

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Paklitaksel Sandoz 6 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Paklitaksel: 6 mg po 1 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Jedna bočica s 5 ml sadrži 30 mg paklitaksela.

Jedna bočica sa 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.

Jedna bočica sa 100 ml sadrži 600 mg paklitaksela.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: polioksil ricinusovo ulje (makrogolglicerolricinoleat) (522,4 mg/ml); etanol, bezvodni (401,7 mg/ml) (vidjeti dio 4.4.).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Paklitaksel Sandoz je 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 nakon neuspjeha standardne terapije koja je sadržavala platinu.

Karcinom dojke

- U adjuvantnoj terapiji, paklitaksel je indiciran za liječenje karcinoma dojke u bolesnica s metastazama u limfnim čvorovima, sekvencijski nakon liječenja antraciklinima i ciklofosfamidom (AC). Adjuvantnu primjenu paklitaksela treba smatrati alternativom produženoj AC terapiji.
- Prva linija liječenja lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke u kombinaciji s antraciklinima kod bolesnica pogodnih za liječenje antraciklinima i/ili u kombinaciji s trastuzumabom kod bolesnica s

naglašenom ekspresijom HER2 receptora (3+) prema imunohistokemijskoj pretrazi ili kod pacijentica koje nisu pogodne za liječenje antraciklinima (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

- Druga linija kemoterapije kao monoterapija u bolesnica s metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha standardnog liječenja antraciklinima ili u bolesnica koje nisu bile kandidati za takvu terapiju.

Uznapredovali karcinom pluća ne-malih stanica

- Paklitaksel je u kombinaciji s cisplatinom indiciran u liječenju bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) koji nisu kandidati za potencijalno kurativni kirurški zahvat i/ili liječenje zračenjem.

Kaposijev sarkom vezan uz AIDS

- Paklitaksel je indiciran za liječenje bolesnika s uznapredovalim Kaposijevim sarkomom (KS) vezanim uz AIDS nakon neuspjelog prethodnog liječenja liposomalnim antraciklinima.
- Ovu indicaciju podupire ograničeni broj podataka, a sažetak relevantnih studija naveden je u dijelu 5.1.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Premedikacija: Kod svih bolesnika se mora prije liječenja paklitakselom provesti premedikacija kortikosteroidima, H₁ antihistaminicima i antagonistima histaminskih H₂ receptora:

Lijek	Doza	Primjena prije paklitaksela
Deksametazon	20 mg oralno* ili intravenski	Oralna primjena: oko 12 i 6 sati ili Intravenska primjena: 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 za bolesnike s Kaposijevim sarkomom

** ili drugi odgovarajući antihistaminik, npr. kloropiramin

Prva linija kemoterapije karcinoma jajnika

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

Druga linija kemoterapije karcinoma jajnika

Preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m², primijenjena intravenski kroz 3 sata, uz 3-tjedni interval između ciklusa.

Adjuvantna kemoterapija karcinoma dojke

Preporučena doza paklitaksela iznosi 175 mg/m^2 , primijenjena kroz 3 sata, svaka 3 tjedna kroz četiri ciklusa, a nakon AC terapije.

Prva linija kemoterapije karcinoma dojke

Kada se koristi u kombinaciji s doksorubicinom (50 mg/m^2), paklitaksel bi trebalo primijeniti 24 sata nakon doksorubicina. Preporučena doza paklitaksela je 220 mg/m^2 , primijenjena intravenski kroz 3 sata, uz 3-tjedni interval između ciklusa (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Kada se koristi u kombinaciji s trastuzumabom, preporučena doza paklitaksela iznosi 175 mg/m^2 , primijenjena intravenski kroz 3 sata, uz 3-tjedni interval između ciklusa (vidjeti dio 5.1.). Infuzija paklitaksela može započeti dan nakon prve doze trastuzumaba ili odmah nakon sljedećih doza trastuzumaba, u slučaju dobre podnošljivosti prethodne doze trastuzumaba. Za detaljnije informacije o primjeni trastuzumaba vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za trastuzumab.

Druga linija kemoterapije karcinoma dojke

Preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m^2 , primijenjena intravenski kroz 3 sata, uz 3-tjedni interval između ciklusa.

