

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Paclitaxel Pliva 6 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 6 mg paklitaksela.

Jedna bočica s 5 ml sadrži 30 mg paklitaksela.

Jedna bočica s 16,7 ml sadrži 100 mg paklitaksela.

Jedna bočica s 25 ml sadrži 150 mg paklitaksela.

Jedna bočica s 50 ml sadrži 300 mg paklitaksela.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml Paclitaxel Pliva koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 396 mg etanola, bezvodnog.

Jedan ml Paclitaxel Pliva koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 527 mg makrogolglicerol ricinoleata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna ili blijedožuta, viskozna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karcinom jajnika

- Prva linija kemoterapije bolesnica s uznapredovalim ili rezidualnim tumorom (>1 cm) nakon inicijalne laparotomije, u kombinaciji s cisplatinom.
- Druga linija kemoterapije metastatskog raka jajnika nakon neuspjeha standardnog liječenja cisplatinom.

Karcinom dojke

- Adjuvantno liječenje karcinoma dojke u bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima, sekvencijski nakon liječenja antaciklinima i ciklofosamidom (AC). Adjuvantno liječenje paklitakselom koristi se kao alternativa produženom AC liječenju.
- Prva linija liječenja lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke u kombinaciji s antraciklinima kod bolesnika pogodnih za liječenje antraciklinima ili u kombinaciji s trastuzumabom kod bolesnica s naglašenom ekspresijom HER2 receptora (razina 3+ utvrđena imunohistokemijski) koje nisu pogodne za liječenje antraciklinima. (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

- Druga linija kemoterapije kao monoterapija u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha standardnog liječenja antraciklinima ili u bolesnika koje nisu bile kandidati za isto liječenje.

Uznapredovali karcinom pluća ne-malih stanica

- Paklitaksel je u kombinaciji s cisplatinom indiciran u liječenju karcinoma pluća ne-malih stanica kod bolesnika koji nisu kandidati za potencijalno kurativni kirurški zahvat i/ili zračenje.

Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om

- Liječenje bolesnika s uznapredovalim Kaposijevim sarkomom (KS) povezanim s AIDS-om nakon neuspjeha prethodnog liječenja liposomalnim antraciklinima.
- Podatci o djelotvornosti koji podržavaju ovu indikaciju su ograničeni, a sažetak relevantnih studija prikazan je u poglavlju 5.1.

4.2. Doziranje i način primjene

Paklitaksel se smije primijeniti isključivo pod nadzorom kvalificiranog onkologa u jedinicama specijaliziranim za primjenu citotoksičnih tvari (vidjeti dio 6.6).

Premedikacija: Prije primjene paklitaksela svi bolesnici moraju primiti premedikaciju koja se sastoji od kortikosteroida, antagonista histaminskih H₁ receptora (antihistaminika) i antagonista histaminskih H₂ receptora, kako bi se spriječile teške reakcije preosjetljivosti. Takva se premedikacija sastoji od :

Lijek	Doza	Primjena prije Paclitaxel Pliva koncentrata za otopinu za infuziju
deksametazon	20 mg oralno* ili iv.	oralna primjena: približno 12 i 6 sati ili iv. primjena: 30 do 60 min.
difenhidramin**	50 mg iv.	30 do 60 minuta
cimetidin ili ranitidin	300 mg iv. 50 mg iv.	30 do 60 minuta

*8-20 mg za bolesnike s Kaposijevim sarkomom

**ili ekvivalentni antihistaminik, npr. kloropiramin, 30 do 60 minuta prije paklitaksela

Doziranje

Prva linija kemoterapije karcinoma jajnika

Iako se ispituju i drugi režimi liječenja, preporučuje se kombinacija paklitaksela i cisplatina. Ovisno o trajanju infuzije, preporučuju se dvije doze paklitaksela: paklitaksel u dozi od 175 mg/m² daje se intravenski tijekom 3 sata, nakon čega slijedi cisplatin u dozi od 75 mg/m² svaka tri tjedna ili paklitaksel u dozi od 135 mg/m² koji se daje u 24-satnoj infuziji, nakon čega slijedi doza cisplatina od 75 mg/m² u intervalima od 3 tjedna (vidjeti dio 5.1.).

Druga linija kemoterapije karcinoma jajnika

Preporučena doza paklitaksela iznosi 175 mg/m² i daje se intravenski tijekom 3 sata. Između pojedinih ciklusa mora biti stanka od 3 tjedna.

Adjuvantna kemoterapija karcinoma dojke

Preporučena doza paklitaksela iznosi 175 mg/m², daje se intravenski tijekom 3 sata svaka 3 tjedna u 4 ciklusa, a nakon AC terapije.

Prva linija kemoterapije karcinoma dojke

Kada se koristi u kombinaciji s doksorubicinom (50 mg/m²), paklitaksel se mora primijeniti 24 sata nakon doksorubicina. Preporučena doza paklitaksela iznosi 220 mg/m² i daje se intravenski tijekom 3 sata, s 3 tjedna stanke između pojedinih ciklusa (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Kad se koristi u kombinaciji s trastuzumabom, preporučena doza paklitaksela iznosi 175 mg/m². Daje se intravenski tijekom 3 sata, sa stankom od 3 tjedna između pojedinih ciklusa (vidjeti dio 5.1.). S infuzijom paklitaksela može se započeti dan nakon prve doze trastuzumaba ili odmah nakon sljedećih doza trastuzumaba ako je bolesnica prethodnu dozu trastuzumaba dobro podnijela (za detaljnije informacije o primjeni trastuzumaba vidjeti u Sažetku opisa svojstava trastuzumaba).

Druga linija kemoterapije karcinoma dojke

Preporučena doza paklitaksela iznosi 175 mg/m² i daje se intravenski tijekom 3 sata, s 3 tjedna stanke između pojedinih ciklusa.

Liječenje uznapredovalog karcinoma pluća ne-malih stanica (NSCLC)

Preporučena doza paklitaksela iznosi 175 mg/m² i daje se intravenski tijekom 3 sata, nakon čega slijedi primjena 80 mg/m² cisplatina, s 3 tjedna stanke između pojedinih ciklusa.

Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om

Preporučena doza paklitaksela iznosi 100 mg/m² i daje se u 3-satnoj intravenskoj infuziji svaka dva tjedna.

Prilagodba doze

Svaka sljedeća doza paklitaksela daje se u skladu s individualnom podnošljivošću bolesnika.

Paklitaxel se ne smije ponovno propisati sve dok broj neutrofila ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ za bolesnike s Kaposijevim sarkomom), a broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ za bolesnike s Kaposijevim sarkomom).

Bolesnicima kod kojih se razvila teška neutropenija (broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/l$ 7 dana), ili teška periferna neuropatija, sljedeće doze moraju se smanjiti za 20% (25% bolesnicima s Kaposijevim sarkomom) (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Nema dovoljno podataka za preporuku doziranja kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4. i 5.2.). Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se liječiti paklitakselom.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema dovoljno podataka za preporuku doziranja kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Pedijatrijska populacija

Paklitaksel se ne preporučuje u djece mlađe od 18 godina zbog nedostatnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti.

Način primjene

Potreban je oprez pri rukovanju ili primjeni lijeka.

Paclitaxel Pliva koncentrat za otopinu za infuziju prije primjene potrebno je razrijediti.

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Paclitaxel Pliva koncentrat za otopinu za infuziju se primjenjuje u venu.

Paclitaxel Pliva koncentrat za otopinu za infuziju se mora davati preko tzv. in-line filtera s mikroporoznom membranom $\leq 0.22 \mu\text{m}$ (vidjeti dio 6.6.).

