

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Paklitaksel Accord 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena 5-ml viala vsebuje 30 mg paklitaksela.

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

Ena 25-ml viala vsebuje 150 mg paklitaksela.

Ena 50-ml viala vsebuje 300 mg paklitaksela.

Ena 100-ml viala vsebuje 600 mg paklitaksela.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

polioksietilirano 35 ricinusovo olje (makrogolglicerol ricinolat 35) 527,0 mg/ml, brezvodni etanol (391 mg/ml)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

Paklitaksel Accord 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina brez vidnih delcev z razponom pH vrednosti med 3,0–5,5 in osmolarnostjo > 4000 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak jajčnikov: pri kemoterapiji prve izbire za zdravljenje raka jajčnikov je paklitaksel indiciran za zdravljenje bolnic z napredovalim rakom jajčnikov ali z rezidualno boleznijo (> 1 cm) po prvotni laparatomiji, v kombinaciji s cisplatinom..

Pri kemoterapiji druge izbire za zdravljenje raka jajčnikov je paklitaksel indiciran za zdravljenje metastatskega raka jajčnikov po neuspešni standardni terapiji z zdravili, ki vsebujejo platino.

Rak dojke: v okviru adjuvantnega zdravljenja je paklitaksel indiciran za zdravljenje bolnic z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami po zdravljenju z antraciklinom in ciklofosamidom (AC). Adjuvantno zdravljenje s paklitakselom je treba obravnavati kot alternativo podaljšanju zdravljenja z AC.

Paklitaksel je indiciran za začetno zdravljenje lokalno napredovalega metastatskega raka dojke bodisi v kombinaciji z antraciklinom pri bolnicah, za katere je zdravljenje z antraciklinom primerno, ali v kombinaciji s trastuzumabom pri bolnicah s pretirano izraženim receptorjem za humani epidermalni rastni faktor 2 (HER-2) z vrednostjo 3+, ugotovljeno z imunohistokemično preiskavo, in za katere antraciklin ni primeren (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Kot samostojno zdravilo je paklitaksel indiciran za zdravljenje metastatskega raka dojke pri bolnicah, pri katerih zdravljenje s standardno terapijo z antraciklinom ni uspelo ali niso primerne za tovrstno zdravljenje.

Napreovali nedrobnocelični rak pljuč: Paklitaksel v kombinaciji s cisplatinom je indiciran za zdravljenje nedrobnoceličnega karcinoma pljuč (NSCLC) pri bolnikih, ki niso primerni za potencialno kurativni kirurški poseg in/ali radioterapijo.

Z AIDS-om povezan Kaposijev sarkom (KS): Paklitaksel je indiciran za zdravljenje bolnikov z napreovalim, z AIDS-om povezanim Kaposijevim sarkomom (KS), pri katerih predhodno zdravljenje z antraciklinom v liposomih ni bilo uspešno.

To indikacijo podpirajo omejeni podatki o učinkovitosti, povzetek zadevnih študij je prikazan v poglavju 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Paklitaksel se sme uporabljati samo pod nadzorom usposobljenega onkologa na oddelkih, ki so specializirani za aplikacijo citotoksičnih snovi (glejte poglavje 6.6).

Pri vseh bolnikih je pred uporabo zdravila Paklitaksel Accord 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje, potrebna rutinska premedikacija s kortikosteroidi, antihistaminiki in H₂ antagonisti, npr.

Zdravilo	Odmerek	Dajanje pred paklitakselom
deksametazon	20 mg peroralno* ali i.v.	za peroralno dajanje: približno 12 in 6 ur; ali za i.v. dajanje: 30 do 60 minut
difenhidramin**	50 mg i.v.	30 do 60 minut
cimetidin ali ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 do 60 minut

*8–20 mg za bolnike s Karposijevim sarkomom

**ali enakovreden antihistaminik, npr. klorfeniramin

Kemoterapija prve izbire za zdravljenje raka jajčnikov: čeprav druge režime odmerjanj še raziskujejo, se priporoča kombinacija paklitaksela in cisplatina. Glede na trajanje infundiranja se priporočata dva režima odmerjanja paklitaksela: 175 mg/m² paklitaksela v obliki 3-urne intravenske infuzije, ki mu sledi 75 mg/m² cisplatina, na vsake tri tedne, ali 135 mg/m² paklitaksela v obliki 24-urne infuzije in nato 75 mg/m² cisplatina, s tritedenskimi presledki med cikli (glejte poglavje 5.1).

Kemoterapija druge izbire za zdravljenje raka jajčnikov: Priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m², dan v obliki 3-urne intravenske infuzije, s tritedenskim presledkom med odmerkoma.

Adjuvantna kemoterapija za zdravljenje raka dojke: Priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m², dan v obliki 3-urne intravenske infuzije, vsake 3 tedne v štirih ciklih, po zdravljenju z AC.

Kemoterapija prve izbire za zdravljenje raka dojke: Kadar se uporablja v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m²), se paklitaksel daje 24 ur po doksorubicinu. Priporočeni odmerek paklitaksela je 220 mg/m², dan v obliki 3-urne intravenske infuzije s tritedenskim presledkom med odmerkoma (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Kadar se uporablja s trastuzumabom, je priporočeni odmerek paklitaksela 175 mg/m², dan v obliki 3-urne intravenske infuzije s tritedenskim presledkom med odmerkoma (glejte poglavje 5.1). Infuzija paklitaksela se lahko začne en dan po prejemu prvega odmerka trastuzumaba ali takoj po naslednjem odmerku trastuzumaba, če je bolnica dobro prenesla predhodni odmerek trastuzumaba (za podrobnosti o odmerjanju trastuzumaba glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba).

Kemoterapija druge izbire za zdravljenje raka dojke: Priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m², dan v obliki 3-urne intravenske infuzije, s tritedenskim presledkom med odmerkoma.

Zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč (*non-small cell lung carcinoma* - NSCLC): Priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m² v obliki 3-urne infuzije, ki mu sledi cisplatin 80 mg/m², s tritedenskim presledkom med odmerkoma.

Zdravljenje z AIDS-om povezanega KS: Priporočeni odmerek paklitaksela je 100 mg/m², dan v obliki intravenske infuzije vsaka dva tedna.

Naslednje odmerke paklitaksela se da v skladu z bolnikovim individualnim prenašanjem zdravila.

Paklitaksela ne dajajte ponovno, dokler število nevtrofilcev ni $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ za bolnike s KS) in trombocitov $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ za bolnike s KS). Pri bolnikih, pri katerih se pojavi huda nevtropenija (število nevtrofilcev $< 500/\text{mm}^3$ za en teden ali dlje) ali huda periferna nevtropatija, je treba v naslednjih ciklih odmerke zmanjšati za 20 % (25 % za bolnike s KS) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni na voljo ustreznih podatkov za oblikovanje priporočil o prilagoditvi odmerkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Bolnikov s hudo okvaro jeter ne smemo zdraviti s paklitakselom.

Pediatrična populacija

Paklitaksel ni primeren za uporabo pri otrocih, starih manj kot 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Način uporabe

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti (glejte poglavje 6.6). Intravensko injiciranje je edina dovoljena pot uporabe. Paklitaksel se daje intravensko prek vgrajenega filtra z membrano z mikroporami, ki niso večje od 0,22 μm (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na paklitaksel ali na katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, zlasti na polioksietilirano 35 ricinusovo olje (makrogolglicerol ricinolat) (glejte poglavje 4.4).

Paklitaksela se ne sme uporabljati pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ za bolnike s KS) na začetku zdravljenja.

