

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Paklitaksel Kabi 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En 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.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

brezvodni etanol, 393 mg/ml (49,7 % (v/v))

makroglicerol ricinolat, 530 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra, rahlo rumena raztopina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

**Karcinom jajčnika:** paklitaksel je v kemoterapiji prve izbire karcinoma jajčnika indiciran za zdravljenje bolnic z napredovalim karcinomom jajčnika ali z rezidualno boleznijo (> 1 cm) po začetni laparotomiji, v kombinaciji s cisplatinom.

V kemoterapiji karcinoma jajčnika druge izbire je paklitaksel indiciran za zdravljenje metastatskega karcinoma jajčnika po odpovedi standardnega zdravljenja na podlagi platine.

**Karcinom dojke:** v okviru adjuvantnega zdravljenja je paklitaksel indiciran za zdravljenje bolnic s karcinomom dojke s pozitivnimi bezgavkami po zdravljenju z antraciklinom in ciklofosfamidom (AC). Na adjuvantno zdravljenje s paklitakselom moramo gledati kot na alternativo podaljšanemu zdravljenju z AC.

Paklitaksel je indiciran za začetno zdravljenje lokalno napredovalega ali 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 čezmerno izraženim receptorjem za človeški epidermalni rastni faktor 2 (HER-2) na ravni 3+, ugotovljenim imunohistokemično, in za katere antraciklin ni primeren (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Paklitaksel je kot edina učinkovina indicirana za zdravljenje metastatskega karcinoma dojke pri bolnicah, pri katerih je standardna terapija z antraciklinom odpovedala, in pri tistih, ki niso kandidatke zanjo.

**Napredovali nedrobnocelični pljučni karcinom:** paklitaksel je v kombinaciji s cisplatinom indiciran za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma (NSCLC) pri bolnikih, ki niso kandidati za potencialno kurativno operacijo in/ali radioterapijo.

**Z aidsom povezani Kaposijev sarkom:** paklitaksel je indiciran za zdravljenje bolnikov z napredovalim Kaposijevim sarkomom (KS), povezanim z aidsom, pri katerih je predhodno odpovedala liposomska antraciklinska terapija.

Omejeni podatki o učinkovitosti podpirajo to indikacijo. Povzetek zadevnih študij je prikazan v poglavju 5.1.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Paklitaksel se sme uporabljati le pod nadzorstvom usposobljenega onkologa v enotah, specializiranih za dajanje citotoksičnih zdravil (glejte poglavje 6.6).

Vsi bolniki morajo biti pred terapijo paklitaksela predhodno zdravljeni s kortikosteroidi, antihistaminiki in antagonisti H<sub>2</sub>, npr.

| Zdravilo                | Odmerek                   | Uporaba pred aplikacijo paklitaksela   |
|-------------------------|---------------------------|--|
| deksametazon            | 20 mg peroralno* ali i.v. | za peroralno uporabo:<br>približno 12 in 6 ur, ali za i.v. uporabo: 30 do 60 min |
| difenhidramin**         | 50 mg i.v.                | 30 do 60 min   |
| cimetidin ali ranitidin | 300 mg i.v.<br>50 mg i.v. | 30 do 60 min   |

\* 8 - 20 mg za bolnike s KS

\*\* ali enakovreden antihistaminik, npr. klorfeniramin

Koncentrat paklitaksela za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti (glejte poglavje 6.6) in se ga lahko daje samo intravensko.

Paklitaksel moramo dajati skozi filter z mikroporozno membrano s porami premera  $\leq 0,22 \mu\text{m}$  v infuzijskem sistemu (glejte poglavje 6.6).

**Kemoterapija karcinoma jajčnika prve izbire:** čeprav raziskujejo tudi druge sheme odmerjanja, je priporočljiva kombinirana shema paklitaksela in cisplatina. Glede na trajanje infuzije priporočajo dva odmerka paklitaksela: paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup>, dan intravensko v času 3 ur, ki mu sledi cisplatin v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne, ali paklitaksel 135 mg/m<sup>2</sup> v 24-urni infuziji, ki mu sledi cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, s 3-tedenskimi presledki med cikli zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

**Kemoterapija karcinoma jajčnika druge izbire:** priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m<sup>2</sup>, dan v času 3 ur, s 3-tedenskim presledkom med cikli zdravljenja.

**Adjuvantna kemoterapija pri karcinomu dojke:** priporočeni odmerek paklitaksel je 175 mg/m<sup>2</sup>, dan v času 3 ur, vsake 3 tedne, štiri cikle zdravljenja, ki sledi zdravljenju z AC.

**Kemoterapija karcinoma dojke prve izbire:** kadar paklitaksel uporabljamo v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m<sup>2</sup>), ga damo 24 ur po doksorubicinu. Priporočeni odmerek paklitaksel je 220 mg/m<sup>2</sup>, dan intravensko v času 3 ur, s 3-tedenskim presledkom med cikli zdravljenja (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Kadar paklitaksel uporabljamo v kombinaciji s trastuzumabom, je priporočeni odmerek 175 mg/m<sup>2</sup>, dan intravensko v času 3 ur, s 3-tedenskim presledkom med cikli zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Infuzija paklitaksela se lahko začne na dan po prvem odmerku trastuzumaba ali takoj po poznejših odmerkih trastuzumaba, če je bolnica predhodni odmerek trastuzumaba dobro

prenesla (za natančne podatke o odmerjanju trastuzumaba glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Herceptin®).

**Kemoterapija karcinoma dojke druge izbire:** priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m<sup>2</sup>, dan v času 3 ur, s 3-tedenskim presledkom med cikli zdravljenja.

**Zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma (NSCLC):** priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m<sup>2</sup>, dan v obliki 3-urne infuzije, ki mu sledi cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>, s 3-tedenskim presledkom med cikli zdravljenja.

**Zdravljenje z aidsom povezanega KS:** priporočeni odmerek paklitaksela je 100 mg/m<sup>2</sup>, dan v obliki 3-urne intravenske infuzije vsaka dva tedna. Naslednji odmerki paklitaksela se dajejo v skladu z bolnikovim individualnim prenašanjem zdravila.

Naslednjega odmerka paklitaksela ne smemo dati, dokler ni koncentracija nevtrofilcev  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS), koncentracija trombocitov pa  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS). Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (koncentracija nevtrofilcev  $< 500/\text{mm}^3$ , ki traja en teden ali več) ali hudo periferno nevropatijo je treba pri naslednjih ciklih zdravljenja zmanjšati odmerek za 20 % (pri bolnikih s KS za 25 %) (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Varnosti in učinkovitosti pri otrocih (mlajših od 18 let) niso ugotovili. Zato paklitaksel ni priporočljiv za uporabo pri otrocih.

#### **Bolniki z okvaro jeter**

Pri bolnikih z blagimi do zmernimi okvarami jeter je na voljo premalo podatkov, da bi lahko priporočili spremembe odmerjanja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Bolnikov s hudo okvaro jeter ne smemo zdraviti s paklitakselom.

