

## 1. IME ZDRAVILA

Paclitaxin 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena 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.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 5-ml viala vsebuje 2 g etanola.

Ena 16,7-ml viala vsebuje 7 g etanola .

Ena 25-ml viala vsebuje 10 g etanola.

Ena 50-ml viala vsebuje 20 g etanola.

To je enako 396 mg/ml koncentrata.

makrogolglicerol ricinolat: 527 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna ali rahlo rumenkasta viskozna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Paclitaxin je indicirano pri odraslih.

#### ***Karcinom jajčnikov***

Pri primarni kemoterapiji raka jajčnikov je zdravilo Paclitaxin indicirano za zdravljenje bolnic z napredovanim karcinomom jajčnikov ali z rezidualnim tumorjem (>1 cm) po začetni laparotomiji, v kombinaciji s cisplatinom.

Pri sekundarni kemoterapiji raka jajčnikov je zdravilo Paclitaxin indicirano za zdravljenje metastatskega karcinoma jajčnikov po neuspešni standardni terapiji s platino.

#### ***Karcinom dojk***

Pri adjuvantni terapiji je zdravilo Paclitaxin indicirano za zdravljenje bolnic s karcinomom dojk s pozitivnimi bezgavkami po terapiji z antraciklini in ciklofosfamidom (AC). Adjuvantna terapija z zdravilom Paclitaxin šteje za alternativo podaljšani terapiji z antraciklini in ciklofosfamidom (AC).

Zdravilo Paclitaxin je indicirano za začetno zdravljenje lokalno napredovanega ali metastatskega raka dojk bodisi v kombinaciji z antraciklinom pri bolnicah, za katere je antraciklinska terapija primerna, ali v kombinaciji s trastuzumabom pri bolnicah, ki imajo pretirano ekspresijo receptorja 2 za človeški epidermalni rastni faktor (HER-2) stopnje 3+, kar določimo z imunohistokemičnimi metodami, in za bolnice, ki niso primerne za antraciklinsko terapijo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V monoterapiji je zdravilo Paclitaxin indicirano za zdravljenje metastatskega karcinoma dojke pri bolnicah po neuspešni standardni terapiji z antraciklini ter pri tistih, ki niso primerne zanjo.

#### ***Napredovani nedrobnocelični pljučni karcinom***

Zdravilo Paclitaxin v kombinaciji s cisplatinom je indicirano za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma (NDCPK) pri bolnikih, ki niso primerni za potencialno kurativen kirurški poseg in/ali za obsevalno terapijo.

#### ***Kaposijev sarkom pri AIDS-u***

Zdravilo Paclitaxin je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredovanim Kaposijevim sarkomom (KS) pri AIDS-u, pri katerih je bila predhodna terapija z antraciklini v liposomih neuspešna.

Omejeni podatki o učinkovitosti zdravila podpirajo to indikacijo, povzetek relevantnih študij pa je podan v poglavju 5.1.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### ***Odmerjanje***

Pri vseh bolnikih je pred dajanjem zdravila Paclitaxin potrebna premedikacija s kortikosteroidi, antihistaminiki in antagonisti H<sub>2</sub>, npr.

<b>Zdravilo</b>	<b>Odmerek</b>	<b>Dajanje pred zdravilom Paclitaxin</b>
deksametazon	20 mg peroralno* ali i.v.	Za peroralno uporabo približno 12 in 6 ur ali za intravensko uporabo: 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

\*od 8 do 20 mg za bolnike s KS

\*\* ali ustreznik antihistaminika, npr. klorfenamin 10 mg i.v.

Za primer morebitne hude preobčutljivostne reakcije morajo biti pripravljene ustrezni podporni ukrepi. Zdravilo Paclitaxin infundirajte skozi linijski filter z mikroporozno membrano ≤ 0,22 µm (glejte poglavje 6.6).

#### ***Primarna kemoterapija karcinoma jajčnikov***

Četudi druge sheme odmerjanja še raziskujejo, priporočamo kombinirano terapijo s paklitakselom in cisplatinom. Glede na trajanje infuzije sta priporočena dva odmerka paklitaksela: paklitaksel v odmerku 175 mg/m<sup>2</sup> v 3-urni intravenski infuziji, ki naj ji sledi cisplatin v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> na vsake tri tedne, ali paklitaksel v odmerku 135 mg/m<sup>2</sup> v 24-urni infuziji, ki naj ji sledi cisplatin v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>, s 3-tedenskim časovnim razmikom med ciklusi (glejte poglavje 5.1).

#### ***Sekundarna kemoterapija karcinoma jajčnikov***

Priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m<sup>2</sup>. Bolnici ga dajte v 3-urni infuziji, s 3-tedenskim razmikom med ciklusi.

#### ***Adjuvantna kemoterapija pri karcinomu dojke***

Priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m<sup>2</sup>. Bolnici ga dajte v 3-urni infuziji na vsake 3 tedne, skupaj štiri cikluse, po terapiji z antraciklini in ciklofosfamidom (AC).

#### ***Primarna kemoterapija karcinoma dojke***

Če ga uporabljate v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m<sup>2</sup>), dajte paklitaksel 24 ur po doksorubicinu. Priporočeni odmerek paklitaksela je 220 mg/m<sup>2</sup>, dan intravensko v 3-urni infuziji, s 3-tedenskim razmikom med cikli (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če ga uporabljamo v kombinaciji s trastuzumabom, je priporočeni odmerek paklitaksela 175 mg/m<sup>2</sup> v 3-urni intravenski infuziji, s 3-tedenskim razmikom med cikli (glejte poglavje 5.1). Z infundiranjem paklitaksela lahko začnete dan po prvem odmerku trastuzumaba ali takoj po naslednjih odmerkih trastuzumaba, če je bolnica dobro prenašala prejšnji odmerek trastuzumaba (za natančnejše odmerjanje trastuzumaba glejte Povzetek glavnih značilnosti za trastuzumab).

#### ***Sekundarna kemoterapija karcinoma dojk***

Priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m<sup>2</sup> v 3-urni infuziji, s 3-tedenskim razmikom med cikli.

#### ***Zdravljenje napredovanega NDCPK***

Priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m<sup>2</sup> v 3-urni infuziji, ki naj ji sledi cisplatin v odmerku 80 mg/m<sup>2</sup>, s 3-tedenskim razmikom med cikli.

#### ***Zdravljenje Kaposijevega sarkoma pri AIDS-u***

Priporočeni odmerek paklitaksela je 100 mg/m<sup>2</sup> v 3-urni intravenski infuziji, na vsaka dva tedna.

Kasnejše odmerke paklitaksela dajte glede na to, kako posamezen bolnik prenaša zdravljenje.

Paklitaksel bolniku ne smete ponovno dati, dokler število nevtrofilcev ni  $\geq 1.000/\text{mm}^3$ , število trombocitov pa  $\geq 75.000/\text{mm}^3$ . Pri bolnikih, ki imajo hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev  $< 500/\text{mm}^3 \geq 7$  dni), hudo periferno nevropatijo ali mukozitis (stopnja 3 ali hujši), morate odmerek pri naslednjih cikli zmanjšati za 25 % na 75 mg/m<sup>2</sup> (glejte poglavje 4.4).

#### ***Prilagoditev odmerjanja med zdravljenjem***

##### ***Metastatski karcinom dojk, rak jajčnikov in nedrobnocelični pljučni karcinom (NDCPK)***

Ciklov paklitaksela se ne sme ponoviti dokler število nevtrofilcev ni vsaj  $1.500/\text{mm}^3$ , trombocitov pa vsaj  $100.000/\text{mm}^3$ . Pri bolnikih, ki imajo med zdravljenjem s paklitakselom hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev  $< 500/\text{mm}^3$  teden dni ali dlje) ali hudo periferno nevropatijo, morate odmerek pri naslednjih cikli paklitaksela zmanjšati za 20 % (NDCPK in primarno zdravljenje raka jajčnikov) ali 25 % (rak dojke in rak jajčnikov). Pri bolnikih, ki imajo med zdravljenjem s paklitakselom mukozitis (stopnja 2 ali hujši), morate odmerek pri naslednjih cikli paklitaksela zmanjšati za 25 %.