Paklitaksel je kontraindiciran med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6)

Pri KS je paklitaksel prav tako kontraindiciran pri bolnikih s sočasnimi resnimi okužbami, ki niso pod nadzorom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Paklitaksel je treba dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtikov. Ker se lahko pojavijo hujše preobčutljivostne reakcije, mora biti na razpolago ustrezna podporna oprema.

Zaradi možnosti ekstravazacije se priporoča natančno spremljanje mesta infundiranja zaradi morebitne infiltracije med dajanjem zdravila.

Pri bolnikih je potrebna premedikacija s kortikosteroidi, z antihistaminiki in H₂ antagonisti (glejte poglavje 4.2).

Pri kombiniranem zdravljenju je bolnikom treba dati paklitaksel pred cisplatinom (glejte poglavje 4.5).

Hujše preobčutljivostne reakcije, za katere so značilni dispneja in hipotenzija, ki ju je treba zdraviti, ter angioedem in generalizirana urtikarija, so se po ustrezni premedikaciji pojavile pri < 1 % bolnikov, zdravljenih s paklitakselom. Mediator teh reakcij je verjetno histamin. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba infundiranje paklitaksela takoj prekiniti in uvesti zdravljenje simptomov. Bolnika se več ne sme zdraviti s tem zdravilom.

Supresija kostnega mozga (primarna nevtropenija) je toksičnost, ki omejuje odmerek. Uvesti je treba redne kontrole krvne slike. Bolnikov ni dovoljeno ponovno zdraviti, dokler se število nevtrofilcev ne povrne na $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ za bolnike s KS), število trombocitov pa na $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ za bolnike s KS). V klinični študiji KS je večina bolnikov prejela granulocitne kolonije spodbujajoči faktor (G-CSF).

Pri bolnikih z okvaro jeter je lahko nevarnost toksičnosti povečana, še zlasti v primeru mielosupresije 3. do 4. stopnje. Ni dokazov o povečanju toksičnosti paklitaksela pri dajanju v obliki 3-urne infuzije pri bolnikih z blago okvaro delovanja jeter. Pri dajanju paklitaksela v obliki dalj časa trajajoče infuzije se lahko pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter pojavi večja mielosupresija. Bolnike je treba skrbno spremljati glede razvoja izrazite mielosupresije (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro ni na voljo ustreznih podatkov za oblikovanje priporočil za prilagajanje odmerkov (glejte poglavje 5.2).

O bolnikih s hudo osnovno holestazo ni podatkov. Bolnikov s hudo okvaro jeter ne smemo zdraviti s paklitakselom.

Pri bolnikih, ki se zdravijo samo s paklitakselom, so **hude motnje srčne prevodnosti** redke. Če se pri bolniku med dajanjem paklitaksela pojavijo večje motnje srčne prevodnosti, je treba uvesti ustrezno zdravljenje in pri nadaljevanju zdravljenja s paklitakselom stalno spremljati delovanje srca. Pri bolnikih so med zdravljenjem s paklitakselom opazili hipotenzijo, hipertenzijo in bradikardijo, vendar pa so bili bolniki običajno asimptomatski in niso potrebovali zdravljenja. Priporočljivo je pogosto nadziranje življenjskih znakov, zlasti v prvi uri infundiranja paklitaksela. Hude kardiovaskularne dogodke so pogosteje opazili pri bolnikih z NSCLC kot pri bolnicah z rakom jajčnikov ali dojke. V klinični študiji pri bolnikih s KS, povezanim z AIDS-om, so opazili en sam primer srčnega popuščanja, ki je bil povezan s paklitakselom.

Ko se paklitaksel uporablja v kombinaciji z doksorubicinom ali s trastuzumabom za začetno zdravljenje metastatskega raka dojke, je treba pozornost posvetiti spremljanju delovanja srca. Bolniki, ki so primerni za zdravljenje s paklitakselom v teh kombinacijah, morajo predhodno opraviti osnovne preiskave delovanja srca, vključno z anamnezo, kliničnim pregledom, EKG-jem, ehokardiogramom in/ali scintigrafijo miokarda (*multiple gated acquisition scan* - MUGA). S spremljanjem delovanja srca je treba nadaljevati tudi med zdravljenjem (npr. vsake 3 mesece). Z nadziranjem je možno opredeliti bolnike, pri katerih se pojavijo motnje v delovanju srca. Lečeči zdravnik mora pri odločitvi o pogostnosti ocenjevanja prekatne funkcije skrbno oceniti skupni odmerek (mg/m^2) uporabljenega antraciklina. Če kažejo preiskave poslabšanje delovanja srca, tudi če je asimptomatično, mora lečeči zdravnik skrbno presoditi klinične prednosti nadaljnega zdravljenja v primerjavi z možnostjo, da zdravljenje povzroči poškodbe srca, vključno s potencialno nepopravljivimi poškodbami. V primeru nadaljevanja zdravljenja mora biti nadzor nad delovanjem srca bolj pogost (to je vsaka 1-2 cikla). Za več podrobnosti glejte Povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba ali doksorubicina.

Čeprav je **periferna nevropatija** pogosta, se hudi simptomi pojavijo redko. V hudih primerih se priporoča zmanjšanje odmerka za 20 % (25 % za bolnike s KS) v vseh nadaljnjih ciklih dajanja paklitaksela. Pri bolnikih z NSCLC in bolnicah z rakom jajčnikov v okviru zdravljenja prve izbire je

dajanje paklitaksela v obliki 3-urne infuzijo v kombinaciji s cisplatinom povzročilo pogostejšo nevrotoksičnost kot pri uporabi samo paklitaksela ali samo ciklofosfamida, ki jima je sledil cisplatin.

Posebej je treba paziti, da ne pride do intraarterijske aplikacije paklitaksela, saj so poskusi lokalnega prenašanja na živalih pokazali hude tkivne reakcije po intraarterijski uporabi.

Paklitaksel lahko v kombinaciji z obsevanjem pljuč, ne glede na vrstni red, prispeva k razvoju *intersticijskega pnevmonitisa*.

O psevdomembranskem kolitisu so poročali redko, vključno s primeri pri bolnikih, ki niso bili sočasno zdravljeni z antibiotiki. To reakcijo je treba upoštevati pri diferencialni diagnozi primerov hude ali trdovratne driske, ki se pojavi med zdravljenju s paklitakselom ali tik po njem.

Pri bolnikih s KS je **hud mukozitis** redek. Če pride do hudih reakcij, je treba odmerek paklitaksela zmanjšati za 25 %.

V številnih eksperimentalnih sistemih se je pokazalo, da je paklitaksel teratogen, embriotoksičen in mutagen.

Zato morajo spolno aktivne bolnice in bolniki uporabljati učinkovit način kontracepcije med zdravljenjem in še do šest mesecev po njem (glejte poglavje 4.6). Hormonska kontracepcija je kontraindicirana pri tumorjih s pozitivnimi hormonskimi receptorji.

Opozorila o pomožnih snoveh:

To zdravilo vsebuje 391 mg alkohola (etanola) v enem ml. Količina pri maksimalnem odmerku 220 mg/m² zdravila ustreza 646 ml piva oziroma 258 ml vina.

Pri odmerku 220 mg/m² tega zdravila, ki ga prejme odrasla oseba s telesno maso 70 kg, bo izpostavljenost etanolu 368,66 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 61,44 mg/100 ml. Za primerjavo: pri odraslem, ki popije en kozarec vina ali 500 ml piva, bo koncentracija alkohola v krvi približno 50 mg/100 ml. Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke. Ker se to zdravilo običajno daje počasi, v trajanju 3-24 ur, bodo učinki etanola verjetno manj izraziti.

