

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xelpac 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

5 ml viala vsebuje 30 mg paklitaksela.

16,7 ml viala vsebuje 100 mg paklitaksela.

25 ml viala vsebuje 150 mg paklitaksela.

50 ml viala vsebuje 300 mg paklitaksela.

Pomožne snovi:

brezvodni etanol: 396 mg/ml

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 rumenkasta viskozna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Karcinom na jajčniku

V kemoterapiji prve izbire raka na jajčniku je zdravilo Xelpac v kombinaciji s cisplatinom indicirano za zdravljenje bolnic z napredovalim karcinomom na jajčniku ali z rezidualno boleznijo (> 1 cm) po uvodni laparotomiji.

V kemoterapiji druge izbire raka na jajčniku je zdravilo Xelpac indicirano za zdravljenje metastatskega karcinoma na jajčniku po neuspehu standardne terapije, ki vsebuje platino.

Karcinom na dojki

V okviru adjuvantne uporabe je zdravilo Xelpac indicirano za zdravljenje bolnic, ki imajo raka na dojki s pozitivnimi bezgavkami, in so bile zdravljene z antraciklinom in ciklofosfamidom (AC). Adjuvantno zdravljenje z zdravilom Xelpac je treba obravnavati kot alternativo podaljšani terapiji z AC.

Zdravilo Xelpac je indicirano za uvodno zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka na dojki, bodisi v kombinaciji z antraciklinom pri bolnicah, za katere je primerna terapija z antraciklinom, ali v kombinaciji s trastuzumabom pri bolnicah, ki imajo prekomerno izražen receptor 2 za humani epidermalni rastni faktor (HER-2) z vrednostjo 3+, ugotovljeno z imunohistokemično preiskavo, ter pri ženskah, za katere antraciklin ni primeren (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V monoterapiji je zdravilo Xelpac indicirano za zdravljenje metastatskega raka na dojki pri bolnicah, pri katerih standardna terapija, ki vključuje antracikline, ni bila uspešna ali niso primerne za tovrstno terapijo.

Napredovali nedrobnocelični karcinom na pljučih

Zdravilo Xelpac je v kombinaciji s cisplatinom indicirano za zdravljenje nedrobnoceličnega karcinoma na pljučih (NDCKP) pri bolnikih, ki niso primerni za potencialno kurativno operacijo in/ali radioterapijo.

Z AIDS-om povezani Kaposijev sarkom

Zdravilo Xelpac je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredovalim Kaposijevim sarkomom (KS) pri AIDS-u, pri katerih predhodna liposomska antraciklinska terapija ni bila uspešna.

Podatkov o učinkovitosti pri tej indikaciji je malo; povzetek pomembnih študij je podan v poglavju 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Vsi bolniki morajo pred zdravilom Xelpac dobiti premedikacijo s kortikosteroidi, antihistaminiki in antagonistami H_2 , npr.

zdravilo	odmerek	uporaba pred zdravilom Xelpac
deksametazon	20 mg peroralno* ali i.v.	peroralna uporaba: približno 6 in 12 ur, i. v. uporaba: 30 do 60 minut
difenhidramin**	50 mg i.v.	30 do 60 minut
cimetidin ali ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 do 60 minut

* 8–20 mg za bolnike s KS

** ali ekvivalenten antihistaminik, npr. klorfeniramin

Zdravilo Xelpac je treba aplicirati skozi filter v infuzijski liniji, ki ima mikroporozno membrano $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (glejte poglavje 6.6).

Kemoterapija prve izbire za karcinom na jajčniku

Čeprav proučujejo tudi druge odmerne sheme, je priporočljiva kombinirana shema paklitaksela in cisplatina. Glede na trajanje infuzije obstajata dve možnosti za odmerjanje paklitaksela ali odmerek 175 mg/m^2 paklitaksela, intravensko 3 ure, ki mu sledi cisplatin v odmerku 75 mg/m^2 na tri tedne, ali odmerek 135 mg/m^2 paklitaksela v 24-urni infuziji, ki mu sledi cisplatin 75 mg/m^2 , s 3-tedenskimi presledki med cikli (glejte poglavje 5.1).

Kemoterapija druge izbire za karcinom na jajčniku

Priporočen odmerek paklitaksela je 175 mg/m^2 , v obliki 3-urne infuzije, s 3-tedenskim presledkom med cikli.

Adjuvantna kemoterapija pri karcinomu na dojki

Priporočen odmerek paklitaksela je 175 mg/m^2 , v obliki 3-urne infuzije vsake 3 tedne, štiri cikle, po zdravljenju z AC.

Kemoterapija prve izbire za karcinom na dojki

Če se paklitaksel uporablja v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m^2), ga je treba aplicirati 24 ur po doksorubicinu. Priporočen odmerek paklitaksela je 220 mg/m^2 , v obliki 3-urne intravenske infuzije in s 3-tedenskimi presledki med cikli (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če pa je uporabljen v kombinaciji s trastuzumabom, je priporočen odmerek paklitaksela 175 mg/m^2 intravensko v 3 urah s 3-tedenskimi presledki med cikli (glejte poglavje 5.1). Infuzijo paklitaksela lahko začnete na dan po prvem odmerku trastuzumaba ali pa tik po naslednjih odmerkih trastuzumaba, če je bolnica prejšnji odmerek trastuzumaba dobro prenesla (za podrobnosti o odmerjanju trastuzumaba glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila trastuzumab).

Kemoterapija druge izbire za karcinom na dojki

Priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m^2 , v obliki 3-urne infuzije in s 3-tedenskimi presledki med cikli.

Zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega karcinoma na pljučih

Priporočeni odmerek paklitaksela je 175 mg/m^2 , v obliki 3-urne infuzije, ki mu sledi cisplatin 80 mg/m^2 , s 3-tedenskimi presledki med cikli.