##### ***Bolniki z jetrno okvaro***

Raziskave pri bolnikih z okvaro jeter niso bile izvedene. Niso na voljo zadostni podatki, da bi lahko priporočili spremembo odmerka pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Bolnikov s hudo jetrno okvaro ne smete zdraviti s paklitakselom.

##### ***Bolniki z ledvično okvaro***

Raziskave pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile izvedene. Niso na voljo zadostni podatki, da bi lahko priporočili spremembo odmerka.

##### ***Pediatrična populacija***

Zdravilo Paclitaxin se ne priporoča za uporabo pri otrocih starih manj kot 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

##### ***Način uporabe***

Potrebna je previdnost pri ravnanju ali dajanju zdravila.

Koncentrat za raztopino za infundiranje je potrebno pred uporabo razredčiti (glejte poglavje 6.6), aplicira pa se lahko samo intravensko.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Bolniki s hudo jetrno okvaro.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Bolniki z začetnim številom nevtrofilcev  $< 1500/\text{mm}^3$  (oz.  $< 1.000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS).

Pri bolnikih s KS s sočasnimi resnimi in nenadzorovanimi okužbami.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Paclitaxin moramo vedno dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtikov proti raku. Ker lahko nastopijo večje preobčutljivostne reakcije, mora biti na voljo ustrezna podporna oprema.

Glede na možnost pojava ekstrapazacije, je priporočljivo spremljati mesto infundiranja zaradi morebitne infiltracije med vnosom zdravila.

Bolniki morajo dobiti rutinsko premedikacijo s kortikosteroidi, antihistaminiki in  $\text{H}_2$  antagonisti z namenom preprečevanja hudih preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.2).

Pri kombinirani terapiji s cisplatinom morate zdravilo Paclitaxin dati bolniku pred cisplatinom (glejte poglavje 4.5).

#### Preobčutljivostne reakcije

Večje preobčutljivostne reakcije, za katere so značilni dispneja, ki zahteva uporabo bronhodilatatorjev, in hipotenzija, ki zahteva zdravljenje, angioedem in generalizirana urtikarija, so se pojavile pri  $< 1\%$  bolnikov, ki so prejeli paklitaksel po ustrezni premedikaciji. Mediator pri teh reakcijah je verjetno histamin. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij morate takoj prekiniti infuzijo paklitaksela in uvesti agresivno simptomatsko terapijo ter bolniku več ne smete dati tega zdravila.

Manjše reakcije, kot so rdečica ali kožne reakcije, ne zahtevajo prekinitve zdravljenja.

Med začetnimi cikli zdravljenja je potrebno bolnike skrbno opazovati. Za primer morebitne hude preobčutljivostne reakcije morajo biti takoj na voljo ustrezni podporni ukrepi.

#### Hematologija

Supresija kostnega mozga (predvsem nevtropenija) je toksičen učinek, ki omejuje odmerke zdravila. Uvedite pogosto spremljanje krvne slike. Bolnika ne smete ponovno zdraviti s tem zdravilom, dokler se mu število nevtrofilcev ne povrne na  $\geq 1500/\text{mm}^3$  (oz.  $\geq 1000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS), število trombocitov pa na  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$  (oz.  $\geq 75\,000/\text{mm}^3$  pri bolnikih s KS). V klinični študiji KS je večina bolnikov prejela granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF).

Bolnikom s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev  $< 500/\text{mm}^3$  7 dni ali dlje) med zdravljenjem s paklitakselom ali nevtropenično sepsom morate odmerek pri naslednjih ciklih paklitaksela zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

#### Mukozitis

Občasno se pri priporočenih odmerkih in načinu odmerjanja paklitaksela pojavi zmeren do hud mukozitis. Če se z zdravljenjem kljub pojavu zmernega do hudega mukozitisa nadaljuje, je potrebno odmerek paklitaksela pri naslednjih ciklih paklitaksela zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Pri KS bolnikih je hud mukozitis redek. Če se pojavi huda reakcija, je potrebno odmerek paklitaksela zmanjšati za 25 %.

### **Motnje srčne prevodnosti in aritmije**

O hudih motnjah srčne prevodnosti so pri monoterapiji s paklitakselom poročali redko. Med aplikacijo paklitaksela so opazili blage spremembe EKG. Spremljanje srčne funkcije se ne priporoča, razen pri bolnikih z resnimi motnjami srčne prevodnosti ali aritmijami. Če se med prejetjem zdravila Paclitaxin pojavijo večje motnje srčne prevodnosti ali aritmije, uvedite ustrezno zdravljenje in pri kasnejši terapiji z zdravilom Paclitaxin ves čas spremljajte delovanje srca. Med dajanjem paklitaksela so opažali hipotenzijo, hipertenzijo in bradikardijo, vendar bolniki običajno nimajo nobenih simptomov in zdravljenje ni potrebno. Poleg tega so v raziskavah s paklitakselom pri bolnicah z rakom dojke in jajčnikov zabeležili tahikardijo, palpitanje in sinkopo. Zato priporočamo pogosto spremljanje vitalnih znakov, še posebej v prvi uri infuzije zdravila Paclitaxin. Hude srčnožilne sopojave so opažali pogosteje pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom kot pri tistih s karcinomom jajčnikov ali dojk. V raziskavah pri bolnicah z rakom dojke in jajčnikov sta dve bolnici doživeli kongestivno srčno popuščanje stopnje 4. V klinični študiji AIDS-a in KS so opazili en sam primer srčnega popuščenja v povezavi s paklitakselom.

Kadar uporabljate zdravilo Paclitaxin skupaj z doksorubicinom ali trastuzumabom za začetno zdravljenje metastatskega raka dojk, morate posebno pozornost nameniti spremljanju delovanja srca. Če so bolnice primerne za zdravljenje z zdravilom Paclitaxin v teh kombinacijah, morate pri njih opraviti začetno oceno delovanja srca, vključno z anamnezo, fizikalnim pregledom, EKG-jem, ehokardiogramom in/ali slikanjem MUGA (Multiple Gated Acquisition). Delovanje srca morate med zdravljenjem še naprej spremljati (npr. na vsake tri mesece). S spremljanjem boste lahko ugotovili bolnice, pri katerih se pojavijo motnje delovanja srca in lečeči zdravniki morajo skrbno oceniti kumulativni odmerek ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) danega antraciklina, ko se odločajo o tem, kako pogosto je treba ocenjevati delovanje srčnih prekatov. Če preiskava kaže na poslabšanje delovanja srca, tudi če je to asimptomatično, mora lečeči zdravnik skrbno oceniti klinično koristnost nadaljnje terapije v primerjavi z nevarnostjo, da povzroči srčno okvaro, vključno z nevarnostjo ireverzibilne okvare. Če boste bolniku dajali nadaljnjo terapijo, mora biti spremljanje delovanja srca pogostejše (npr. na vsaka 1 do 2 ciklusa). Za nadaljnje podatke glejte Povzetek glavnih značilnosti za trastuzumab ali doksorubicin.

### **Nevropatija**

Čeprav je pojav periferne nevropatije pogost, se le redko razvijejo hujši simptomi. V hudih primerih priporočamo zmanjšanje odmerka zdravila za 20 % (oz. 25 % pri bolnikih s KS) v vseh kasnejših ciklikih zdravljenja z zdravilom Paclitaxin. Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom in pri bolnicah s karcinomom jajčnikov na primarni terapiji je dajanje paklitaksela v 3-urni infuziji v kombinaciji s cisplatinom povzročilo večjo incidenco hudih nevrotoksičnih učinkov kot paklitaksel v monoterapiji ali ciklofosamid, ki mu je sledil cisplatin.