#### Način uporabe

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

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, zlasti za makroglicerolricinoleat (polioksietilirano ricinovo olje) (glejte poglavje 4.4).

Paklitaksel se ne sme uporabiti, če je izhodiščno število nevtrofilcev  $< 1.500/\text{mm}^3$  ( $< 1.000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS).

Pri bolnikih s KS je paklitaksel kontraindiciran tudi pri bolnikih s sočasnimi resnimi, neobvladanimi infekcijami.

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Paklitaksel naj se uporablja pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapije za zdravljenje raka. Ker se lahko pojavijo izrazite preobčutljivostne reakcije, mora biti pri roki primerna podporna oprema.

Zaradi možnosti ekstravazacije je priporočljivo natančno opazovati mesto aplikacije zaradi morebitne infiltracije med aplikacijo zdravila. Bolnikom moramo dati premedikacijo s kortikosteroidi, antihistaminiki in antagonisti H<sub>2</sub> (glejte poglavje 4.2). Kadar uporabljamo paklitaksel v kombinaciji s cisplatinom, ga moramo dati prej kot cisplatin (glejte poglavje 4.5).

**Izrazite preobčutljivostne reakcije**, za katere so značilni dispnea in hipotenzija, ki zahteva zdravljenje, ter angioedem in generalizirana urtikarija, so se pojavile pri < 1 % bolnikov, ki so prejeli paklitaksel po ustrezni premedikaciji. Te reakcije verjetno posreduje histamin. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba nemudoma prekiniti infuzijo paklitaksela, uvesti simptomatsko zdravljenje in bolniku preprečiti nadaljnji stik z zdravilom.

**Supresija kostnega mozga** (predvsem nevtropenija) je toksični učinek, ki omejuje odmerek. Uvesti je treba pogosto spremljanje hemograma. Bolnikom ne smemo drugič dati zdravila, dokler se število nevtrofilcev ne zviša na  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  (pri bolnikih s KS na  $\geq 1.000/\text{mm}^3$ ), število trombocitov pa na  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  (pri bolnikih s KS na  $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ). V klinični študiji na bolnikih s KS je večina bolnikov prejela faktor, ki stimulira kolonije granulocitov (G-CSF).

**O hudih nenormalnostih prevajanja po srcu** so pri monoterapiji s paklitakselom redko poročali. Če se med dajanjem paklitaksela pri bolnikih razvijejo izrazite prevodne motnje, moramo uvesti ustrezno zdravljenje in med nadaljnjim zdravljenjem s paklitakselom neprekinjeno spremljati delovanje srca. Med uporabo paklitaksela so opazili hipotenzijo, hipertenzijo in bradikardijo; bolniki navadno nimajo simptomov in večinoma ne potrebujejo zdravljenja. Priporočljivo je pogosto spremljanje vitalnih znakov, posebno prvo uro infuzije paklitaksela. Hude kardiovaskularne dogodke so opazili pogosteje pri bolnikih z NSCLC kot pri bolnicah s karcinomom dojke ali jajčnika. V klinični študiji AIDS-KS so opazili en sam primer srčnega popuščanja, povezanega s paklitakselom.

Kadar paklitaksel uporabljamo v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom za začetno zdravljenje metastatskega raka dojke, moramo biti pozorni na spremljanje delovanja srca. Kadar so bolnice kandidatke za zdravljenje s paklitakselom v teh kombinacijah, morajo opraviti izhodiščne preiskave srca z anamnezo, telesnim pregledom, EKG, ehokardiogramom in/ali scintigrafsko preiskavo delovanja srčnih prekatov (MUGA). Nato je treba nadaljevati s spremljanjem delovanja srca med zdravljenjem (npr. vsake tri mesece). Spremljanje lahko pomaga odkriti bolnice, pri katerih se razvijejo motnje delovanja srca, in lečeči zdravniki morajo skrbno oceniti kumulativni odmerek ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) danega antraciklina, ko se odločajo o pogostnosti preiskave delovanja srčnih prekatov. Kadar preiskava kaže na poslabšanje delovanja srca, tudi če je brez simptomov, morajo lečeči zdravniki skrbno primerjati klinične koristi nadaljnjega zdravljenja z možnostjo nastanka srčnih okvar, vključno z možnimi ireverzibilnimi okvarami. Če dajemo zdravilo še naprej, moramo delovanje srca spremljati pogosteje (npr. na vsak 1-2 cikla zdravljenja). Za dodatne podrobnosti glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Herceptin® ali doksorubicin.

Čeprav se **periferna nevropatija** pogosto pojavlja, se le redko razvijejo hudi simptomi. V hudih primerih priporočajo zmanjšanje odmerka za 20 % (pri bolnikih s KS za 25 %) v vseh nadaljnjih ciklih zdravljenja s paklitakselom. Pri bolnikih z NSCLC in pri bolnicah z rakom jajčnika, zdravljenih s paklitakselom kot zdravilom prve izbire, je dajanje paklitaksela v obliki 3-urne infuzije v kombinaciji s cisplatinom povzročilo večjo pojavnost hude nevrotoksičnosti kot monoterapija s paklitakselom ali ciklofosamidom, ki ji je sledilo dajanje cisplatina.

Posebej je treba paziti, da ne pride do intraarterijskega dajanja paklitaksela, kajti v študijah lokalnega prenašanja na živalih so po intraarterijskem dajanju opazili hude tkivne reakcije. Paklitaksel v kombinaciji z obsevanjem pljuč lahko pripomore k nastanku *intersticijskega pnevmonitisa*, ne glede na časovno zaporedje enega in drugega.

**Bolnike z okvaro jeter** lahko bolj ogroža toksičnost, predvsem supresija kostnega mozga stopnje 3-4. Ni dokazov, ki bi kazali, da se toksičnost paklitaksela poveča, če ga dajemo v obliki 3-urne infuzije bolnikom z blagim nenormalnim delovanjem jeter. Kadar dajemo paklitaksel v dolgotrajnejši infuziji, pri bolnikih z zmernimi do hudimi okvarami jeter opažamo povečano supresijo kostnega mozga. Bolnike je treba natančno spremljati glede razvoja izrazite supresije kostnega mozga (glejte poglavje 4.2). Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko priporočili spremembe odmerjanja pri bolnikih z blagimi do zmernimi okvarami jeter (glejte poglavje 5.2).

Za bolnike s hudo izhodiščno holestazo ni na voljo nobenih podatkov. Bolnikov s hudimi okvarami jeter ne smemo zdraviti s paklitakselom.

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

Paklitaksel se je v številnih eksperimentalnih sistemih izkazal za teratogenega, embriotoksičnega in mutagenega.

Zato morajo spolno aktivne ženske in moški v rodni dobi in/ali njihovi partnerji/partnerke uporabljati kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po zdravljenju s paklitakselom (glejte poglavje 4.6). V primeru tumorjev s pozitivnimi hormonskimi receptorji je hormonska kontracepcija kontraindicirana.