Zdravljenje Kaposijevega sarkoma pri AIDS-u

Priporočeni odmerek paklitaksela je 100 mg/m^2 , v obliki 3-urne intravenske infuzije na dva tedna. Nadaljnje odmerke paklitaksela je treba aplicirati glede na prenašanje zdravila posameznega bolnika.

Paklitaksela se ne sme znova uporabiti, dokler ni število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ($\geq 1 \times 10^9/\text{l}$ pri bolnikih s KS) in število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ pri bolnikih s KS). Bolniki, ki doživijo hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ≥ 7 dni) ali hudo periferno nevropatijo, morajo v naslednjih ciklih dobiti za 20 % manjši (bolniki s KS: 25 % manjši) odmerek (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

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

Način uporabe: Koncentrat za raztopino za infundiranje je pred uporabo potrebno razredčiti (glejte poglavje 6.6), daje pa se lahko le intravensko.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Xelpac je kontraindicirano pri bolnikih s hudo preobčutljivostjo za paklitaksel ali katerokoli pomožno snov, zlasti makrogolglicerol ricinolat (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Xelpac je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6) in se ga ne sme uporabljati pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ($< 1 \times 10^9/\text{l}$ pri bolnikih s KS).

V primeru KS je zdravilo Xelpac kontraindicirano tudi pri bolnikih s sočasnimi, resnimi, neobvladanimi okužbami.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila Xelpac mora potekati pod nadzorstvom zdravnika, izkušenega s kemoterapijo proti raku. Pojavijo se lahko hujše preobčutljivostne reakcije, zato mora biti na voljo ustrezna oprema za podporo.

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

Če se zdravilo Xelpac uporablja v kombinaciji s cisplatinom, ga morate aplicirati pred cisplatinom (glejte poglavje 4.5).

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

Supresija kostnega mozga (največkrat nevtropenija) je toksični učinek, ki omejuje odmerek. Potrebne so pogoste kontrole krvne slike. Bolniki smejo znova dobiti zdravilo šele takrat, ko se število

nevtrofilcev povrne na $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ pri bolnikih s KS) in število trombocitov na $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ pri bolnikih s KS). V klinični študiji KS je večina bolnikov dobivala stimulirajoči faktor granulocitne kolonije (G-CSF).

Redko so bile po monoterapiji s paklitakselom opisane hude motnje srčnega prevajanja. Če se pri bolnikih med uporabo paklitaksela pojavijo hude motnje prevajanja, je treba bolnika ustrezno obravnavati in med nadaljnjim zdravljenjem z zdravilom Xelpac stalno spremljati delovanje srca. Med uporabo paklitaksela so opazili hipotenzijo, hipertenzijo in bradikardijo; bolniki so ponavadi asimptomatski in praviloma ne potrebujejo zdravljenja. Priporočljivo je pogosto kontroliranje vitalnih znakov, še zlasti prvo uro infundiranja zdravila Xelpac. Hude kardiovaskularne dogodke so pogosteje opazili pri bolnikih z NDCKP kot pri bolnicah s karcinomom na dojki ali jajčniku. V klinični študiji KS pri AIDS-u so zabeležili en sam primer srčnega popuščanja, povezanega s paklitakselom.

Če se paklitaksel uporablja v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom za uvodno zdravljenje metastatskega raka na dojki, je treba pozornost nameniti spremljanju delovanja srca.

Pri kandidatkah za zdravljenje s paklitakselom v teh kombinacijah je treba oceniti izhodiščno stanje srca. Ocena vključuje anamnezo, klinični pregled, EKG, ehokardiogram in/ali multiplo proženo arteriografijo (slikanje MUGA). Delovanje srca je nato treba spremljati med zdravljenjem (npr. na tri mesece). Spremljanje lahko pomaga odkriti bolnice, pri katerih se pojavi moteno delovanje srca. Lečeči zdravnik mora pri presoji o pogostnosti preverjanja prekatnega delovanja natančno oceniti kumulativni odmerek (mg/m^2) uporabljenega antraciklina. Če testiranje pokaže poslabšanje delovanja srca, pa čeprav asimptomatsko, mora lečeči zdravnik natančno oceniti klinične koristi nadaljnjega zdravljenja v primerjavi z možnostjo za okvaro srca, vključno s potencialno ireverzibilno okvaro. Če se zdravljenje nadaljuje, je treba delovanje srca nadzirati pogosteje (npr. na 1–2 cikla). Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravil trastuzumab ali doksorubicin.

Periferna nevropatija je sicer pogosta, a hudi simptomi se pojavijo redko. Pri hudih primerih je priporočljivo odmerek med vsemi nadaljnjimi cikli zdravila Xelpac zmanjšati za 20 % (25 % pri bolnikih s KS). Pri bolnikih z NDCKP in bolnicah z rakom na jajčniku, zdravljenih v okviru prve izbire, je uporaba paklitaksela v 3-urni infuziji v kombinaciji s cisplatinom povzročila večjo incidenco hudih nevrotoksičnih učinkov kot uporaba samega paklitaksela ali samega ciklofosfamida in nato cisplatina.

Bolniki z jetrno okvaro imajo lahko večje tveganje za pojav toksičnih učinkov, še posebej za mielosupresijo III.-IV. stopnje. Ni dokazov, da bi se toksičnost paklitaksela povečala, če se uporabi v 3-urni infuziji pri bolnikih z blago motnjo delovanja jeter. Če se paklitaksel uporablja v dolgotrajnejši infuziji, se lahko pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter pojavi izrazitejša mielosupresija. Bolnike je treba natančno nadzirati glede pojava izrazite mielosupresije (glejte poglavje 4.2). Za priporočila o prilagajanju odmerkov pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni dovolj podatkov (glejte poglavje 5.2).

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

Zdravilo Xelpac vsebuje etanol (396 mg/ml), zato je treba upoštevati možnost učinkov na osrednje živčevje in drugih učinkov.

Zdravilo Xelpac vsebuje makrogolglicerol ricinolat, ki lahko povzroči hude alergijske reakcije.