Zbog moguće ektravazacije, savjetuje se pažljivo praćenje mjesta infuzije tijekom primjene lijeka.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1., posebno makrogolglicerol ricinoleat (polioksil ricinusovo ulje) (vidjeti dio 4.4.).

Tijekom dojenja (vidjeti dio 4.6.).

U bolesnika s početnim vrijednostima neutrofila $<1,5 \times 10^9/l$ ($<1 \times 10^9/l$ za bolesnike s Kaposijevim sarkomom) ili trombocita $<100 \times 10^9/l$ ($<75 \times 10^9/l$ za bolesnike s Kaposijevim sarkomom).

U bolesnika s Kaposijevim sarkomom koji istodobno imaju ozbiljne, nekontrolirane infekcije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Paklitaxel treba primjenjivati uz nadzor liječnika koji ima iskustva sa uporabom kemoterapijskih agensa u liječenju tumora. S obzirom da se mogu javiti značajne reakcije preosjetljivosti, mora biti dostupna odgovarajuća oprema za potpuno liječenje.

Zbog moguće ektravazacije, savjetuje se pažljivo praćenje mjesta infuzije tijekom primjene lijeka.

Prije primjene paklitaksela bolesnici moraju primiti premedikaciju koja se sastoji od kortikosteroida, antagonista histaminskih H_1 receptora (antihistaminika) i antagonista histaminskih H_2 receptora (vidjeti dio 4.2.).

Kada se upotrebljava u kombinaciji, paklitaxel se mora primijeniti prije cisplatina (vidjeti dio 4.5.).

Značajne reakcije preosjetljivosti

Teška reakcija preosjetljivosti popraćena dispnejom i hipotenzijom koja zahtijeva liječenje, angioedem i generalizirana urtikarija, zabilježena je u $< 1\%$ bolesnika koji su primili paklitaxel nakon odgovarajuće premedikacije. Ove su reakcije vjerojatno posredovane histaminom. U slučaju teških reakcija preosjetljivosti, infuziju paklitaksela potrebno je odmah prekinuti, započeti primjenu simptomatskog liječenja, a taj bolesnik ne smije ponovno primiti paklitaxel.

Supresija koštane srži

Supresija koštane srži (prvenstveno neutropenija) oblik je toksičnosti koji ograničava dozu. Tijekom liječenja paklitakselom potrebno je učestalo pratiti krvnu sliku. Paklitaksel se ne smije ponovno primijeniti dok se broj neutrofila ne oporavi na razinu $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ za bolesnike sa KS), a broj trombocita na razinu $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ za bolesnike s KS). U kliničkom ispitivanju Kaposijeva sarkoma, većina je bolesnika primala faktor stimulacije kolonije granulocita (G-CSF).

Teške srčane smetnje provođenja

Teške srčane smetnje provođenja rijetko su prijavljene kod bolesnika liječenih paklitakselom. Ukoliko se tijekom primjene paklitaksela kod bolesnika razviju značajne smetnje provođenja, potrebno je primijeniti odgovarajuće liječenje te tijekom daljnje primjene paklitaksela kontinuirano pratiti funkciju srca. Tijekom primjene paklitaksela, primijećene su hipotenzija, hipertenzija i bradikardija, koje su obično asimptomatske i uglavnom ne zahtijevaju liječenje. Kod svih bolesnika preporučuje se učestalo praćenje vitalnih znakova, naročito tijekom prvog sata primjene infuzije paklitaksela. Ozbiljne kardiovaskularne nuspojave češće se opažaju u bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica nego li u bolesnika s karcinomom dojke ili jajnika.

U kliničkom ispitivanju Kaposijeva sarkoma (oblik vezan uz AIDS) opisan je jedan slučaj zatajenja srca povezan s paklitakselom.

Ukoliko se paklitaksel upotrebljava u kombinaciji s doksorubicinom ili trastuzumabom za inicijalno liječenje metastatskog raka dojke, potrebno je obratiti pozornost na praćenje funkcije srca. U slučaju da su bolesnice kandidati za liječenje paklitakselom u navedenoj kombinaciji, potrebno je učiniti početnu procjenu kardijalnog statusa, uključujući anamnezu, fizikalni pregled, EKG, ultrazvuk srca i/ili MUGA scan. Tijekom liječenja (npr. svaka tri mjeseca) potrebno je nastaviti pratiti funkciju srca. Praćenje može pomoći u identifikaciji bolesnica koje razvijaju poremećaj funkcije srca i ordinirajući liječnici moraju pažljivo procijeniti kumulativnu dozu primijenjenog (mg/m^2) antraciklina prilikom donošenja odluke o učestalosti kontrolne procjene funkcije ventrikula. Ukoliko se na pregledu uoči pogoršanje srčane funkcije, pa čak i asimptomatsko, ordinirajući liječnik mora pažljivo procijeniti kliničku korist nastavka liječenja u odnosu na mogućnost nastanka oštećenja srca, uključujući i potencijalno ireverzibilno oštećenje. U slučaju nastavka liječenja potrebna je češća kontrola srčane funkcije (npr. svakih 1-2 ciklusa). Više detalja može se naći u Sažetku opisa svojstava lijeka za trastuzumab ili doksorubicin.

Periferna neuropatija

Iako je pojava periferne neuropatije česta, razvoj teških simptoma je rijedak. U teškim slučajevima preporučuje se smanjenje doze paklitaksela u svim sljedećim ciklusima za 20% (25% za bolesnike s KS). U liječenju bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica primjena paklitaksela u kombinaciji s cisplatinom rezultirala je većom učestalošću teške neurotoksičnosti u odnosu na monoterapiju paklitakselom. U bolesnica s karcinomom jajnika primjena paklitaksela u prvoj liniji liječenja u trosatnoj infuziji u kombinaciji s cisplatinom rezultirala je većom učestalošću teške neurotoksičnosti u odnosu na kombinaciju ciklofosfamida i cisplatina.

Oštećenje jetre

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre imaju povećani rizik od toksičnih nuspojava, osobito mijelosupresije III i IV stupnja. Ne postoje dokazi o povećanoj toksičnosti trosatne infuzije paklitaksela u bolesnika s blagim poremećajem jetrene funkcije. Nema dostupnih podataka za bolesnike s teškom kolestazom prije početka liječenja. Kada se paklitaksel primjenjuje u dugotrajnoj infuziji, može se opaziti jače izražena mijelosupresija u bolesnika s umjereno do

teško oštećenom jetrenom funkcijom. Bolesnike se mora pažljivo nadzirati radi mogućeg razvoja ozbiljne mijelosupresije (vidjeti dio 4.2.).

Temeljem dostupnih podataka ne preporučuje se promjena doziranja u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2.). Bolesnike s teškim oštećenjem jetre ne smije se liječiti paklitakselom.

Pseudomembranozni kolitis

Pseudomembranozni kolitis opisan je rijetko, uključujući slučajeve bolesnika koji nisu istovremeno liječeni antibioticima. Ovu nuspojavu treba imati na umu u slučaju teškog ili perzistirajućeg proljeva koji se javlja tijekom ili kratko nakon liječenja paklitakselom.

Paklitaksel u kombinaciji sa zračenjem pluća može, bez obzira na vremenski redoslijed, doprinijeti razvoju **intersticijskog pneumonitisa**.

Posebnu pozornost valja obratiti da se izbjegava **intraarterijska primjena** paklitaksela, budući da su u pokusima na životinjama, koji su ispitivali lokalnu podnošljivost, opažene teške reakcije tkiva nakon intraarterijskog davanja.

Paklitaksel se pokazao **teratogenim, embriotoksičnim i mutagenim** u nekoliko eksperimentalnih sustava. Stoga bolesnici oba spola u reproduktivnoj dobi, kao i njihovi partneri, moraju koristiti odgovarajuće metode kontracepcije tijekom, i najmanje 6 mjeseci nakon liječenja (vidjeti dio 4.6.).