Zdravilo Paklitaksel Accord koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje polioksietilirano 35 ricinusovo olje, ki lahko povzroči hude alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Priporočeni režim dajanja paklitaksela za kemoterapijo prve izbire pri raku jajčnikov je dajanje paklitaksela pred cisplatinom. Kadar se paklitaksel daje pred cisplatinom, je varnostni profil paklitaksela enak tistemu, o katerem poročajo pri uporabi v monoterapiji. Kadar se paklitaksel daje po cisplatinu, je bila pri bolnikih mielosupresija izrazitejša, očistek paklitaksela pa približno 20 % manjši. Pri ginekoloških rakih je pri bolnicah, zdravljenih s paklitakselom in cisplatinom, tveganje za odpoved ledvic lahko večje v primerjavi s samim cisplatinom.

Ker se lahko izločanje doksorubicina in njegovih aktivnih presnovkov zmanjša, če se dajeta paklitaksel in doksorubicin v krajšem časovnem razmaku, je treba paklitaksel za začetno zdravljenje metastatskega raka dojk dati 24 ur po doksorubicinu (glejte poglavje 5.2).

Presnovo paklitaksela deloma katalizirata izoenzima CYP2C8 in 3A4 citokroma P450. Ker študije farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdravili niso bile opravljene, je potrebna previdnost pri sočasni uporabi paklitaksela z zdravili, za katera je znano, da zavirajo CYP2C8 ali CYP3A4 (npr. ketokonazol in drugi imidazolni antimikotiki, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidoagrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir in nelfinavir), ker se lahko zaradi večje izpostavljenosti

paklitakselu poveča njegova toksičnost. Sočasna uporaba paklitaksela z zdravili, za katera je znano, da inducirajo CYP2C8 ali CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin), ni priporočljiva, ker se lahko zaradi zmanjšane izpostavljenosti paklitakselu zmanjša njegova učinkovitost.

Klinične študije so pokazale, da je presnova paklitaksela v 6 α -hidroksipaklitaksel s pomočjo CYP2C8, glavna presnovna pot pri ljudeh. Sočasna uporaba ketokonazola, ki je znan močan zaviralec CYP3A4, ne zavira izločanja paklitaksela pri bolnikih; tako se lahko obe zdravili daje skupaj brez prilagajanja odmerka.

Študije pri bolnikih s KS, ki so sočasno jemali več zdravil, kažejo, da je bil sistemski očistek paklitaksela znatno manjši v prisotnosti nelfinavira in ritonavira, ne tudi pri indinavira. Podatki o medsebojnem delovanju z drugimi zaviralci proteaz so omejeni. Zato je potrebna previdnost pri dajanju paklitaksela bolnikom, ki sočasno prejemajo zaviralce proteaz.

Cepljenje z živim cepivom pri bolniku, ki jemlje paklitaksel, lahko povzroči hudo okužbo. Bolnikov protitelesni odziv na cepiva se lahko zmanjša. Zato se je med zdravljenjem treba izogibati cepljenju z živimi virusnimi cepivi. Svetuje se previdnost pri uporabi živih virusnih cepiv po prekinitvi kemoterapije in cepljenje ne prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku kemoterapije. Uporabi živih cepiv se je treba izogibati in poiskati individualni nasvet specialista. Pri sočasni uporabi živih cepiv obstaja povečano tveganje za sistemsko bolezen zaradi cepiva, ki je lahko smrtna. Živa cepiva niso priporočljiva pri imunokompromitiranih bolnikih.

Premedikacija s cimetidinom ne vpliva na očistek paklitaksela.

Za uporabo paklitaksela v kombinaciji z drugimi zdravili glejte povzetke glavnih značilnosti za cisplatin, doksorubicin ali trastuzumab za informacije o uporabi teh zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 6 mesecev po zdravljenju.

Moškim, ki se zdravijo s paklitakselom, je treba svetovati, da ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev po zdravljenju.

Nosečnost

Podatkov o uporabi paklitaksela pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Paklitaksel domnevno povzroča resne okvare ploda, če ga uporabljajo nosečnice. Paklitaksel je genotoksičen in študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Paklitaksela ne smete uporabljati pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s paklitakselom.

Dojenje

Paklitaksel in/ali njegovi presnovki so se izločali v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3).

Paklitaksel se izloča tudi v materino mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov pri dojenčkih je paklitaksel med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). V času zdravljenja je treba z dojenjem prenehati vsaj za 6-10 dni po uporabi paklitaksela.

Plodnost

Paklitaksel je pri podganjih samcih povzročil neplodnost (glejte poglavje 5.3). Pomembnost teh izsledkov za ljudi ni znana. Moški bolniki se morajo posvetovati o možnosti kriokonzervacije sperme pred začetkom zdravljenja s paklitakselom zaradi možnosti trajne neplodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Paklitaksel nima vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Vendar pa je treba upoštevati, da zdravilo vsebuje alkohol (glejte poglavje 4.4).

Zaradi vsebnosti alkohola v zdravilu je lahko bolnikova sposobnost vožnje in upravljanja s stroji zmanjšana.

4.8 Neželeni učinki

Če ni navedeno drugače, se spodnje besedilo nanaša na podatkovno zbirko o splošni varnosti zdravila pri 812 bolnikih s čvrstimi tumorji, ki so bili v klinični študiji zdravila zdravljeni s paklitakselom v monoterapiji. Ker je populacija bolnikov s KS zelo specifična, je na koncu tega poglavja poseben del, ki se nanaša na klinično študijo s 107 bolniki.

Pogostnost in resnost neželenih učinkov pri bolnicah, ki so prejemale paklitaksel zaradi raka jajčnikov, raka dojke ali bolnikov z NSCLC sta v glavnem podobni, razen kjer je navedeno drugače. Starost ni vidno vplivala na nobeno od toksičnosti.

Pomembna preobčutljivostna reakcija z možnim smrtnim izidom (opredeljena kot hipotenzija, zaradi katere je bilo potrebno zdravljenje, angioedem, dihalna stiska, zaradi katere je bilo potrebno zdravljenje z bronhodilatatorji ali generalizirana urtikarija) se je pojavila pri dveh bolnikih (< 1 %). 34 odstotkov bolnikov (17 % vzorca) je doživelo blažje preobčutljivostne reakcije. Te blažje reakcije, v glavnem zardevanje in izpuščaj, niso zahtevale zdravljenja, niti niso ovirale nadaljevanja zdravljenja s paklitakselom.

Najbolj pogost pomemben neželeni učinek je bila **supresija kostnega mozga**. Huda nevtropenija (< 500 celic/mm³) se je pojavila pri 28 % bolnikov, a ni bila povezana z vročinskimi stanji. Huda nevropatija, ki je trajala ≥ 7 dni, se je pojavila pri le 1 % bolnikov.

O **trombocitopeniji** so poročali pri 11 % bolnikov. Pri 3 % bolnikov je vsaj enkrat v času študije število trombocitov padlo na < 50.000/mm³. **Anemija** se je pojavila pri 64 % bolnikov, vendar je bila oblika huda (Hb <5 mmol/l) pri le 6 % bolnikov. Pojavnost in stopnja anemije je povezana z izhodišnim stanjem hemoglobina.