Posebej je treba paziti, da ne pride do intraarterijske aplikacije paklitaksela, kajti v študijah lokalnega prenašanja na živalih so po intraarterijski aplikaciji opazili hude tkivne reakcije.

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

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

Paklitaksel se je v mnogih eksperimentalnih sistemih izkazal za teratogenega, embriotoksičnega in mutagenega, zato naj bolniki in bolnice v plodnih letih (vključno z njihovimi partnerji) po terapiji s paklitakselom uporabljajo kontracepcijo še vsaj 6 mesecev.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Premedikacija s cimetidinom ne vpliva na očistek paklitaksela.

Priporočena shema uporabe za kemoterapijo prve izbire pri karcinomu na jajčniku je uporaba zdravila Xelpac pred cisplatinom. Če se paklitaksel uporabi pred cisplatinom, se varnostni profil paklitaksela sklada z varnostnim profilom, opisanim za monoterapijo. Če je bil paklitaksel uporabljen po cisplatinu, se je pojavila izrazitejša mielosupresija, očistek paklitaksela pa se je zmanjšal za približno 20 %. Tveganje za odpoved ledvic utegne biti pri zdravljenju ginekoloških rakov večje pri bolnicah, ki dobivajo paklitaksel in cisplatin, kot pri tistih, ki dobivajo le cisplatin.

Če se paklitaksel in doksorubicin uporabita v kratkem časovnem razmaku, se lahko zmanjša eliminacija doksorubicina in njegovih aktivnih presnovkov. Zato je treba pri uvodnem zdravljenju metastatskega raka na dojki paklitaksel uporabiti 24 ur po doksorubicinu (glejte poglavje 5.2).

Presnovo paklitaksela deloma katalizirata izoencima CYP2C8 in CYP3A4 citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). Klinične študije so pokazale, da je pri človeku glavna presnovna pot paklitaksela v 6 α -hidroksipaklitaksel s CYP2C8. Sočasna uporaba s ketokonazolom, ki močno zavira CYP3A4, pri bolnikih ne zavre eliminacije paklitaksela, tako da je obe zdravili mogoče uporabljati skupaj brez prilagajanja odmerka. Dodatnih podatkov o možnih medsebojnih delovanjih med paklitakselom in drugimi substrati/zaviralci CYP3A4 je malo. Med sočasno uporabo paklitaksela in zdravil, ki zavirajo (npr. eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil) ali inducirajo (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) CYP2C8 ali CYP3A4, je zato potrebna previdnost.

Študije pri bolnikih s KS, ki so sočasno jemali več zdravil, kažejo, da je sistemski očistek paklitaksela v prisotnosti nelfinavirja in ritonavirja bistveno manjši, v prisotnosti indinavirja pa ne. O medsebojnem delovanju z drugimi zaviralci proteaz ni dovolj informacij. Med uporabo paklitaksela pri bolnikih, ki sočasno dobivajo zaviralce proteaz, je zato potrebna previdnost.

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba v nosečnosti

Dokazano je, da je paklitaksel pri kuncih embriotoksičen in fetotoksičen ter da pri podganah zmanjšuje plodnost.

O uporabi paklitaksela pri nosečnicah ni podatkov. Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi zdravilo Xelpac škoduje plodu, zato je med nosečnostjo kontraindicirano. Ženskam je treba povedati, da med zdravljenjem z zdravilom Xelpac ne smejo zanositi, v kolikor pa zanosijo, morajo takoj obvestiti zdravnika.

Uporaba med dojenjem

Ni znano, ali se paklitaksel pri človeku izloča v materino mleko. Zdravilo Xelpac je kontraindicirano med obdobjem dojenja. Dojenje je treba med zdravljenjem prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Paklitaksel nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar se je treba zavedati, da zdravilo vsebuje alkohol (glejte poglavji 4.4 in 6.1).

4.8 Neželeni učinki

Če ni navedeno drugače, se naslednje poglavje nanaša na podatkovno zbirko o splošni varnosti za 812 bolnikov s solidnimi tumorji, ki so v kliničnih študijah dobivali paklitaksel v monoterapiji. Ker je populacija s KS zelo specifična, je na koncu tega poglavja dodan poseben odlomek o klinični študiji s 107 bolniki.

Če ni navedeno drugače, sta pogostnost in izrazitost neželenih učinkov praviloma podobni za bolnike, ki so paklitaksel prejemali za zdravljenje karcinoma na jajčniku, karcinoma na dojki ali NDCKP. Starost ni jasno vplivala na nobenega od opaženih toksičnih učinkov.

Najpogostejši pomemben neželeni učinek je bila *supresija kostnega mozga*. Huda nevtropenija ($< 0,5 \times 10^9$ celic/l) se je pojavila pri 28 % bolnikov, vendar je niso spremljale febrilne epizode. Le 1 % bolnikov je doživel hudo nevtropenijo za ≥ 7 dni. *Trombocitopenija* je bila opisana pri 11 % bolnikov. Trije odstotki bolnikov so doživeli točko najmanjšega števila trombocitov $< 50 \times 10^9/l$ vsaj enkrat med študijo. *Anemija* je bila ugotovljena pri 64 % bolnikov, vendar je bila huda (Hb < 5 mmol/l) le pri 6 % bolnikov. Incidenca in izrazitost anemije sta povezani z izhodiščno ravno hemoglobina.

Nevrotoksični učinki, predvsem *periferna nevropatija*, so se izkazali za pogostejše in hujše ob 3-urni infuziji 175 mg/m^2 (85 % nevrotoksičnih pojavov, 15 % hudih) kot ob 24-urni infuziji 135 mg/m^2 (25 % periferne nevropatije, 3 % hude), kadar je bil paklitaksel uporabljen v kombinaciji s cisplatinom. Pri bolnikih z NDCKP in bolnicah z rakom na jajčniku, ki so dobili paklitaksel v 3 urah in nato cisplatin, se je incidenca hudih nevrotoksičnih učinkov očitno povečala. Periferna nevropatija se lahko pojavi po prvem ciklu in se lahko poslabša pri povečani izpostavljenosti paklitakselu. Periferna nevropatija je bila v nekaj primerih vzrok za prekinitev zdravljenja s paklitakselom. Senzorični simptomi so se ponavadi izboljšali ali izginili v nekaj mesecih po prekinitvi zdravljenja s paklitakselom. Obstoječa nevropatija zaradi prejšnjih terapij ni kontraindikacija za terapijo s paklitakselom.