### **Jetrna okvara**

Bolniki z jetrno okvaro imajo lahko večje tveganje za pojav toksičnih učinkov, še posebej za mielosupresijo od III. do IV. stopnje. Ni dokazov, da bi bila pri bolnikih z blagimi motnjami delovanja jeter povečana toksičnost paklitaksela pri njegovem dajanju v 3-urni infuziji. Če pa paklitaksel dajemo v daljši infuziji, lahko pride do večje mielosupresije pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro. Bolnike skrbno spremljajte, da ugotovite pojav morebitne hude mielosupresije (glejte poglavje 4.2). Ni zadostnih podatkov za oblikovanje priporočil glede spremembe odmerka pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro (glejte poglavje 5.2) in tudi ni podatkov o bolnikih s hudo začetno holestazo. Bolnikov s hudo jetrno okvaro ne smete zdraviti s paklitakselom.

### **Prebavila**

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

### **Ostalo**

Ker zdravilo Paclitaxin vsebuje etanol (396 mg/ml), morate upoštevati možnost njegovih učinkov na osrednje živčevje in druge učinke.

Posebno morate paziti, da ne pride do intraarterialne aplikacije paklitaksela, ker so med testiranjem lokalnega prenašanja zdravila v živalskih študijah opazili hude tkivne reakcije po intraarterialni aplikaciji.

Zdravilo Paclitaxin, še zlasti v kombinaciji z obsevanjem pljuč, ne glede na njun vrstni red, lahko prispeva k nastanku intersticijskega pnevmonitisa.

Paklitaksel je bil teratogen, embriotoksičen in mutagen v številnih eksperimentalnih sistemih. Zato morajo moški in ženske v plodni dobi in/ali njihovi partnerji uporabljati kontracepcijo še vsaj 6 mesecev po prenehanju zdravljenja s paklitakselom.

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

### **Pomožne snovi**

#### *Etanol*

To zdravilo vsebuje 49,5 vol % etanola (alkohola).

Pri odmerku 220 mg/m<sup>2</sup> tega zdravila, ki ga prejme odrasla oseba, s telesno maso 70 kg, bo izpostavljenost etanolu 373 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi (BAC) na približno 62 mg/100 ml.

Za primerjavo: pri odrasli osebi, ki spi en kozarec vina ali 500 ml piva, bo BAC približno 50 mg/100 ml.

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

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

Vsebnost alkohola je potrebno upoštevati pri nosečnicah in bolnikih z epilepsijo, teževami z jetri ter bolnikih, ki so zasvojeni z alkoholom.

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

#### *Makroglicerol ricinolat*

Zdravilo Paclitaxin vsebuje makroglicerol ricinolat, ki lahko povzroči resne alergijske reakcije.

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

Formalne klinične raziskave interakcij s paklitakselom niso bile izvedene.

Premedikacija s cimetidinom ne vpliva na očistek paklitaksela.

V priporočeni shemi odmerjanja za paklitaksel pri primarni kemoterapiji karcinoma jajčnikov je predvideno, da se paklitaksel daje pred cisplatinom. Kadar so paklitaksel dajali pred cisplatinom, je bil namreč profil varnosti paklitaksela enak kot pri monoterapiji z njim. Ko pa so paklitaksel dajali po cisplatinu, je pri bolnikih nastopila hujša mielosupresija in očistek paklitaksela je bil zmanjšan za približno 20 %. Bolnice z ginekološkimi vrstami raka, ki so zdravljene s paklitakselom in cisplatinom, imajo lahko povečano tveganje za ledvično odpoved v primerjavi s samim cisplatinom.

Ker je lahko izločanje doksorubicina in njegovih aktivnih presnovkov zmanjšano, kadar paklitaksel in doksorubicin dajemo časovno blizu skupaj, morate paklitaksel za začetno terapijo metastatskega raka dojk dajati 24 ur po doksorubicinu (glejte poglavje 5.2).

Presnavljanje paklitaksela deloma katalizirata izoencima citokroma P450, CYP2C8 in CYP3A4. Zaradi pomanjkanja farmakokinetičnih študij o medsebojnem delovanju zdravil je potrebna previdnost ob sočasnem dajanju paklitaksela z zdravili, za katera je znano, da zavirajo CYP2C8 ali CYP3A4 (npr.

ketokonazol in drugi imidazolni antimikotiki, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir in nelfinavir), saj se toksičnost paklitaksela lahko poveča zaradi večje izpostavljenosti paklitakselu. Dajanje paklitaksela skupaj z zdravili, za katera je znano, da zavirajo CYP2C8 ali CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) ni priporočeno, saj je učinkovitost lahko zmanjšana zaradi nižjih izpostavljenosti paklitakselu.

Študije pri bolnikih s KS, ki so sočasno jemali paklitaksel in več zdravil, kažejo, da je bil sistemski očistek paklitaksela bistveno manjši v prisotnosti nelfinavira in ritonavira ( $p < 0,05$ ), ne pa pri indinaviru. Podatki o interakcijah z drugimi zaviralci proteaze so nezadostni, zato morate bolnikom, ki sočasno prejemajo zaviralce proteaze, paklitaksel dajati previdno.

Ker to zdravilo vsebuje etanol, se lahko pojavijo interakcije z drugimi zdravili. Če se sočasno dajejo druga zdravila, je zato potrebno preveriti, ali za njih obstajajo interakcije z etanolom.

Sočasno dajanje z drugimi zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko vodi v kopičenje etanola in povzroči neželene učinke, zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih je sposobnost presnove majhna oz. še nerazvita.

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

##### **Nosečnost**

Paklitaksel v intravenskem odmerku 0,6 mg/kg/dan je imel toksičen vpliv na plodnost in fetalni razvoj pri podganah. Raziskave so pokazale, da je paklitaksel embriotoksičen in fetotoksičen pri kuncih in da zmanjšuje plodnost pri podganah.

Ni zadostnih podatkov o uporabi paklitaksela pri nosečih ženskah. Kot druga citotoksična zdravila pa lahko tudi Paclitaxin škoduje plodu. Zato se paklitaksel pri nosečnicah ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Ženskam svetujte, naj preprečijo zanositev z uporabo učinkovitih metod kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom Paclitaxin in nemudoma obvestijo lečečega zdravnika, če zanosijo.

##### **Dojenje**

Ni znano, ali se paklitaksel izloča v materino mleko pri človeku. Paclitaxin je kontraindiciran v času dojenja. V času zdravljenja mora mati prekiniti dojenje.

##### **Plodnost**

Zaradi možnosti neplodnosti se morajo moški bolniki pred zdravljenjem s paklitakselom posvetovati o možnosti zamrznitve sperme. Bolnice in bolniki v rodni dobi in/ali njihovi partnerji morajo uporabljati kontracepcijo še najmanj 6 mesecev po koncu zdravljenja s paklitakselom.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Paklitaksel nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, ne pozabite pa, da ta formulacija vsebuje alkohol (glejte poglavji 4.4 in 6.1).

#### **4.8 Neželeni učinki**

Če ni drugače navedeno, se spodnje besedilo nanaša na podatkovno bazo splošne varnosti zdravila z 812 bolniki s solidnimi tumorji, ki so bili v kliničnih študijah zdravljeni s paklitakselom v monoterapiji. Skupina bolnikov s KS je zelo specifična, zato je na koncu tega poglavja dodan poseben del, ki se nanaša na klinično študijo pri 107 bolnikih s KS.

Če ni drugače navedeno, sta pogostnost in stopnja neželenih učinkov na splošno podobni pri bolnikih, ki prejemajo paklitaksel za zdravljenje karcinoma jajčnikov, karcinoma dojke ali NDCPK. Starost ni vidno vplivala na nobenega od opaženih toksičnih učinkov.

Najpogostejši pomemben neželeni učinek je bila **supresija kostnega mozga**. Huda nevtropenija (<500 celic/mm<sup>3</sup>) se je pojavila pri 28 % bolnikov, vendar ni bila povezana s febrilnimi epizodami. Le 1 % bolnikov je imel hudo nevtropenijo 7 dni ali dlje.

