kar kaže na obsežen neledvičen očistek. Presnova v jetrih in očistek z žolčem bi lahko bila glavna mehanizma izločanja paklitaksela. Kaže, da se paklitaksel presnovi predvsem z encimi citokroma P450. Po uporabi radioaktivno označenega paklitaksela se je v blatu izločilo 26 % radioaktivnosti v obliki 6 α -hidroksipaklitaksela, 2 % v obliki 3'-p-hidroksipaklitaksela in 6 % v obliki 6 α -3'-p-hidroksipaklitaksela. Nastanek teh hidroksiliranih presnovkov katalizirajo CYP2C8 (prvega), CYP3A4 (drugega) ter tako CYP2C8 kot CYP3A4 (tretjega). Učinek motenega delovanja ledvic ali jeter na odstranjevanje paklitaksela po 3-urnem infundiranju ni formalno raziskan. Farmakokinetični parametri pri bolniku na hemodializi, ki je dobival 135 mg/m² paklitaksela v 3-urni infuziji, so bili v istem območju kot pri nedializnih bolnikih.

V kliničnih preskušanjih, v katerih so paklitaksel in doksorubicin dajali sočasno, sta bila porazdelitev in odstranjevanje doksorubicina in njegovih presnovkov podaljšana. Če je paklitaksel nemudoma sledil doksorubicinu, je bila skupna plazemska izpostavljenost doksorubicinu za 30 % večja, kot če je bil med zdravliloma 24-uren interval.

Glede uporabe paklitaksela v kombinaciji z drugimi terapijami glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za cisplatin, doksorubicin ali trastuzumab za informacije o uporabi teh zdravil.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina
makroglicerol ricinolat
brezvodni etanol

6.2 Inkompatibilnosti

Polioksietilirano ricinusovo olje (makroglicerol ricinolat) lahko povzroči luženje DEHP (di-(2-etilheksil)ftalata) iz vsebnikov iz mehkega polivinilklorida (PVC), kar se povečuje s časom in koncentracijo. Zato je treba za pripravo, shranjevanje in dajanje razredčenega paklitaksela 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

Viala pred odprtjem

3 leta

Po odprtju in pred razredčenjem

Z mikrobiološkega stališča je lahko odprto zdravilo shranjeno največ 28 dni pri temperaturi do 25 °C. Drugi časi shranjevanja in pogoji med uporabo so odgovornost uporabnika.

Po razredčenju

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo raztopine, pripravljene za infundiranje, je dokazana pri 5 °C in pri 25 °C za 7 dni pri razredčenju z raztopino glukoze 50 mg/ml in glukozo 50 mg/ml v Ringerjevi raztopini za injiciranje ter za 14 dni pri razredčenju z natrijevim kloridom 9 mg/ml raztopino za injiciranje. Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Razredčeno zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju ali redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Steklena viala (iz stekla tipa I Ph. Eur.) z zamaškom iz brombutilne gume in kovinsko (aluminijasto) zaporko s polipropilensko ploščico.

Viale so pakirane z zaščitnim plastičnim zunanjim ovojem ali brez njega.

Velikosti pakiranj:

1 x 5 ml viala (30 mg/5 ml)

1 x 16,7 ml viala (100 mg/16,7 ml)

1 x 25 ml viala (150 mg/25 ml)

1 x 50 ml viala (300 mg/50 ml)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje

Z zdravilom Sindaxel morate ravnati previdno, tako kot z vsemi antineoplastičnimi zdravili. Razredčenje mora opraviti izurjeno osebje na zato namenjenem mestu in v aseptičnih pogojih. Nositi mora ustrezne zaščitne rokavice. Upoštevati je treba previdnostne ukrepe, da bi preprečili stik s kožo in sluznicami. V primeru stika s kožo je treba predel umiti z milom in vodo. Po lokalni izpostavljenosti so opisani mravljinčenje, pekoč občutek in pordelost. V primeru stika s sluznico je treba sluznico temeljito izprati z vodo. Po vdihanju so opisani dispneja, bolečine v prsih, žgoč občutek v žrelu in navzea.

Če so neodprte vialo shranjene v hladilniku, se lahko pojavi precipitat, ki pa se raztopi z rahlim stresanjem ali tudi brez njega, ko zdravilo doseže sobno temperaturo. To ne vpliva na kakovost zdravila. Če pa raztopina ostane motna ali je opazen netopen precipitat, morate vialo zavreči.

Po večkratnih vbodih igel in odvzemih zdravila ostanejo vialo mikrobiološko, kemično in fizikalno stabilne do 28 dni pri temperaturi 25 °C. Drugi časi shranjevanja in pogoji med uporabo so odgovornost uporabnika.