Artralgija ali mialgija se je pojavila pri 60 % bolnikov in je bila huda 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 % bolnikov). 34 % bolnikov (17 % vseh ciklov) je doživel blage preobčutljivostne reakcije. Te blage reakcije, predvsem pordelost in izpuščaj, niso zahtevale zdravljenja in tudi niso preprečile nadaljevanja zdravljenja s paklitakselom.

Reakcije na mestu injiciranja med intravensko uporabo lahko povzročijo lokaliziran edem, bolečino, eritem in induracijo; občasno lahko ekstravazacija povzroči flegmono. Opisano je bilo odstopanje in/ali lupljenje kože, včasih povezano z ekstravazacijo. Pojavijo se lahko madeži na koži. V redkih primerih je bila opisana ponovitev kožnih reakcij na mestu predhodne ekstravazacije po uporabi paklitaksela na drugem mestu, t. i. "pomnjenje". Specifično zdravljenje za reakcije po ekstravazaciji še ni znano.

Spodnja tabela navaja neželene učinke (ne glede na izrazitost), povezane z uporabo paklitaksela v monoterapiji v obliki 3-urne infuzije pri bolnikih z metastazami (812 bolnikov, zdravljenih v kliničnih študijah) in opisane med spremljanjem zdravila po prihodu na tržišče (glejte *).

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena upoštevaje naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Infekcijske in parazitske bolezni:

Zelo pogosti: okužba (predvsem okužbe sečil in zgornjih dihal) z opisanimi smrtnimi primeri

Občasni: septični šok

Redki:* pljučnica, peritonitis, sepsa

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:	<i>Zelo pogosti:</i> mielosupresija, nevtropenija, anemija, trombocitopenija, levkopenija, krvavitev <i>Redki*:</i> febrilna nevtropenija <i>Zelo redki*:</i> akutna mieloična levkemija, mielodisplastični sindrom
Bolezni imunskega sistema:	<i>Zelo pogosti:</i> blažje preobčutljivostne reakcije (predvsem pordelost in izpuščaj) <i>Občasni:</i> večje preobčutljivostne reakcije, ki zahtevajo zdravljenje (npr. hipotenzija, angionevrotični edem, dihalna stiska, generalizirana urtikarija, mrzlica, bolečine v hrbtu, bolečine v prsih, tahikardija, bolečine v trebuhu, bolečine v okončinah, znojenje in hipertenzija) <i>Redki*:</i> anafilaktične reakcije <i>Zelo redki*:</i> anafilaktični šok
Presnovne in prehranske motnje:	<i>Zelo redki*:</i> anoreksija
Psihiatrične motnje:	<i>Zelo redki*:</i> stanje zmedenosti
Bolezni živčevja:	<i>Zelo pogosti:</i> nevrotoksični učinki (predvsem periferna nevropatija) <i>Redki*:</i> motorična nevropatija (s posledično blago distalno šibkostjo) <i>Zelo redki*:</i> avtonomna nevropatija (ki povzroči paralitični ileus in ortostatsko hipotenzijo), napadi grand mal, konvulzije, encefalopatija, omotica, glavobol, ataksija
Očesne bolezni:	<i>Zelo redki*:</i> motnje vidnega živca in/ali vida (skotomi z bleščanjem), zlasti pri bolnikih, ki so dobili odmerke, večje od priporočenih
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:	<i>Zelo redki*:</i> ototoksičnost, poslabšanje sluha, tinitus, vrtoglavica
Srčne bolezni:	<i>Pogosti:</i> bradikardija <i>Občasni:</i> kardiomiopatija, asimptomatska ventrikularna tahikardija, tahikardija z bigeminijo, AV-blok in sinkopa, miokardni infarkt <i>Zelo redki*:</i> atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija
Žilne bolezni:	<i>Zelo pogosti:</i> hipotenzija <i>Občasni:</i> hipertenzija, tromboza, tromboflebitis <i>Zelo redki*:</i> šok
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:	<i>Redki*:</i> dispneja, plevralni izliv, intersticijska pljučnica, pljučna fibroza, pljučna embolija, respiratorna insuficienca <i>Zelo redki*:</i> kašelj
Bolezni prebavil:	<i>Zelo pogosti:</i> navzea, bruhanje, driska, vnetje sluznice <i>Redki*:</i> zapora črevesa, perforacija črevesa, ishemični kolitis, pankreatitis

	<i>Zelo redki*</i> : mezenterična tromboza, psevdomembranski kolitis, ezofagitis, zaprtje, ascites, nevtropenični kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:	<i>Zelo redki*</i> : nekroza jeter, jetrna encefalopatija (oboje z opisanimi smrtnimi primeri)
Bolezni kože in podkožja:	<i>Zelo pogosti</i> : alopecija <i>Pogosti</i> : prehodne in blage spremembe nohtov in kože <i>Redki*</i> : srbenje, izpuščaj, eritem <i>Zelo redki*</i> : Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroliza, multiformni eritem, eksfoliacijski dermatitis, urtikarija, oniholiza (bolniki na terapiji morajo na rokah in stopalih uporabljati zaščito pred soncem)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:	<i>Zelo pogosti</i> : artralgijska, mialgijska
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	<i>Pogosti</i> : reakcije na injekcijskem mestu (vključno z lokaliziranim edemom, bolečinami, eritemom, induracijo, občasno ekstravazacijo in možnostjo posledične flegmone, fibroze kože in nekroze kože) <i>Redki*</i> : astenija, pireksija, dehidracija, edemi, splošno slabo počutje
Preiskave:	<i>Pogosti</i> : močno zvišanje AST (SGOT), močno zvišanje alkalne fosfataze <i>Občasni</i> : hudo zvišanje bilirubina <i>Redki*</i> : zvišanje kreatinina v krvi

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

Kombinirano zdravljenje

Naslednja navedba se nanaša na dve večji preskušnji kemoterapije prve izbire pri karcinomu na jajčniku (paklitaksel + cisplatin: več kot 1.050 bolnic); na dve preskušnji III. faze zdravljenja prve izbire pri metastatskem raku na dojki: enega, 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 NDCKP (paklitaksel + cisplatin: več kot 360 bolnikov) (glejte poglavje 5.1).

