

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Paklitaksel Kabi 6 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 6 mg paklitaksela po 1 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Jedna bočica s 5 ml paklitaksela sadrži 30 mg paklitaksela.

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

Jedna bočica s 25 ml paklitaksela sadrži 150 mg paklitaksela.

Jedna bočica s 50 ml paklitaksela sadrži 300 mg paklitaksela.

Jedna bočica sa 100 ml paklitaksela sadrži 600 mg paklitaksela.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml lijeka Paklitaksel Kabi sadrži 393 mg etanola, bezvodnog.

1 ml lijeka Paklitaksel Kabi sadrži 530 mg makrogolglicerolricinoleata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, svijetložuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karcinom jajnika

U prvoj liniji kemoterapije karcinoma jajnika, paklitaksel je indiciran za liječenje bolesnica s uznapredovalim karcinomom ili rezidualnom bolešću (>1 cm) nakon inicijalne laparotomije, u kombinaciji s cisplatinom.

U drugoj liniji kemoterapije karcinoma jajnika, paklitaksel je indiciran za liječenje metastatskog karcinoma ovarija nakon neuspjeha standardne terapije koja je sadržavala platinu.

Karcinom dojke

U adjuvantnoj terapiji, paklitaksel je indiciran za liječenje karcinoma dojke u bolesnica s pozitivnim čvorovima, nakon liječenja antraciklinima i ciklofosamidom (AC). Adjuvantnu primjenu paklitaksela treba smatrati alternativom produženoj AC terapiji.

Paklitaksel je indiciran u prvoj liniji liječenja lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke u kombinaciji s antraciklinima u bolesnica pogodnih za liječenje antraciklinima, ili u kombinaciji s trastuzumabom u bolesnica s naglašenom ekspresijom receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER-2) određenog imunohistokemijski kao (3+), a koje nisu pogodne za liječenje antraciklinima (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Paklitaksel je indiciran kao monoterapija u liječenju metastatskog karcinoma dojke u bolesnica koje nisu odgovorile, ili nisu bile pogodne, za terapiju antraciklinima.

Uznappedovali karcinom pluća ne-malih stanica

Paklitaksel je, u kombinaciji s cisplatinom, indiciran u liječenju bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) koji nisu kandidati za potencijalno kurativno kirurško liječenje i/ili kurativno liječenje zračenjem.

Kaposijev sarkom vezan uz AIDS

Paklitaksel je indiciran za liječenje bolesnika s uznapredovalim Kaposijevim sarkomom (KS) vezanim uz SIDU (sindrom stečene imunodeficijencije) nakon neuspjelog prethodnog liječenja liposomalnim antraciklinima.

Ovu indikaciju podupire ograničeni broj podataka, a sažetak relevantnih studija naveden je u dijelu 5.1.

4.2. Doziranje i način primjene

Paklitaksel se smije primjenjivati samo pod nadzorom kvalificiranog onkologa na odjelima koji su specijalizirani za primjenu citotoksičnih lijekova (vidjeti dio 6.6).

U svih bolesnika prije početka liječenja paklitakselom mora se primijeniti premedikacija kortikosteroidima, antihistaminicima i H₂ antagonistima, npr:

Lijek	Doza	Primjena prije paklitaksela
Deksametazon	20 mg oralno* ili intravenski	Pri oralnoj primjeni: približno 12 i 6 sati, ili pri intravenskoj primjeni: 30 do 60 min.
Difenhidramin**	50 mg intravenski	30 – 60 minuta
Cimetidin ili Ranitidin	300 mg intravenski ili 50 mg intravenski	30 – 60 minuta

* 8 – 20 mg u KS bolesnika

** ili ekvivalent antihistamina, npr. klorfeniramin

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6. Paklitaksel Kabi treba primijeniti preko tzv. in-line filtera s mikroporoznom membranom $\leq 0,22 \mu\text{m}$. (vidjeti dio 6.6.)

Prva linija kemoterapije karcinoma jajnika

Iako se istražuju drugi režimi doziranja, preporuča se kombinacija paklitaksela i cisplatine. Prema trajanju infuzije, preporučene su dvije doze paklitaksela: 175 mg/m² intravenski primijenjenog paklitaksela kroz 3 sata, nakon čega se primjenjuje cisplatina u dozi od 75 mg/m² svaka 3 tjedna ili 135 mg/m² paklitaksela u 24- satnoj infuziji, nakon koje slijedi 75 mg/m² cisplatine, svaka tri tjedna (vidjeti dio 5.1.).

Druga linija kemoterapije karcinoma jajnika

Preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m², primijenjena intravenski kroz 3 sata, svaka tri tjedna.

Adjuvantna kemoterapija karcinoma dojke

Preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m², primijenjena kroz 3 sata, svaka tri tjedna kroz četiri ciklusa, a nakon AC terapije.

Prva linija kemoterapije karcinoma dojke

Kada se primjenjuje u kombinaciji s doksorubicinom (50 mg/m²), paklitaksel bi trebalo primijeniti 24 sata nakon doksorubicina. Preporučena doza paklitaksela je 220 mg/m², primijenjena intravenski kroz 3 sata, svaka tri tjedna (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Kada se primjenjuje u kombinaciji s trastuzumabom, preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m², primijenjena intravenski kroz 3 sata, svaka tri tjedna (vidjeti dio 5.1.). Infuzija paklitakselom može započeti sljedeći dan nakon prve doze trastuzumaba ili odmah nakon sljedećih doza trastuzumaba ukoliko se prethodna doza dobro podnijela (za detaljnije informacije o primjeni trastuzumaba vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Herceptin[®]).

Druga linija kemoterapije karcinoma dojke

Preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m², primijenjena intravenski kroz 3 sata, svaka tri tjedna.

Liječenje uznapredovalog karcinoma pluća ne-malih stanica(NSCLC)

Preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m², primijenjena intravenski kroz 3 sata, nakon kojeg slijedi primjena 80 mg/m² cisplatine, svaka tri tjedna.

Liječenje Kaposijevog sarkoma povezanog s AIDS-om

Preporučena doza paklitaksela je 100 mg/m², primijenjena kao 3-satna intravenska infuzija svaka dva tjedna.

Sljedeće doze paklitaksela trebalo bi primijeniti u skladu s individualnom podnošljivošću bolesnika. Paklitaksel se ne smije ponovo primijeniti sve dok broj neutrofila ne iznosi $\geq 1500 / \text{mm}^3$ ($\geq 1000 / \text{mm}^3$ za KS bolesnike), a trombocita $\geq 100\ 000 / \text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000 / \text{mm}^3$ za KS bolesnike). Bolesnici s teškom neutropenijom (broj neutrofila $< 500 / \text{mm}^3$ kroz 7 dana ili duže) ili teškom perifernom neuropatijom trebaju u sljedećim ciklusima primiti 20% nižu dozu (25% za KS bolesnike) (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Nema odgovarajućih podataka za preporuku doziranja u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.). Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre ne bi trebalo liječiti paklitakselom.