O **trombocitopeniji** so poročali pri 11 % bolnikov. Pri 3 % bolnikov je bilo najmanjše število trombocitov <50 000/mm<sup>3</sup> najmanj enkrat v času študije. **Anemijo** so opazili pri 64 % bolnikov, huda (Hb <5 mmol/l) pa je bila le pri 6 % bolnikov. Incidenca in resnost anemije sta odvisni od začetne vrednosti hemoglobina.

**Nevrotoksičnost**, predvsem **periferna nevropatija**, je bila videti pogostejša in hujša pri 3-urni infuziji v odmerku 175 mg mg/m<sup>2</sup> (pri 85 % bolnikov se je pojavila nevtoksičnost, pri 15 % je bila huda) kot pri 24-urni infuziji v odmerku 135 mg mg/m<sup>2</sup> (pri 25 % bolnikov se je pojavila periferna nevropatija, pri 3 % je bila huda), ko so paklitaksel dajali v kombinirani terapiji s cisplatinom. Pri bolnikih z NDCPK in pri bolnicah s karcinomom jajčnikov, ki so bile zdravljene s paklitakselom 3 ure, potem pa še s cisplatinom, je bilo vidno očitno povečanje incidence hude nevtoksičnosti. Periferna nevropatija se lahko pojavi po prvem ciklusu in se lahko poslabša z naraščajočo izpostavljenostjo paklitakselu. Nadalje je bilo dokazano, da lahko periferne nevropatije vztrajajo tudi več kot 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja s paklitakselom. V nekaj primerih je bila periferna nevropatija tudi vzrok za ukinitvev paklitaksela. Senzorični simptomi so se običajno izboljšali ali minili v nekaj mesecih po ukinitvi paklitaksela. Predhodna nevropatija, ki je nastala kot posledica prejšnjih terapij, ni kontraindikacija za zdravljenje s paklitakselom.

**Artralgijs** ali **mialgijs** je imelo 60 % bolnikov, huda pa je bila pri 13 % bolnikov.

**Pomembna preobčutljivostna reakcija** z možnim smrtnim izidom (opredeljena kot hipotenzija, ki zahteva zdravljenje, angioedem, dihalna stiska, ki zahteva zdravljenje z bronhodilatatorjem, ali generalizirana urtikarija) se je pojavila pri dveh bolnikih (<1 %). 34 % bolnikov (pri 17 % vseh ciklusov) je imelo manjše preobčutljivostne reakcije. Te blažje reakcije, ki so predvsem zajemale pordelost in izpuščaj, niso zahtevale zdravljenja niti preprečile nadaljevanja zdravljenja s paklitakselom.

**Reakcije na mestu injiciranja** med intravensko uporabo lahko vodijo do lokaliziranega edema, bolečine, eritema in induracije, ekstravazacija pa lahko občasno povzroči celulitis. Poročali so o odpadanju in/ali odluščanju kože, včasih v povezavi z ekstravazacijo. Pojavi se lahko tudi razbarvanje kože. Redko so poročali tudi o ponovnem pojavu kožne reakcije na mestu predhodne ekstravazacije po dajanju paklitaksela na drugem mestu, t.i. spominska reakcija. Specifična terapija za reakcije po ekstravazaciji še ni znana.

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

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

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

V spodnji tabeli so navedeni neželeni učinki, ne glede na resnost, ki so nastopili v povezavi z dajanjem paklitaksela v monoterapiji v obliki 3-urne infuzije pri bolnikih z metastazami (286 bolnikov iz kliničnih raziskav s paklitakselom in 812 bolnikov, zdravljenih v drugih 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 navedenih neželenih učinkov je opredeljena na podlagi naslednjega dogovora: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ); neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj pogostosti so neželeni učinki naštetni po padajoči resnosti.



<b>Infekcijske in parazitske bolezni:</b>	<p><i>Zelo pogosti:</i> okužbe (največ sečila in zgornja dihala, vključno s herpes simpleksom, oralno kandidozo, faringitisom in rinitisom), s primeri s smrtnim izidom</p> <p><i>Pogosti:</i> gripi podobna bolezen</p> <p><i>Občasni:</i> huda okužba, septični šok</p> <p><i>Redki*:</i> sepsa, pljučnica, peritonitis</p>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</b>	<p><i>Zelo pogosti:</i> mielosupresija, huda nevtropenija, anemija, trombocitopenija, huda levkopenija, krvavitev</p> <p><i>Pogosti:</i> nevtropenična vročica</p> <p><i>Občasni:</i> huda anemija</p> <p><i>Redki*:</i> febrilna nevtropenija</p> <p><i>Zelo redki*:</i> akutna mieloidna levkemija, mielodisplastični sindrom</p>
<b>Bolezni imunskega sistema:</b>	<p><i>Zelo pogosti:</i> manjše preobčutljivostne reakcije (predvsem pordelost in izpuščaji)</p> <p><i>Občasni:</i> (zakasnela) preobčutljivost, večje preobčutljivostne reakcije, ki zahtevajo zdravljenje (npr. hipotenzija, angionevrotični edem, dihalna stiska, generalizirana urtikarija, mrzlica, bolečine v hrbtu, bolečine v prsih, tahikardija, abdominalna bolečina, bolečina v ekstremitetah, diaforeza in hipertenzija)</p> <p><i>Redki*:</i> anafilaktične reakcije</p> <p><i>Zelo redki*:</i> anafilaktični šok (vključno s smrtno preobčutljivostjo)</p>
<b>Presnovne in prehranske motnje:</b>	<p><i>Zelo pogosti*:</i> anoreksija</p> <p><i>Občasni:</i> zvečanje telesne mase, izguba telesne mase</p> <p><i>Neznana*:</i> sindrom lize tumorja</p>
<b>Psihiatrične motnje:</b>	<p><i>Zelo redki*:</i> zmedenost</p>
<b>Bolezni živčevja:</b>	<p><i>Zelo pogosti:</i> nevropatija (predvsem: periferna nevropatija, ki lahko traja še več kot 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja s paklitakselom), parestezija, somnolenca</p> <p><i>Pogosti:</i> depresija, huda nevropatija (predvsem periferna), živčnost, nespečnost, nenormalno mišljenje, hipokinezija, nenormalna hoja, hipestezija, motnje okusa</p> <p><i>Redki*:</i> motorična nevropatija (s posledično blago distalno šibkostjo)</p> <p><i>Zelo redki*:</i> avtonomna nevropatija (s posledičnim paralitičnim ileusom in ortostatsko hipotenzijo), epileptični napadi tipa grand mal, konvulzije, akutna encefalopatija, omotičnost, ataksija, glavobol</p>
<b>Očesne bolezni:</b>	<p><i>Občasni:</i> suhe oči, ambliopija, okvara vidnega polja</p> <p><i>Zelo redki*:</i> motnje vidnega živca in/ali vida (<i>scintillating scotoma</i>), še posebej pri bolnikih, ki so prejeli večje odmerke od priporočenih</p> <p><i>Neznana*:</i> edem makule, fotopsija, delci v steklovini</p>