Nevrotoksičnost, največkrat **periferna nevropatija**, se je pogosteje in v hujši obliki pojavila pri 3-urnem infundiranju 175 mg/m² (85 % nevrotoksičnosti; 15 % hude) kot pri 24-urnem infundiranju 135 mg/m² (25 % periferne nevropatije; 3 % hude), v kombinaciji paklitaksela s cisplatinom. Pri bolnikih z NSCLC in bolnicah z rakom jajčnikov, zdravljenih s paklitakselom v obliki 3-urnega infundiranja, ki mu je sledil cisplatin, je bilo opazno povečanje pojavnosti hude nevrotoksičnosti. Periferna nevrotoksičnost se lahko pojavi po prvem ciklu in se lahko poslabšuje z naraščanjem izpostavljenosti paklitakselu. V nekaj primerih je bila periferna nevropatija razlog za prekinitiv zdravljenja s paklitakselom. Senzorični simptomi so se navadno izboljšali ali izginili v nekaj mesecih po prekinitvi uporabe paklitaksela. Obstoječe nevropatije, ki so posledica predhodnega zdravljenja, niso kontraindikacija za zdravljenje s paklitakselom. Nadalje je bilo dokazano, da lahko periferne nevropatije vztrajajo tudi več kot 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja s paklitakselom.

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

Reakcije na mestu injiciranja med intravenskim dajanjem lahko povzročijo lokalne edeme, bolečino, eritem in zatrdlino, v posamičnih primerih lahko ekstravazacija povzroči celulitis. Poročali so o odstopanju in lupljenju kože, ki sta včasih povezana z ekstravazacijo. Pride lahko tudi do spremembe barve kože. Redko so poročali o ponovni reakciji kože na mestu prejšnje ekstravazacije po uporabi paklitaksela na drugem mestu, t.i. "pomnjenje" ("*recall*"). Specifično zdravljenje reakcij po ekstravazaciji ni znano.

V nekaterih primerih se je reakcija na mestu injiciranja pojavila že med podaljšano infuzijo ali pa šele teden do 10 dni kasneje.

Alopecija: Alopecijo so opazili pri 87 % bolnikov, ki so se zdravili s paklitakselom, in je nastopila nenadoma. Pri večini bolnikov, pri katerih se pojavi alopecija, lahko pričakujemo izrazito, ≥ 50 -odstotno izgubo las.

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

V spodnji tabeli so naštetih neželeni učinki, povezani z dajanjem paklitaksela kot monoterapije v obliki 3-urne infuzije pri bolniku z metastazami (812 bolnikov, zdravljenih v okviru klinične študije) in o katerih so poročali v okviru spremljanja paklitaksela po prihodu na trg*. Slednje neželene učinke bi bilo mogoče pripisati paklitakselu ne glede na shemo zdravljenja.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov
Infekcijske in parazitske bolezni:	Zelo pogosti: okužba (pretežno sečil in zgornjih dihal), s poročili o smrtnih primerih Občasni: septični šok Redki*: sepsa, peritonitis, pljučnica
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:	Zelo pogosti: mielosupresija, nevtropenija, anemija, trombocitopenija, levkopenija, krvavitev Redki*: febrilna nevtropenija Zelo redki*: akutna mieloidna levkemija, mielodisplastični sindrom Neznana: diseminirana intravaskularna koagulacija
Bolezni imunskega sistema:	Zelo pogosti: manjše preobčutljivostne reakcije (pretežno prekomerno zardevanje in izpuščaji) Občasni: hujše preobčutljivostne reakcije, ki jih je treba zdraviti (npr. hipotenzija, angionevrotični edem, dihalna stiska, generalizirana urtikarija, mrzlica, bolečine v hrbtu, bolečine v prsnem košu, tahikardija, bolečine v trebuhu, bolečine v okončinah, diaforeza in hipertenzija) Redki*: anafilaktične reakcije Zelo redki*: anafilaktični šok Neznana*: bronhospazem
Presnovne in prehranske motnje:	Zelo redki: anoreksija Neznana*: sindrom razpada tumorja
Psihiatrične motnje:	Zelo redki*: stanje zmedenosti

Bolezni živčevja:	Zelo pogosti: nevrotoksičnost (v glavnem: periferna nevropatija) Redki*: motorična nevropatija (s posledično manjšo distalno šibkostjo) Zelo redki*: napadi grand mal, avtonomna nevropatija (in posledično paralitični ileus in ortostatska hipotenzija), encefalopatija, konvulzije, omotica, ataksija, glavobol
Očesne bolezni:	Zelo redki*: motnje očesnega živca in/ali vida (skotomi z bleščanjem), zlasti pri bolnikih, ki so prejeli večji odmerek od priporočenega Neznana*: makularni edem, fotopsija, delci v steklovini
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:	Zelo redki*: izguba sluha, ototoksičnost, tinitus, vrtoglavica
Srčne bolezni:	Pogosti: bradikardija Občasni: miokardni infarkt, AV blok in sinkopa, kardiomiopatija, asimptomatska ventrikularna tahikardija, tahikardija z ventrikularnimi ekstrasistolami (bigeminija) Redki: srčno popuščanje Zelo redki*: atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija
Žilne bolezni:	Zelo pogosti: hipotenzija Občasni: tromboza, hipertenzija, tromboflebitis Zelo redki*: šok Neznana*: flebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:	Redki*: odpoved dihal, pljučna embolija, pljučna fibroza, intersticijska pljučnica, dispneja, plevralna efuzija Zelo redki*: kašelj
Bolezni prebavil:	Zelo pogosti: driska, bruhanje, navzea, vnetje sluznice Redki*: obstrukcija črevesa, perforacija črevesa, ishemični kolitis, pankreatitis Zelo redki*: mezenterična tromboza, psevdomembranski kolitis, nevtropenični kolitis, ascites, ezofagitis, zaprtje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:	Zelo redki*: nekroza jeter, hepatična encefalopatija (pri obeh poročajo o primerih s smrtnim izidom)
Bolezni kože in podkožja:	Zelo pogosti: alopecija Pogosti: prehodne in blage spremembe na nohtih in koži Redki*: pruritus, izpuščaj, eritem Zelo redki*: Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroliza, multiformni eritem, ekfoliativni dermatitis, oniholiza (bolniki, ki se zdravijo, morajo nositi zaščito pred soncem na rokah in stopalih) Neznana*: skleroderma, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:	Zelo pogosti: artralgiya, mialgiya Neznana*: sistemski eritematozni lupus

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	Pogosti: reakcije na mestu injiciranja (vključno z lokalnim edemom, bolečino, eritemom, zatrdlino, v posameznih primerih lahko ekstrapazacija povzroči celulitis, fibrozo kože in nekrozo kože) Redki*: pireksija, dehidracija, astenija, edem, slabo počutje
Preiskave:	Pogosti: hudo zvišanje AST (SGOT), hudo zvišanje alkalne fosfataze Občasni: hudo zvišanje bilirubina Redki*: zvišanje kreatinina v krvi

* kot so poročali v okviru spremljanja paklitaksela po prihodu na trg

Pri bolnicah z rakom dojke, ki so prejele paklitaksel kot adjuvantno zdravilo po zdravljenju z AC, so bile nevrosenzorična toksičnost, preobčutljivostne reakcije, artralgijska/mialgijska, anemija, okužbe, povišana telesna temperatura, navzea/bruhanje in driska pogostejše kot pri bolnicah, ki so prejemale samo AC. Vendar je bila pogostnost teh pojavov v skladu s tisto pri jemanju paklitaksela v monoterapiji, kot je navedeno zgoraj.

Kombinirano zdravljenje

Besedilo v nadaljevanju se nanaša na dve večji preskušnji kemoterapije prve izbira za zdravljenje raka jajčnikov s kemoterapijo (paklitaksel in cisplatin: več kot 1050 bolnikov); in dve preskušnji faze III za kemoterapijo prve izbire metastatskega raka dojke: ena je raziskovala kombinacijo z doksorubicinom (paklitaksel in doksorubicin: 267 bolnikov), druga je raziskovala kombinacijo s trastuzumabom (načrtovana analiza podskupine za paklitaksel in transtuzumab: 188 bolnikov) in dve preskušnji III. faze za zdravljenje napredovalega NSCLC (paklitaksel in cisplatin: več kot 360 bolnikov) (glejte poglavje 5.1).