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

Pri kemoterapiji prve izbire metastatskega raka na dojki so bile nevtropenija, anemija, periferna nevropatija, artralgijska/mialgijska, astenija, povišana telesna temperatura in driska pogostejše in hujše, če je bil paklitaksel (220 mg/m²) uporabljen v 3-urni infuziji 24 ur po doksorubicinu (50 mg/m²) kot pa ob uporabi standardne terapije FAC (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosfamid 500 mg/m²). Navzea in bruhanje sta bila manj pogosta in manj huda ob shemi s paklitakselom (220 mg/m²)/doksorubicin (50 mg/m²) kot ob standardni shemi FAC. K manjši pogostnosti in

izrazitosti navzeje in bruhanja v kraku s paklitakselom/doksorubicinom je morda pripomogla uporaba kortikosteroidov.

V primerih, ko je bil paklitaksel uporabljen v 3-urni infuziji v kombinaciji s trastuzumabom kot terapija prve izbire bolnic z metastatskim rakom na dojki, so bili pogostejše kakor med monoterapijo s paklitakselom opisani naslednji dogodki (ne glede na povezanost s paklitakselom ali trastuzumabom): srčno popuščanje (8 % v primerjavi z 1 % med monoterapijo), 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 %), artralgijska (37 % v prim. z 21 %), tahikardija (12 % v prim. s 4 %), driska (45 % v prim. s 30 %), hipertenzija (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. z 1 %). Nekatere teh razlik v pogostnosti so lahko posledica večjega števila in trajanja zdravljenja s kombinacijo paklitaksel/trastuzumab kot z monoterapijo s paklitakselom. Ugotovljeni delež hudih neželenih dogodkov je bil s kombinacijo paklitaksel/trastuzumab podoben kot z monoterapijo s paklitakselom.

Če je bil doksorubicin uporabljen v kombinaciji s paklitakselom pri metastatskem raku na dojki, so **motnje krčljivosti srca** (≥ 20 % zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata) opažali pri 15 % bolnic, ob standardni shemi FAC pa pri 10 % bolnic. **Kongestivno srčno popuščanje** so opažali pri < 1 % tako v kraku s paklitakselom/doksorubicinom kot s standardnim FAC. Med uporabo trastuzumaba v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, predhodno zdravljenih z antraciklini, je bilo **moteno delovanje srca** pogostejše in izrazitejše 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 z trastuzumabom). V vseh primerih razen teh redkih so se bolnice odzvale na ustrezno zdravljenje.

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

Kaposijev sarkom pri AIDS-u

Na podlagi klinične študije 107 bolnikov sta pogostnost in izrazitost neželenih učinkov – razen hematoloških in jetrnih (glejte spodaj) – pri bolnikih s KS na splošno podobni kot pri bolnikih, zdravljenih z monoterapijo paklitaksela zaradi drugih solidnih tumorjev.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: supresija kostnega mozga je bila glavni toksični učinek, ki je omejeval odmerke. Najpomembnejši hematološki toksični učinek je nevtropenija. Med prvim ciklom zdravljenja se je huda nevtropenija ($< 0,5 \times 10^9$ /l) 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 ≥ 7 dni, je bila 22 %. O povišani telesni temperaturi z nevtropenijo v zvezi s paklitakselom so poročali pri 14 % bolnikov in v 1,3 % ciklov zdravljenja. Med uporabo paklitaksela je prišlo do 3 (2,8 %) epizod sepse, ki so bile povezane z zdravilom in smrtne.

Trombocitopenijo so ugotovili pri 50 % bolnikov in je bila huda ($< 50 \times 10^9$ celic/l) pri 9 %. Samo 14 % bolnikov je vsaj enkrat med zdravljenjem doživelo znižanje števila trombocitov na $< 75 \times 10^9$ celic/l. S paklitakselom povezane krvavitve so bile opisane pri < 3 % bolnikov, a hemoragične epizode so bile lokalizirane.

Anemijo ($Hb < 11$ g/dl) so opazili pri 61 % bolnikov, huda ($Hb < 8$ 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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje paklitaksela ni znanega antidota. Glavni pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja bi bili supresija kostnega mozga, periferna nevrotoksičnost in mukozitis.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: taksani
oznaka ATC: L01CD01

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

Varnost in učinkovitost paklitaksela v kemoterapiji prve izbire karcinoma na jajčniku so ocenili v dveh velikih, randomiziranih, kontroliranih (v prim. s ciklofosfamidom 750 mg/m² / cisplatinom 75 mg/m²) kliničnih preskušanjih. V preskušanju Intergroup (BMS CA139-209) je več kot 650 bolnic s primarnim rakom na jajčniku v stadijih II_{b-c}, III ali IV dobilo največ 9 ciklov zdravlila Taxol (175 mg/m² v 3 urah), ki mu je sledil cisplatin (75 mg/m²) ali kontrolna terapija. Drugo veliko preskušanje (GOG-111/B-MS CA139-022) je ocenilo največ 6 ciklov bodisi paklitaksela (135 mg/m² v 24 urah), ki mu je sledil cisplatin (75 mg/m²), ali kontrolne terapije pri več kot 400 bolnicah s primarnim rakom na jajčniku v stadiju III/IV, ki so imele > 1 cm rezidualno bolezen po laparotomiji za določitev stadija, ali so imele oddaljene metastaze. Različnih odmerjanj paklitaksela sicer niso neposredno primerjali med seboj, toda v obeh preskušanjih so imele bolnice, ki so dobivale paklitaksel v kombinaciji s cisplatinom, pomembno večji delež odziva, daljši čas do napredovanja bolezni in daljše preživetje kot bolnice, ki so dobile standardno terapijo. Pri bolnicah z napredujočim rakom na jajčniku, ki so dobile 3-urno infuzijo paklitaksela in cisplatin, je bilo več nevrotoksičnih učinkov in artralgijske/mialgijske, a manj mielosupresije kot pri bolnicah, ki so dobivale ciklofosfamid in cisplatin.