<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</b>	<i>Zelo redki*</i> : ototoksičnost, senzorinevralna izguba sluha, tinitus, vrtoglavica
<b>Srčne bolezni:</b>	<i>Pogosti</i> : bradikardija, tahikardija, palpitacije, sinkopa <i>Občasni</i> : kongestivno srčno popuščanje, miokardni infarkt, AV blok in sinkopa, kardiomiopatija, asimptomatska prekatna tahikardija, tahikardija z bigeminijo <i>Redki</i> : odpoved srca <i>Zelo redki*</i> : atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija
<b>Žilne bolezni:</b>	<i>Zelo pogosti</i> : hipotenzija <i>Pogosti</i> : vazodilatacija (zardevanje) <i>Občasni</i> : tromboza, hipertenzija, tromboflebitis <i>Zelo redki*</i> : šok <i>Neznana</i> : flebitis
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</b>	<i>Pogosti</i> : epistaksa <i>Redki*</i> : odpoved dihanja, pljučna embolija, pljučna fibroza, intersticijska pljučnica, dispneja, pleuralni izliv <i>Zelo redki*</i> : kašelj, pljučna hipertenzija
<b>Bolezni prebavil:</b>	<i>Zelo pogosti</i> : driska, bruhanje, navzeja, mukozitis, stomatitis, abdominalna bolečina <i>Pogosti</i> : suha usta, razjede v ustih, melena, dispepsija <i>Redki*</i> : obstrukcija črevesja, perforacija črevesja, ishemični kolitis, akutni pankreatitis <i>Zelo redki*</i> : mezenterična tromboza, psevdomembranski kolitis, nevtropeničen kolitis, nekrotizirajoči enterokolitis, ascites, ezofagitis, zaprtje
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</b>	<i>Zelo redki*</i> : jetrna nekroza, jetrna encefalopatija (oboje z opisanimi smrtnimi primeri)
<b>Bolezni kože in podkožja:</b>	<i>Zelo pogosti</i> : alopecija <i>Pogosti</i> : prehodne in blage spremembe nohtov in kože, suha koža, akne <i>Občasni</i> : spremembe v obarvanosti nohtov ali razbarvanje nohtne plošče <i>Redki*</i> : pruritus, izpušaj, eritem <i>Zelo redki*</i> : Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroliza, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, urtikarija, oniholiza (bolniki na terapiji morajo nositi zaščito pred sončno svetlobo na dlaneh in stopalih), folikulitis <i>Neznana</i> : skleroderma, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske*
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</b>	<i>Zelo pogosti</i> : artralgijska, mialgijska <i>Pogosti</i> : bolečina v kosteh, krči v nogah, miastenija, bolečine v hrbtu <i>Neznana</i> : sistemski eritematozni lupus
<b>Bolezni sečil:</b>	<i>Pogosti</i> : dizurija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</b>	<i>Zelo pogosti</i> : astenija, bolečina, edem, vključno s perifernim edemom in edemom obraza <i>Pogosti</i> : blage reakcije na mestu injiciranja

	(vključno z lokaliziranimi edemi, bolečino, eritemom, induracijo, občutljivostjo, razbarvanjem ali oteklino kože, ektravazacija lahko občasno povzroči celulitis ter fibrozo in nekrozo kože), bolečina v prsih, mrzlica <i>Redko*</i> : pireksija, dehidracija, astenija, edem, splošno slabo počutje
<b>Preiskave:</b>	<i>Pogosti</i> : hudo povečanje vrednosti transaminaz AST (SGOT), hudo povečanje vrednosti alkalne fosfataze <i>Občasni</i> : hudo povečanje vrednosti bilirubina <i>Redki*</i> : zvišanje vrednosti kreatinina v krvi

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

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

### Kombinirana terapija

Besedilo v nadaljevanju se nanaša na dve poglavitni preskušnji primarne kemoterapije karcinoma jajčnikov (paklitaksel + cisplatin: več kot 1050 bolnic) – dve preskušnji III. faze pri primarni terapiji metastatskega raka dojke: ena je raziskovala kombinacijo z doksorubicinom (paklitaksel + doksorubicin: 267 bolnic), druga pa kombinacijo s trastuzumabom (načrtovana analiza podskupine: paklitaksel + trastuzumab: 188 bolnic) in na dve preskušnji III. faze za zdravljenje napredovanega NDCPK (paklitaksel + cisplatin: več kot 360 bolnikov) (glejte poglavje 5.1).

Pri dajanju paklitaksela v 3-urni infuziji za primarno kemoterapijo karcinoma jajčnikov so o nevrotoksičnosti, artralgiji oz. mialgiji ter preobčutljivosti poročali pogosteje in bile so hujše pri bolnicah, zdravljenih s paklitakselom in potem s cisplatinom, kot pri tistih, ki so bile zdravljene s ciklofosamidom in potem s cisplatinom. Mielosupresija je bila videti manj pogosta in huda pri dajanju paklitaksela v 3-urni infuziji in potem cisplatinom, kot pri uporabi ciklofosamida in potem cisplatinom.

Pri primarni kemoterapiji metastatskega raka dojke so o nevtropeniji, anemiji, periferni nevropatiji, artralgiji oz. mialgiji, asteniji, zvišani telesni temperaturi in driski poročali pogosteje in z večjo resnostjo, kadar so paklitaksel (220 mg/m<sup>2</sup>) dajali v obliki 3-urne infuzije 24 ur po doksorubicinu (50 mg/m<sup>2</sup>), kot pa pri običajni terapiji FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup>). Slabost in bruhanje sta bila videti manj pogosta in manj huda pri shemi s paklitakselom (220 mg/m<sup>2</sup>/ doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>) kot pa pri običajni shemi FAC. Uporaba kortikosteroidov je morda prispevala k manjši pogostnosti ter resnosti slabosti in bruhanja v kraku študije s paklitakselom in doksorubicinom.

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

terapiji s paklitakselom in trastuzumabom v primerjavi s paklitakselom v monoterapiji. O hudih sopojavih pa so pri kombinirani terapiji s paklitakselom in trastuzumabom poročali približno enako pogosto kot pri paklitakselu v monoterapiji.

Ko so doksorubicin dajali v kombinaciji s paklitakselom pri metastatskem raku dojk, so pri 15 % bolnic opazili **motnje srčne kontrakcije** ( $\geq 20$  % zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata), v primerjavi z 10 % bolnic na običajni shemi FAC. **Kongestivno srčno popuščanje** so opazili pri  $< 1$  % bolnic tako v kraku študije za paklitaksel in doksorubicin kot v kraku za običajno shemo FAC.

Dajanje trastuzumaba v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, ki so bile pred tem zdravljene z antraciklini, je povzročilo povečano pogostnost in resnost **motenj delovanja srca** v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s paklitakselom v monoterapiji (razred I/II po NYHA - 10 % v primerjavi z 0 %; razred III/IV po NYHA - 2 % v primerjavi z 1 %) in je bilo le redko povezano s smrtjo bolnice (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za trastuzumab). V vseh primerih (razen omenjenih redkih primerov) so se bolnice dobro odzvale na ustrezno medikamentozno zdravljenje.

V osmih objavljenih kliničnih raziskavah (8 raziskav III. faze), v katere je bilo vključenih 4.735 bolnic z napredovalim rakom jajčnikov, in dvanajstih objavljenih kliničnih raziskavah (ena velika raziskava II. faze in 11 raziskav III. faze), v katere je bilo vključenih 4315 bolnikov z NDCPK, so pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s paklitakselom in platinovimi spojinami, zabeležili podobne neželene učinke kot pri monoterapiji s paklitakselom. Dodatno so v zelo redkih primerih opazili ileus, vpliv na očistek kreatinina, nenormalne ravni elektrolitov (npr. hiponatriemija, hipomagneziemija), hiperglikemijo, kašelj in pljučnico.

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

#### **Kaposijev sarkom pri AIDS-u**

Na podlagi klinične študije pri 107 bolnikih sta bili (z izjemo hematoloških in jetrnih neželenih učinkov, glejte v nadaljevanju) pogostnost in resnost neželenih učinkov na splošno podobni pri bolnikih s KS kot pri bolnikih, zdravljenih s paklitakselom v monoterapiji pri zdravljenju drugih solidnih tumorjev. Ti podatki temeljijo na klinični raziskavi s 107 bolniki, ki so kot drugi kemoterapevtik prejeli 100 mg/m<sup>2</sup> paklitaksela v triurni infuziji.

**Bolezni krvi in limfatičnega sistema:** Supresija kostnega mozga je bila glavni toksični učinek, ki je omejeval odmerek zdravila, nevtropenija pa je najpomembnejši hematološki toksični učinek. Med prvim ciklusom terapije se je huda nevtropenija ( $< 500$  celic/mm<sup>3</sup>) pojavila pri 20 % bolnikov, v celotnem obdobju zdravljenja pa so hudo nevtropenijo opazili pri 39 % bolnikov. Nevtropenija je bila prisotna  $> 7$  dni pri 41 % bolnikov in od 30 do 35 dni pri 8 % bolnikov. Pri vseh bolnikih, ki so jih spremljali, je minila v 35 dneh. Incidenca nevtropenije 4. stopnje, ki je trajala  $\geq 7$  dni, je bila 22 %.