Pedijatrijska populacija

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

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1., osobito na makroglicerol ricinoleat (vidjeti dio 4.4.).

Paklitaksel ne bi trebalo primjenjivati u bolesnika čije su vrijednosti neutrofila $< 1500 / \text{mm}^3$ ($< 1000 / \text{mm}^3$ u bolesnika s KS).

Paklitaksel je kontraindiciran za vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.6.).

Paklitaksel je također kontraindiciran u bolesnika s Kaposijevim sarkomom koji istovremeno imaju ozbiljne, nekontrolirane infekcije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Paklitaksel treba primjenjivati uz nadzor liječnika s iskustvom u primjeni kemoterapije. Obzirom da se mogu javiti značajne reakcije preosjetljivosti, mora biti dostupna suportivna terapija.

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

Prije primjene paklitaksela u bolesnika se mora provesti premedikacija kortikosteroidima, antihistaminicima i antagonistima histaminskih H₂ receptora (vidjeti dio 4.2.).

Kada se koristi u kombinaciji, paklitaksel je potrebno primijeniti prije cisplatina (vidjeti dio 4.5.).

Značajne reakcije preosjetljivosti (dispneja i hipotenzija koje zahtijevaju liječenje, angioedem i generalizirane urtikarije) javile su se u < 1% bolesnika koji su primali paklitaksel nakon primjene odgovarajuće premedikacije. Ove reakcije su vjerojatno posredovane histaminom. U slučaju teških reakcija preosjetljivosti, infuziju paklitaksela treba odmah prekinuti, započeti simptomatsku terapiju i ne primjenjivati više paklitaksel u tih bolesnika.

Supresija koštane srži (prvenstveno neutropenija) oblik je toksičnosti koji ograničava dozu. Tijekom liječenja paklitakselom potrebne su česte kontrole krvne slike. Bolesnike ne bi trebalo ponovno liječiti paklitakselom sve do oporavka neutrofila do $\geq 1500 / \text{mm}^3$ ($\geq 1000 / \text{mm}^3$ za bolesnike s KS), a trombocita do $\geq 100\ 000 / \text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000 / \text{mm}^3$ za bolesnike s KS). U kliničkom ispitivanju Kaposijeva sarkoma, većina bolesnika je primala faktor stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF).

Bolesnici s oštećenjem jetre mogu biti izloženi većem riziku toksičnosti, osobito mijelosupresije stupnja III-IV. Nema podataka o povećanoj toksičnosti paklitaksela kod primjene 3-satne infuzije u bolesnika s blagim poremećajem funkcije jetre. Kada se paklitaksel primjenjuje kao dugotrajna infuzija, pojačana mijelosupresija može se primijetiti u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućeg razvoja ozbiljne mijelosupresije (vidjeti dio 4.2.) Nema odgovarajućih podataka za preporuku prilagodbe doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2.).

Nema dostupnih podataka za bolesnike s izrazitom kolestazom prije liječenja. Bolesnike s teškim oštećenjem jetre ne smije se liječiti paklitakselom.

Teški poremećaji srčanog provođenja kod primjene monoterapije paklitakselom rijetko su zabilježeni. Ako su bolesnici razvili značajne poremećaje provođenja tijekom primjene paklitaksela, potrebno je započeti odgovarajuću terapiju i trajno pratiti srčanu funkciju tijekom sljedećeg liječenja paklitakselom. Tijekom primjene paklitaksela, zapažene su hipotenzija, hipertenzija i bradikardija; bolesnici su obično bez simptoma i u pravilu ne trebaju liječenje. Preporuča se učestalo praćenje vitalnih znakova, osobito tijekom prvog sata infuzije paklitakselom. Ozbiljne kardiovaskularne nuspojave su češće primijećene u bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica nego u onih s karcinomom dojke ili jajnika. Jedan slučaj zatajenja srca povezan s paklitakselom je zabilježen u kliničkom ispitivanju Kaposijeva sarkoma (oblik vezan uz AIDS).

Treba obratiti pažnju na nadzor funkcije srca kada se za početno liječenje metastatskog karcinoma dojke paklitaksel primjenjuje u kombinaciji s doksorubicinom ili trastzumabom. 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 snimanja (MUltiGAted Aquisition). Funkciju srca treba nadzirati i dalje tijekom liječenja (npr. svaka tri mjeseca). Praćenje može pomoći u otkrivanju bolesnika kod kojih se razvija poremećaj funkcije srca, a nadležni liječnik mora pažljivo procijeniti kumulativnu dozu primijenjenog antraciklina (mg/m^2) prilikom donošenja odluke o učestalosti kontrole ventrikularne funkcije. Kada pretrage pokažu pogoršanje srčane funkcije, čak i bez simptoma, nadležni liječnik mora pažljivo procijeniti kliničku korist daljnjeg liječenja u odnosu na mogući nastanak oštećenja srca, uključujući moguća ireverzibilna oštećenja. Ukoliko se nastavlja s liječenjem, potrebna je češća kontrola srčane funkcije (npr. svakih 1 – 2 ciklusa). Za više informacija, vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Herceptin® ili doksorubicin.

Iako je pojava **periferne neuropatije** česta, razvoj ozbiljnih simptoma je rijedak. U težim se slučajevima za sve sljedeće cikluse liječenja paklitakselom preporuča smanjenje doze za 20% (25% za bolesnike s KS). U bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica, te u bolesnika s karcinomom jajnika liječenih u prvoj liniji terapije, primjena paklitaksela u infuziji tijekom 3 sata u kombinaciji s

cisplatinom rezultirala je većom incidencijom teške neurotoksičnosti u odnosu na monoterapiju paklitakselom i ciklofosfamidom nakon koje je slijedila primjena cisplatine.

Potrebne su posebne mjere opreza kako bi se izbjegla **intraarterijska primjena** paklitaksela, jer su u ispitivanjima lokalne podnošljivosti na životinjama primijećene teške reakcije tkiva nakon intraarterijske primjene.

Neovisno o njihovom redoslijedu, paklitaksel u kombinaciji sa zračenjem pluća može doprinijeti razvoju **intersticijskog pneumonitisa**.

Paklitaksel Kabi sadrži makrogolglicerolricinoleat (polioksilirano ricinusovo ulje). Može uzrokovati teške alergijske reakcije.

S obzirom da Paklitaksel Kabi sadrži etanol (393 mg/ml), treba obratiti pažnju na mogući utjecaj na središnji živčani sustav i druge učinke.