Pri uporabi v obliki 3-urne infuzije kot kemoterapijo prve izbire pri zdravljenju raka jajčnikov so pri bolnicah, ki so jih zdravili najprej s paklitakselom in nato s cisplatinom, poročali o pogostejši ter hujši nevrotoksičnosti, artralgijski/mialgiji in preobčutljivosti kot pri bolnicah, ki so jih zdravili s ciklofosfamidom in nato s cisplatinom. Mielosupresija je bila pri uporabi paklitaksela v obliki 3-urne infuzije, ki ji je sledil cisplatin, redkejša in manj huda kot pri ciklofosfamid, ki mu je sledil cisplatin.

Pri uporabi 3-urne infuzije 24 ur po uporabi doksorubicina (50 mg/m²) so pri kemoterapiji metastatskega raka dojke kot zdravljenje prve izbire poročali o bolj pogosti in hujši obliki nevtropenije, anemije, periferne nevropatije, artralgijske/mialgijske, astenije, povišane telesne temperature in driske kot pri bolnicah, ki so jih zdravili s standardnim zdravljenjem po shemi FAC (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosfamid 500 mg/m²). Navzea in bruhanje sta se pojavljala manj pogosto in manj močno pri kombinaciji paklitaksela (220 mg/m²)/doksorubicin (50 mg/m²) v primerjavi s standardno terapijo po shemi FAC. Uporaba kortikosteroidov je morda pripomogla k manjši pogostnosti in resnosti slabosti in bruhanja v kraku, ki je dobival kombinacijo paklitaksela/doksorubicin.

Pri dajanju paklitaksela v obliki 3-urne infuzije v kombinaciji s trastuzumabom kot zdravljenjem prve izbire za bolnice z metastatskim rakom dojke so o spodaj navedenih dogodkih (ne glede na povezanost s paklitakselom ali trastuzumabom) poročali pogosteje kot pri paklitakselu v monoterapiji: srčno popuščanje (8 % v primerjavi z 1 %), okužbe (46 % v primerjavi s 27 %), mrzlica (42 % v primerjavi s 4 %), povišana telesna temperatura (47 % v primerjavi s 23 %), kašelj (42 % v primerjavi z 22 %), izpuščaj (39 % v primerjavi z 18 %), artralgijska (37 % v primerjavi z 21 %), tahikardija (12 % v primerjavi s 4 %), driska (45 % v primerjavi s 30 %), hipertenzija (11 % v primerjavi s 3 %), epistaksa (18 % v primerjavi s 4 %), akne (11 % v primerjavi s 3 %), herpes simpleks (12 % v primerjavi s 3 %), nezgodne poškodbe (13 % v primerjavi s 3 %), nespečnost (25 % v primerjavi s

13 %), rinitis (22 % v primerjavi s 5 %), sinusitis (21 % v primerjavi s 7 %) in reakcije na mestu injiciranja (7 % v primerjavi z 1 %).

Nekatere razlike v pogostnosti so lahko posledica povečanega števila in trajanja zdravljenja s kombinacijo paklitaksel/trastuzumab v primerjavi z zdravljenjem s paklitakselom v monoterapiji. Pogostnost hudih neželenih dogodkov, o katerih so poročali, je bila pri kombinaciji paklitaksel/trastuzumab in pri zdravljenju s paklitakselom v monoterapiji podobna.

Pri dajanju doksorubicina v kombinaciji s paklitakselom pri metastatskem raku dojke, so opazili **nepravilnosti v krčljivosti srca** (≥ 20 % zmanjšanje iztisne frakcije levega prekata) pri 15 % bolnic, medtem ko so jo pri standardni shemi s FAC opazili pri 10 % bolnic. **Kongestivno srčno popuščanje** so opazili pri < 1 % bolnic, zdravljenih bodisi s kombinacijo paklitaksel/doksorubicin ali po shemi FAC. Dajanje trastuzumaba v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, ki so bile predhodno zdravljene z antraciklini, je povzročilo večjo pogostnost in resnost **motenj v delovanju srca** v primerjavi z bolnicami, ki so se zdravile s paklitakselom v monoterapiji (razred po NYHA I/II 10 % v primerjavi z 0 %; razred po NYHA III/IV 2 % v primerjavi z 1 %), ki pa so bile redko povezane s smrtjo (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za trastuzumab). V vseh primerih, razen v teh redkih izjemah, so se bolnice odzvale na ustrezno zdravljenje.

Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali radioterapijo, so poročali o **radiacijskem pnevmonitisu**.

Z AIDS-om povezan Kaposijev sarkom

Na podlagi klinične študije s 107 bolniki je, razen pri hematoloških in hepatičnih neželenih učinkih (glejte spodaj), pogostnost in resnost neželenih učinkov pri bolnikih s KS v glavnem podobna kot pri bolnikih, zdravljenih s paklitakselom v monoterapiji zaradi drugih čvrstih tumorjev.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: Najpomembnejša toksičnost, ki je omejevala odmerek, je bila supresija kostnega mozga. Nevtropenija je bila najpomembnejša hematološka toksičnost. Med prvim ciklom zdravljenja je do hude nevtropenije (< 500 celic/mm³) prišlo pri 20 % bolnikov. V celotnem trajanju zdravljenja so hudo nevtropenijo opazili pri 39 % bolnikov. Nevtropenija je bila prisotna > 7 dni pri 41 % in med 30 – 35 dni pri 8 % bolnikov. V 35 dneh po koncu zdravljenja je izzvenela pri vseh spremljanih bolnikih. Pojavnost nevtropenije 4. stopnje, ki je trajala ≥ 7 dni, je bila 22 %.

Nevtropenična vročica, povezana s paklitakselom, se je pojavila pri 14 % bolnikov in v 1,3 % ciklov zdravljenja. Med dajanjem paklitakselom so se pojavili 3 smrtni primeri sepse (2,8 %), povezane z zdravlilom.

Trombocitopenijo so opazili pri 50 % bolnikov in je bila huda (< 50.000 celic/mm³) pri 9 % bolnikov. Le pri 14 % bolnikov je raven trombocitov vsaj enkrat med zdravljenjem padla na < 75.000 celic/mm³. O epizodah krvavitev, povezanih s paklitakselom, so poročali pri < 3 % bolnikov, vendar so bile hemoragične epizode lokalizirane.

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

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: Med bolniki (> 50 % na zaviralcih proteaze) z normalnim izhodišnim delovanjem jeter jih je imelo 28 % povišan bilirubin, 43 % povišano alkalno fosfatazo in 44 % povišan AST (SGOT). Pri vsakem od teh parametrov je bilo zvišanje v 1 % primerov hudo.

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. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno bolnika natančno spremljati. Zdravljenje mora biti usmerjeno zlasti k glavnim predvidenim oblikam toksičnosti in sicer supresiji kostnega mozga, periferni nevropatiji in vnetju sluznic. Preveliki odmerki pri pediatričnih bolnikih so lahko povezani z akutno toksičnostjo etanola.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (taksani), oznaka ATC: L01C D01

Paklitaksel je antimikrotubulno zdravilo, ki pospešuje sestavljanje mikrotubulov iz dimerov tubulina in s stabilizira mikrotubule s preprečevanjem depolimerizacije. Ta stabilnost privede do zaviranja normalne dinamične reorganizacije mikrotubulne mreže, ki je nepogrešljiva za vitalne celične funkcije v interfazi in mitozii. Paklitaksel prav tako povzroča nenormalne skupke ali svežnje mikrotubulov tekom celotnega celičnega ciklusa in večkratne astere mikrotubulov med mitozo.