Bolesnicima muškog spola preporučuje se da potraže savjet o kriokonzervaciji sperme prije liječenja, zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti zbog liječenja paklitakselom.

U bolesnika s KS rijetko se može javiti **teški mukozitis**. Ukoliko se pojave teške reakcije, potrebno je smanjiti dozu paklitaksela za 25%.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 49.7 vol % etanola (alkohola).

Štetno za alkoholičare.

Treba uzeti u obzir kod primjene u trudnica, djece, u bolesnika s visokim rizikom kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom. Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

Obzirom da Paclitaxel Pliva koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 396 mg etanola (dehidriranog alkohola) u ml koncentrata, treba voditi računa o mogućim učincima na središnji živčani sustav i druge učinke.

Paclitaxel Pliva koncentrat za otopinu za infuziju sadrži makroglicerolricinoleat koji može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Premedikacija cimetidinom ne utječe na klirens paklitaksela.

Cisplatin

U prvoj liniji kemoterapije raka jajnika paklitaksel se prema preporučenoj shemi liječenja mora primijeniti prije cisplatina. Kada se paklitaksel primjenjuje prije cisplatina sigurnosni profil paklitaksela jednak je onom koji je prijavljen za paklitaksel u monoterapiji. Kada se paklitaksel primjenjivao nakon cisplatina, mijelosupresija je bila jače izražena, a klirens paklitaksela smanjen

za oko 20%. Bolesnici liječeni paklitakselom i cisplatinom mogu imati povećan rizik zatajenja bubrega u usporedbi s cisplatinom u monoterapiji kod ginekoloških karcinoma.

Doksorubicin

Kada se paklitaksel i doksorubicin u prvoj liniji kemoterapije metastatskog karcinoma dojke primjenjuju unutar kratkog vremenskog razmaka, može doći do smanjene eliminacije doksorubicina i njegovih aktivnih metabolita, radi čega se paklitaksel mora primijeniti 24 sata nakon doksorubicina (vidjeti dio 5.2.).

Lijekovi koji se metaboliziraju u jetri

Metabolizam paklitaksela je kataliziran, djelomično, izoenzimima CYP2C8 i CYP3A4 citokroma P450. Stoga je u nedostatku farmakokinetičkih ispitivanja interakcije lijekova potreban oprez kod istodobne primjene paklitaksela i lijekova za koje je poznato da inhibiraju bilo CYP2C8 ili CYP3A4 (npr. ketokonazol, imidazolski antimikotici, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir i nelfinavir) jer se toksičnost paklitaksela može povećati zbog veće izloženosti paklitakselu. Ne preporučuje se istodobna primjena paklitaksela s lijekovima za koje se zna da su induktori CYP2C8 ili CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) jer može biti smanjena djelotvornost zbog niže izloženosti paklitakselu.

Klinička ispitivanja u bolesnika sa KS, koji su istodobno uzimali više lijekova, pokazuju da je sistemski klirens paklitaksela značajno niži u prisutnosti nelfinavira i ritonavira, ali ne i u prisutnosti indinavira. Nema dostupnih odgovarajućih podataka za interakcije sa drugim inhibitorima proteaze. Posljedično, paklitaksel treba primjenjivati sa oprezom u bolesnika koji istodobno primaju inhibitore proteaze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Istraživanja u životinja pokazala su embriotoksičnost i fetalnu toksičnost paklitaksela (vidjeti dio 5.3.).

Nema dostatnih podataka o primjeni paklitaksela u trudnica. Kao i drugi citotoksični lijekovi, paklitaksel može uzrokovati oštećenje ploda te se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako je zbog kliničkog stanja primjena lijeka neophodna.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se paklitaksel u mlijeko kod ljudi. Primjena paklitaksela tijekom dojenja je kontraindicirana. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

Bolesnice koje primaju paklitaksel treba savjetovati da ne planiraju trudnoću te da odmah obavijeste svog liječnika ako zatrudne.

Bolesnici oba spola u reproduktivnoj dobi, kao i njihovi partneri, moraju koristiti odgovarajuće metode kontracepcije tijekom, i najmanje 6 mjeseci nakon liječenja paklitakselom (vidjeti dio 4.6.).

Bolesnicima muškog spola preporučuje se da potraže savjet o kriokonzervaciji sperme prije liječenja, zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti uzrokovane paklitakselom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Paclitaxel Pliva koncentrat za otopinu za infuziju sadrži alkohol i stoga može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Ako drukčije nije naznačeno, sljedeće se informacije odnose na podatke iz baze podataka o ukupnoj sigurnosti koji su prikupljeni na 812 bolesnika sa solidnim tumorima koji su tijekom kliničkih studija liječeni paklitakselom u monoterapiji. Kako je populacija bolesnika s Kaposijevim sarkomom vrlo specifična, na kraju poglavlja prikazani su podaci iz jedne kliničke studije sa 107 takvih bolesnika.

Učestalost i težina nuspojava, ako drukčije nije naznačeno, općenito su slične u bolesnika liječenih paklitakselom zbog karcinoma jajnika, karcinoma dojke ili karcinoma pluća ne-malih stanica (NSCLC). Dob nije imala jasnog utjecaja niti na jedan od opaženih toksičnih učinaka.

Najčešća značajna nuspojava bila je **supresija koštane srži**. Teška neutropenija ($<0.5 \times 10^9/l$) pojavila se u 28% bolesnika, ali nije bila povezana s febrilnim epizodama. Samo je 1% bolesnika imao tešku neutropeniju ≥ 7 dana.

Trombocitopenija je zabilježena u 11% bolesnika. Broj trombocita $<50 \times 10^9/l$ barem jedanput tijekom studije imalo je 3% bolesnika. Anemija je opažena u 64% bolesnika, ali je teški oblik (Hgb <81 g/l) imalo samo 6% bolesnika. Na učestalost i težinu anemije utjecale su početne vrijednosti hemoglobina.

Čini se da se **neurotoksičnost**, i to uglavnom **periferna neuropatija**, javljala češće i imala teži oblik pri 3-satnoj infuziji doze od 175 mg/m^2 (85% bolesnika imalo je neurotoksične učinke, od čega 15% teške) nego pri 24-satnoj infuziji doze od 135 mg/m^2 (25% bolesnika imalo je perifernu neuropatiju, od čega 3% tešku), kada se paklitaxsel davao u kombinaciji s cisplatinom. U bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica i karcinomom jajnika koji su paklitaxsel primali tijekom 3 sata, a nakon toga cisplatin, zabilježen je očigledan porast incidencije teške neurotoksičnosti. Do perifernu neuropatije može doći nakon prvog ciklusa i ona se može pogoršati povećanjem izloženosti paklitakselu. Nadalje, pokazano je kako se perifernu neuropatije mogu nastaviti javljati nakon više od šest mjeseci od prekida primjene paklitaksela. U nekoliko slučajeva periferna je neuropatija bila razlogom prestanka davanja lijeka. Senzorni simptomi obično su se poboljšavali ili su nestali tijekom nekoliko mjeseci po prekidu primjene paklitaksela. Postojeća neuropatija, uzokovana prethodnim liječenjem, nije kontraindikacija za liječenje paklitakselom.

Prijavljena je pojava diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), često povezana sa sepsom ili višestrukim zatajenjem organa.

Artralgija ili **mijalgija** javljale su se u 60% bolesnika, s teškim oblicima u 13% bolesnika.