Ovaj lijek sadrži 49,7 vol% alkohola (etanola) odnosno do 20 mg na 300 mg/50 ml, što odgovara 450 ml piva ili 175 ml vina. Štetno za alkoholičare. Treba uzeti u obzir kod primjene u trudnica, dojilja, djece, u bolesnika s visokim rizikom kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom. Količina alkohola u ovom lijeku može izmijeniti učinke drugih lijekova. Količina alkohola u ovom lijeku može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Pseudomembranozni kolitis rijetko je bio prijavljen, uključujući slučajeve bolesnika koji nisu istodobno bili liječeni antibioticima. Ovu reakciju treba uzeti u obzir kod diferencijalne dijagnoze teškog ili perzistentnog proljeva koji nastaje za vrijeme ili kratko nakon liječenja paklitakselom.

Teški mukozitis je u bolesnika s KS rijedak. Kod pojave ozbiljnih reakcija, dozu paklitaksela treba smanjiti za 25%.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

U prvoj liniji kemoterapije karcinoma jajnika paklitaksel se prema preporučenoj shemi liječenja mora primijeniti prije cisplatine. Kada se paklitaksel primjenjuje prije cisplatine, njegov profil sigurnosti isti je onom prijavljenom kod monoterapije. Kada se paklitaksel primjenjuje nakon cisplatine, u bolesnika je primijećena pojačana mijelosupresija i 20% sniženi klirens paklitaksela. Bolesnice liječene paklitakselom i cisplatinom mogu imati povećani rizik od zatajenja bubrega u usporedbi s monoterapijom cisplatinom kod ginekoloških karcinoma.

Budući da se eliminacija doksorubicina i njegovih metabolita može smanjiti ako se paklitaksel i doksorubicin primjenjuju unutar kratkog vremenskog razmaka, paklitaksel bi se za početno liječenje metastatskog karcinoma dojke trebao primijeniti 24 sata nakon doksorubicina (vidjeti dio 5.2.).

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 i drugi 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.

Premedikacija cimetidinom ne utječe na klirens paklitaksela.

Ispitivanja u bolesnika sa KS koji su istovremeno uzimali više lijekova, ukazuju da je sustavni klirens paklitaksela značajno niži u prisutnosti nelfinavira i ritonavira, ali ne i indinavira. Nema dostupnih

odgovarajućih podataka za interakcije s drugim inhibitorima proteaza. Paklitaksel bi stoga trebalo primijeniti s oprezom u bolesnika koji istovremeno primaju inhibitore proteaza.

Cijepljenje živim cjepivom u bolesnika koji primaju paklitaksel može rezultirati ozbiljnom infekcijom. Odgovor antitijela na cjepiva u bolesnika može biti smanjen. Stoga se tijekom terapije treba izbjegavati imunizacija cjepivima živih virusa. Savjetuje se primjena živih cjepiva protiv virusa s oprezom nakon prestanka kemoterapije, a cijepljenje ne prije 3 mjeseca nakon posljednje doze kemoterapije. Treba izbjegavati uporabu živih cjepiva i potražiti individualni savjet stručnjaka.

Povećana je opasnost od fatalne sustavne bolesti cjepiva uz istodobnu upotrebu živih cjepiva. Živa cjepiva se ne preporučuju bolesnicima sa imunosupresijom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

O primjeni paklitaksela u trudnih žena nema podataka. Paklitaksel se pokazao embriotoksičnim i fetotoksičnim u kunića i uzrokovao je smanjenu plodnost u štakora.

Kao što je slučaj i s drugim citotoksičnim lijekovima, ako se primjenjuje kod trudnica, paklitaksel može dovesti do oštećenja fetusa.

Stoga se paklitaksel ne smije primjenjivati tijekom trudnoće ako to nije nužno potrebno. Žene u fertilnoj dobi koje primaju paklitaksel treba savjetovati da koriste zaštitu od trudnoće i da odmah obavijeste liječnika ako se trudnoća dogodi.

Plodnost

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

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

Dojenje

Paklitaksel je kontraindiciran za vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.3). Nije poznato prelazi li paklitaksel u mlijeko kod ljudi. Za vrijeme liječenja paklitakselom dojenje treba prekinuti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Paklitaksel nije pokazao utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak treba naglasiti da paklitaksel sadrži alkohol (vidjeti dijelove 4.4. i 6.1.).

4.8. Nuspojave

Ukoliko nije drugačije navedeno, sljedeće informacije se odnosi na sveukupnu bazu podataka o sigurnosti primjene u 812 bolesnika sa solidnim tumorima koji su unutar kliničkih ispitivanja bili liječeni monoterapijom paklitakselom. S obzirom da je populacija bolesnika s Kaposijevim sarkomom vrlo specifična, poseban dio koji se temelji na kliničkom ispitivanju 107 bolesnika nalazi se na kraju ovog poglavlja.

Učestalost i težina nuspojava, ukoliko nije drugačije navedeno, općenito je slična u bolesnika koji su primali paklitaksel za liječenje karcinoma jajnika, dojke ili karcinoma pluća ne-malih stanica (NSCLC). Dob bolesnika nije jasno utjecala niti na jednu od primijećenih toksičnosti.

Značajne reakcije preosjetljivosti s mogućim smrtnim ishodom (definirano kao hipotenzija koja zahtijeva liječenje, angioedem, respiracijski distres koji zahtijeva liječenje bronhodilatatorom ili generalizirana urtikarija) javile su se u dva bolesnika (< 1%). Blage reakcije preosjetljivosti imalo je 34% bolesnika (17% u svim ciklusima). Ove blage reakcije, uglavnom crvenilo lica i osip, nisu zahtijevale liječenje niti su uzrokovale prekid terapije paklitakselom.

Najčešća značajna nuspojava bila je **supresija koštane srži**. Teška neutropenija (<500 stanica /mm³) javila se u 28% bolesnika, ali nije bila povezana s febrilnim epizodama. Samo 1% bolesnika imalo je tešku neutropeniju kroz ≥7 dana. Trombocitopenija je prijavljena u 11% bolesnika. Broj trombocita <50 000/ mm³ barem jedanput tijekom studije imalo je 3% bolesnika. Anemija je primijećena u 64% bolesnika, ali je bila teška (Hb <5 mmol/l) u samo 6% bolesnika. Na učestalost i težinu anemije utjecale su početne vrijednosti hemoglobina.

Čini se da je **neurotoksičnost**, i to uglavnom **periferna neuropatija**, bila češća i ozbiljnija kod 3-satne infuzije doze od 175 mg/m² (85% bolesnika imalo je neurotoksične učinke, od čega 15% teške) nego kod 24-satne infuzije doze od 135 mg/m² (25% bolesnika imalo je perifernu neuropatiju, od čega 3% tešku) kada se paklitaksel kombinirao s cisplatinom. U bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica i karcinomom jajnika koji su paklitaksel primili tijekom 3 sata, a nakon toga cisplatinu, zabilježen je očigledan porast incidencije teške neurotoksičnosti. Periferna neuropatija može se javiti nakon prvog ciklusa i pogoršati s povećanom izloženošću paklitakselu. Periferna neuropatija bila je razlog prestanka primjene paklitaksela u nekoliko slučajeva. Senzorni simptomi su se obično poboljšavali ili potpuno oporavili unutar nekoliko mjeseci po prestanku primjene paklitaksela. Nadalje, pokazano je kako se periferne neuropatije mogu nastaviti javljati nakon više od šest mjeseci od prekida primjene paklitaksela. Prethodna neuropatija uzorkovana prijašnjim liječenjem, nije kontraindikacija za liječenje paklitakselom.