Rak jajčnikov

V dveh velikih, randomiziranih, kontroliranih preskušanjih (v primerjavi s ciklofosfamidom 750 mg/m²/cisplatinom 75 mg/m²) so ocenili varnost in učinkovitost paklitaksela kot kemoterapijo prve izbire pri raku jajčnikov. V preskušanju Intergroup (BMS CA139-209) je več kot 650 bolnic s primarnim rakom jajčnikov stopenj II_{b-c}, III ali IV prejelo največ 9 ciklov zdravljenja s paklitakselom (175 mg/m² v obliki 3-urne infuzije), ki mu je sledil cisplatin (75 mg/m²) ali kontrolno zdravljenje. V drugem velikem preskušanju (GOG-111/BMS CA139-022) so ovrednotili učinke največ 6 ciklov zdravljenja z bodisi paklitakselom (135 mg/m² v obliki 24-urne infuzije), ki mu je sledil cisplatin (75 mg/m²) ali kontrolno zdravljenje pri več kot 400 bolnic s primarnim rakom jajčnikov stopnje III/IV z več kot >1 cm rezidualne bolezni po podporni laparotomiji ali z oddaljenimi metastazami. Čeprav teh dveh načinov odmerjanja niso neposredno primerjali med seboj, so imele v obeh preskušanjih bolnice, ki so prejemale paklitaksel v kombinaciji s cisplatinom, značilno višjo stopnjo odziva, daljši čas do napredovanja bolezni in daljši čas preživetja kot pri standardni terapiji. Pri bolnicah z napredovalo obliko raka jajčnikov, ki so prejele paklitaksel/cisplatin v obliki 3-urne infuzije, so opazili povečano nevrotoksičnost, artralgijsko/mialgijsko, vendar tudi zmanjšano mielosupresijo kot pri bolnicah, ki so prejele ciklofosfamid/cisplatin.

Rak dojke

Pri adjuvantnem zdravljenju raka dojke so 3121 bolnic z rakom dojke in pozitivnimi bezgavkami zdravili z adjuvantnim zdravljenjem s paklitakselom ali brez kemoterapije po štirih ciklih doksorubicina in ciklofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Mediano spremljanje je bilo 69 mesecev. Na splošno je bilo pri bolnicah, ki so prejele paklitaksel, značilno, 18 % zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so prejele samo AC (p = 0,0014) in značilno, 19 % zmanjšanje tveganja smrti v primerjavi z bolnicami, ki so prejele samo AC (p = 0,0044). Retrospektivne analize kažejo prednosti pri vseh podskupinah bolnic. Pri bolnicah s tumorji z negativnimi ali neznanimi hormonskimi receptorji je bilo zmanjšanje tveganja za ponovitev

bolezni 28 % (95 % IZ: 0,59–0,86). V podskupini bolnic s tumorji s pozitivnimi hormonskimi receptorji je bilo zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni 9 % (95 % IZ: 0,78–1,07).

Vendar študija ni preučevala učinka podaljšanega zdravljenja z AC, ki bi trajalo več kot 4 cikle. Samo na podlagi te študije ni mogoče izključiti, da je lahko opazovani učinek delno tudi posledica razlik v trajanju kemoterapije med dvema krakoma (AC – 4 cikli; AC in paklitaksel – 8 ciklov). Zato je treba adjuvantno zdravljenje s paklitakselom obravnavati kot alternativo podaljšanemu zdravljenju z AC.

Pri drugi veliki klinični študiji podobne zasnove pri adjuvantnem zdravljenju raka dojke s pozitivnimi bezgavkami je bilo 3060 bolnic randomizirano v dve skupini, od katerih je ena prejela štiri cikle paklitaksela v večjem odmerku 225 mg/m² po 4 ciklih zdravljenja z AC (NSABP B-28, BMS CA139-270), druga pa ne. Pri medianem 64-mesečnem spremljanju se je pri bolnicah s paklitakselom za 17 % (značilno) zmanjšalo tveganje za ponovitev bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale samo AC (p = 0,006); zdravljenje s paklitakselom je bilo povezano s 7 % manjšim tveganjem smrti (95 % IZ: 0,78–1,12). Analize vseh podskupin so govorile v prid kraka s paklitakselom. V tej študiji se je pri bolnicah s tumorji s pozitivnimi hormonskimi receptorji zmanjšala nevarnost ponovitve bolezni za 23 % (95 % IZ: 0,6–0,92); v podskupini bolnic s tumorji z negativnimi hormonskimi receptorji je bilo zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni 10 % (95 % IZ: 0,7–1,11).

- Pri zdravljenju prve izbire metastatskega raka dojke so učinkovitost in varnost paklitaksela ovrednotili v dveh osrednjih, randomiziranih, kontroliranih odprtih študijah III. faze. V prvi študiji (BMS CA139-278) so primerjali kombinacijo bolusa doksorubicina (50 mg/m²), ki mu je po 24 urah sledil paklitaksel (220 mg/m² v obliki 3-urne infuzije) (AT), s standardnim zdravljenjem po shemi FAC (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosamid 500 mg/m²), pri čemer sta bili obe shemi zdravljenja dani vsake 3 tedne v osmih ciklih. V tej randomizirani študiji je sodelovalo 267 bolnic z metastatskim rakom dojke, ki prej niso prejemale kemoterapije ali pa so prejele samo neantraciklinsko kemoterapijo v okviru adjuvantnega zdravljenja. Rezultati so pokazali značilno razliko v času do napredovanja med bolnicami, ki so prejele AT in tistimi, ki so prejele FAC (8,2 v primerjavi s 6,2 mesecev; p = 0,029). Mediano preživetje je bilo v korist paklitaksela/doksorubicina v primerjavi s shemo FAC (23,0 v primerjavi z 18,3 meseca; p = 0,004). Pri kraku zdravljenja z AT je nadaljevalno zdravljenje s kemoterapijo prejelo 44 % in po shemi FAC 48 %, kemoterapija je vsebovala taksane v 7 % oz. v 50 %. Tudi splošna stopnja odzivnosti je bila značilno višja pri AT v primerjavi s shemo FAC (68 % v primerjavi s 55 %). Celoviti odzivi so bili ugotovljeni pri 19 % bolnic s paklitakselom/doksorubicinom v primerjavi z 8 % bolnic, zdravljenih po shemi FAC. Vsi rezultati učinkovitosti so bili kasneje potrjeni z slepo neodvisno oceno.
- V drugi osrednji študiji so ocenili učinkovitost in varnost kombinacije paklitaksela in trastuzumaba v načrtovani analizi podskupin (bolnice z metastatskim rakom dojke, ki so predhodno prejemale adjuvantno zdravljenje z antraciklini) študije HO648g. Učinkovitost in varnost kombinacije paklitaksela in trastuzumaba pri bolnicah, ki predhodno niso bile adjuvantno zdravljene z antraciklini, ni bila dokazana. Kombinacijo trastuzumaba (4 mg/kg začetnega odmerka, nato 2 mg/kg tedensko) in paklitaksela (175 mg/m²) v obliki 3-urne infuzije vsake 3 tedne so primerjali s samostojnim dajanjem paklitaksela (175 mg/m²) v obliki 3-urne infuzije vsake tri tedne pri 188 bolnicah z metastatskim rakom dojk s preveč izraženim HER2 (2+ ali 3+, izmerjeno s imunohistokemičnimi metodami), ki so bile predhodno zdravljene z antraciklini. Paklitaksel so dajali vsake tri tedne vsaj šest ciklov, medtem ko so trastuzumab dajali tedensko do napredovanja bolezni. Študija je pokazala značilno korist pri kombinaciji paklitaksel/trastuzumab v smislu časa do napredovanja bolezni (6,9 v primerjavi s 3,0 meseci), stopnje odzivnosti (41 % v primerjavi s 17 %), in trajanju odzivnosti (10,5 v primerjavi s 4,5 meseci) v primerjavi z uporabo paklitaksela v monoterapiji. Najbolj značilna toksičnost, ki so jo opazili pri kombinaciji paklitaksel/trastuzumab so motnje delovanja srca (glejte poglavje 4.8).