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

To zdravilo vsebuje 393 mg alkohola (etanola) v 1 ml, kar ustreza 39,3 % m/v. Količina v 52,5 ml zdravila ustreza 515,8 ml piva oziroma 206,3 ml vina.

Zdravilo je škodljivo za alkoholike. To je treba upoštevati pri nosečnicah, doječih ženskah, otrocih in skupinah z velikim tveganjem, npr. pri bolnikih z boleznijo jeter ali epilepsijo.

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

Pri odmerku 52,5 ml tega zdravila, ki ga prejme odrasla oseba s telesno maso 70 kg, bo izpostavljenost etanolu 295 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 50 mg/100 ml.

To zdravilo vsebuje makrogolglicerol ricinolat, ki lahko povzroča hude alergijske reakcije.

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

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke, zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih je sposobnost presnove majhna oz. še nerazvita.

Priporočena shema dajanja paklitaksela za kemoterapijo prve izbire karcinoma jajčnika predpisuje, da damo paklitaksel pred cisplatinom. Če damo paklitaksel pred cisplatinom, se varnostni profil paklitaksela sklada z varnostnim profilom, o katerem poročajo pri monoterapiji s tem zdravilom. Kadar so paklitaksel dajali po cisplatinu, sta se pri bolnicah pojavila izrazitejša supresija kostnega mozga in približno 20 % zmanjšanje očistka paklitaksela. Pri bolnicah, zdravljenih s paklitakselom in cisplatinom, se lahko v primerjavi z monoterapijo s cisplatinom pri raznih vrstah ginekološkega raka poveča tveganje za odpoved ledvic.

Ker se lahko izločanje doksorubicina in njegovih aktivnih presnovkov zmanjša, če damo paklitaksel in doksorubicin kmalu drugega za drugim, moramo paklitaksel za začetno zdravljenje metastatskega raka dojke dati 24 ur po doksorubicinu (glejte poglavje 5.2).

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

inducirajo CYP2C8 ali CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) ni priporočeno, saj je učinkovitost lahko zmanjšana zaradi nižjih izpostavljenosti paklitakselu.

Premedikacija s cimetidinom ne vpliva na očistek paklitaksela.

Študije pri bolnikih s KS, ki so sočasno jemali več zdravil, kažejo, da je bil sistemski očistek paklitaksela bistveno manjši v prisotnosti nelfinavira in ritonavira, ne pa v prisotnosti indinavira. O interakcijah z drugimi inhibitorji proteaz ni na voljo dovolj podatkov. Zato moramo pri bolnikih, ki sočasno prejemajo inhibitorje proteaz, paklitaksel previdno uporabljati.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ni ustreznih podatkov o uporabi paklitaksela pri nosečnicah. Paklitaksel domnevno povzroča resne okvare ploda, če ga uporabljajo nosečnice. Dokazano je, da je paklitaksel pri kuncih embriotoksičen in fetotoksičen ter da pri podganah zmanjšuje plodnost. Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi paklitaksel škoduje plodu, če je uporabljen pri nosečnici. Paklitaksela ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Paklitaksela se prav tako ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če klinično stanje matere zahteva zdravljenje s paklitakselom.

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

Moškim bolnikom, ki se zdravijo s paklitakselom, je treba svetovati, da ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in še šest mesecev po njem.

##### Dojenje

Uporaba paklitaksela med obdobjem dojenja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se paklitaksel pri človeku izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale prehajanje paklitaksela v mleko (glejte poglavje 5.3). Med zdravljenjem je treba dojenje prekiniti.

##### Plodnost

Paklitaksel je pri podganjih samcih povzročil neplodnost (glejte poglavje 5.3). Pomembnost teh izsledkov za ljudi ni znana. Bolniki moškega spola naj se pozanimajo glede kriokonzervacije sperme pred zdravljenjem s paklitakselom zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti.

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

Paklitaksel nima vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Vendar pa zdravilo vsebuje alkohol (glejte poglavji 4.4 in 6.1).

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

#### **4.8 Neželeni učinki**

Če ni navedeno drugače, se spodnji podatki nanašajo na podatkovno bazo o splošni varnosti za 812 bolnikov s solidnimi tumorji, ki so v kliničnih študijah dobivali monoterapijo s paklitakselom. Ker je populacija s KS zelo specifična, je na koncu tega poglavja dodan poseben odlomek o klinični študiji s 107 bolniki.

Pogostnost in resnost neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli paklitaksel za zdravljenje karcinoma jajčnika, karcinoma dojke ali NSCLC sta v glavnem podobni, razen kjer je navedeno drugače. 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 (< 1 %) bolnikih. Štiriintridesetim odstotkom bolnikov (17 % vseh ciklov) so se pojavile blage preobčutljivostne reakcije. Te blage reakcije, predvsem zardevanje in izpuščaji, niso zahtevale terapevtskega ukrepanja in tudi niso preprečile nadaljevanja zdravljenja s paklitakselom.

Najpogostejši pomembni neželeni učinek je bila **supresija kostnega mozga**. Huda nevtropenija (< 500 celic/mm<sup>3</sup>) se je pojavila pri 28 % bolnikov, vendar je niso spremljala obdobja povišane telesne temperature. Huda nevtropenija, 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/mm<sup>3</sup>. **Anemija** se je pojavila pri 64 % bolnikov, vendar je bila huda (Hb < 5 mmol/l) le pri 6 % bolnikov. Incidenca in stopnja anemije sta povezani z izhodiščnim stanjem hemoglobina.

**Nevrotoksičnost**, največkrat **periferna nevropatija**, se je pogosteje in v hujši obliki pojavila s 3-urno infuzijo 175 mg/m<sup>2</sup> (85 % nevrotoksičnih učinkov, 15 % hudih) kot pri 24-urnem infundiranju 135 mg/m<sup>2</sup> (25 % periferne nevropatije, 3 % hude), v kombinaciji paklitaksela s cisplatinom. Pri bolnikih z NSCLC in bolnicah s karcinomom jajčnika, zdravljenih s paklitakselom v obliki 3-urnega infundiranja, ki mu je sledil cisplatin, je bilo opazno povečanje pojavnosti hude nevrotoksičnosti. Periferna nevropatija se lahko pojavi po prvem ciklu in se lahko poslabša z naraščanjem izpostavljenosti paklitakselu. Periferna nevropatija je bila v nekaj primerih vzrok za prekinitve paklitaksela. Nadalje je bilo dokazano, da lahko periferne nevropatije vztrajajo tudi več kot 6 mesecev po prekinitvi 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.

**Artralgijska ali mialgijska** se je pojavila pri 60 % bolnikov in je bila huda pri 13 % bolnikov.

**Reakcije na mestu injiciranja** med intravensko uporabo lahko povzročijo lokaliziran edem, bolečino, eritem in induracijo; občasno lahko ekstravazacija povzroči celulitis. Poročali so o odstopanju in/ali lupljenju kože, ki sta včasih povezana z ekstravazacijo. Pojavi se lahko obarvanje 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 ta čas ni znano.