Pri adjuvantnem zdravljenju karcinoma na dojki je 3.121 bolnic, ki so imele raka na dojki s pozitivnimi bezgavkami, po štirih ciklih doksorubicina in ciklofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223) dobivalo bodisi adjuvantno terapijo s paklitakselom ali nobene kemoterapije. Mediano spremljanje je trajalo 69 mesecev. V celoti so bolnice, ki so dobile paklitaksel, doživele značilno 18 % zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni kot bolnice, ki so dobivale samo AC ($p = 0,0014$), ter značilno 19 % zmanjšanje tveganja za smrt ($p = 0,0044$) kot bolnice, ki so dobivale samo AC. Retrospektivne analize kažejo koristi v vseh podskupinah bolnic. Pri bolnicah, ki so imele tumorje negativne glede hormonskih receptorjev ali je bilo receptorsko stanje neznano, se je tveganje za ponovitev bolezni zmanjšalo za 28 % (95 % IZ: 0,59-0,86). V podskupini bolnic s tumorji, pozitivnimi glede hormonskih receptorjev, se je tveganje za ponovitev bolezni zmanjšalo za 9 % (95 % IZ: 0,78-1,07). Vendar pa zasnova študije ni proučevala učinka terapije z AC, ki bi bila daljša od 4 ciklov. Zgolj na podlagi te študije ni mogoče izključiti, da bi bili opaženi učinki deloma posledica razlike v trajanju kemoterapije med obema vrstama kemoterapije (AC 4 cikle, AC + paklitaksel 8 ciklov). Zato je treba adjuvantno zdravljenje s paklitakselom obravnavati kot alternativo podaljšani terapiji z AC.

V drugi veliki klinični študiji adjuvantne terapije pri raku na dojki s pozitivnimi bezgavkami, ki je imela podobno zasnovo, so 3.060 bolnic randomizirali na prejemanje ali neprejemanje štirih ciklov paklitaksela v večjem odmerku 225 mg/m² po 4 ciklih AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Po mediano 64-mesečnem spremljanju se je med bolnicami, ki so dobivale paklitaksel, tveganje za ponovitev bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so dobivale le AC, značilno zmanjšalo za 17 % ($p = 0,006$); zdravljenje s paklitakselom je spremljalo za 7 % manjše tveganje za smrt (95 % IZ: 0,78-1,12). Vse analize podskupin so bile v prid kraku s paklitakselom. V tej študiji se je tveganje za ponovitev bolezni pri bolnicah s hormonsko odvisnimi tumorji zmanjšalo za 23 % (95 % IZ: 0,6-0,92); v

podskupini bolnic s tumorji negativnimi na hormonske receptorje, se je tveganje za ponovitev bolezni zmanjšalo za 10 % (95 % IZ: 0,7-1,11).

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

V prvi študiji (BMS CA139-278) so kombinacijo bolusa doksorubicina (50 mg/m^2), ki mu je po 24 urah sledil paklitaksel (220 mg/m^2 v 3-urni infuziji) (AT), primerjali s standardno shemo FAC (5-FU 500 mg/m^2 , doksorubicin 50 mg/m^2 , ciklofosamid 500 mg/m^2). Oboje so aplicirali na tri tedne osem ciklov. Ta randomizirana študija je zajela 267 bolnic z metastatskim rakom na dojki, ki bodisi niso dobile predhodne kemoterapije ali so dobile le neantraciklinsko kemoterapijo v okviru adjuvantne terapije. Rezultati so pokazali značilno razliko v času do napredovanja med bolnicami, ki so dobivale AT, in bolnicami, ki so dobivale FAC (8,2 v prim. s 6,2 meseca; $p = 0,029$). Mediano preživetje je bilo v prid kombinacije paklitaksel/doksorubicin v primerjavi s FAC (23,0 mesecev v prim. z 18,3 mesecev, $p = 0,004$). V terapevtski podskupini AT je nadaljevalno kemoterapijo dobilo 44 % bolnic; ta kemoterapija je taksane vključevala v 7 %. V terapevtski podskupini FAC je nadaljevalno kemoterapijo dobilo 48 % bolnic in je taksane vključevala v 50 %. Tudi celotni delež odziva je bil v podskupini z AT značilno večji kot v podskupini s FAC (68 % v prim. s 55 %). Popoln odziv so ugotovili pri 19 % bolnic v kraku s paklitakselom/doksorubicinom in pri 8 % bolnic v kraku s FAC. Vsi izsledki glede učinkovitosti so bili kasneje potrjeni s slepo, neodvisno oceno.