Napredovali nedrobnocelični rak pljuč

Pri zdravljenju napredovalega NSCLC so ovrednotili delovanje paklitaksela v odmerku 175 mg/m², ki mu je sledil cisplatin 80 mg/m² v dveh preskušanjih III. faze (367 bolnikov NSCLC z režimom, ki je vseboval paklitaksel). Obe preskušnji sta bili randomizirani, pri čemer so enega primerjali z zdravljenjem s cisplatinom 100 mg/m², drugega pa s tenipozidom 100 mg/m², ki mu je sledil cisplatin 80 mg/m² kot primerjalno zdravilo (367 bolnikov je prejelo primerjalno zdravilo). Rezultati obeh preskušanj so bili podobni. Pri primarnem izidu smrtnosti ni bilo značilne razlike med režimom, ki je vseboval paklitaksel in primerjalnim zdravilom (mediani čas preživetja 8,1 in 9,5 mesecev pri paklitakselu in 8,6 in 9,9 mesecev za primerjalno zdravilo). Podobno tudi pri preživetju brez napredovanja bolezni ni bilo značilne razlike med shemama zdravljenja. Vendar pa so bile razlike v stopnji kliničnega odziva značilne. Rezultati o kakovosti življenja govorijo v prid zdravljenja z shemami s paklitakselom glede izgube apetita, in jasno dokazujejo, da so sheme s paklitakselom manj ustrezne, kar se tiče periferne nevropatije ($p < 0,008$).

Z AIDS-om povezan Kaposijev sarkom

Pri zdravljenju z AIDS-om povezanega KS so učinkovitost in varnost paklitaksela raziskovali v neprimerjalni študiji bolnikov z napredovalim KS, ki so bili predhodno zdravljeni s sistemsko kemoterapijo. Primarni cilj študije je bil najugodnejši odziv tumorja. Od 107 bolnikov so jih 63 ocenili kot odporne na antracikline v liposomih. Ta podskupina se smatra za osrednjo populacijo za oceno učinkovitosti. Splošna stopnja uspešnosti (celovit/delni odziv) po 15 ciklih zdravljenja je bila 57 % (IZ 44–70 %) pri bolnikih, odpornih na zdravljenje z antraciklini v liposomih. Več kot 50% odzivov je bilo opaznih že po prvih treh ciklih. Pri bolnikih, odpornih na antracikline v liposomih, je bil delež odziva primerljiv pri bolnikih, ki niso nikoli prejeli zaviralcev proteaz (55,6 %) in tistih, ki so jih prejeli vsaj 2 meseca pred zdravljenjem s paklitakselom (60,9 %). Mediani čas do napredovanja v osrednji populaciji je znašal 468 dni (95 % IZ 257-NE). Medianega preživetja ni bilo mogoče izračunati, vendar je bila spodnja 95 % meja pri bolnikih v osrednji populaciji 617 dni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenskem dajanju kaže paklitaksel dvofazni upad koncentracij v plazmi. Farmakokinetične lastnosti paklitaksela so bile ugotovljene po 3- in 24-urni infuziji odmerkov 135 mg/m² in 175 mg/m². Razpon ocen povprečnih vrednosti končnega razpolovnega časa je bil med 3,0 in 52,7 ur, medtem ko so se povprečne vrednosti za celotni telesni očistek, ki niso bile določene po razdelkih, gibale med 11,6 in 24,0 l/h/m²; pri tem kaže, da se celotni telesni očistek zmanjšuje z višanjem koncentracije paklitaksela v plazmi. Razpon povprečnega volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja se je gibal med 198 in 688 l/m², kar kaže na ekstenzivno ekstravaskularno distribucijo in/ali vezavo v tkiva. Pri 3-urnem infundiranju je povečevanje odmerka povzročilo nelinearno farmakokinetiko. Pri 30 % povečanju odmerka s 135 mg/m² na 175 mg/m² se je vrednost C_{max} zvišala za 75% , za $AUC_{0-\infty}$ pa za 81 %.

Porazdelitev

Po intravenskem odmerku 100 mg/m² v obliki 3-urne infuzije pri 19 bolnikih s KS je povprečna C_{max} znašala 1.530 ng/ml (razpon 761–2.860 ng/ml), povprečna AUC pa 5.619 ng.h/ml (razpon 2.609–9.428 ng.h/ml). Očistek je znašal 20,6 l/h/ m² (razpon 11–38) in porazdelitveni volumen 291 l/ m² (razpon 121–638). Povprečni končni razpolovni čas je bil 23,7 ur (razpon 12–33).

Variabilnost sistemske izpostavljenosti med posamičnimi bolniki je bila minimalna. Znakov kopičenja paklitaksela pri več ciklih zdravljenja ni bilo.

Študije *in vitro* vezave na človeške beljakovine v serumu kažejo, da se 89–98 % zdravila veže. Prisotnost cimetidina, ranitidina, deksametazona ali difenidramina ni vplivala na vezavo paklitaksela na beljakovine.

Biotransformacija

Odstranjevanje paklitaksela pri ljudeh ni povsem pojasnjeno. Povprečne vrednosti za kumulativno rekuperacijo nespremenjenega zdravila v urinu so se gibale med 1,3 do 12,6 % odmerka, kar kaže na ekstenziven neledvični očistek. Presnova v jetrih in očistek v žolču sta morda glavna mehanizma odstranjevanja paklitaksela. Kaže, da paklitaksel primarno presnavljajo encimi citokroma P450. Po dajanju radioaktivno označenega paklitaksela se je 26 %, 2 % in 6 % radioaktivnosti izločilo z blatom v obliki 6 α -hidroksipaklitaksela, 3'-p-hidroksipaklitaksela in 6 α -3'-p-dihidroksi-paklitaksela. Nastajanje teh hidroksilatnih presnovkov katalizirata CYP2C8, CYP3A4 oziroma CYP2C8 in CYP3A4 skupaj. Učinka motenega delovanja ledvic ali jeter na razporeditev paklitaksela po 3-urnem infundiranju niso formalno raziskali. Farmakokinetični parametri, pridobljeni pri bolniku, ki se je zdravil s hemodializo in je prejel 3-urno infuzijo paklitaksela v odmerku 135 mg/m², so bili v razponu parametrov, opredeljenih za bolnike, ki niso bili na hemodializi.

Izločanje

V kliničnih preskušanjih s sočasnim dajanjem paklitaksela in doksorubicina sta bila porazdelitev in izločanje doksorubicina in njegovih presnovkov podaljšana. Skupna izpostavljenost plazme v doksorubicinu je bila 30 % višja, če je paklitaksel nemudoma sledil doksorubicinu, kot če mu je sledil s 24-urnim zamikom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogenega potenciala paklitaksela niso preučili. Iz objavljene literature je razvidno, da je paklitaksel na podlagi svojega farmakodinamičnega mehanizma delovanja v kliničnih odmerkih potencialno karcinogeno in genotoksično zdravilo. Pokazalo se je, da je paklitaksel v testnih sistemih *in vitro* in *in vivo* mutagen za sesalce.