Artralgiya ili mijalgija javljale su se u 60% bolesnika i bile su teške u 13% bolesnika.

Reakcije na mjestu primjene za vrijeme intravenske primjene mogu dovesti do lokaliziranog edema, boli, eritema i induracije; ekstravazacija može rezultirati celulitisom. Prijavljeno je ljuštenje i/ili odbacivanje kože, ponekad vezano uz ekstravazaciju. Diskoloracija kože se također može javiti. Ponovno javljanje kožnih reakcija na mjestu prijašnje ekstravazacije, a nakon primjene paklitaksela na drugom mjestu, odnosno «recall», je rijetko prijavljeno. Specifično liječenje reakcija koje su posljedica ekstravazacije trenutno nije poznato.

U nekim slučajevima, reakcije na mjestu primjene mogu se pojaviti tijekom dugotrajne infuzije ili odgođeno, za 7 do 10 dana.

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.

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

Dolje navedena tablica navodi nuspojave bez obzira na njihovu težinu, a koje su povezane s primjenom monoterapije paklitaksela primijenjenog u 3-satnoj infuziji u bolesnika s metastazama (812 bolesnika liječenih u kliničkim ispitivanjima) te nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet*. Potonje nuspojave mogu se pripisati paklitakselu bez obzira na režim liječenja.

Učestalost nuspojave navedenih dolje definira se na sljedeći način:

Vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100);

rijetko (≥1/10 000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Vrlo često	infekcija (uglavnom infekcije urinarnog trakta i gornjih dišnih puteva), s prijavljenim slučajevima smrtnog ishoda

	Manje često Rijetko	septički šok sepsa*, peritonitis*, pneumonija*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često Rijetko Vrlo rijetko	mijelosupresija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, leukopenija, krvarenje febrilna neutropenija* akutna mijeloična leukemija*, sindrom mijelodisplazije*
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo često Manje često Rijetko Vrlo rijetko	blage reakcije preosjetljivosti (uglavnom crvenilo i osip) značajne reakcije preosjetljivosti koje zahtijevaju liječenje (npr. hipotenzija, angioneurotski edem, respiratorni distres, generalizirana urtikarija, zimica, bol u leđima, bol u prsištu, tahikardija, bol u abdomenu, bol u udovima, dijaforeza i hipertenzija) anafilaktičke reakcije* anafilaktički šok*
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo rijetko Nepoznato	anoreksija sindrom raspadanja (lize) tumora*
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	stanje konfuzije*
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često Rijetko Vrlo rijetko	neurotoksičnost (uglavnom: periferna neuropatija)** motorna neuropatija (s rezultirajućom blagom distalnom slabošću)* grand mal napadaji*, autonomna neuropatija (koja rezultira paralitičkim ileusom i ortostatskom hipotenzijom),* encefalopatija*, konvulzije*, omaglica*, ataksija*, glavobolja*
Poremećaji oka	Vrlo rijetko Nepoznato	poremećaj optičkog živca i/ili poremećaji vida (scintilirajući skotomi)*, osobito u bolesnika koji su primili doze veće od preporučenih makularni edem*, fotopsija*, nakupine u staklastom tijelu*
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko	gubitak sluha*, ototoksičnost*, tinitus*, vrtoglavica*
Srčani poremećaji	Često Manje često Rijetko Vrlo rijetko	bradikardija infarkt miokarda, AV-blok i sinkope, kardiomiopatija, asimptomatska ventrikulska tahikardija, tahikardija s bigeminijom zatajenje srca fibrilacija atrijska*, supraventrikulska tahikardija*
Krvožilni poremećaji	Vrlo često Manje često Vrlo rijetko Nepoznato	hipotenzija tromboza, hipertenzija, tromboflebitis šok* flebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Rijetko Vrlo rijetko	zatajenje disanja*, plućna embolija*, fibroza pluća*, intersticijska pneumonija*, dispneja*, pleuralni izljev* kašalj*
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često Rijetko Vrlo rijetko	proljevanje, povraćanje, mučnina, upala sluznice opstrukcija crijeva*, perforacija crijeva*, ishemični kolitis*, pankreatitis* mezenterijska tromboza*, pseudomembranozni kolitis*, neutropenični kolitis*, ascites*,

		ezofagitis*, konstipacija*
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	nekroza jetre*, jetrena encefalopatija* (oboje s prijavljenim slučajevima smrtnog ishoda)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često Često Rijetko Vrlo rijetko Nepoznato	alopecija prolazne i blage promjene na noktima i koži pruritus*, osip*, eritem* Stevens-Johnsonov sindrom*, epidermalna nekroliza*, multiformni eritem*, eksfolijativni dermatitis*, urtikarija*, oniholiza (bolesnici na liječenju trebaju koristiti zaštitu od sunca na rukama i stopalima)* skleroderma, sindrom palmarno-plantarne eritrodistezijske*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često Nepoznato	artralgija, mijalgija sistemski eritematozni lupus*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često Rijetko	reakcije na mjestu primjene (uključujući lokalizirani edem, bol, eritem, induraciju; ekstravazacija može povremeno rezultirati celulitisom, fibrozom i nekrozom kože) pireksija*, dehidracija*, astenija*, edem*, malaksalost*
Pretrage	Često Manje često Rijetko	izraziti porast vrijednosti AST (SGOT) i alkalne fosfataze izraziti porast vrijednosti bilirubina porast vrijednosti kreatinina u krvi*

* Kao što je prijavljeno u nadzoru nakon stavljanja paklitaksela u promet

**Može se nastaviti javljati nakon više od šest mjeseci od prekida primjene paklitaksela.

U bolesnica s karcinomom dojke koje su primale paklitaksel kao adjuvantnu terapiju nakon AC protokola, primijećeno je više neurosenzornih toksičnosti, reakcija preosjetljivosti, artralgija/mijalgija, anemija, infekcija, vrućica, mučnina/povraćanja i proljeva, nego u bolesnica koje su primale samo AC protokol. Međutim, učestalost ovih pojava odgovarala je onoj kod primjene paklitaksela u monoterapiji, kako je ranije navedeno.

Kombinirano liječenje

Sljedeći tekst odnosi se na dvije velike kliničke studije prve linije kemoterapije karcinoma jajnika (paklitaksel + cisplatina: preko 1050 bolesnica); dvije kliničke studije prve linije liječenja metastatskog karcinoma dojke u fazi III: jedne u kojoj se ispitala kombinacija s doksorubicinom (paklitaksel + doksorubicin: 267 bolesnika), i druge u kojoj se ispitala kombinacija s trastuzumabom (analiza planirane podgrupe paklitaksel + trastuzumab: 188 bolesnika) te dvije kliničke studije faze III u liječenju uznapredovalog NSCLC faze III (paklitaksel + cisplatina: preko 360 bolesnika) (vidjeti dio 5.1.).