V nekaterih primerih se je reakcija na mestu vboda pojavila med podaljšanim infundiranjem ali pa je bila zakasnjena od enega tedna do desetih dni.

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

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

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, povezani z uporabo paklitaksela v monoterapiji v 3-urni infuziji pri bolnikih z metastazami (812 bolnikov, zdravljenih v kliničnih študijah) in neželeni učinki iz obdobja po prihodu zdravila 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 (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100, < 1/10), občasni (≥ 1/1.000, < 1/100), redki (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

|  |   |
|--|---|
| Infekcijske in parazitske bolezni:             | <p>Zelo pogosti: okužba (predvsem okužbe sečil in zgornjih dihal) z opisanimi smrtnimi izidi.</p> <p>Občasni: septični šok.</p> <p>Redki*: sepsa, peritonitis, pljučnica.</p>   |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema:          | <p>Zelo pogosti: supresija kostnega mozga (mielosupresija), nevtropenija, anemija, trombocitopenija, levkopenija, krvavitve.</p> <p>Redki*: febrilna nevtropenija.</p> <p>Zelo redki*: akutna mieloična levkemija, mielodisplastični sindrom.</p> <p>Neznana pogostnost*: diseminirana intravaskularna koagulacija</p>  |
| Bolezni imunskega sistema:                     | <p>Zelo pogosti: blažje preobčutljivostne reakcije (predvsem zardevanje in izpuščaji).</p> <p>Občasni: hujše 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 (diaforeza) in hipertenzija).</p> <p>Redki*: anafilaktične reakcije.</p> <p>Zelo redki*: anafilaktični šok.</p> |
| Presnovne in prehranske motnje:                | <p>Zelo redki*: anoreksija.</p> <p>Neznana pogostnost*: sindrom tumorske lize.</p>  |
| Psihiatrične motnje:                           | <p>Zelo redki*: stanje zmedenosti.</p>  |
| Bolezni živčevja:                              | <p>Zelo pogosti: nevrotoksičnost (predvsem periferna nevropatija<sup>#</sup>).</p> <p>Redki*: motorična nevropatija (s posledično blago distalno šibkostjo).</p> <p>Zelo redki*: konvulzije grand mal, avtonomna nevropatija (ki je povzročila paralitični ileus in ortostatsko hipotenzijo), encefalopatija, konvulzije, omotica, ataksija, glavobol.</p>  |
| Očesne bolezni:                                | <p>Zelo redki*: motnje vidnega živca in/ali vida (scintilacijski skotomi), zlasti pri bolnikih, ki so dobili odmerke, večje od priporočenih.</p> <p>Neznana pogostnost*: makularni edem, fotopsija, delci v steklovini.</p>   |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta: | <p>Zelo redki*: poslabšanje sluha, ototoksičnost, tinitus, vrtoglavica.</p>   |
| Srčne bolezni:                                 | <p>Pogosti: bradikardija.</p> <p>Občasni: miokardni infarkt, AV blok in sinkopa, kardiomiopatija, asimptomatska ventrikularna tahikardija, tahikardija z bigeminijo.</p> <p>Redki: srčno popuščanje.</p> <p>Zelo redki*: atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija.</p>  |



|  |  |
|--|--|
| Žilne bolezni:   | Zelo pogosti: hipotenzija.<br>Občasni: tromboza, hipertenzija, tromboflebitis.<br>Zelo redki*: šok.<br>Neznana pogostnost*: flebitis.  |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: | Redki*: respiracijska odpoved, pljučna embolija, pljučna fibroza, intersticijska pljučnica, dispneja, plevralni izliv.<br>Zelo redki*: kašelj.   |
| Bolezni prebavil:  | Zelo pogosti: driska, bruhanje, navzea, vnetje sluznice.<br>Redki*: zapora črevesja, perforacija črevesja, ishemični kolitis, pankreatitis.<br>Zelo redki*: mezenterična tromboza, psevdomembranski kolitis, nevtropenični kolitis, ascites, ezofagitis, zaprtost.   |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:                   | Zelo redki*: nekroza jeter, jetrna encefalopatija (obe z opisanimi smrtnimi izidi).  |
| Bolezni kože in podkožja:                                | Zelo pogosti: alopecija.<br>Pogosti: prehodne in blage spremembe nohtov in kože.<br>Redki*: srbenje, izpuščaj, eritem.<br>Zelo redki*: Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroliza, multiformni eritem, ekfoliacijski dermatitis, urtikarija, oniholiza (bolniki na terapiji morajo na rokah in stopalih uporabljati zaščito pred soncem).<br>Neznana pogostnost*: sklerodermija, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije. |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:   | Zelo pogosti: artralgijska, mialgijska.<br>Neznana pogostnost*: 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 ekstravazacija povzroči celulitis, fibrozo kože in nekrozo kože).<br>Redki*: pireksija, dehidracija, astenija, edem, splošno slabo počutje.   |
| Preiskave:   | Pogosti: hudo zvišanje AST (SGOT), hudo zvišanje alkalne fosfataze.<br>Občasni: hudo zvišanje bilirubina.<br>Redki*: zvišanje kreatinina v krvi.   |

\*Kot so poročali v okviru nadzora po dajanju zdravil, ki vsebujejo paklitaksel na trg.

#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 prejemale samo AC. Vendar

je bila pogostnost teh pojavov v skladu s tisto pri jemanju paklitaksela v monoterapiji, kot je navedeno zgoraj.

### **Kombinirano zdravljenje**

Naslednja razprava se nanaša na dve večji preskušnji zdravljenja prve izbire karcinoma jajčnika s kemoterapijo (paklitaksel + cisplatin: več kot 1.050 bolnic); in dve preskušnji III. faze za zdravljenje prve izbire metastatskega raka 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 pljučnega karcinoma (paklitaksel + cisplatin: prek 360 bolnikov) (glejte poglavje 5.1).

Pri uporabi v obliki 3-urne infuzije kot kemoterapijo prve izbire pri zdravljenju karcinoma jajčnika so pri bolnicah, ki so jih zdravili najprej s paklitakselom in nato s cisplatinom, poročali o pogostejši ter hujši nevrotoksičnosti, artralgijski/mialgijski in preobčutljivosti kot pri bolnicah, ki so jih zdravili s ciklofosfamidom in nato s cisplatinom. Supresija kostnega mozga pa je bila po 3-urni infuziji paklitaksela, ki mu je sledil cisplatin, manj pogosta in manj huda kot po ciklofosfamid, ki mu je sledil cisplatin.