Pokazalo se je tudi, da je paklitaksel pri kuncih embriotoksičen in fetotoksičen ter da zmanjšuje plodnost podgan. Paklitaksel se izloča v mleko doječih podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni etanol
polioksietilirano 35 ricinusovo olje (makrogolglicerol ricinolat 35)

6.2 Inkompatibilnosti

Polioksietilirano 35 ricinusovo olje lahko povzroči luženje DEHP (di-(2-etilheksil)ftalata) iz vsebnikov iz plastificiranega polivinilklorida (PVC), ki se s časom in koncentracijo večja. Zato je treba pri pripravi, shranjevanju in dajanju razredčenega paklitaksela uporabljati opremo, ki ne vsebuje PVC.

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, navedenimi v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala:

24 mesecev

Po odprtju pred redčenjem

Kemična in fizikalna stabilnost za uporabo je bila dokazana za 28 dni pri 25 °C po večkratnem vbodu igle in odvzemu zdravila. Z mikrobiološkega vidika lahko zdravilo, ko je enkrat odprto, hranimo največ 28 dni pri 25 °C. Drugačni časi in pogoji shranjevanja so odgovornost uporabnika.

Po redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost za infundiranje pripravljene raztopine je bila dokazana pri 5 °C in pri 25 °C za 7 dni pri razredčenju s 50 mg/ml (5 %) raztopino dekstroze ter za 14 dni pri razredčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so časi in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika in običajno ne smejo presežati 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje in drugo ravnanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zamrzovanje nima neželenih vplivov na neodprte viale.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale iz stekla tipa I (zaprte z gumijastim zamaškom Omniflex in zaprte z aluminjasto zaporko), ki vsebujejo 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg in 600 mg paklitaksela v 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml in 100 ml raztopine.

Viale so pakirane posamično v škatlo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rokovanje: Kot z vsemi zdravili, ki delujejo na novotvorbe, je treba tudi s paklitakselom ravnati previdno. Redčenje mora opraviti usposobljeno osebje pod aseptičnimi pogoji v za to namenjenem prostoru. Nositi je treba ustrezne zaščitne rokavice. Izvajati je treba zaščitne ukrepe za preprečitev stika s kožo in sluznicami. V primeru stika s kožo je treba prizadeti predel sprati z milom in vodo. Po topikalni izpostavljenosti so opazili zbadanje, skelenje in rdečico. V primeru stika s sluznico je treba sluznico sprati z obilico vode. Po vdihovanju so poročali o dispneji, bolečinah v prsnem košu, skeletem grlu in navzei. Pri shranjevanju neodprtih vial v hladilniku lahko nastane usedlina, ki se po segretju vsebine na sobno temperaturo razpusti sama od sebe ali z rahlim tresenjem. To ne vpliva na kakovost zdravila. Če raztopina ostane motna ali če je opazna netopna usedlina, je treba vialo zavreči. Po večkratnem vbodu igle in odvzemih zdravila ostane vsebina viale mikrobiološko, kemično in fizikalno stabilna do 28 dni pri 25 °C. Za drugačne čase in pogoje shranjevanja med uporabo je odgovoren uporabnik. Ne uporabljajte pripomočka Chemo-Dispensing Pin ali podobnih pripomočkov s konicami, saj lahko povzročijo, da se zamašek viale sesede, in s tem izgubo sterilnosti.

Priprava zdravila za i.v. dajanje: Pred infundiranjem je treba zdravilo Paklitaxel Accord koncentrat za raztopino za infundiranje razredčiti do končne koncentracije 0,3 do 1,2 mg/ml z uporabo aseptičnih tehnik v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za injiciranje, 50 mg/ml (5 %) raztopini dekstroze za injiciranje, 50 mg/ml (5 %) raztopini dekstroze in 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopini dekstroze v Ringerjevi raztopini za injiciranje.

Kemična in fizikalna stabilnost za infundiranje pripravljene raztopine je bila dokazana pri 5 °C in pri 25 °C za 7 dni pri razredčenju s 50 mg/ml (5 %) raztopino dekstroze ter za 14 dni pri razredčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so časi in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika in običajno ne smejo presežati 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

Razredčena raztopina je samo za enkratno uporabo.

Pripravljena raztopina je lahko motna, kar je posledica formulacije vehikla. Tega filtriranje ne odpravi. Zdravilo Paclitaxel Accord 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba dajati preko v sistem vgrajenega filtra z membrano z mikroporami $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Po simulaciji dostave raztopine skozi i.v. cevke, ki vsebujejo vgrajen filter, niso opazili pomembnega zmanjšanja učinka.

Obstajajo redka poročila o usedlinah med infundiranjem paklitaksela, ki se običajno pojavijo ob koncu 24-urnega infundiranja. Čeprav vzroka usedanja niso pojasnili, je verjetno povezan s prenasičenostjo razredčene raztopine. Za zmanjšanje tveganja nastanka usedlin je treba paklitaxsel po razredčenju uporabiti takoj, ko je možno, in preprečiti pretirano tresenje in mešanje. Pred uporabo je treba temeljito sprati infundirni pribor. Med infundiranjem je treba redno pregledovati izgled raztopine in infuzijo ustaviti, če so v njej prisotne usedline.

Za zmanjšanje izpostavljenosti bolnika DEHP, ki se lahko luži iz plastificiranih infuzijskih vrečk, kompletov ali drugih medicinskih instrumentov iz PVC, je treba razredčeno raztopino paklitaksela shranjevati v steklenicah, ki ne vsebujejo PVC (steklo, polipropilen) ali v plastičnih vrečkah (polipropilen, poliolefin) in ga dati skozi pribor, prevlečen s polietilenom. Uporaba filtrirnih pripomočkov (npr. IVEX-2), sestavljenih iz kratkih vstopnih in/ali izstopnih plastificiranih cevk iz PVC, ni povzročila znatnega luženja DEHP.

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

Zaščitni ukrepi za pripravo raztopine za infundiranje zdravila Paklitaxsel Accord

1. Uporabiti je treba zaščitno komoro in nositi zaščitne rokavice in zaščitno obleko. Če zaščitne komore ni na razpolago, je treba nositi obrazno masko in zaščitna očala.
2. Nosečnice in ženske v plodni dobi ne smejo rokovati s tem izdelkom.
3. Odprte vsebnike, kot so injekcijske vial, steklenice za infuzijo in rabljene kanile, brizgalke, katetri, cevi in ostanki citostatika je treba obravnavati kot nevarne odpadke, ki ga je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi za odstranjevanje NEVARNIH ODPADKOV.
4. V primeru razlitja ravnajte po naslednjih navodilih: - nosite zaščitno obleko - poberite razbito steklo in ga odložite v posodo za NEVARNE ODPADKE - kontaminirane površine splaknite z obilo hladne vode - splaknjene površine temeljito obrišite in uporabljena sredstva za brisanje odstranite kot NEVARNE ODPADKE.
5. V primeru stika zdravila Paklitaxsel Accord koncentrat za raztopino za infundiranje s kožo splahnite prizadeti predel z obilo tekoče vode in ga potem umijte z vodo in milom. V primeru stika s sluznicami prizadeto mesto temeljito sperite z vodo. Če se pojavi kakršnokoli nelagodje, se obrnite na zdravnika.
6. Če pride zdravilo Paklitaxsel Accord koncentrat za raztopino za infundiranje v stik z očmi, jih temeljito sperite z obilo hladne vode. Takoj obiščite oftalmologa.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/01204/001-005

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

Datum prve odobritve: 17. 4. 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 11. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 8. 2023