V drugi ključni študiji učinkovitosti in varnosti paklitaksela in trastuzumaba so kombinacijo ocenili v načrtovani analizi podskupin (bolnice z metastatskim rakom na dojki, ki so prej dobile adjuvantne antracikline) študije HO648g. Učinkovitost trastuzumaba ni dokazana v kombinaciji s paklitakselom pri bolnicah, ki predhodno niso dobile adjuvantnih antraciklinov. Kombinacijo trastuzumaba (začetni odmerki 4 mg/kg in nato 2 mg/kg na teden) in paklitaksela (175 mg/m^2 v 3-urni infuziji na tri tedne) so primerjali z monoterapijo s paklitakselom (175 mg/m^2 v 3-urni infuziji na tri tedne) pri 188 bolnicah z metastatskim rakom na dojki, ki so imele prekomerno izražen HER2 (imunohistokemično ugotovljena vrednost 2+ ali 3+) in so bile predhodno zdravljene z antraciklini. Paklitaksel so aplicirali na tri tedne vsaj šest ciklov, trastuzumab pa vsak teden do napredovanja bolezni. Študija je v primerjavi s samim paklitakselom pokazala značilno prednost kombinacije paklitaksel/trastuzumab, kar zadeva čas do napredovanja (6,9 mesecev s kombinacijo v prim. s 3,0 meseci z monoterapijo), delež odziva (41 % v prim. s 17 %) in trajanjem odziva (10,5 v prim. s 4,5 mesecev). Najpomembnejši toksični učinek, opazen ob kombinaciji paklitaksel/trastuzumab je bilo moteno delovanje srca (glejte poglavje 4.8).

Pri zdravljenju napredovalega NDCKP so paklitaksel 175 mg/m^2 , ki mu je sledil cisplatin 80 mg/m^2 , ocenili v dveh preskušanjih III. faze (367 bolnic s shemami, ki so vsebovale paklitaksel). Oboje sta bili randomizirani preskušnji, eno v primerjavi s cisplatinom 100 mg/m^2 , drugo pa je za primerjalno zdravljenje uporabilo tenipozid 100 mg/m^2 , ki mu je sledil cisplatin 80 mg/m^2 (367 bolnic na primerjalnem zdravljenju). Izsledki obeh preskušanj so bili podobni. Za primarni izid umrljivosti se shema, ki je vključevala paklitaksel, ni značilno razlikovala od primerjalnega zdravljenja (mediano preživetje 8,1 in 9,5 mesecev na shemah s paklitakselom in 8,6 in 9,9 mesecev na primerjalnem zdravljenju). Podobno se tudi preživetje brez napredovanja bolezni med terapijami ni značilno razlikovalo. Znatna korist je obstajala pri deležu kliničnega odziva. Izsledki o kakovosti življenja kažejo koristi shem s paklitakselom kar se tiče izgube apetita in jasno dokazujejo, da so sheme s paklitakselom manj ustrezne kar se tiče periferne nevropatije ($p < 0,008$).

Pri zdravljenju KS pri AIDS-u so učinkovitost in varnost paklitaksela proučevali v neprimerjalni študiji bolnikov z napredovalnim KS, predhodno zdravljenih s sistemsko kemoterapijo. Primarna končna točka je bil najboljši odziv tumorja. Od 107 bolnikov jih je bilo 63 ocenjenih za odporne proti antraciklinom v liposomih. Ta podskupina je sestavljala osrednji del populacije za ugotavljanje učinkovitosti. Celotna uspešnost (popolni/delni odziv) pri bolnikih, odpornih proti antraciklinom v liposomih, je bila po 15 ciklih zdravljenja 57 % (IZ 44-70 %). Več kot 50 % odzivov je bilo vidnih po prvih 3 ciklih. Med bolniki, odpornimi proti antraciklinom v liposomih, je bil delež odziva primerljiv pri tistih, ki niso nikoli dobivali zaviralcev proteaz (55,6 %), in tistih, ki so dobivali enega od njih vsaj 2 meseca pred zdravljenjem s paklitakselom (60,9 %). Mediani čas do napredovanja v osrednji

populaciji je bil 468 dni (95 % IZ 257-NO). Medianega preživetja ni bilo mogoče izračunati, toda spodnja 95 % meja je bila pri bolnikih osrednje populacije 617 dni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Plazemska koncentracija intravensko uporabljenega paklitaksela upada dvofazno.

Farmakokinetiko paklitaksela so določili po 3- in 24-urnih infuzijah v odmerkih 135 mg/m² in 175 mg/m². Ocenjeni povprečni končni razpolovni čas je bil od 3,0 do 52,7 ur, povprečne, nerazdelčno dobljene vrednosti za celotni telesni očistek so segale od 11,6 do 24,0 l/uro/m²; kaže, da se celotni telesni očistek z večjo koncentracijo paklitaksela v plazmi zmanjšuje. Povprečni volumen distribucije v stanju dinamičnega ravnovesja je bil od 198 do 688 l/m², kar kaže na obsežno zunajžilno distribucijo in/ali vezavo v tkivih. S 3-urnim infundiranjem so naraščajoči odmerki povzročili nelinearno farmakokinetiko. Pri 30 % povečanju odmerka (od 135 mg/m² na 175 mg/m²) se je maksimalna koncentracija v serumu povečala za 75 %, AUC pa za 81 %.

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

Intraindividualna variabilnost sistemske izpostavljenosti paklitakselu je bila minimalna. Tudi po več ciklih zdravljenja ni bilo znakov kopičenja paklitaksela.

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

Odstranjevanje paklitaksela pri človeku ni povsem pojasnjeno. Povprečna vrednost kumulativnega pojavljanja nespremenjenega zdravila v urinu je od 1,3 do 12,6 % odmerka, kar kaže na obsežen neledvičen očistek. Morda sta glavna mehanizma za odstranitev paklitaksela presnova v jetrih in očistek v žolču. Kaže, da se paklitaksel presnavlja predvsem z encimi citokroma P450. Po dajanju radioaktivno označenega paklitaksela se je z blatom izločilo 26 % radioaktivnosti v obliki 6 α -hidroksipaklitaksela, 2 % v obliki 3'-p-hidroksipaklitaksela in 6 % v obliki 6 α -3'-p-dihidroksipaklitaksela. Nastanek teh hidroksiliranih presnovkov katalizirajo CYP2C8 (prvega), CYP3A4 (drugega) ter tako CYP2C8 kot CYP3A4 (tretjega).