Pri uporabi 3-urne infuzije paklitaksela ( $220 \text{ mg/m}^2$ ) 24 ur po uporabi doksorubicina ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) so pri kemoterapiji metastatskega raka dojke kot zdravljenje prve izbire poročali o bolj pogosti in hujši obliki neutropenije, anemije, periferne nevropatije, artralgijski/mialgijski, astenije, povišane telesne temperature in driske kot pri bolnicah, ki so jih zdravili s standardnim zdravljenjem po shemi FAC (5-FU  $500 \text{ mg/m}^2$ , doksorubicin  $50 \text{ mg/m}^2$ , ciklofosfamid  $500 \text{ mg/m}^2$ ). Navzea in bruhanje sta bila manj pogosta in manj huda pri kombinaciji paklitaksel ( $220 \text{ mg/m}^2$ )/doksorubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) v primerjavi s standardno shemo FAC. Uporaba kortikosteroidov je morda pripomogla k manjši pogostnosti in resnosti slabosti in bruhanja v kraku, ki je dobival kombinacijo paklitaksel/doksorubicin.

V primerih, ko je bil paklitaksel uporabljen v 3-urni infuziji v kombinaciji s trastuzumabom kot zdravljenjem prve izbire za bolnice z metastatskim rakom dojke, so bili pogostejše kot med monoterapijo s paklitakselom opisani naslednji učinki (ne glede na povezanost s paklitakselom ali trastuzumabom): srčno popuščanje (8 % v prim. z 1 %), okužba (46 % v prim. s 27 %), mrzlica (42 % v prim. s 4 %), povišana telesna temperatura (47 % v prim. s 23 %), kašelj (42 % v prim. z 22 %), izpuščaj (39 % v prim. z 18 %), artralgijski (37 % v prim. z 21 %), tahikardija (12 % v prim. s 4 %), driska (45 % v prim. s 30 %), hipertonijski (11 % v prim. s 3 %), epistaksa (18 % v prim. s 4 %), akne (11 % v prim. s 3 %), herpes simpleks (12 % v prim. s 3 %), naključna poškodba (13 % v prim. s 3 %), nespečnost (25 % v prim. s 13 %), rinitis (22 % v prim. s 5 %), sinuzitis (21 % v prim. s 7 %) in reakcija na mestu injiciranja (7 % v prim. s 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.

Če je bil doksorubicin uporabljen v kombinaciji s paklitakselom pri metastatskem raku dojke, so **motnje krčljivosti srca** ( $\geq 20$  % zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata) opazili pri 15 % bolnic, med standardno shemo FAC pa pri 10 % bolnic. **Kongestivno srčno popuščanje** so opazili pri  $< 1$  % bolnikov, zdravljenih bodisi s kombinacijo paklitaksel/doksorubicin ali po shemi FAC. Med uporabo trastuzumaba v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, predhodno zdravljenih z antraciklini, sta bili pogostnost in izrazitost **motenega 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 konzervativno zdravljenje.

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

## **Z aidsom povezani 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 solidnih tumorjev.

**Bolezni krvi in limfatičnega sistema:** supresija kostnega mozga je bila glavni toksični učinek, ki je omejeval odmerek. Najpomembnejši hematološki toksični učinek je nevtropenija. Med prvim ciklom zdravljenja se je huda nevtropenija ( $< 500 \text{ celic/mm}^3$ ) 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 izginila v 35 dneh. Incidenca nevtropenije 4. stopnje, ki je trajala  $\geq 7$  dni, je bila 22 %.

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

Trombocitopenijo so ugotovili pri 50 % bolnikov in je bila huda ( $< 50.000 \text{ celic/mm}^3$ ) pri 9 %. Le pri 14 % bolnikov je raven trombocitov vsaj enkrat med zdravljenjem padla na  $< 75.000 \text{ celic/mm}^3$ . O epizodah krvavitve, povezanih s paklitakselom, so poročali pri  $< 3$  % bolnikov, vendar so bile hemoragične epizode lokalizirane.

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

**Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:** Med bolniki ( $> 50$  % jih je bilo na zaviralcih 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Za preveliko odmerjanje paklitaksela ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno nadzirati. Zdravljenje mora biti usmerjeno na glavne pričakovane toksične učinke, ki obsegajo supresijo kostnega mozga, periferno nevrotoksičnost in mukozitis.

### Pediatrična populacija

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

Paklitaksel je sredstvo proti mikrotubulom, ki pospešuje sestavljanje mikrotubulov iz tubulinskih dimerov in stabilizira mikrotubule, tako da preprečuje njihovo depolimerizacijo. Ta stabilnost zavre normalno dinamično reorganizacijo mreže mikrotubulov, ki je bistvena za vitalne celične funkcije med interfazo in mitozo. Poleg tega paklitaksel izzove nastanek nenormalnih razporeditev ali svežnjev mikrotubulov med celotnim celičnim ciklom in multiplih aster mikrotubulov med mitozo.

#### Karcinom jajčnika

Varnost in učinkovitost paklitaksela za kemoterapijo prve izbire karcinoma jajčnika so ovrednotili v dveh večjih randomiziranih, kontroliranih (proti ciklofosfamid v odmerku 750 mg/m<sup>2</sup> in cisplatinu v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>) preskušanjih. V preskušanju Intergroup (BMS CA139-209) je več kot 650 bolnic s primarnim rakom jajčnika v stadiju II<sub>b-c</sub>, III ali IV prejelo največ 9 ciklov zdravljenja s paklitakselom (175 mg/m<sup>2</sup> v 3 urah), ki mu je sledil cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) ali kontrola. V drugem večjem preskušanju (GOG-111/BMS CA139-022) so ovrednotili največ 6 ciklov bodisi paklitaksela (135 mg/m<sup>2</sup> v 24 urah), ki mu je sledil cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) ali kontrola, pri več kot 400 bolnicah s primarnim rakom jajčnika v stadiju III/IV, z rezidualnim tumorjem > 1 cm po laparotomiji zaradi razvrščanja v stadije, ali z oddaljenimi zasevki. Medtem ko niso neposredno primerjali obeh različnih odmerjanj paklitaksela med seboj, so imele v obeh preskušanjih bolnice, zdravljene s paklitakselom v kombinaciji s cisplatinom, signifikantno večjo odzivnost, daljši čas do napredovanja bolezni in daljši čas preživetja kot bolnice, zdravljene s standardno terapijo. Pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnika, zdravljenih s 3-urno infuzijo s kombinacijo paklitaksel/cisplatin, so ugotovili povečano nevrotoksičnost in artralgijsko/mialgijsko, a manjšo supresijo kostnega mozga kot pri bolnicah, zdravljenih s kombinacijo ciklofosfamid/cisplatin.

#### Karcinom dojke

V okviru adjuvantnega zdravljenja karcinoma dojke se je 3121 bolnic s karcinomom dojke s pozitivnimi bezgavkami zdravilo z adjuvantno terapijo s paklitakselom ali brez kemoterapije po štirih ciklih doksorubicina in ciklofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Mediani čas spremljanja je bil 69 mesecev.