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

Trombocitopenijo so opazili pri 50 % bolnikov, huda ( $< 50 000$  celic/mm<sup>3</sup>) pa je bila pri 9 % bolnikov. Le 14 % bolnikov je imelo najmanj enkrat med zdravljenjem padec števila trombocitov na  $< 75 000$  celic/mm<sup>3</sup>. O krvavitvah v zvezi s paklitakselom so poročali pri  $< 3$  % bolnikov, vendar so bile te hemoragične epizode lokalizirane. Anemijo (Hb  $< 11$  g/dl) so opazili pri 61 % bolnikov, huda (Hb  $< 8$  g/dl) pa je bila pri 10 % bolnikov. Transfuzije eritrocitov so bile potrebne pri 21 % bolnikov.

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje zdravila Paclitaxin. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno bolnika skrbno opazovati. Zdravljenje mora biti usmerjeno h glavnim pričakovanim toksičnim učinkom, ki so supresija kostnega mozga, periferna nevropatija in mukozitis.

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

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastična zdravila / taksani

Oznaka ATC: L01CD01

#### Mehanizem delovanja

Paklitaksel je antimikrotubulno zdravilo, ki spodbuja tvorbo mikrotubulov iz tubulinskih dimerov in jih stabilizira s preprečevanjem njihove depolimerizacije. Stabilizacija mikrotubulov zavira normalno dinamično reorganizacijo mikrotubulne mreže, ki je nujna za življenjsko pomembne celične funkcije v interfazi in mitozii. Poleg tega paklitaksel tudi inducira nastanek nenormalne razporeditve ali nenormalnih snopov mikrotubulov ves čas celičnega ciklusa ter oblikovanje večjih mikrotubulnih astralnih sistemov med mitozo.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Pri primarni kemoterapiji karcinoma jajčnikov so varnost in učinkovitost paklitaksela ovednotili v dveh večjih, randomiziranih in nadzorovanih kliničnih preskušanjih (v primerjavi s ciklofosfamidom v odmerku 750 mg/m<sup>2</sup> in s cisplatinom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>). V preskušanju Intergroup (B-MS CA139-209) je več kot 650 bolnic s primarnim karcinomom jajčnikov v stadiju II<sub>b-c</sub>, III ali IV prejelo največ 9 ciklov terapije s paklitakselom (v odmerku 175 mg/m<sup>2</sup> v 3-urni infuziji) in potem s cisplatinom (v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>), ali s kontrolnim zdravilom. V drugem večjem preskušanju (GOG-111/B-MS CA139-022) so ovednotili največ 6 ciklov terapije bodisi s paklitakselom (v odmerku 135 mg/m<sup>2</sup> v 24-urni infuziji) in potem s cisplatinom (v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>), ali s kontrolnim zdravilom, in sicer pri več kot 400 bolnicah s primarnim karcinomom jajčnikov v stadiju III/IV in z rezidualnim tumorjem >1 cm po laparotomiji za določitev stadija bolezni ali z oddaljenimi metastazami. Teh dveh različnih shem odmerjanja paklitaksela sicer niso neposredno primerjali med seboj, vendar so imele bolnice, zdravljene s paklitakselom v kombinaciji s cisplatinom, v obeh preskušanjih bistveno večjo stopnjo odziva, daljši čas do napredovanja bolezni in daljše preživetje v primerjavi s standardno terapijo. Pri bolnicah z napredovanim karcinomom jajčnikov, ki so prejele 3-urno infuzijo paklitaksela in potem cisplatin, so opažali večjo nevrotoksičnost in artralgijsko oz. mialgijsko, a manjšo mielosupresijo kot pri bolnicah, ki so prejele ciklofosfamid in potem cisplatin.

Pri adjuvantni terapiji karcinoma dojke so 3121 bolnic, ki so imele karcinom dojke s pozitivnimi bezgavkami, zdravili z adjuvantno terapijo s paklitakselom ali brez kemoterapije po štirih ciklikih doksorubicina in ciklofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Mediana vrednost časa spremljanja bolnic je bila 69 mesecev. Skupno 18 % zmanjšanje tveganja za ponoven pojav bolezni pri paklitakselu je bilo signifikantno v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale le terapijo AC ( $p=0,0014$ ), in tudi 19 % ( $p=0,0044$ ) zmanjšanje tveganja za smrt bolnice je bilo signifikantno v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale le terapijo AC. Retrospektivne analize kažejo koristen učinek pri vseh podskupinah bolnic. Pri bolnicah s tumorji, pri katerih je bil izvid na hormonske receptorje negativen ali ni bil znan, je bilo zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni 28 % (95 % IZ: 0,59-0,86). V podskupini bolnic s tumorji, pri katerih pa je bil izvid na hormonske receptorje pozitiven, je bilo zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni 9 % (95 % IZ: 0,78-1,07). V načrtu študije ni bilo predvideno raziskovanje učinka podaljšane terapije AC za dlje kot 4 cikle. Samo na podlagi te študije torej ni mogoče izključiti možnosti, da so bili opaženi učinki morda deloma posledica razlike v dolžini trajanja kemoterapije v dveh krakih študije (AC 4 cikle; AC + paklitaksel 8 ciklov). Adjuvantno terapijo s paklitakselom naj bi torej šteli za alternativo podaljšani terapiji z AC.

V drugi veliki klinični študiji adjuvantne terapije raka dojke s pozitivnimi bezgavkami, katere načrt je bil podoben, so 3060 bolnic naključno razvrstili v skupini, od katerih naj bi ena prejela štiri cikle terapije s paklitakselom v večjem odmerku 225 mg/m<sup>2</sup> po štirih ciklikih terapije AC, druga pa ne (NSABP B-28, BMS CA139-270). Po mediani vrednosti časa spremljanja bolnic 64 mesecev so imele bolnice, ki so prejemale paklitaksel, 17 % signifikantno zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni v primerjavi s tistimi, ki so prejemale le terapijo AC ( $p=0,006$ ). Zdravljenje s paklitakselom je bilo povezano s 7 % zmanjšanjem tveganja za smrt bolnice (95 % IZ: 0,78-1,12). Rezultati vseh analiz podskupin so govorili v prid kraku študije s paklitakselom. V tej študiji so imele bolnice s tumorji, pri katerih je bil izvid na hormonske receptorje pozitiven, 23 % zmanjšanje tveganja za bolezen (95 % IZ: 0,6-0,92). V podskupini bolnic s tumorji, pri katerih je bil izvid na hormonske receptorje negativen, pa je bilo tveganje za ponovitev bolezni zmanjšano za 10 % (95 % IZ: 0,7-1,11).

Pri primarni terapiji metastatskega raka dojke so učinkovitost in varnost paklitaksela ovrednotili v dveh poglavitnih randomiziranih in kontroliranih, odprtih preskušanjih III. faze. V prvi študiji (BMS CA139-278) so primerjali kombinacijo bolusa doksorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>), ki mu je po 24 urah sledil paklitaksel (220 mg/m<sup>2</sup> v 3-urni infuziji) (AT) v primerjavi z običajno shemo FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup>), ki so ju obe dajali na vsake tri tedne skupaj osem ciklov. V randomizirano študijo so vključili 267 bolnic z metastatskim rakom dojke, ki bodisi niso prejele nobene predhodne kemoterapije ali pa so prejele le neantraciklinsko kemoterapijo kot adjuvantno terapijo. Izsledki so pokazali signifikantno razliko v času do napredovanja bolezni pri bolnicah, ki so prejemale terapijo AT, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale terapijo FAC (8,2 v primerjavi s 6,2 mesecev;  $p=0,029$ ). Mediana vrednost časa preživetja je govorila v prid paklitaksela in doksorubicina bolj kot v prid terapiji FAC (23,0 v primerjavi z 18,3 meseci;  $p=0,004$ ). V kraku študije s terapijo AT je 44 % bolnic prejelo kasnejšo kemoterapijo, od tega 7 % kemoterapijo s taksani, v kraku študije s terapijo FAC pa 48 %, od tega 50 % kemoterapijo s taksani. Skupna stopnja odziva je bila tudi signifikantno višja v kraku študije s terapijo AT v primerjavi s krakom FAC (68 % v primerjavi z 55 %). Popoln odziv so ugotovili pri 19 % bolnic iz kraka študije s paklitakselom in doksorubicinom, v primerjavi z 8 % bolnic iz kraka študije FAC. Vse izsledke glede učinkovitosti so kasneje potrdili v slepi neodvisni reviziji.