Značajne reakcije preosjetljivosti s mogućim fatalnim ishodom (hipotenzija koja zahtijeva terapiju, angioedem, respiratorni distres za koji je nužna bronhodilatacijska terapija ili generalizirana urtikarija) pojavile su se u 2 (<1%) bolesnika. Blaže reakcije preosjetljivosti imalo je 34% bolesnika (17% svih ciklusa). Te blaže reakcije, uglavnom crvenilo praćeno osjećajem užarenosti i osip, nisu zahtijevale liječenje niti su priječile nastavak terapije paklitakselom.

Reakcije na mjestu primjene tijekom intravenske primjene mogu dovesti do lokaliziranog edema, boli, eritema i induracije. Ponekad, ekstravazacija može rezultirati celulitisom. Zabilježeno je odvajanje nekrotične i/ili ljuštenje kože, što je ponekad bilo povezano s ekstravazacijom. Može doći i do promjene boje kože. Rijetko je zabilježena ponovna pojava kožnih reakcija na mjestu prethodne ekstravazacije, i to nakon davanja paklitaksela na drugome mjestu, tzv. «recall». U ovom trenutku nije poznato specifično liječenje reakcija koje su posljedica ekstravazacije.

U nekim slučajevima početak reakcije na mjestu primjene mogao se primijetiti tijekom primjene ili 7-10 dana nakon primjene paklitaksela.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Alopecija: Alopecija je uočena u 87% bolesnika i pojavila se naglo. Izraženi gubitak kose od ≥ 50 % očekuje se za većinu bolesnika kod kojih se pojavila alopecija.

U niže navedenoj tablici nabrojene su nuspojave, bez obzira na njihovu težinu, koje su bile povezane s monoterapijom paklitaksela u obliku 3-satne infuzije u bolesnika s metastatskom bolešću (812 bolesnika u kliničkim ispitivanjima) te nuspojave koje su prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti*). Potonje nuspojave mogu se pripisati paklitakselu bez obzira na režim liječenja.

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); vrlo rijetko ($< 1/10,000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije	<u>Vrlo često:</u> infekcija (uglavnom infekcije urinarnog trakta i infekcije gornjih dišnih puteva), s prijavljenim slučajevima smrtnog ishoda <u>Manje često:</u> septički šok <u>Rijetko*:</u> sepsa, peritonitis, pneumonija,
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<u>Vrlo često:</u> mijelosupresija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, leukopenija, krvarenje <u>Rijetko*:</u> febrilna neutropenija <u>Vrlo rijetko*:</u> akutna mijeloična leukemija, sindrom mijelodisplazije <u>Nepoznato:</u> diseminirana intravaskularna koagulacija
Poremećaji imunološkog sustava	<u>Vrlo često:</u> blaže reakcije preosjetljivosti (uglavnom crvenilo praćeno osjećajem užarenosti i osip) <u>Manje često:</u> značajne reakcije preosjetljivosti koje zahtijevaju liječenje (npr., hipotenzija, angioneurotski edem, respiratorni distres, generalizirana urtikarija, zimica, bol u leđima, bol u prsištu, tahikardija, bol u trbuhu, bol u ekstremitetima, znojenje i hipertenzija) <u>Rijetko*:</u> anafilaktičke reakcije <u>Vrlo rijetko*:</u> anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Vrlo rijetko*:</u> anoreksija <u>Nepoznato*:</u> sindrom tumorske lize
Psihijatrijski poremećaji	<u>Vrlo rijetko*:</u> konfuzija
Poremećaji živčanog sustava	<u>Vrlo često:</u> neurotoksičnost (uglavnom: periferna neuropatija) *Može se nastaviti javljati nakon više od šest mjeseci od prekida primjene paklitaksela.

	<p><u>Rijetko*</u>: motorna neuropatija (s manjom distalnom slabošću)</p> <p><u>Vrlo rijetko*</u>: grand mal napadaji, autonomna neuropatija (rezultira paralitičkim ileusom i ortostatskom hipotenzijom), encefalopatija, konvulzije, omaglica, ataksija, glavobolja</p>
Poremećaji oka	<p><u>Vrlo rijetko*</u>: smetnje očnoga živca i/ili poremećaji vida (scintilirajući skotomi), uglavnom u bolesnika koji su primili doze veće od propisanih</p> <p><u>Nepoznato*</u>: makularni edem, fotopsija, nakupine u staklastom tijelu</p>
Poremećaji uha i labirinta	<p><u>Vrlo rijetko*</u>: gubitak sluha, ototoksičnost, tinitus, vrtoglavica</p>
Srčani poremećaji	<p><u>Često</u>: bradikardija</p> <p><u>Manje često</u>: infarkt miokarda, AV blok i sinkopa, kardiomiopatija, asimptomatska ventrikularna tahikardija, tahikardija s bigeminijom</p> <p><u>Rijetko</u>: zatajenje srca</p> <p><u>Vrlo rijetko*</u>: fibrilacija atrija, supraventrikularna tahikardija</p>
Krvožilni poremećaji	<p><u>Vrlo često</u>: hipotenzija</p> <p><u>Manje često</u>: hipertenzija, tromboza, tromboflebitis</p> <p><u>Vrlo rijetko*</u>: šok</p> <p><u>Nepoznato*</u>: flebitis</p>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<p><u>Rijetko*</u>: respiratorno zatajenje, plućna embolija, plućna fibroza, intersticijska pneumonija, dispneja, pleuralni izljev</p> <p><u>Vrlo rijetko*</u>: kašalj</p>
Poremećaji probavnog sustava	<p><u>Vrlo često</u>: mučnina, povraćanje, proljev, upale sluznice</p> <p><u>Rijetko*</u>: opstrukcija crijeva, perforacija crijeva, ishemični kolitis, pankreatitis</p> <p><u>Vrlo rijetko*</u>: mezenterička tromboza, pseudomembranozni kolitis, neutropenijski kolitis, ascites, ezofagitis, konstipacija</p>
Poremećaji jetre i žuči	<p><u>Vrlo rijetko*</u>: nekroza jetre, hepatička encefalopatija (obje nuspojave s prijavljenim slučajevima smrtnog ishoda)</p>
Poremećaji kože i potkožnoga tkiva	<p><u>Vrlo često</u>: alopecija</p> <p><u>Često</u>: prolazne i blage promjene na koži i noktima</p> <p><u>Rijetko*</u>: pruritus, osip, eritem</p> <p><u>Vrlo rijetko*</u>: Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroliza, multififormni eritem, ekfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza (bolesnici koji primaju lijek moraju zaštititi ruke i stopala od sunca)</p> <p><u>Nepoznato*</u>: skleroderma, Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske*</p> <p>*Kao što je prijavljeno u nadzoru nakon stavljanja paklitaksela u promet.</p>

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<u>Vrlo često</u> : artralgijska, mijalgija <u>Nepoznato*</u> : sistemski eritematozni lupus
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Često</u> : reakcije na mjestu primjene (uključujući lokalizirani edem, bol, eritem, induraciju; povremeno, ekstravazacija koja može dovesti do celulitisa, fibroze i nekroze kože) <u>Rijetko*</u> : pireksija, dehidracija, astenija, edem, malaksalost
Laboratorijske pretrage	<u>Često</u> : izraziti porast AST (SGOT) i alkalne fosfataze <u>Manje često</u> : izraziti porast bilirubina <u>Rijetko*</u> : porast vrijednosti serumskoga kreatinina

Bolesnice s karcinomom dojke koje su primale paklitaksel kao adjuvantnu terapiju nakon AC liječenja imale su veći broj neurosenzornih toksičnih učinaka, reakcija preosjetljivosti, artralgijska/mijalgija, anemije, infekcije, vrućice, mučnine/povraćanja i proljeva nego bolesnice koje su primale samo AC liječenje. Učestalost tih nuspojava bila je, međutim, u skladu s primjenom paklitaksela u monoterapiji, kako je prikazano u gornjoj tablici.