Kad se davao kao trosatna infuzija u prvoj liniji kemoterapije karcinoma jajnika, neurotoksičnost, artralgija/mijalgija i preosjetljivost bili su češći i teži u bolesnica koje su primale paklitaksel, a potom cisplatinu nego u bolesnica koje su primale ciklofosamid i potom cisplatinu. Čini se da je mijelosupresija bila manje česta i manje teška nakon 3-satne infuzije paklitaksela praćenog cisplatinom u usporedbi s ciklofosamidom praćenim cisplatinom.

U prvoj liniji kemoterapije metastatskog karcinoma dojke, neutropenija, anemija, periferna neuropatija, artralgija/mijalgija, astenija, vrućica i proljev su prijavljeni češće i u težem obliku nakon 3-satne infuzije paklitaksela (220 mg/m²) koji je primijenjen 24 sata nakon doksorubicina (50 mg/m²), u usporedbi sa standardnom FAC terapijom (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosamid 500 mg/m²). Mučnina i povraćanje javili su se rjeđe i u manje teškom obliku u kombinaciji

paklitaksela (220 mg/m²) i doksorubicina (50 mg/m²) u usporedbi sa standardnom FAC terapijom. Primjena kortikosteroida je možda pridonijela manjoj učestalosti i težini mučnine i povraćanja u kombinaciji paklitaksel/doksorubicin.

Nakon primjene paklitaksela kao 3-satne infuzije u kombinaciji s trastuzumabom u prvoj liniji kemoterapije metastatskog karcinoma dojke, sljedeće pojave (nevezano za paklitaksel ili trastuzumab) su prijavljene češće nego nakon primjene paklitaksela kao monoterapije: zatajenje srca (8% u usporedbi s 1%), infekcija (46% u usporedbi s 27%), zimica (42% u usporedbi s 4%), vrućica (47% u usporedbi s 23%), kašalj (42% u usporedbi s 22%), osip (39% u usporedbi s 18%), artralgija (37% u usporedbi s 21%), tahikardija (12% u usporedbi s 4%), proljev (45% u usporedbi s 30%), hipertonija (11% u usporedbi s 3%), epistaksa (18% u usporedbi s 4%), akne (11% u usporedbi s 3%), herpes simplex (12% u usporedbi s 3%), slučajne ozljede (13% u usporedbi s 3%), nesаница (25% u usporedbi s 13%), rinitis (22% u usporedbi s 5%), sinusitis (21% u usporedbi s 7%) i reakcije na mjestu primjene (25% u usporedbi s 13%). Neke od razlika u učestalosti možda su uzrokovane većim brojem bolesnika i duljim trajanjem liječenja uz kombinaciju paklitaksela i trastuzumaba u usporedbi s monoterapijom paklitaksela. Teške nuspojave prijavljene su u sličnim postocima za paklitaksel/trastuzumab i monoterapiju paklitakselom.

Nakon primjene doksorubicina u kombinaciji s paklitakselom za liječenje metastatskog karcinoma dojke, poremećaji **kontraksije srca** ($\geq 20\%$ smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke) primijećeni su u 15% bolesnika u usporedbi s 10% nakon standardne FAC terapije. **Kongestivno zatajivanje srca** primijećeno je u < 1% i u obje ispitivane grane u kombinaciji paklitaksel/doksorubicin i u standardnoj FAC terapiji. Primjena trastuzumaba u kombinaciji s paklitakselom u bolesnika prethodno liječenih antraciklinima rezultirala je većom učestalošću i težinom **poremećaja funkcije srca** u usporedbi s bolesnicama liječenima paklitakselom u monoterapiji (NYHA Class I/II 10% u usporedbi 0%; NYHA Class III/IV 2% u usporedbi 1%) i rijetko je bila povezana sa smrtnošću. (Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za trastuzumab). U svim, osim u ovim rijetkim slučajevima, bolesnice su dobro reagirale na primijenjeno liječenje.

Radijacijski pneumonitis prijavljen je u bolesnika koji su istovremeno primali radioterapiju.

Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om

Osim dolje navedenih hematoloških i jetrenih nuspojava, učestalost i težina nuspojava općenito je slična u bolesnika s Kaposijevim sarkomom i bolesnika kod kojih se monoterapija paklitakselom primjenjivala u liječenju drugih solidnih tumora, temeljeno na kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 107 bolesnika.

Poremećaji krvi i limfnog sustava: Supresija koštane srži je bila glavna toksičnost koja limitira dozu. Neutropenija je najvažnija hematološka toksičnost. Za vrijeme prvog ciklusa liječenja, teška neutropenija (< 500 stanica/mm³) se javila u 20% bolesnika. Za cijelo vrijeme liječenja, teška neutropenija je primijećena u 39% bolesnika. Neutropenija dulja od 7 dana je bila prisutna u 41%, a ona trajanja 30 – 35 dana u 8% bolesnika. Unutar 35 dana došlo je do oporavka u svih praćenih bolesnika. Učestalost neutropenije 4. stupnja trajanja ≥ 7 dana bila je 22%.

Febrilna neutropenija vezana uz paklitaksel prijavljena je u 14% bolesnika i u 1,3% ciklusa liječenja. Tri septičke epizode (2,8%) vezane uz lijek tijekom primjene paklitaksela završile su smrtno.

Trombocitopenija je primijećena u 50% bolesnika, a teška ($< 50\,000$ stanica/mm³) u 9%. Samo 14% bolesnika je imalo pad vrijednosti trombocita ($< 75\,000$ stanica/mm³) najmanje jednom za vrijeme liječenja. Epizode krvarenja vezane uz paklitaksel prijavljene su u < 3% bolesnika, no hemoragijske epizode su bile lokalizirane.

Anemija (Hb < 11 g/dl) je primijećena u 61% bolesnika i bila je teška (Hb < 8 g/dl) u 10% bolesnika. Transfuzija eritrocita je bila potrebna u 21% bolesnika.

Poremećaji jetre i žuči: Među bolesnicima (>50% su primali inhibitore proteaze) s normalnom početnom funkcijom jetre, 28% je imalo povišene vrijednosti bilirubina, 43% povišene vrijednosti alkalne fosfataze i 44% povišene vrijednosti AST (SGOT). Za svaki od ovih parametara, porast je imao težak oblik u 1% slučajeva.