V celoti gledano se je bolnicam s paklitakselom izrazilo, za 18 %, zmanjšalo tveganje za ponoven pojav bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale samo AC (p = 0,0014), prav tako se jim je izrazilo, za 19 %, zmanjšalo tveganje smrti (p = 0,0044) v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale samo AC. Retrospektivne analize kažejo korist pri vseh podskupinah bolnic. Pri bolnicah z negativnim ali neznanim statusom glede hormonskih receptorjev se je tveganje za ponoven pojav bolezni zmanjšalo za 28 % (95 % interval zaupanja (CI): 0,59-0,86). V podskupini bolnic s tumorji, pozitivnimi na hormonske receptorje, se je tveganje za ponoven pojav bolezni zmanjšalo za 9 % (95 % CI: 0,78-1,07).

Vendar študija ni bila zasnovana tako, da bi lahko raziskali učinek podaljšanega zdravljenja z AC od 4 ciklov naprej. Samo na podlagi te študije ni mogoče izključiti, da bi bili opazovani učinki lahko deloma posledica razlike v trajanju kemoterapije med obema krakoma (AC 4 cikli; AC + paklitaksel 8 ciklov). Zato moramo adjuvantno zdravljenje s paklitakselom imeti za alternativo podaljšanemu zdravljenju z AC.

V drugi veliki, podobno zasnovani klinični študiji adjuvantnega zdravljenja karcinoma dojke s pozitivnimi bezgavkami so randomizirali 3060 bolnic, tako da so bodisi prejele po štiri cikle paklitaksela v večjem odmerku 225 mg/m<sup>2</sup> po štirih ciklih AC, bodisi jih niso prejele (NSABP B-28, BMS CA139-270). Po spremljanju, mediano dolgem 64 mesecev, se je pri bolnicah s paklitakselom izrazilo, za 17 %, zmanjšalo tveganje za ponoven pojav bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale samo AC (p = 0,006); zdravljenje s paklitakselom je bilo povezano z zmanjšanjem tveganja smrti za 7 % (95 % CI: 0,78-1,12). Pri vseh analizah podskupin se je krak s paklitakselom izkazal za ugodnejšega. V tej študiji se je pri bolnicah s tumorji, pozitivnimi na hormonske receptorje, tveganje

za ponoven pojav bolezni zmanjšalo za 23 % (95 % CI: 0,6-0,92); v podskupini bolnic s tumorji, negativnimi na hormonske receptorje, se je tveganje za ponoven pojav bolezni zmanjšalo za 10 % (95 % CI: 0,7-1,11).

V zdravljenju prve izbire metastatskega raka dojke so ovrednotili učinkovitost in varnost paklitaksela v dveh ključnih randomiziranih kontroliranih odprtih preskušanjih faze III.

V prvi študiji (BMS CA139-278) so primerjali kombinacijo doksorubicina v bolusu (50 mg/m<sup>2</sup>), ki mu je čez 24 ur sledil paklitaksel (220 mg/m<sup>2</sup> v 3-urni infuziji) (AT), s standardno shemo FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup>), oboje dano vsake tri tedne osem ciklov. V to randomizirano študijo je bilo vključenih 267 bolnic z metastatskim rakom dojke, ki bodisi niso prejele nikakršne predhodne kemoterapije bodisi so prejele samo ne-antraciklinsko kemoterapijo v okviru adjuvantnega zdravljenja. Rezultati so pokazali izrazito razliko v času do napredovanja bolezni pri bolnicah, ki so prejemale AT, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale FAC (8,2 proti 6,2 meseca; p = 0,029). Mediano preživetje je bilo v korist paklitaksela/doksorubicina proti FAC (23,0 proti 18,3 meseca; p = 0,004). V kraku zdravljenja z AT in FAC je 44 % oziroma 48 % bolnic prejelo nadaljevalno kemoterapijo, ki je pri 7 % oziroma 50 % vključevala taksane. Tudi celotna odzivnost je bila izrazito večja v kraku z AT kot v kraku s FAC (68 % proti 55 %). Popolne odzive so ugotovili pri 19 % bolnic na kraku s paklitakselom/doksorubicinom v primerjavi z 8 % bolnic na kraku s FAC. Vse rezultate učinkovitosti je pozneje potrdil slep neodvisen ponoven pregled.

V drugi ključni študiji so ocenili varnost in učinkovitost kombinacije paklitaksela in zdravila Herceptin® v načrtovani analizi podskupin (bolnice z metastatskim rakom dojke, ki so prej prejemale adjuvantne antracikline) študije HO648g. Učinkovitosti zdravila Herceptin® v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, ki predhodno niso prejemale adjuvantnih antraciklinov, niso dokazali. Kombinacijo trastuzumaba (začetni odmerek 4 mg/kg, nato 2 mg/kg na teden) in paklitaksela (175 mg/m<sup>2</sup>) v 3-urni infuziji vsake tri tedne so primerjali z monoterapijo s paklitakselom (175 mg/m<sup>2</sup>) v 3-urni infuziji vsake tri tedne pri 188 bolnicah z metastatskim rakom dojke s čezmerno izraženim HER2 (2+ ali 3+, izmerjeno imunohistokemijsko), ki so bile predhodno zdravljene z antraciklini. Paklitaksel so dajali vsake tri tedne in to vsaj šest ciklov, medtem ko so trastuzumab dajali enkrat na teden do napredovanja bolezni. Študija je pokazala izrazit koristen učinek kombinacije paklitaksel/trastuzumab glede časa do napredovanja bolezni (6,9 proti 3,0 meseca), odzivnosti (41 % proti 17 %) in trajanja odziva (10,5 proti 4,5 meseca) v primerjavi z monoterapijo s paklitakselom. Najizrazitejši toksični učinek, ki so ga ugotovili pri kombinaciji paklitaksel/trastuzumab, je bila disfunkcija srca (glejte poglavje 4.8).

#### Napredovali nedrobnocelični pljučni karcinom

V zdravljenju napredovelega NSCLC so ovrednotili paklitaksel v odmerku 175 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil cisplatin v odmerku 80 mg/m<sup>2</sup>, v dveh preskušanjih faze III (367 bolnikov na terapevtskih shemah, ki so vsebovale paklitaksel). Obe preskušnji sta bili randomizirani, v enem so primerjali zdravljenje s paklitakselom z zdravljenjem s cisplatinom v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup>, v drugem pa so uporabljali tenipozid v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je kot primerjalno zdravilo sledil cisplatin v odmerku 80 mg/m<sup>2</sup> (367 bolnikov na primerjalnem zdravlilu). Rezultati so bili v obeh preskušanjih podobni. Glede primarnega izida smrtnosti med shemo s paklitakselom in primerjalnim zdravilom ni bilo izrazite razlike (mediani čas preživetja na shemah s paklitakselom je bil 8,1 in 9,5 meseca, na primerjalnih zdravilih 8,6 in 9,9 meseca). Podobno ni bilo izrazite razlike glede preživetja brez napredovanja bolezni. Ugotovili so izrazit koristen učinek glede klinične odzivnosti. Rezultati glede kvalitete življenja kažejo na koristen učinek shem s paklitakselom glede izgube teka in nudijo jasne dokaze o inferiornosti shem s paklitakselom, kar se tiče periferne nevropatije (p < 0,008).