Kombinirano liječenje

Sljedeće informacije odnose se na dvije velike kliničke studije prve linije kemoterapije karcinoma jajnika (paklitaksel + cisplatin: preko 1.050 bolesnica), dvije kliničke studije faze III prve linije liječenja metastatskoga karcinoma dojke: jednoga u kojemu se ispitala kombinacija s doksorubicinom (paklitaksel + doksorubicin: 267 bolesnica) i drugoga u kojemu se ispitala kombinacija s trastuzumabom (planirana analiza podskupine paklitaksel + trastuzumab: 188 bolesnica) te dvije kliničke studije faze III u liječenju uznapredovaloga karcinoma pluća ne-malih stanica (paklitaksel + cisplatin: više od 360 bolesnika) (vidjeti dio 5.1.).

Kad se davao kao trosatna infuzija u prvoj liniji kemoterapije karcinoma jajnika, neurotoksičnost, artralgijska/mijalgija i preosjetljivost bili su češći i teži u bolesnica koje su primale paklitaksel, a potom cisplatin, nego u bolesnica koje su primale ciklofosfamid i potom cisplatin. Čini se da je mijelosupresija bila manje česta i manje teška kad su bolesnice primale paklitaksel kao trosatnu infuziju te nakon toga cisplatin, nego kad su primale ciklofosfamid i potom cisplatin.

U prvoj liniji kemoterapije metastatskog karcinoma dojke su neutropenija, anemija, periferna neuropatija, artralgijska/mijalgija, astenija, vrućica i proljev zabilježeni češće i u težem obliku kada se paklitaksel (220 mg/m²) primjenjivao kao 3-satna infuzija 24 sata nakon doksorubicina (50 mg/m²), nego što je to bio slučaj pri standardnoj FAC terapiji (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosfamid 500 mg/m²). Čini se da su mučnina i proljev bili manje česti i manje teški kod protokola paklitaksel (220 mg/m²) / doksorubicin (50 mg/m²) nego kod standardne FAC sheme. Primjena kortikosteroida vjerojatno je pridonijela smanjenju učestalosti i težine mučnine i povraćanja u kraku studija kojim se ispitivao protokol paklitaksel/doksorubicin.

Kad se paklitaksel u 3-satnoj infuziji primjenjivao u kombinaciji s trastuzumabom u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim karcinomom dojke, sljedeće nuspojave (bez obzira jesu li bile povezane s paklitakselom ili trastuzumabom) prijavljene su češće nego što je to bio slučaj u monoterapiji paklitakselom: zatajivanje srca (8% vs. 1%), infekcije (46% vs. 27%), zimica (42% vs. 4%), vrućica (47% vs. 23%), kašalj (42% vs. 22%), osip (39% vs. 18%), artralgijska (37% vs. 21%), tahikardija (12% vs. 4%), proljev (45% vs. 30%), hipertenzija (11% vs. 3%), epistaksa (18% vs. 4%), akne (11% vs. 3%), herpes simplex (12% vs. 3%), slučajne ozljede (13% vs. 3%), nesanica (25% vs. 13%), rinitis (22% vs. 5%), sinusitis (21% vs. 7%) i reakcije na mjestu primjene (7% vs. 1%). Neke od ovih razlika mogu se pripisati povećanom broju i duljini liječenja

s kombinacijom paklitaksel/trastuzumab u usporedbi s monoterapijom paklitakselom. Teški događaji opisani su u sličnim postocima za paklitaksel/trastuzumab kao i za monoterapiju paklitakselom.

Kad se doksorubicin primjenjivao u kombinaciji s paklitakselom u metastatskom karcinomu dojke, **poremećaj srčane kontrakcije** ($\geq 20\%$ -tno smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke) opažen je u 15% bolesnica naspram 10% pri standardnom FAC protokolu. **Kongestivno zatajenje srca** opaženo je u $<1\%$ u oba kraka studije, paklitaksel/doksorubicin i standardnom FAC protokolu. Primjena trastuzumaba u kombinaciji s paklitakselom u bolesnica, koje su se prethodno liječile antraciklinima, rezultirala je povećanjem učestalosti i težine **srčane disfunkcije**, u usporedbi s bolesnicama koje su uzimale paklitaksel u monoterapiji (NYHA razred I/II 10% vs. 0%; NYHA razred III/IV 2% vs. 1%), ali je rijetko to bilo povezano sa smrtnim ishodom (vidi Sažetak opisa svojstva lijeka za trastuzumab). Izuzev tih rijetkih slučajeva, bolesnice su imale dobar odgovor na primijenjeno liječenje.

Radijacijski pneumonitis zabilježen je u bolesnika koji su istodobno primali radioterapiju.

Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om

Na temelju rezultata kliničkog ispitivanja koje je uključivalo 107 bolesnika, učestalost i težina nuspojava općenito je bila slična u bolesnika s Kaposijevim sarkomom i bolesnika koji primaju monoterapiju paklitaksela za druge solidne tumore. To se ne donosi na hematološke i jetrene poremećaje (vidjeti niže).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Supresija koštane srži bila je glavna toksičnost koja ograničava dozu. Neutropenija je najvažnija hematološka nuspojava. Tijekom prvog ciklusa liječenja teška se neutropenija ($<0.5 \times 10^9/l$) javila u 20% bolesnika. Tijekom cijelog razdoblja liječenja teška je neutropenija primijećena u 39% bolesnika. Neutropenija je trajala > 7 dana u 41%, a 30 do 35 dana u 8% bolesnika. Unutar 35 dana došlo je do oporavka u svih praćenih bolesnika. Incidencija neutropenije 4. stupnja koja je trajala ≥ 7 dana iznosila je 22%.

Febrilna neutropenija povezana s paklitakselom prijavljena je kod 14% bolesnika u 1,3% ciklusa liječenja. Tijekom primjene paklitaksela dogodile su se 3 epizode sepse (2,8%) povezane s uzimanjem lijeka koje su imale fatalan ishod.

Trombocitopenija je primijećena u 50% bolesnika, a teški oblik ($<50 \times 10^9/l$) imalo je 9% bolesnika. Samo u 14% bolesnika broj trombocita pao je na $<75 \times 10^9/l$, barem jedanput tijekom liječenja. Krvarenje povezano s uzimanjem paklitaksela zabilježeno je u $<3\%$ bolesnika, ali su hemoragijske epizode bile lokalizirane.

Anemija (Hgb < 110 g/l) je primijećena u 61% bolesnika, a težak oblik (Hgb <80 g/l) imalo je 10% bolesnika. Transfuzija koncentrata eritrocita bila je potrebna kod 21% bolesnika.

Poremećaji jetre i žuči

Među bolesnicima ($>50\%$ uzimalo je inhibitore proteaze) s normalnom početnom jetrenom funkcijom, u 28% povećale su se vrijednosti bilirubina, u 43% alkalne fosfataze, a u 44% AST (SGOT). Za svaki od ovih pokazatelja, porast je imao težak oblik u 1% bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nije poznat antidot za predoziranje paklitakselom.

Ako dođe do predoziranja bolesnika je potrebno pomno pratiti. Liječenje bi trebalo biti usmjereno prema glavnim očekivanim toksičnim učincima kao što su: supresija koštane srži, periferna neuropatija i mukozitis.

Pedijatrijska populacija

Predoziiranje u pedijatrijskoj skupini bolesnika može biti povezano sa akutnom toksičnošću alkohola.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici (Citostatici); Biljni alkaloidi i drugi prirodni pripravci; Taksani, ATK oznaka: L01CD01.