V drugi ključni študiji so ovrednotili učinkovitost in varnost kombinacije paklitaksela in trastuzumaba v načrtovani analizi podskupin (bolnice z metastatskim rakom dojke, ki so pred tem prejemale adjuvantno terapijo z antraciklini) v okviru študije HO648g. Učinkovitost trastuzumaba v kombinirani terapiji s paklitakselom pri bolnicah, ki niso prejele predhodne adjuvantne terapije z antraciklini, ni bila dokazana. Pri 188 bolnicah z metastatskim rakom dojke in prekomerno ekspresijo HER2 (2+ ali 3+, merjeno z imunohistokemičnimi metodami), ki so bile predhodno zdravljene z antraciklini, so primerjali kombinirano terapijo s trastuzumabom (najprej udarni odmerek 4 mg/kg, potem pa 2 mg/kg na teden) in paklitakselom (v odmerku 175 mg/m<sup>2</sup>) v 3-urni infuziji na vsake tri tedne s paklitakselom v monoterapiji (v odmerku 175 mg/m<sup>2</sup>) v 3-urni infuziji na vsake tri tedne. Paklitaksel so dajali na vsake tri tedne

najmanj šest ciklov, trastuzumab pa vsak teden, do napredovanja bolezni. Ta študija je pokazala signifikantno korist kombinirane terapije s paklitakselom in trastuzumabom kar zadeva čas do napredovanja bolezni (6,9 mesecev v primerjavi z 3,0 meseci), stopnjo odziva (41 % v primerjavi z 17 %) in trajanje odziva (10,5 mesecev v primerjavi z 4,5 meseci) v primerjavi s paklitakselom v monoterapiji. Najpomembnejši toksični učinek, ki so ga opažali pri kombinirani terapiji s paklitakselom in trastuzumabom, so bile motnje delovanja srca (glejte poglavje 4.8).

Pri zdravljenju napredovanega NDCPK so v dveh preskušanjih III. faze (367 bolnikov, zdravljenih s shemami terapije s paklitakselom) ovrednotili paklitaksel v odmerku 175 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil cisplatin v odmerku 80 mg/m<sup>2</sup>. Obe preskušnji sta bili randomizirani in v enem so opravili primerjavo s terapijo s cisplatinom v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup>, v drugem pa so za kontrolo kot primerjalno zdravilo uporabili tenipozid v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil cisplatin v odmerku 80 mg/m<sup>2</sup> (367 bolnikov je prejelo primerjalno zdravilo). Izsledki za obe preskušnji so bili podobni. Pri primarnem izidu glede umrljivosti ni bilo signifikantnih razlik med shemami terapije s paklitakselom in primerjalnim zdravilom (mediani vrednosti preživetja sta bili 8,1 in 9,5 mesecev za sheme terapije s paklitakselom ter 8,6 in 9,9 mesecev za primerjalno zdravilo). Podobno tudi pri dolžini preživetja brez napredovanja bolezni ni bilo signifikantnih razlik med terapijami, pri stopnji kliničnega odziva pa so ugotavljali signifikantno korist. Izsledki o kakovosti življenja kažejo na prednost shem terapije s paklitakselom pri izgubi apetita, dali pa so tudi jasne dokaze o slabših učinkih shem terapije s paklitakselom glede periferne nevropatije (p<0,008).

Pri zdravljenju KS pri AIDS-u so učinkovitost in varnost paklitaksela raziskovali v neprimerjalni študiji pri bolnikih z napredovanim KS, ki so bili predhodno zdravljeni s sistemsko kemoterapijo. Primarni končni rezultat je bil najboljši odziv tumorja. Od 107 bolnikov so jih 63 ocenili kot odporne na antracikline v liposomih. Ta podskupina je sestavljala osrednji del populacije za ugotavljanje učinkovitosti. Pri bolnikih, ki so bili odporni na antracikline v liposomih, je bila splošna stopnja uspešnosti (popoln odziv ali delni odziv) po 15 ciklih terapije 57 % (IZ od 44 do 70 %). V več kot 50 % je bil odziv očiten že po prvih treh ciklih. Pri bolnikih, ki so odporni na antracikline v liposomih, je bila stopnja odziva podobna stopnji odziva pri bolnikih, ki niso nikoli prejeli zaviralcev proteaze (55,6 %) in stopnji odziva pri bolnikih, ki so prejeli enega najmanj 2 meseca pred zdravljenjem s paklitakselom (60,9 %). Mediana vrednost časa do napredovanja bolezni pri osrednji populaciji je bila 468 dni (95 % IZ 257-NE). Mediane vrednosti preživetja sicer niso mogli izračunati, spodnja 95 % meja pri bolnikih iz osrednje populacije pa je bila 617 dni.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski uporabi je opazno bifazno zmanjšanje koncentracije paklitaksela v plazmi.

Farmakokinetiko paklitaksela so določali po 3-urni infuziji in po 24-urni infuziji z odmerkoma 135 mg/m<sup>2</sup> in 175 mg/m<sup>2</sup>. Ocene srednje vrednosti končne razpolovne dobe so se gibale od 3,0 do 52,7 ur, srednje vrednosti za celotni očistek iz telesa, ki niso bile določene po razdelkih, pa od 11,6 do 24,0 l/h/m<sup>2</sup>. Videti je bilo, da se celotni očistek paklitaksela iz telesa zmanjšuje z večanjem njegove plazemske koncentracije. Srednja vrednost volumna distribucije v ravnovesnem stanju je bila med 198 in 688 l/m<sup>2</sup>, kar kaže na obsežno ekstravaskularno porazdelitev zdravila in/ali njegovo vezavo na tkiva. Pri 3-urni infuziji je povečevanje odmerkov povzročilo nelinearno farmakokinetiko. Pri 30 % povečanju odmerkov s 135 mg/m<sup>2</sup> na 175 mg/m<sup>2</sup> se vrednost največje serumske koncentracije poveča za 75 %, vrednost AUC pa za 81 %.

### Absorpcija

Po dajanju odmerka 100 mg/m<sup>2</sup> v 3-urni intravenski infuziji pri 19 bolnikih s KS je bila srednja vrednost C<sub>maks</sub> 1530 ng/ml (razpon od 761 do 2860 ng/ml), srednja vrednost AUC pa 5619 ng.h/ml (razpon od 2609 do 9428 ng.h/ml). Očistek zdravila je bil 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (razpon od 11 do 38 l/h/m<sup>2</sup>), porazdelitveni volumen pa 291 l/m<sup>2</sup> (razpon od 121 do 638 l/m<sup>2</sup>). Končna razpolovna doba izločanja je bila v povprečju 23,7 ur (razpon od 12 do 33 ur).

Variabilnost med bolniki glede sistemske izpostavljenosti paklitakselu je bila minimalna. Tudi po večih ciklikih terapije ni bilo nobenih znakov kopičenja paklitaksela.

#### Porazdelitev

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

#### Biotransformacija in izločanje

Eliminacija paklitaksela pri človeku še ni popolnoma raziskana. Srednje vrednosti kumulativne količine nespremenjenega zdravila v urinu so se gibale med 1,3 in 12,6 % prejetega odmerka, kar kaže na precejšen zunajledvični očistek. Presnova paclitaxela v jetrih in žolčni očistek bi lahko bila glavna mehanizma eliminacije paklitaksela. Kaže, da se paklitaksel presnavlja predvsem s pomočjo encimov citokroma P450. Po dajanju radioaktivno označenega paklitaksela se je povprečno 26 % radioaktivnosti izločilo v blatu kot 6 $\alpha$ -hidroksipaklitaksel, 2 % kot 3'-p- hidroksipaklitaksel in 6 % kot 6 $\alpha$ -3'-p-dihidroksipaklitaksel. Tvorbo teh hidroksiliranih presnovkov katalizirajo encimi CYP2C8, CYP3A4 in oba encima (po vrsti).