#### Z aidsom povezani Kaposijev sarkom

Pri zdravljenju KS, povezanega z aidsom, so v neprimerjalni študiji pri bolnikih z napredovalim KS, predhodno zdravljenih s sistemsko kemoterapijo, raziskovali učinkovitost in varnost paklitaksela. Primarno končno stanje je bilo najboljši odziv tumorja. Ocenili so, da je bilo od 107 bolnikov 63 odpornih proti liposomskim antraciklinom. To skupino so obravnavali kot osrednjo populacijo za ocenjevanje učinkovitosti. Celotna uspešnost (popoln/delen odziv) pri bolnikih, odpornih proti

liposomskim antraciklinom, po 15 ciklih zdravljenja je bila 57 % (CI: 44-70 %). Več kot 50 % odzivov je bilo očitnih že po prvih 3 ciklih. Pri bolnikih, odpornih proti liposomskim antraciklinom, je bila odzivnost primerljiva pri bolnikih, ki niso nikoli prejeli proteaznega inhibitorja (55,6 %), in pri bolnikih, ki so prejeli enega vsaj 2 meseca pred zdravljenjem s paklitakselom (60,9 %). Mediani čas do napredovanja bolezni v osrednji populaciji je bil 468 dni (95 % CI: 257-NE). Medianega preživetja ni bilo mogoče izračunati, vendar je bila spodnja meja pri 95 % intervalu zaupanja pri osrednji populaciji 617 dni.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Paklitaksel po intravenski aplikaciji kaže bifazično upadanje koncentracije v plazmi.

Farmakokinetiko paklitaksela so določali po 3-urnih in 24-urnih infuzijah v odmerkih po 135 in 175 mg/m<sup>2</sup>. Ocene srednjega končnega razpolovnega časa so segale od 3,0 do 52,7 ure, srednje vrednosti celotnega telesnega očistka, ki niso bile izračunane na podlagi razdelkov, pa so bile med 11,6 in 24,0 l/h/m<sup>2</sup>; zdelo se je, da se celotni telesni očistek zmanjšuje z naraščajočimi plazemskimi koncentracijami paklitaksela. Srednji volumen porazdelitve v stanju ravnovesja je bil med 198 in 688 l/m<sup>2</sup>, kar kaže na obsežno ekstravaskularno porazdelitev in/ali vezavo v tkivih. Pri 3-urni infuziji naraščajoči odmerki povzročijo nelinearno farmakokinetiko. Pri 30 % povečanju odmerka s 135 mg/m<sup>2</sup> na 175 mg/m<sup>2</sup> so se vrednosti C<sub>max</sub> in AUC<sub>0-∞</sub> povečale za 75 % oziroma 81 %.

Po intravenskem odmerku 100 mg/m<sup>2</sup>, ki so ga dali v obliki 3-urne infuzije 19 bolnikom s KS, je bila srednja C<sub>max</sub> 1.530 ng/ml (meje 761-2.860 ng/ml), srednja AUC pa 5.619 ng.h/ml (meje 2.609-9.428 ng.h/ml). Očistek je bil 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (meje 11-38), volumen porazdelitve pa 291 l/m<sup>2</sup> (meje 121-638). Končni razpolovni čas odstranjevanja iz telesa je bil povprečno 23,7 ure (meje 12-33).

Variabilnost glede sistemske izpostavljenosti paklitakselu med posameznimi bolniki je bila minimalna. Ni bilo dokazov, da se paklitaksel po več ciklih zdravljenja kopiči.

Študije *in vitro* vezave na serumske proteine človeka kažejo, da se veže 89-98 % zdravila. Prisotnost cimetidina, ranitidina, deksametazona ali difenhidramina ni vplivala na vezavo paklitaksela na proteine.

Odstranjevanja paklitaksela iz telesa pri človeku niso popolnoma pojasnili. Srednje vrednosti kumulativno prestreženega nespremenjenega zdravila iz urina so bile med 1,3 in 12,6 % odmerka, kar kaže na obsežen neledvični očistek. Poglavitni mehanizem odstranjevanja paklitaksela utegne biti presnova v jetrih in žolčni očistek. Zdi se, da paklitaksel presnavljajo predvsem encimi citokroma P450. Po aplikaciji radioaktivno označenega paklitaksela se je izločilo z blatom povprečno 26,2 oziroma 6 % radioaktivnosti kot 6 $\alpha$ -hidroksipaklitaksel, 3'-p-hidroksipaklitaksel oziroma 6 $\alpha$ -3'-p-dihidroksipaklitaksel. Nastajanje teh hidroksiliranih presnovkov katalizirajo CYP2C8, CYP3A4 oziroma tako CYP2C8 kot CYP3A4. Vpliva disfunkcije ledvic ali jeter na odstranjevanje paklitaksela iz telesa po 3-urni infuziji niso formalno raziskali. Farmakokinetični parametri, ki so jih dobili pri enem bolniku na hemodializi, ki je prejel 3-urno infuzijo paklitaksela v odmerku 135 mg/m<sup>2</sup>, so bili v mejah vrednosti, opredeljenih pri nedializnih bolnikih.

V kliničnih preskušanjih, v katerih so sočasno dajali paklitaksel in doksorubicin, sta se porazdeljevanje in odstranjevanje doksorubicina in njegovih presnovkov iz telesa podaljšala. Celotna izpostavljenost plazme doksorubicinu je bila za 30 % večja, kadar je paklitaksel neposredno sledil doksorubicinu, kot takrat, kadar je bil med dajanjem obeh zdravil 24-urni presledek.

Za podatke o uporabi paklitaksela v kombinaciji z drugimi zdravili glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil cisplatin, doksorubicin in trastuzumab, kjer boste našli informacije o uporabi teh zdravil.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeni potencial paklitaksela ni raziskan. Vendar je paklitaksel na podlagi objavljene literature glede na farmakodinamični mehanizem svojega delovanja v kliničnih odmerkih lahko kancerogen in genotoksičen. Mutagenost paklitaksela so dokazali v sistemih testiranja na sesalcih tako *in vitro* kot *in vivo*.

Dokazali so tudi, da je paklitaksel pri kuncih embriotoksičen in fetotoksičen in da pri podganah zmanjšuje plodnost.