Paklitaksel je antimikrotubularni lijek koji pospješuje stvaranje mikrotubula iz tubulinskih dimera i stabilizira mikrotubule sprječavajući depolimerizaciju. Ta stabilnost rezultira inhibicijom normalne dinamičke reorganizacije mreže mikrotubula, ključne za vitalnu interfazu i mitotičku funkciju stanice. Uz to, paklitaksel potiče stvaranje abnormalnih skupina ili “snopova” mikrotubula tijekom cijelog staničnog ciklusa te mnogostrukih mikrotubularnih astra tijekom mitoze.

Karcinom jajnika

U prvoj liniji kemoterapije karcinoma jajnika, sigurnost i djelotvornost paklitaksela ocjenjivala se tijekom dva velika, randomizirana, kontrolirana (ciklofosamid 750 mg/m² + cisplatin 75 mg/m²) klinička ispitivanja.

U kliničkome ispitivanju *Intergroup* (BMS CA139-209), više od 650 bolesnica s primarnim karcinomom jajnika II_{b-c}, III ili IV primile su najviše 9 ciklusa paklitaksela (175 mg/m² tijekom 3 h), a nakon toga cisplatin (75 mg/m²) ili kontrolni lijek. U drugom ispitivanju (GOG-111/B-MS CA139-022) ocjenjivali su se rezultati najviše 6 ciklusa paklitaksela (135 mg/m² tijekom 24 sata), nakon kojega je slijedio cisplatin (75 mg/m²) ili kontrolni lijek u više od 400 bolesnica s primarnim karcinomom jajnika III/IV stupnja, s > 1 cm rezidualne bolesti nakon laparotomije ili s udaljenim metastazama. Iako ta dva različita doziranja paklitaksela nisu međusobno izravno uspoređivana, u oba su pokusa bolesnice liječene paklitakselom u kombinaciji s cisplatinom imale značajno veći postotak terapijskoga odgovora, dulje vrijeme do napredovanja bolesti i dulje vrijeme preživljavanja pri usporedbi sa standardnom terapijom. Povećana neurotoksičnost, artralgiya/mijalgija, ali i smanjena mijelosupresija, primijećeni su u bolesnica s uznapredovalim karcinomom jajnika koje su primale paklitaksel/cisplatin u 3-satnoj infuziji i to pri usporedbi s bolesnicama koje su primale ciklofosamid/cisplatin.

Karcinom dojke

U adjuvantnom liječenju karcinoma dojke, 3121 bolesnica s karcinomom dojke s pozitivnim čvorovima primala je adjuvantnu terapiju paklitakselom ili nije primala kemoterapiju nakon 4 ciklusa doksorubicina i ciklofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Medijan praćenja bio je 69 mjeseci. Ukupno gledajući, paklitaksel je značajno, za 18%, smanjio rizik recidiva bolesti u odnosu na bolesnice koje su primale samo AC protokol ($p=0,0014$) te rizik od smrtnog ishoda, za 19%, ($p=0,0044$) u odnosu na bolesnice koje su primale samo AC protokol. Retrospektivna analiza pokazuje terapijsku korist u svim podskupinama bolesnica. U bolesnica s receptor-negativnim/nepoznatim tumorima, smanjenje rizika recidiva bolesti bio je 28% (95% CI: 0,59-0,86). U skupini bolesnica s receptor-pozitivnim tumorom, smanjenje rizika recidiva bolesti iznosilo je 9% (95 CI: 0,78-1,07). Dizajnom studije, međutim, nije bilo predviđeno ispitivanje učinka produljene terapije AC protokolom dulje od 4 ciklusa. Na temelju rezultata samo ove studije ne može se isključiti da je do primijećenih učinaka dijelom došlo zbog razlike u trajanju kemoterapije u dva kraka studije (4 ciklusa AC; 8 ciklusa AC + paklitaksel). Stoga se adjuvantno liječenje paklitakselom mora smatrati alternativom produljenoj AC terapiji.

U drugom velikom kliničkom ispitivanju sličnog dizajna, ispitivalo se adjuvantno liječenje karcinoma dojke s pozitivnim čvorovima. Randomizirano je 3060 bolesnica koje su primile ili nisu primile 4 ciklusa paklitaksela u dozi koja je bila veća od 225 mg/m² nakon 4 ciklusa AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Medijan praćenja bio je 64 mjeseca i u tom su razdoblju bolesnice koje su primale paklitaksel imale značajno smanjenje rizika recidiva bolesti (17%) u odnosu na bolesnice koje su primale samo AC ($p=0,006$). Terapija paklitakselom bila je povezana i sa smanjenjem rizika smrtnog ishoda za 7% (95%CI: 0,78-1,12). Sve analize podskupina pokazale su prednost na strani paklitaksela. U ovoj se studiji bolesnicama s receptor-pozitivnim tumorom smanjio rizik recidiva bolesti za 23% (95% CI: 0,6-0,92); u skupini s receptor-negativnim tumorom smanjenje rizika recidiva bolesti iznosilo je 10% (95%CI: 0,7-1,11).

Djelotvornost i sigurnost paklitaksela u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma dojke ocjenjivana je tijekom dva pilot, randomizirana, kontrolirana klinička ispitivanja faze III.

U prvoj studiji (BMS CA139-278) uspoređivali su se kombinacija doksorubicina u bolusu (50 mg/m²), nakon čega je nakon 24 sata slijedilo davanje paklitaksela (220 mg/m² u 3-satnoj infuziji) (AT) i standardni protokol FAC (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosamid 500 mg/m²). Oba protokola imala su po 8 ciklusa i primjenjivala su se svaka 3 tjedna. U randomiziranom ispitivanju bilo je uključeno 267 bolesnica s metastatskim karcinomom dojke, koje nisu prethodno primale kemoterapiju ili su primale samo adjuvantnu ne-antraciklinsku kemoterapiju. Rezultati su pokazali značajnu razliku u vremenu do progresije bolesti u bolesnica koje su primale AT u usporedbi s bolesnicama koje su primale FAC (8,2 prema 6,2 mjeseci; $p=0,029$). Medijan preživljenja bio je povoljniji kod kombinacije paklitaksel/doksorubicin nasuprot FAC (23,0 nasuprot 18,3 mjeseci; $p=0,004$). U krakovima studije gdje su se davali AT i FAC, 44%, odnosno 48% bolesnica primalo je daljnju kemoterapiju koja je uključivala taksane u 7%, odnosno 50% slučajeva. Ukupni postotak terapijskoga odgovora bio je također značajno veći u AT skupini nego u FAC skupini (68% prema 55%). Potpuni odgovor uočen je u 19% bolesnica u skupini paklitaksel/doksorubicin, odnosno u 8% bolesnica u FAC skupini. Svi rezultati koji su se odnosili na djelotvornost naknadno su potvrđeni u neovisnoj, slijepoj ocjeni.