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Nije poznat antidot kod predoziranja paklitakselom. Predviđa se da bi kod predoziranja glavne komplikacije bile supresija koštane srži, periferna neuropatija i mukozitis. Predoziranje u pedijatrijskih bolesnika može biti povezano s akutnom toksičnošću etanola.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, taksani, ATK oznaka: L01CD01

Paklitaksel je novi antimikrotubulni lijek koji potiče spajanje mikrotubula iz dimera tubulina i stabilizira mikrotubule sprječavanjem depolimerizacije. Ova stabilnost rezultira inhibicijom normalne dinamičke reorganizacije mreže mikrotubula, koja je neophodna za vitalnu interfazu i mitotičku funkciju stanice. Uz to, paklitaksel potiče stvaranje abnormalnih nakupina ili “snopova” mikrotubula tijekom cijelog staničnog ciklusa te mnogostrukih mikrotubularnih astera tijekom mitoze.

Karcinom jajnika

U prvoj liniji kemoterapije karcinoma jajnika, učinkovitost i neškodljivost paklitaksela je ocijenjena u dva glavna, randomizirana kontrolirana ispitivanja (u usporedbi s ciklofosfamidom 750 mg/m² /cisplatina 75 mg/m²). U studiji Intergroup (BMSCA139-209), preko 650 bolesnica s primarnim karcinomom jajnika stadija IIb-c, III ili IV primilo je maksimalno 9 ciklusa paklitaksela (175 mg/m² kroz 3 sata) i cisplatine (75 mg/m²) ili kontrolni lijek. Druga velika studija (GOG-111/BMS CA139-022) ocijenila je maksimalno 6 ciklusa paklitaksela (135 mg/m² kroz 24 sata) i cisplatine (75 mg/m²) u usporedbi s kontrolom, u preko 400 bolesnica s primarnim karcinomom jajnika stadija III/IV, s rezidualnom bolesti (>1 cm) nakon laparotomije ili s udaljenim metastazama. Iako dva različita načina primjene paklitaksela nisu bila direktno uspoređivana, u obje su studije bolesnice liječene paklitakselom u kombinaciji s cisplatinom imale značajno bolji postotak terapijskog odgovora, duže vrijeme do progresije bolesti i duže vrijeme preživljenja u usporedbi sa standardnim liječenjem. U bolesnica s uznapredovalim karcinomom jajnika, u kojih je primijenjena 3-satna infuzija paklitaksela/cisplatine, primijećena je povećana neurotoksičnost, artralgijska/mijalgija, ali i smanjena mijelosupresija u usporedbi s bolesnicama koje su primale ciklofosfamid/cisplatinu.

Karcinom dojke

U adjuvantnoj terapiji karcinoma dojke, 3121 bolesnica s pozitivnim čvorovima bila je liječena adjuvantnom terapijom paklitakselom ili bez kemoterapije, nakon 4 ciklusa doksorubicina i ciklofosfamida (CALGB 9344, BMS CA139-223). Prosječno praćenje je bilo 69 mjeseci. Sveukupno, bolesnice koje su primale paklitaksel su imale značajno smanjenje rizika od ponovne pojave bolesti za 18%, u odnosu na bolesnice koje su primale samo AC (p = 0,0014) te značajno smanjenje rizika od smrtnog ishoda za 19% u odnosu na bolesnice koje su primale samo AC (p = 0,0044). Retrospektivne analize pokazuju korist u svim podskupinama bolesnica. U bolesnica s receptor-negativnim ili nepoznatim tumorima, smanjenje rizika od ponovne pojave bolesti bilo je 28% (95% CI: 0,59 – 0,86).

U podskupini bolesnica s tumorima pozitivnima na hormonske receptore, smanjenje rizika od ponovne pojave bolesti bilo je 9% (95% CI: 0,78 –1,07). Međutim, dizajn studije nije ispitivao učinak produljene AC terapije kroz više od 4 ciklusa. Ne može se samo na temelju ove studije isključiti da su primijećeni učinci djelomično rezultat razlike trajanja kemoterapije ovih dvaju režima (AC 4 ciklusa; AC + paklitaksel 8 ciklusa). Stoga, adjuvantnu terapiju paklitakselom treba smatrati alternativom produljenoj AC terapiji.

U drugoj velikoj kliničkoj studiji sličnog dizajna u adjuvantnom karcinomu dojke s pozitivnim čvorovima, 3060 bolesnica je randomizirano tako da primaju ili ne primaju 4 ciklusa velikih doza paklitaksela 225 mg/m², a nakon 4 ciklusa AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270). Uz prosječno praćenje od 64 mjeseca, bolesnice koje su primale paklitaksel imale su značajno smanjenje rizika za recidiv bolesti od 17% u odnosu na bolesnice koje su primale samo AC (p = 0,006). Liječenje paklitakselom povezano je sa smanjenjem rizika od smrtnog ishoda za 7% (95% CI: 0,78 – 1,12). Sve analize podskupina pokazale su prednost na strani paklitaksela. U ovoj su studiji bolesnice s tumorima pozitivnima na hormonske receptore imale smanjenje rizika recidiva bolesti za 23% (95% CI: 0,6 – 0,92); u podskupini bolesnica s tumorima negativnima na hormonske receptore je rizik za smanjenje recidiva bolesti bio 10% (95% CI: 0,7 – 1,11).

U prvoj liniji kemoterapije metastatskog karcinoma dojke, sigurnost i djelotvornost paklitaksela je ocijenjena u dva ključna, randozimirana, kontrolirana otvorena ispitivanja faze III.

- U prvoj studiji (BMS CA139-278), kombinacija bolus doksorubicina (50 mg/m²) praćenog paklitakselom nakon 24 sata (220 mg/m² u 3-satnoj infuziji) (AT), uspoređivana je naspram standardne FAC terapije (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosamid 500 mg/m²). Obje su terapije bile primijenjene svaka 3 tjedna kroz 8 ciklusa. U ovu randomiziranu studiju, 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 za bolesnice koji su primale AT, u odnosu na one koje su primale FAC (8,2 naspram 6,2 mjeseci; p = 0,029). Medijan preživljenja bio je povoljniji kod kombinacije paklitaksel/doksorubicin u odnosu na FAC (23,0 nasuprot 18,3 mjeseci; p= 0,004). U AT i FAC režimu, 44% odnosno 48% bolesnica je primilo daljnju kemoterapiju koja je uključivala taksane u 7%, odnosno 50% slučajeva. Sveukupni je postotak terapijskog odgovora u AT režimu bio značajno bolji u odnosu na FAC (68% u odnosu na 55%). Potpuni odgovori su primijećeni u 19% bolesnica na režimu paklitaksel/doksorubicin, naspram 8% bolesnica na FAC režimu. Svi rezultati učinkovitosti su naknadno potvrđeni slijepim neovisnom analizom.
- U drugoj pivotalnoj studiji je ispitivana djelotvornost i sigurnost kombinacije paklitaksela i Herceptina i ocijenjena je u planiranoj analizi podskupine studije HO648g (metastatski karcinom dojke u bolesnica koje su prethodno primale antracikline adjuvantno). Djelotvornost Herceptina u kombinaciji s paklitakselom u bolesnica koje nisu prije adjuvantno primale antracikline nije dokazana. Kombinacija trastuzumaba (4 mg/kg kao početna doza, potom 2 mg/kg tjedno) i paklitaksela (175 mg/m²) kao 3-satna infuzija svaka 3 tjedna je uspoređena s paklitakselom kao monoterapijom (175 mg/m²) u 3-satnoj infuziji svaka 3 tjedna u 188 bolesnica s metastatskim karcinomom dojke i prekomjernom ekspresijom HER-2 (razine 2+ ili 3+, određeno imunohistokemijski), a koje su prethodno liječene antraciklinima. Paklitaksel je primijenjen svaka 3 tjedna kroz najmanje 6 ciklusa, dok je trastuzumab primjenjivan tjedno do progresije bolesti. Studija je pokazala značajnu korist kombinacije paklitaksel/trastuzumab u vremenu do progresije bolesti (6,9 u odnosu na 3,0 mjeseci), postotku terapijskog odgovora (41% u odnosu na 17%) i trajanju terapijskog odgovora (10,5 u odnosu na 4,5 mjeseci) u usporedbi s monoterapijom paklitakselom. Najznačajnija toksičnost primijećena u kombinaciji paklitaksel/trastuzumab je bio poremećaj funkcije srca (vidjeti dio 4.8.).