Učinek motenega delovanja ledvic ali jeter na odstranjevanje paklitaksela po 3-urnem infundiranju ni uradno raziskan. Farmakokinetični parametri pri bolniku na hemodializi, ki je dobival 135 mg/m² paklitaksela v 3-urni infuziji, so bili v območju parametrov, ugotovljenih za nedializne bolnike.

V kliničnih preskušanjih, v katerih so paklitaksel in doksorubicin aplicirali sočasno, sta bili distribucija in eliminacija doksorubicina in njegovih presnovkov podaljšani. Skupna plazemska izpostavljenost doksorubicinu je bila 30 % večja, če je paklitaksel nemudoma sledil doksorubicinu, kot če je bil med zdravliloma 24-urni interval.

Glede uporabe zdravila Xelpac v kombinaciji z drugimi zdravili glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil s cisplatinom ali trastuzumabom za informacije o uporabi teh zdravil.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni etanol
makrogolglicerol ricinolat

6.2 Inkompatibilnosti

Makrogolglicerol ricinolat lahko povzroči luženje DEHP (di-(2-etilheksil)ftalata) iz vsebnikov iz mehkega polivinilklorida (PVC); to se povečuje s časom in koncentracijo. Zato je treba za shranjevanje in apliciranje razredčenega zdravila Xelpac uporabljati opremo, ki ne vsebuje PVC.

Ker študij medsebojnega delovanja ni, se to zdravilo ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Viala pred odprtjem:
2 leti.

Po odprtju in pred redčenjem:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 28 dni pri temperaturi 25 °C po večkratnih vbodih igel in odvzemih zdravila.

Ko je zdravilo enkrat odprto, se ga lahko z mikrobiološkega stališča shranjuje največ 28 dni pri temperaturi 25 °C. Drugi časi shranjevanja in pogoji med uporabo so odgovornost uporabnika.

Po redčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo raztopine, pripravljene za infundiranje, je dokazana pri temperaturi pod 25 °C za 96 ur pri razredčenju z 0,9 % natrijevega klorida za injekcije ali s 5 % glukoze za injekcije ali z mešanico 0,9 % natrijevega klorida za injekcije in 5 % glukoze ali s 5 % glukoze v Ringerjevi raztopini za injekcije.

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnem pakiranju za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja razredčene raztopine glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvne viala iz stekla tipa I (Ph Eur) (z zamaškom iz klorbutilne gume), z aluminijasto snemno zaporko.

5 ml, 16,7 ml, 25 ml in 50 ml viala.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje

Z zdravilom Xelpac je treba ravnati previdno, tako kot z vsemi antineoplastičnimi zdravili. Redčenje mora opraviti izurjeno osebje na zato namenjenem mestu in v aseptičnih pogojih. Uporabljati je treba ustrezne zaščitne rokavice. Upoštevati je treba previdnostne ukrepe, da bi preprečili stik s kožo in sluznicami. V primeru stika s kožo je treba ta predel umiti z milom in vodo. Po lokalni izpostavljenosti so opisani mravljinčenje, pekoč občutek in pordelost. V primeru stika s sluznico je treba sluznico

temeljito izprati z vodo. Po vdihanju so opisani dispneja, bolečine v prsih, žgoč občutek v žrelu in navzea. Nosečnice ne smejo rokovati s paklitakselom.

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

Priprava za intravensko aplikacijo

Pred infundiranjem je treba zdravilo Xelpac z aseptičnim postopkom razredčiti na končno koncentracijo od 0,3 do 1,2 mg/ml z uporabo 0,9 % natrijevega klorida za injekcije ali s 5 % glukoze za injekcije ali z mešanico 0,9 % natrijevega klorida za injekcije in 5 % glukoze ali s 5 % glukoze v Ringerjevi raztopini za injekcije.

Glede kemične in fizikalne stabilnosti razredčenih raztopin glejte poglavje 6.3.

Po pripravi so raztopine lahko rahlo motne, kar gre na račun vehikla in se ne odstrani s filtracijo.

Zdravilo Xelpac je treba dajati skozi filter v infuzijski liniji, ki ima mikroporozno membrano $\leq 0,22$ μm . Po simulirani aplikaciji raztopine po intravenskem sistemu s filtrom v infuzijski liniji niso ugotovili pomembnega zmanjšanja jakosti zdravila.

Opisani so primeri precipitacije paklitaksela med infundiranjem, ponavadi proti koncu 24-urnega obdobja infundiranja. Čeprav vzrok te precipitacije ni pojasnjen, je verjetno povezan s prenasičenostjo razredčene raztopine. Da bi zmanjšali tveganje za precipitacijo, je treba zdravilo Xelpac uporabiti čim prej po razredčenju in se izogibati čezmernemu stresanju, vibriranju ali tresenju.

Infuzijski sistem je treba pred uporabo temeljito izprati.

Med infundiranjem je treba redno kontrolirati videz raztopine in infundiranje ustaviti, če se pojavi precipitat.

Da bi izpostavljenost bolnika DEHP-ju, ki se lahko izluži iz infuzijskih vrečk, sistemov ali drugih medicinskih instrumentov iz mehkega PVC, zmanjšali na najmanjšo možno mero, je treba razredčene raztopine paklitaksela shranjevati v steklenicah brez PVC (steklo, polipropilen) ali plastičnih vrečkah (polipropilen, poliolefin) ter ga aplicirati skozi sisteme, ki so od znotraj prekriti s polietilenom. Uporaba filtrskih naprav, ki imajo kratek vhodni in/ali izhodni del iz mehkega PVC, ni povzročila pomembnega luženja DEHP.

Odlaganje

Vso opremo, ki se uporabi za pripravo in apliciranje zdravila Xelpac oz. z njim kako drugače pride v stik, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje s citotoksičnimi snovmi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Stragen Nordic A/S
Hesselvej 41, Ganløse
3660 Stenløse
Danska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

5 ml viala: 5363-I-475/10
16,7 ml viala: 5363-I-476/10
25 ml viala: 5363-I-477/10
50 ml viala: 5363-I-478/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

16.03.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.10.2008