Djelotvornost i sigurnost kombinacije paklitaksela i trastuzumaba ocjenjivala se u drugom ispitivanju, u planiranoj analizi podskupine (bolesnice s metastatskim karcinomom dojke koje su prethodno adjuvantno primale antracikline) studije HO648g. Nije dokazana djelotvornost trastuzumaba u kombinaciji s paklitakselom u bolesnica koje nisu prethodno adjuvantno primale antracikline. Kombinacija trastuzumaba (4 mg/kg udarna doza, potom 2 mg/kg tjedno) i paklitaksela (175 mg/m²) u 3-satnoj infuziji, svaka 3 tjedna, uspoređivala se s monoterapijom paklitakselom (175 mg/m²) u 3-satnoj infuziji, svaka 3 tjedna, u 188 bolesnica s metastatskim karcinomom dojke koje su imali naglašenu ekspresiju HER2 receptora (imunohistokemijski 2+ ili

3+), koje su prethodno liječene antraciklinima. Paklitaksel se primjenjivao svaka 3 tjedna tijekom najmanje 6 ciklusa, dok se trastuzumab davao svaki tjedan sve do pojave znakova napredovanja bolesti. Rezultati studije pokazali su značajnu prednost primjene kombinacije paklitaksela/trastuzumaba u odnosu na monoterapiju paklitakselom, i to u vremenu do napredovanja bolesti (6,9 prema 3,0 mjeseci), stopi terapijskoga odgovora (41% prema 17%) i trajanju terapijskoga odgovora (10,5 prema 4,5 mjeseci). Najznačajniji primijećeni toksični učinak kombinacije paklitaksel/trastuzumab bio je poremećaj funkcije srca (vidjeti dio 4.8.).

Uznapredovali rak pluća ne-malih stanica (NSCLC)

Liječenje uznapredovalog NSCLC paklitakselom 175 mg/m² te nakon toga cisplatinom 80 mg/m² ocjenjivani su u dva ispitivanja faze III (367 bolesnika liječena su paklitakselom). Oba ispitivanja bila su randomizirana. U jednome se kao usporedni lijek primao cisplatin 100 mg/m², a u drugome tenipozid 100 mg/m², nakon čega je slijedio cisplatin 80 mg/m² (367 bolesnika bilo je u usporednoj skupini). Rezultati oba ispitivanja bili su slični. Nije utvrđena značajna razlika, ako se kao primarni cilj promatra mortalitet, između protokola koji su sadržavali paklitaksel i onih koji su sadržavali uspoređujući lijek (medijan preživljavanja 8,1 i 9,5 mjeseci na protokolu koji sadrži paklitaksel, 8,6 i 9,9 mjeseci na protokolu koji sadrži uspoređujuće lijekove). Slično tome, nije postojala značajna razlika između različitih vrsta liječenja u medijanu vremena do pojave progresije bolesti. Utvrđena je značajna korist u stopi kliničkog odgovora. Rezultati pokazatelja kvalitete života ukazuju na prednost protokola koji sadržavaju paklitaksel s obzirom na gubitak apetita, ali daju jasan dokaz inferiornosti protokola koji sadržavaju paklitaksel u smislu periferne neuropatije (p<0,008).

Kaposijev sarkom (oblik vezan uz AIDS)

Djelotvornost i sigurnost paklitaksela u liječenju Kaposijeva sarkoma povezanog s AIDS-om ispitivan je u ne-komparativnoj studiji bolesnika s uznapredovalim KS koji su prethodno primali sistemsku kemoterapiju. Primarna je mjera ishoda istraživanja bila najbolji tumorski odgovor. Od 107 bolesnika, 63 smatralo se rezistentnim na liposomalne antracikline. Smatralo se da ta skupina čini populaciju ključne djelotvornosti. Sveukupni postotak uspješnosti terapije (potpuni/djelomični odgovor) nakon 15 ciklusa liječenja bio je 57% (CI 44-70%) u bolesnika koji su bili rezistentni na liposomalne antracikline. Više od 50% odgovora bilo je vidljivo nakon prva 3 ciklusa. Stopa odgovora bolesnika rezistentnih na liposomalne antracikline bila je usporediva s bolesnicima koji nikad nisu primali inhibitor proteaze (55,6%) i onima koji su liječeni jednim od njih barem 2 mjeseca prije liječenja paklitakselom (60,9%). Medijan vremena do napredovanja bolesti u ispitivanoj populaciji bio je 468 dana (95% CI 257-nije procjenjiv). Medijan preživljavanja nije se mogao izračunati, ali je donja 95% granica bila 617 dana u temeljnoj ispitivanoj skupini bolesnika.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nakon intravenske primjene, paklitaksel pokazuje dvofazno smanjenje koncentracije u plazmi. *In vitro* ispitivanja kod ljudi pokazala su da je 89-98% lijeka vezano za bjelančevine plazme. Prisustvo cimetidina, ranitidina, deksametazona ili difenhidramina ne utječe na stupanj vezanja paklitaksela za bjelančevine.

Srednje vrijednosti volumena raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže bile su u rasponu od 198 do 688 l/m², što ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju i/ili vezanje za tkivo.

Varijacije sistemske izloženosti paklitakselu u istih bolesnika bile su minimalne. Nije bilo dokaza o akumulaciji paklitaksela tijekom više terapijskih ciklusa.

Biotransformacija

Još nije u potpunosti razjašnjena raspodjela i metabolizam paklitaksela u ljudi. Kumulativno izlučivanje nepromijenjenog paklitaksela u urinu bilo je u rasponu od 1,3 do 12,6% doze, što ukazuje na opsežan klirens izvan bubrega. Jetreni metabolizam i bilijarni klirens vjerojatno su glavni mehanizmi eliminacije paklitaksela. Paklitaksel se uglavnom metabolizira pomoću enzima iz sustava citokroma P450. Približno se 26% radioaktivno obilježene doze paklitaksela izlučivalo u stolici u obliku 6 α -hidroksipaklitaksela, 2% u obliku 3'-p-hidroksipaklitaksela, a 6% u obliku 6 α -3'-p-dihidroksipaklitaksela. Stvaranje 6 α -hidroksipaklitaksela katalizira CYP2C8, 3'-p-hidroksipaklitaksela CYP3A4, a stvaranje 6 α -3'-p-dihidroksipaklitaksela kataliziraju zajedno CYP2C8 i CYP3A4.

Eliminacija

Farmakokinetika paklitaksela određivana je nakon 3-satne i 24-satne infuzije doza od 135 mg/m² i 175 mg/m². Srednja vrijednost poluvremena iznosila je od 3,0 do 52,7 sati, a srednja vrijednost ukupnog tjelesnog klirensa, neraspodijeljenog po pojedinim odjeljcima, iznosila je od 11,6 do 24.0 l/hr/m². Čini se da se ukupni tjelesni klirens smanjuje s porastom koncentracije paklitaksela u plazmi.

Linearnost/nelinearnost

Kod 3-satne je infuzije povećanje doze rezultiralo nelinearnom farmakokinetikom. Povećanje doze za 30%, s 135 mg/m² na 175 mg/m², rezultiralo je povećanjem najviše serumske koncentracije za 75%, a AUC_{0→∞} za 81%.

Farmakokinetika u bolesnika s Kaposijevim sarkomom

Nakon intravenske doze od 100 mg/m² koju je u obliku 3-satne infuzije primilo 19 bolesnika s Kaposijevim sarkomom, srednja vrijednost C_{max} iznosila je 1.530 ng/ml (raspon 761-2.860 ng/ml), a prosječna vrijednost AUC 5.619 ng.hr/ml (raspon 2.609-9.428 ng.hr/ml). Klirens je iznosio 20,6 l/h/m² (raspon 11-38), a volumen distribucije 291 l/m² (raspon 121-638). Terminalno poluvrijeme eliminacije bilo je u prosjeku 23,7 sati (raspon 12-33).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Učinak oštećene funkcije jetre i bubrega na eliminaciju paklitaksela nakon 3-satne infuzije nije ispitivan. Farmakokinetički parametri u bolesnika na hemodijalizi koji je primio 3-satnu infuziju paklitaksela u dozi od 135 mg/m², bili su slični vrijednostima kod nedijaliziranih bolesnika.

Paklitaksel u kombinaciji s drugim lijekovima

U kliničkim ispitivanjima u kojima su se istodobno davali paklitaksel i doksorubicin, bila je produljena distribucija i eliminacija doksorubicina i njegovih metabolita. Ukupna plazmatska izloženost doksorubicinu bila je za 30% veća kad se paklitaksel davao neposredno nakon doksorubicina nego kad je između davanja dva lijeka bila stanka od 24 sata.