Uznapredovali karcinom pluća ne-malih stanica

Liječenje uznapredovalog raka pluća ne-malih stanica (NSCLC), paklitakselom 175 mg/m² nakon čega je slijedila primjena cisplatine 80 mg/m² ocijenjeno je u dva ispitivanja faze III (367 bolesnika liječena su paklitakselom). Obje studije bile su randomizirane, u jednoj se kao usporedni lijek primjenjivala cisplatina 100 mg/m², a u drugoj tenipozid 100 mg/m², s cisplatinom 80 mg/m² (367

bolesnika bilo je u usporednoj skupini). Rezultati obje studije su bili slični. Nije utvrđena statistički značajna razlika, ako se kao primarni cilj promatra mortalitet, između protokola koji su sadržavali paklitaksel i onih koji su sadržavali usporedni lijek (srednje vrijeme preživljenja 8,1 i 9,5 mjeseci na protokolu koji sadrži paklitaksel, 8,6 i 9,9 mjeseci na protokolu koji sadrži usporedne lijekove). Slično tome, nije postojala statistički značajna razlika između različitih vrsta liječenja u vremenu do pojave progresije bolesti. Utvrđena je značajna korist u stopi kliničkog odgovora. Rezultati pokazatelja kvalitete života ukazuju na prednost protokola koji sadrže paklitaksel u pogledu gubitka apetita, i daju jasan dokaz inferiornosti protokola koji sadrže paklitaksel u smislu periferne neuropatije ($p < 0,008$).

Kaposijev sarkom vezan uz AIDS

U liječenju bolesnika s KS vezanog uz AIDS, djelotvornost i sigurnost paklitaksela je ispitivana u neusporednoj studiji bolesnika s uznapredovalim KS, prethodno liječenih sustavnom kemoterapijom. Primarni cilj je bio najbolji tumorski odgovor. Od 107 bolesnika, 63 su smatrani rezistentnima na liposomalne antracikline. Ova podskupina je shvaćena kao ciljna populaciju za evaluaciju djelotvornosti. Sveukupni uspjeh (potpuni/djelomični odgovor) je nakon 15 ciklusa liječenja bio 57% (CI 44 – 70%) u bolesnika rezistentnih na liposomalne antracikline. Preko 50% odgovora bilo je vidljivo nakon prva 3 ciklusa. U bolesnika rezistentnih na liposomalne antracikline odgovor je bio uspoređen s bolesnicima koji nisu nikad primili inhibitore proteaze (55,6%) te u onih koji su ih primili najmanje 2 mjeseca prije liječenja paklitakselom (60,9%). Prosječno vrijeme progresije u ispitivanoj populaciji je bilo 468 dana (95% CI 257-NE). Prosječno preživljenje nije se moglo izračunati, ali donja 95%-tna granica je bila 617 dana u ispitivanoj podskupini bolesnika.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene, paklitaksel je pokazao bifazični pad koncentracije u plazmi.

Farmakokinetika paklitaksela je određena nakon infuzije tijekom 3 i 24 sata u dozama od 135 i 175 mg/m². Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije varira između 3,0 i 52,7 sati, a srednje vrijednosti, izvedene iz ne-kompartmenta, za ukupni tjelesni klirens variraju između 11,6 i 24,0 l/sat/m²; čini se da se ukupni tjelesni klirens smanjuje s višim koncentracijama paklitaksela u plazmi. Srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže varira od 198 do 688 l/m², što ukazuje na pojačanu ekstravaskularnu distribuciju i/ili vezanje na tkivo. Uz 3-satnu infuziju, povećane doze rezultirale su nelinearnom farmakokinetikom. Za povećanje doze od 30%, sa 135 mg/m² na 175 mg/m², vrijednosti C_{max} bila je povećana za 75% i AUC-∞ za 81%.

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 1530 ng/ml (raspon 761-2860 ng/ml), a prosječna vrijednost AUC 5619 ng.hr/ml (raspon 2609-9428 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).

Varijabilnost u sustavnoj ekspoziciji paklitakselu među bolesnicima je bila minimalna. Nije bilo dokaza o akumulaciji paklitaksela nakon višestrukih terapijskih ciklusa.

In vitro studije vezanja na ljudske proteine u serumu pokazuju da se veže 89 – 98% lijeka. Prisutnost cimetidina, ranitidina, deksametazona ili difenhidramina nije utjecala na vezanje paklitaksela na serumske proteine.

Dispozicija paklitaksela u ljudi do sada nije potpuno razjašnjena. Kumulativno izlučivanje nepromijenjenog paklitaksela u urinu variralo je u prosjeku od 1,3 do 12,6% doze, što ukazuje na opsežni izvanbubrežni klirens. Jetreni metabolizam i klirens u žuči su mogući glavni mehanizmi dispozicije paklitaksela. Paklitaksel se primarno metabolizira enzimima citokroma P450. Po primjeni radioaktivno obilježenog paklitaksela, prosječno 26,2 i 6% radioaktivnosti je izlučeno fecesom kao 6 α -hidroksipaklitaksel, 3'-p-hidroksipaklitaksel, te kao 6 α -3'-p-dihidroksi-paklitaksel. Stvaranje 6 α -hidroksipaklitaksela katalizira CYP2C8, 3'-p-hidroksipaklitaksela CYP3A4, a stvaranje 6 α ,3'-p-hidroksipaklitaksela kataliziraju zajedno CYP2C8 i CYP3A4. Učinak oštećene funkcije jetre i

bubrega na eliminaciju paklitaksela nakon 3-satne infuzije nije službeno ispitivan. Farmakokinetički parametri u bolesnika na hemodijalizi koji su primili 3-satnu infuziju paklitaksela u dozi od 135 mg/m², bili su slični vrijednostima kod nedijaliziranih bolesnika.