Neželene učinke na reproduktivne organe samcev so opažali pri majhnih odmerkih, okvaro plodnosti samcev in samic pa pri toksičnih odmerkih. Embriofetalna toksičnost, ki se kaže z intrauterino umrljivostjo, večjim številom resorpcij in večjim številom fetalnih smrti, je bila pri podganah in kuncih opažena pri odmerkih, toksičnih za samice-matere. Pri kuncih so teratogene učinke opažali pri odmerkih, ki so bili nižji od odmerkov, toksičnih za samice matere. V mleku doječih podgan so ugotovili omejeno izločanje paklitaksela. Paklitaksel ni bil mutagen, je pa *in vitro* in *in vivo* povzročil kromosomske aberacije. Kancerogeni potencial paklitaksela ni raziskan. Histopatološko so ugotovili zakasnele nevrotoksične učinke po ponavljajočem se odmerjanju, brez dokazov ali z le omejenimi dokazi o okrevanju.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodni etanol  
makroglicerol ricinolat  
brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Polioksietilirano ricinovo olje (makroglicerol ricinolat) lahko povzroči pronicanje DEHP (di-(2-etilheksil)ftalat) iz plastificiranih polivinilkloridnih (PVC) vsebnikov v količinah, ki naraščajo s časom in koncentracijo. Zato je treba pri pripravi, shranjevanju in uporabi razredčenega paklitaksela uporabljati pribor, 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

2 leti

#### Po odprtju pred redčenjem

Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 28 dni pri 25 °C po več vbodih z iglami in odvzemih zdravila iz vial. Za druge čase shranjevanja in pogoje med uporabo je odgovoren uporabnik.

#### Po redčenju

Kemično in fizikalno stabilnost med uporabo raztopine, pripravljene za infundiranje, so dokazali za 24 ur pri 25 °C, če je razredčena s 5 % raztopino glukoze, 0,9 % raztopino natrijevega klorida, 5 % raztopino glukoze v Ringerjevi raztopini ali s 5 % raztopino glukoze/0,9 % raztopino natrijevega klorida.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, sta čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika, čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če ni rekonstitucija/redčenje opravljeno v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

Po redčenju je raztopina namenjena samo za enkratno uporabo.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja redčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Steklene vialo tipa I s klorobutilnim ali bromobutilnim gumijastim zamaškom z aluminijasto zaporko in plastičnim »flip-off« pokrovčkom, ki vsebujejo 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg in 600 mg paklitaksela v 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml ali 100 ml raztopine.

Pakiranja vsebujejo 1 ali 5 steklenih vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

**Ravnanje z zdravilom:** Tako kot pri vseh antineoplastičnih zdravilih je tudi pri ravnanju s paklitakselom potrebna previdnost. Zdravilo mora razredčiti usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih v posebej za to namenjenem delu prostora. Obvezne so ustrezne zaščitne rokavice. Poskrbeti je treba, da ne pride do stika zdravila s kožo in sluznicami. V primeru stika s kožo je treba prizadeti predel umiti z milom in vodo. Po lokalni izpostavitvi so opazili mravljinčenje, pekočo bolečino in rdečino. Če pridejo sluznice v stik z zdravilom, jih moramo temeljito sprati z vodo. Po vdihavanju zdravila so poročali o dispneji, bolečini v prsih, pekoči bolečini v žrelu in navzei.

Pri shranjevanju neodprtih vial 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 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.

Priprave "Chemo-Dispensing Pin" ali podobnih priprav s konicami ni dovoljeno uporabljati, ker lahko okvarijo zamašek vialo in zato zdravilo izgubi sterilnost.

#### **Priprava za intravensko aplikacijo:**

Pred infuzijo je treba paklitaksel z aseptičnimi postopki razredčiti v 5 % raztopini glukoze, 0,9 % raztopini natrijevega klorida, 5 % raztopini glukoze v Ringerjevi raztopini ali 5 % raztopini glukoze/0,9 % raztopini natrijevega klorida do končne koncentracije 0,3 do 1,2 mg/ml.

Kemično in fizikalno stabilnost med uporabo raztopine, pripravljene za infundiranje, so dokazali pri 25 °C za 24 ur, če je razredčena s 5 % raztopino glukoze, 0,9 % raztopino natrijevega klorida, 5 % raztopino glukoze v Ringerjevi raztopini ali s 5 % raztopino glukoze/0,9 % raztopino natrijevega klorida.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, sta 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 ni rekonstitucija/redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.



Po redčenju je raztopina namenjena samo za enkratno uporabo.

Po pripravi je raztopina lahko motna, kar pripisujemo vehiklu v pripravku, s filtracijo motnosti ne moremo odstraniti. Paklitaksel moramo dajati skozi filter z mikroporozno membrano s porami premera  $\leq 0,22 \mu\text{m}$  v infuzijskem sistemu. Po simuliranem dajanju raztopine skozi infuzijski sistem z vključenim filtrom niso opazili izrazite izgube učinkovitosti zdravila.

Med infuzijami paklitaksela so redko poročali o usedanju, navadno proti koncu 24-urnega obdobja infundiranja. Čeprav vzroka tega usedanja niso pojasnili, je verjetno povezano s prenasičenostjo razredčene raztopine. Nevarnost usedanja zmanjšamo tako, da paklitaksel porabimo čim prej po redčenju in se izogibamo čezmernemu tresenju, vibriranju ali stresanju raztopine. Infuzijske sisteme moramo pred uporabo temeljito prebrizgati. Med infuzijo moramo redno kontrolirati videz raztopine in prekiniti infuzijo, če se pojavi usedlina.

Da kar najbolj zmanjšamo izpostavljenost bolnika DEHP, ki utegne pronicati iz plastificiranih PVC infuzijskih vreč, sistemov ali drugega medicinskega pribora, moramo razredčene raztopine paklitaksela hraniti v steklenicah, ki niso iz PVC (iz stekla ali polipropilena), ali plastičnih vrečah (iz polipropilena ali poliolefina) in jih dajati po infuzijskih sistemih, prevlečenih s polietilenom. Izkazalo se je, da pri uporabi filtrirnih priprav (npr. IVEX-2<sup>®</sup>), ki jih med drugim sestavlja kratka dovodna in/ali odvodna plastificirana PVC cevka, ni prišlo do izrazitega pronicanja DEHP (glejte poglavje 6.2).

#### **Navodila za zaščito med pripravo raztopine paklitaksela 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 rokovati 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 zaščitna oblačila - razbito steklo je treba zbrati in dati v vsebnik za NEVARNE ODPADKE - kontaminirane površine je treba pravilno izprati z veliko količino hladne vode - izprane površine je nato treba skrbno zbrisati in ves material, ki je bil uporabljen za brisanje, zavreči med NEVARNE ODPADKE.
5. Če pride paklitaksel v stik s kožo, je treba predel izplakniti z veliko tekoče vode in ga nato umiti z milom in vodo. V primeru stika s sluznico je treba tisti predel temeljito umiti z vodo. Če imate kakršne koli težave, se posvetujte z zdravnikom.
6. Če pride paklitaksel v stik z očmi, jih temeljito umijte z veliko hladne vode. Takoj se posvetujte z oftalmologom.

#### **Odlaganje:**

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
D-61346 Bad Homburg v.d.H.  
Nemčija

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

H/10/01205/001-010

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

Datum prve odobritve: 2. 6. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 11. 2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

31. 8. 2022