Učinka motenj delovanja ledvic ali jeter na eliminacijo paklitaksela po 3-urni infuziji še niso formalno raziskali. Farmakokinetični parametri, dobljeni pri nekem bolniku na hemodializi, ki je prejel 3-urno infuzijo paklitaksela v odmerku 135 mg/m<sup>2</sup>, so se gibali v enakem razponu kot pri bolnikih, ki niso bili na dializi.

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

Za uporabo zdravila Paclitaxin v kombinaciji z drugimi terapijami glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za cisplatin ali trastuzumab, kjer so podane informacije o uporabi teh zdravil.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Kancerogenosti paklitaksela niso proučevali. Glede na njegov farmakodinamični mehanizem delovanja pa je paklitaksel močno kancerogena in genotoksična snov. Za paklitaksel so pokazali, da je mutagen v sesalskih testnih sistemih tako *in vitro* kot *in vivo*.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodni etanol (396 mg/ml)  
citronska kislina  
makroglicerol ricinolat (527 mg/ml)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Makroglicerol ricinolat lahko povzroči uhajanje DEHP [di-(2-etilheksil)ftalata] iz plastičnih polivinilkloridnih (PVC) vsebnikov, obseg uhajanja pa narašča s časom in koncentracijo. Pripravo, shranjevanje in dajanje razredčenih raztopin paklitaksela morate torej izvajati z uporabo opreme, ki ne vsebuje PVC.

### **6.3 Rok uporabnosti**

*Viala pred odprtjem*



2 leti

*Po odprtju pred redčenjem*

Pokazali so kemično in fizikalno stabilnost med uporabo za 28 dni pri temperaturi do 25°C po večkratnih vbodih igle in odvzemu zdravila iz vial.

Z mikrobiološkega stališča lahko koncentrirano raztopino za infundiranje po prvem odprtju shranjujete največ 28 dni pri temperaturi do 25°C. Za čas shranjevanja in druge pogoje med uporabo je odgovoren uporabnik.

*Po redčenju*

Pokazali so kemični in fizikalno stabilnost raztopine, pripravljene za infundiranje, med njeno uporabo, in sicer za 27 ur pri temperaturi 25°C pri redčenju v mešanici raztopine natrijevega klorida za infundiranje 9 mg/ml (0,9 %) in raztopine glukoze za infundiranje 50 mg/ml (5 %) ali v Ringerjevi raztopini za infundiranje, ki vsebuje 50 mg/ml (5 %) glukoze.

Pokazali so kemično in fizikalno stabilnost raztopine, pripravljene za infundiranje, med njeno uporabo, in sicer za 14 dni pri temperaturi 5°C in 25°C pri redčenju v 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za infundiranje.

Pokazali so tudi mikrobiološko stabilnost raztopine, pripravljene za infundiranje, med njeno uporabo, in sicer za 27 ur pri temperaturi 25°C. Za čas shranjevanja in druge pogoje med uporabo je odgovoren uporabnik.

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

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

Brezbarvne viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in teflonsko prevleko, z aluminijevo zaporko in s plastičnim natičnim pokrovčkom.

Viala po 5 ml, 16,7 ml, 25 ml in 50 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

##### **Ravnanje**

Kot pri vseh antineoplastičnih zdravilih je tudi pri ravnanju z zdravilom Paclitaxin potrebna previdnost. Nosečnice ne smejo rokovati s citotoksičnimi snovmi (glejte poglavje 4.6). Redčenje mora opraviti ustrezno usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih, na posebej za to določenem mestu. Pri tem mora nositi ustrezne zaščitne rokavice in upoštevati previdnostne ukrepe za preprečevanje stika zdravila s kožo ali sluznicami. V primeru stika zdravila s kožo prizadeti predel umijte z milom in vodo. Po topikalni izpostavljenosti zdravilu so opazili mravljinice, opekline in pordelost. V primeru stika zdravila s sluznico morate le-to temeljito sprati z vodo. Po inhalaciji zdravila so poročali o dispneji, bolečinah v prsih, pekočem občutku v žrelu in navzeji.

Če neodprte viala shranjujete v hladilniku ali jih zamrzujete, lahko nastane oborina, ki pa se ponovno raztopi že ob majhnem mešanju ali brez mešanja, ko zdravilo doseže sobno temperaturo. Ta pojav ne vpliva na kakovost zdravila. Če raztopina ostane motna ali opazite netopno oborino, vialo zavrzite.

Po večkratnih vbodih igle in odvzemu zdravila iz viale le-te ohranijo mikrobno, kemično in fizikalno stabilnost do 28 dni pri temperaturi 25°C. Za čas shranjevanja in druge pogoje med uporabo je odgovoren uporabnik.

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

#### Priprava za intravensko dajanje zdravila

Pred infundiranjem morate zdravilo Paclitaxin razredčiti z uporabo aseptične tehnike v raztopini natrijevega klorida za infundiranje 9 mg/ml (0,9 %) ali v raztopini glukoze za infundiranje 50 mg/ml (5 %) ali v mešanici raztopine natrijevega klorida za infundiranje 9 mg/ml (0,9 %) in raztopine glukoze za infundiranje 50 mg/ml (5 %), ali v Ringerjevi raztopini za infundiranje, ki vsebuje 50 mg/ml (5 %) glukoze, do končne koncentracije 0,3 do 1,2 mg/ml.

Glede mikrobne, kemične in fizikalne stabilnosti razredčenih raztopin med uporabo glejte poglavje 6.3.

Ob pripravi so lahko raztopine nekoliko motne, kar pripisujemo vehiklu te formulacije. Motnosti ni mogoče odstraniti s filtracijo. Zdravilo Paclitaxin morate dajati skozi linijski filter z mikroporozno membrano  $\leq 0,22 \mu\text{m}$ . Po simuliranem dajanju raztopine skozi i.v. cevke z linijskim filtrom niso opazili pomembnega zmanjšanja jakosti zdravila.

Redko so poročali o nastanku oborine med infundiranjem paklitaksela, običajno proti koncu 24-urne infuzije. Četudi vzrok za nastanek oborine ni bil ugotovljen, je verjetno povezan s prenasitčenjem razredčene raztopine. Da zmanjšate tveganje za nastanek oborine, morate zdravilo Paclitaxin uporabiti, kolikor je mogoče kmalu po razredčitvi in se pri tem izogibati pretiranemu mešanju, vibracijam ali stresanju raztopine. Infuzijski sistem pred uporabo temeljito sperite. Med infundiranjem pogosto opazujte videz raztopine in infuzijo ustavite, če se pojavi oborina.

Da bi čimbolj zmanjšali izpostavljenost bolnika DEHP-ju [di-(2-etilheksil)ftalat], ki lahko uhaja iz plastificiranih PVC infuzijskih materialov, morate razredčene raztopine paklitaksela hraniti v plastenkah ali steklenicah, ki niso izdelane iz PVC (steklo, polipropilen) ali v plastičnih vrečkah brez PVC (polipropilen, poliolefin) in jih dajati z uporabo infuzijskih sistemov s prevleko iz polietilena. Uporaba filtrov s kratkimi dovodnimi in/ali odvodnimi plastificiranimi PVC cevkami pa ni povzročila večjega uhajanja DEHP.

#### Odstranjevanje

Vse predmete, ki ste jih uporabili pri pripravi ali dajanju zdravila oz. so kako drugače prišli v stik z zdravilom Paclitaxin, morate odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje s citotoksičnimi spojinami.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

H/06/01203/001-004

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

Datum prve odobritve: 01. februar 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 11. januar 2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

1. 12. 2022