U ispitivanjima gdje je paklitaksel bio primijenjen istovremeno s doksorubicinom, distribucija i izlučivanje doksorubicina i njegovih metabolita su bili produljeni. Ukupna izloženost plazme doksorubicinu bila je 30% veća ako je paklitaksel primijenjen odmah nakon doksorubicina, nego kada je postojao 24-satni razmak između lijekova.

Kod primjene paklitaksela u kombinaciji s drugim lijekovima, vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za cisplatinu, doksorubicin ili trastuzumab za podatke o primjeni ovih lijekova.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanje kancerogenog potencijala paklitaksela nije provedeno. Paklitaksel je potencijalno kancerogen i genotoksičan lijek, temeljeno na njegovom farmakodinamičkom mehanizmu djelovanja. Paklitaksel se pokazao mutagenim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima na sisavcima. Pokazao je embriotoksičnost i fetotoksičnost u kunića kao i smanjenje plodnosti u štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

etanol, bezvodni (vidjeti dio 4.4)
makroglicerolricinoleat (vidjeti dio 4.4)
citratna kiselina, bezvodna (za podešavanje pH vrijednosti)

6.2. Inkompatibilnosti

Makroglicerolricinoleat može dovesti do oslobađanja DEHP (di-(2-etilheksil)ftalata) iz plastificiranih spremnika od polivinilklorida (PVC), u količinama koje se povećavaju s vremenom i koncentracijom. Zbog toga za pripremu, čuvanje i primjenu razrijeđenog paklitaksela valja koristiti opremu koja ne sadrži PVC.

Ovaj lijek se ne smije kombinirati s drugim lijekovima, osim s onima navedenim u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

Prije otvaranja bočice:

2 godine

Nakon otvaranja, prije razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je kroz 28 dana pri 25°C nakon višestrukih uboda iglom i izvlačenja lijeka. Svako drugo vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

Nakon razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je kroz 24 sata pri 25°C nakon razrjeđivanja 5%-tnom otopinom glukoze, 0,9%-tnom otopinom NaCl, 5%-tnom otopinom glukoze u Ringerovoj otopini i 5%-tnom otopinom glukoze/0,9% otopinom NaCl.

S mikrobiološkog gledišta, lijek se treba odmah primijeniti. Ukoliko razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima te ukoliko se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti dulji od 24 sata pri 2 – 8°C.

Otopina je nakon razrjeđivanja samo za jednokratnu primjenu.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene bočice (staklo tip I) s klorobutilnim ili bromobutilnim čepom i aluminijskim prstenom s plastičnim „flip-off“ poklopcem koje sadrže 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg ili 600 mg paklitaksela u 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml ili 100 ml otopine.

Pakiranje sadrži 1 ili 5 staklenih bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rukovanje:

Kao što je slučaj i s ostalim antineoplastičnim lijekovima, s lijekom Paklitaksel Kabi potrebno je rukovati oprezno. Razrjeđivanje mora provesti stručno osoblje u za to određenom prostoru i u aseptičkim uvjetima. Potrebno je nošenje odgovarajućih zaštitnih rukavica. Potrebno je poduzeti mjere opreza, kako bi se izbjegao kontakt s kožom i sluznicom. U slučaju kontakta s kožom, kožu treba isprati vodom i sapunom. Nakon lokalne izloženosti primijećeni su svrbež, pečenje i crvenilo. U slučaju kontakta sa sluznicom, detaljno isprati s vodom. Nakon inhalacije je prijavljena dispneja, bol u prsištu, žarenje u grlu i mučnina.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je kroz 28 dana pri 25°C nakon višestrukih uboda iglom i izvlačenja lijeka. Svako drugo vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

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

Priprema za intravensku primjenu:

Paklitaksel Kabi se prije infuzije mora razrijediti u aseptičnim uvjetima s 5%-tnom otopinom glukoze, 0,9%-tnom otopinom NaCl, 5%-tnom otopinom glukoze u Ringerovoj otopini ili 5%-tnom otopinom glukoze/0,9% otopinom NaCl do konačne koncentracije od 0,3 – 1,2 mg/ml.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je kroz 24 sata pri 25°C nakon razrjeđivanja 5%-tnom otopinom glukoze, 0,9%-tnom otopinom NaCl, 5%-tnom otopinom glukoze u Ringerovoj otopini i 5%-tnom otopinom glukoze/0,9% otopinom NaCl.

S mikrobiološkog gledišta, lijek se treba odmah primijeniti. Ukoliko razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima te ukoliko se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti dulji od 24 sata pri 2 – 8°C.

Otopina je nakon razrjeđivanja samo za jednokratnu primjenu.

Nakon pripreme, otopine mogu biti mutne, što je vezano uz formulaciju lijeka i ne uklanja se filtracijom. Paklitaksel Kabi se primjenjuje «in-line» filterom s mikroporoznom membranom $\leq 0,22$ μm . Po simuliranoj primjeni otopine intravenskim setovima koji sadrže «in-line» filter nisu uočeni značajni gubici potentnosti.

Prijavljeni su rijetki slučajevi precipitacije za vrijeme infuzije paklitaksela, obično pred kraj 24-satne infuzije. Iako uzrok ove precipitacije nije razjašnjen, vjerojatno je povezan s prevelikim zasićenjem razrijeđene otopine. Za smanjenje rizika od precipitacije, Paklitaxel Kabi treba primijeniti što je prije moguće nakon razrjeđivanja i izbjegavati prekomjerno miješanje, vibracije ili tresenje. Setove za infuziju je potrebno detaljno isprati prije primjene. Potrebno je redovno kontrolirati izgled otopine za vrijeme infuzije te ju prekinuti ukoliko dođe do precipitacije.

Kako bi se smanjila izloženost bolesnika tvari DEHP koja se može osloboditi iz plastificiranih PVC vrećica ili setova za infuziju i drugih medicinskih instrumenata, razrijeđene otopine Paklitaksela Kabi treba čuvati u bocama koje ne sadrže PVC (staklo, polipropilen) ili u plastičnim vrećicama (polipropilen, poliolefin), te primjenjivati setovima za infuziju sa slojem polietilena. Kod korištenja filterskih uređaja (npr. IVEX-2[®]) koji imaju kratki ulazni i/ili izlazni dio od plastificiranog PVC-a nema značajnog oslobađanja tvari DEHP.

Uklanjanje:

Svi predmeti koji su korišteni za pripremu, primjenu ili su bili u kontaktu s lijekom Paklitaxel Kabi trebaju se ukloniti prema lokalnim preporukama o načinu rukovanja citotoksičnim tvarima. Neiskorišten lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o., Radnička cesta 37a, 10 000 Zagreb

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

HR-H-875987438

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

25.01.2013./11.06.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. studenoga 2022.