Prije primjene Paclitaxel Pliva koncentrata za otopinu za infuziju u kombinaciji s drugim lijekovima, pregledajte Sažetke opisa svojstava lijeka cisplatina, doksorubicina ili trastuzumaba za podatke o primjeni tih lijekova.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karcinogeni potencijal paklitaksela još nije ispitivan. Usprkos tome, a na temelju farmakodinamičkog mehanizma njegova djelovanja, paklitaksel je potencijalno karcinogen i genotoksičan agens. Paklitaksel se pokazao mutagenim u *in vitro* i *in vivo* eksperimentalnim modelima sisavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

etanol, bezvodni
citratna kiselina, bezvodna
makroglicerolricinoleat.

6.2. Inkompatibilnosti

Makroglicerolricinoleat može dovesti do oslobađanja DEHP [di-(2-etilheksilftalat] iz plastificiranih, polivinilkloridnih (PVC) spremnika u mjeri koja se povećava s vremenom i koncentracijom. Stoga se za pripravu, čuvanje i primjena razrijeđenog paklitaksela treba upotrebljavati oprema koja ne sadrži PVC.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorene bočice
2 godine

Nakon otvaranja, a prije razrjeđivanja

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je 28 dana na temperaturi ispod 25°C i to uz višestruko uvlačenje igle i izvlačenje sadržaja.

S mikrobiološkoga stanovišta, koncentrirana otopina za infuziju se nakon prvoga otvaranja može čuvati najviše 28 dana i to na temperaturi ispod 25°C. Svako drugo vrijeme i način čuvanja je odgovornost korisnika.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizička stabilnost otopine pripremljene za infuziju dokazana je 27 sati na temperaturi ispod 25°C kad je kao otopina za infuziju korištena mješavina 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine za infuziju natrijeva klorida i 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za infuziju, ili Ringerova otopina za infuziju s 5% glukoze (50 mg/ml).

Kemijska i fizička stabilnost pripremljene otopine za infuziju dokazana je 14 dana na temperaturi od 5°C i 25°C kad je kao otopina za infuziju korištena 5%-tna (50 mg/ml) otopina glukoze za infuziju ili 0,9%-tna (9 mg/ml) otopina za infuziju natrijeva klorida.

S mikrobiološkog gledišta razrijeđenu otopinu treba primijeniti odmah. Ako se otopina ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja ili prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena bočica s gumenim (bromobutil) čepom prevučeni teflonom i aluminijskim prstenom s plastičnim (PP) poklopcem.

Bočica sa 5 ml, 16,7 ml, 25 ml ili 50 ml.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rukovanje

Kao što je slučaj i s ostalim antineoplastičnim lijekovima, s Paclitaxel Pliva koncentratom za otopinu za infuziju treba rukovati oprezno. Razrjeđivanje treba provoditi obučeno osoblje u aseptičnim uvjetima i u za to predviđenom prostoru. Osoblje mora nositi zaštitne rukavice. Treba izbjegavati kontakt s kožom i sluznicom. U slučaju kontakta s kožom, taj dio kože treba oprati sapunom i vodom. Primijećeni su žarenje, opekline i crvenilo. U slučaju dodira sa sluznicom, potrebno je temeljito ispiranje vodom. U slučaju udisanja lijeka, primijećeni su dispneja, bol u prsištu, crvenilo grla i mučnina.

Ako se neotvorene bočice pohranjuju u hladnjak ili smrzavaju, može se stvoriti talog koji se uklanja laganim protresanjem bočice kad se postigne sobna temperatura. To ne utječe na kvalitetu proizvoda. Ako, pak, otopina ostane zamućena ili ako preostane taloga, bočicu treba baciti.

Nakon višestrukog uvlačenja igle i izvlačenja pripravka, bočice zadržavaju fizičku, kemijsku i mikrobiološku stabilnost do 28 dana na temperaturi od 25°C. Svako drugo vrijeme i način čuvanja je odgovornost korisnika.

Tzv. *Chemo-Dispensing Pin* ili slični šiljati nastavci ne smiju se koristiti jer mogu oštetiti čep na bočici i time prouzročiti gubitak sterilnosti lijeka.

Priprema otopine za intravensku primjenu

Paclitaxel Pliva koncentrat za otopinu za infuziju se prije infuzije mora razrijediti u 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijeva klorida za infuziju, u 50 mg/ml (5%) otopine glukoze za infuziju, u mješavini 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijeva klorida za infuziju i 50 mg/ml (5%) otopine glukoze za infuziju ili u Ringerovoj otopini za infuziju koja sadržava 50 mg/ml (5%) glukoze i to aseptičnom tehnikom. Konačna koncentracija mora biti u rasponu od 0,3 do 1,2 mg/ml.

Za mikrobiološku, kemijsku i fizičku stabilnost razrijeđene otopine vidjeti dio 6.3.

Nakon pripreme, otopina može ponekad biti zamućena, čemu je razlog sredstvo za formulaciju. To se ne može ukloniti filtracijom. Paclitaxel Pliva koncentrat za otopinu za infuziju treba davati kroz in-line filter s mikroporoznom membranom $\leq 0.22 \mu\text{m}$. Značajan gubitak snage učinka nije primijećen nakon simulirane primjene otopine kroz iv. tubu s in-line filterom.

Rijetko je prijavljena pojava taloga za vrijeme infuzije paklitaksela. To se obično događalo pri kraju 24-satne infuzije. Iako razlog stvaranja taloga dosada nije rasvijetljen, vjerojatno je to povezano sa superzasićenjem razrijeđene otopine. Kako bi se smanjila mogućnost taloženja, Paclitaxel Pliva koncentrat za otopinu za infuziju treba primijeniti što je moguće prije nakon razrjeđivanja te treba izbjegavati prejako protresanje i vibracije. Setovi za infuziju moraju se pomno isprati prije infuzije. Tijekom infuzije protok i izgled otopine se treba redovito nadzirati te zaustaviti infuziju ako se pojavi talog.

Kako bi se izloženost bolesnika DEHP-u [di-(2-etilheksilftalat) iz plasticiranih, polivinilkloridnih (PVC) materijala smanjila na najmanju moguću mjeru, razrijeđene se otopine

paklitaksela moraju čuvati u bočicama od stakla ili polipropilena ili plastičnim vrećicama od polipropilena ili poliolefina te davati kroz infuzijske setove od polietilena. Uporaba filterskih uređaja koji imaju kratki ulazni i/ili izlazni dio od plastificiranog PVC-a nije rezultirala značajnim otpuštanjem tvari DEHP.

Način primjene

Paclitaxel Pliva koncentrat za otopinu za infuziju se daje infuzijom u venu i to traje 3 do 24 sata. Ako liječnik ne odluči drukčije, davanje Paclitaxel Pliva koncentrata za otopinu za infuziju ponavljat će se svaka dva do tri tjedna.

Lijekom je potrebno rukovati u skladu s Naredbom o načinu rukovanja lijekovima koji sadrže citotoksične supstancije (N.N. br.30/91).

Odlaganje

Sav pribor koji se rabio u pripremi i primjeni Paclitaxel Pliva koncentrata za otopinu za infuziju ili je na bilo koji način bio u dodiru s lijekom, mora se ukloniti u skladu s lokalnim uputama za odlaganje citotoksičnih spojeva.

Neiskorišteni lijek uklanja se u skladu s propisima za zbrinjavanje opasnog otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pliva Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-833687058

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. listopada 2009.
Datum posljednje obnove: 24. siječnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. prosinca, 2019.