Priprava raztopine za infundiranje

Za odzem odmerkov iz injekcijske vialo ne smete uporabiti t. i. "zaprtega sistema", npr. naprav Chemo-Dispensing Pin ali podobnih, ker lahko okvarijo zamašek vialo in tako povzročijo izgubo sterilnosti.

Zdravilo Sindaxel 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred infundiranjem razredčiti; razredčenje mora biti opravljeno aseptično. Za razredčenje do končne koncentracije od 0,3 do 1,2 mg/ml lahko uporabite naslednje raztopine za infundiranje: natrijev klorid 9 mg/ml raztopina za infundiranje (0,9 %) ali glukoza 50 mg/ml raztopina za infundiranje (5 %) ali glukoza 50 mg/ml (5 %) in natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za infundiranje ali glukoza 50 mg/ml v Ringerjevi raztopini za infundiranje,.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo raztopine, pripravljene za infundiranje, je dokazana pri 5 °C in pri 25 °C za 7 dni pri razredčenju z raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) in glukozo 50 mg/ml (5 %) v Ringerjevi raztopini za injiciranje ter za 14 dni pri razredčenju z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Po razredčenju je raztopina namenjena samo za enkratno uporabo.

Po pripravi so raztopine lahko rahlo motne, kar gre na račun vehikla in se ne odstrani s filtracijo. Da bi zmanjšali tveganje za precipitacijo, je treba raztopino za infundiranje Sindaxel uporabiti čim prej po razredčenju. Paklitaksel je treba dajati v infuzijski liniji preko filtra, ki ima mikroporozno membrano ≤ 0,22 µm. Po simulirani aplikaciji raztopine po intravenskem sistemu s filtrom v infuzijski liniji niso ugotovili pomembnega zmanjšanja moči.

Opisani so primeri precipitacije paklitaksela med infundiranjem, po navadi proti koncu 24-urnega infundiranja. Čeprav vzrok precipitacije ni pojasnjen, je verjetno povezana s prenasičenostjo razredčene raztopine. Da bi zmanjšali tveganje za precipitacijo, je treba paklitaksel uporabiti čim prej po razredčenju in se izogniti čezmernemu stresanju, vibriranju ali tresenju. Infuzijski sistem je treba pred uporabo temeljito izprati. Med infundiranjem je treba redno kontrolirati videz raztopine in infundiranje ustaviti, če se pojavi precipitat.

Da bi minimalizirali izpostavljenost bolnika DEHP, ki se lahko izluži iz infuzijskih vrečk, sistemov ali drugih medicinskih instrumentov iz mehkega PVC, je treba razredčene raztopine paklitaksela shranjevati v steklenicah brez PVC (steklo, polipropilen) ali plastičnih vrečkah (polipropilen, poliolefin) ter ga dajati po sistemih, ki so od znotraj prekriti s polietilenom. Uporaba filtrskih naprav (npr. IVEX-2®), ki imajo kratek vhodni in/ali izhodni del iz mehkega PVC, ni povzročila pomembnega luženja DEHP (glejte poglavje 6.2).

Navodila za zaščito med pripravo Sindaxel raztopine za infundiranje

1. Uporabiti morate zaščitno komoro ter nositi zaščitne rokavice in zaščitno haljo. Če ni na voljo zaščitne komore, morate nositi prekrivalo za usta in zaščitna očala.
2. Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile, ne smejo imeti opravka s tem zdravilom.

3. Odprte vsebnike, npr. injekcijske vialo in infuzijske steklenice ter porabljene kanile, brizge, katetre, cevke in ostanke citostatikov morate obravnavati kot nevarne odpadke. Odstraniti jih morate v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z NEVARNIMI ODPADKI.
4. V primeru razlitja upoštevajte naslednja navodila:
 - nositi morate ustrezna zaščitna oblačila
 - razbito steklo morate zbrati in odložiti v vsebnik za NEVARNE ODPADKE
 - kontaminirane površine morate pravilno sprati z veliko količino mrzle vode
 - sprane površine morate nato temeljito obrisati, za brisanje uporabljeni material pa odložiti kot NEVARNE ODPADKE
5. Če pride zdravilo Sindaxel v stik s kožo, morate predel sprati z veliko tekoče vode in ga nato umiti z milom in vodo. V primeru stika s sluznico morate tisti predel temeljito umiti z vodo. Če imate kakršnekoli težave, se posvetujte z zdravnikom.
6. Če pride zdravilo Sindaxel v stik z očmi, jih temeljito sperite z veliko količino hladne vode. Takoj se posvetujte z oftalmologom.

Odstranjevanje

Vso opremo, ki je uporabljena za pripravo in dajanje paklitaksela, ali z njim kako drugače pride v stik, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje s citotoksičnimi snovmi.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.,
Dalshraun 1
220 Hafnarfjordur
Islandija

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

H/09/01422/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01. 06. 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 30. 09. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 6. 2023