Liječenje uznapredovalog karcinoma pluća ne-malih stanica NSCLC

Preporučena doza paklitaksela iznosi 175 mg/m^2 , primijenjena intravenski kroz 3 sata, nakon kojeg slijedi primjena 80 mg/m^2 cisplatina, uz 3-tjedni interval između ciklusa.

Liječenje Kaposijevog sarkoma uz AIDS

Preporučena doza paklitaksela iznosi 100 mg/m^2 , primijenjena kao 3-satna intravenska infuzija svaka 2 tjedna.

Daljnje doze paklitaksela trebalo bi primijeniti prema individualnoj podnošljivosti bolesnika.

Paklitaksel ne bi trebalo ponovo primijeniti sve dok broj neutrofila ne iznosi $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ 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 teškom perifernom neuropatijom trebaju u sljedećim ciklusima primiti 20% nižu dozu (25% za KS bolesnike) (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s oštećenjem 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

Primjena paklitaksela se ne preporuča kod djece mlađe od 18 godina zbog nedostatnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

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

4.3. Kontraindikacije

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

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

Paklitaksel ne bi trebalo primjenjivati u bolesnika s temeljnim brojem neutrofila $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ za KS bolesnike).

U KS, paklitaksel je također kontraindiciran u bolesnika s istodobnim ozbiljnim i teško kontroliranim infekcijama.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Paklitaksel bi trebalo primjenjivati samo pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni citostatika. S obzirom da se mogu javiti značajne reakcije preosjetljivosti, mora biti na raspolaganju odgovarajuća oprema za potpuno liječenje.

Zbog moguće ekstrasvazacije, savjetuje se pažljivo praćenje mjesta infuzije zbog moguće infiltracije tijekom primjene lijeka.

Prije primjene paklitaksela kod bolesnika se mora provesti premedikacija kortikosteroidima, antagonistima histaminskih H_1 receptora (antihistaminici) i antagonistima histaminskih H_2 receptora (vidjeti dio 4.2.).

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

Značajne reakcije preosjetljivosti, poput dispneje i hipotenzije, koje zahtijevaju liječenje, angioedem i generalizirane urtikarije, javile su se u $< 1\%$ bolesnika koji su primali paklitaksel nakon 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 doziranje. Tijekom liječenja paklitakselom potrebne su česte kontrole krvne slike. Bolesnike ne bi trebalo ponovno liječiti paklitakselom sve do oporavka broja neutrofila na najmanje $1,5 \times 10^9/l$, tj. $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ za KS bolesnike), a trombocita $100 \times 10^9/l$, tj. $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ za KS bolesnike). U kliničkom ispitivanju Kaposijeva sarkoma, većina bolesnika je primala faktor stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF).

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

Nema dostupnih podataka za bolesnike s izrazitom kolestazom.
Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre ne bi trebalo liječiti paklitakselom.

Teške smetnje provodljivosti u srcu prijavljene su rijetko uz primjenu paklitaksela u monoterapiji. Ukoliko se značajne smetnje provodljivosti u srcu razviju u bolesnika tijekom primjene paklitaksela, treba primijeniti odgovarajuću terapiju i stalno nadzirati funkciju srca tijekom sljedećeg liječenja paklitakselom. Za vrijeme primjene paklitaksela, primijećene su hipotenzija, hipertenzija i bradikardija; bolesnici su obično bez simptoma i uglavnom ne trebaju liječenje. Preporuča se česti nadzor vitalnih znakova, osobito u prvom satu infuzije paklitaksela. Ozbiljne kardiovaskularne nuspojave su češće primijećene u bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica nego u onih s karcinomom dojke ili jajnika. Jedini slučaj zatajenja srca vezanog uz paklitaksel je primijećen u kliničkom ispitivanju Kaposijeva sarkoma (oblik vezan uz AIDS).

Treba pažljivo pratiti funkciju srca kada se za početno liječenje metastatskog karcinoma dojke paklitaksel koristi u kombinaciji s doksorubicinom ili trastuzumabom. 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. Funkciju srca treba nadzirati i dalje tijekom liječenja (npr. svaka tri mjeseca). Praćenje može pomoći u otkrivanju bolesnica kod kojih se razvija poremećaj funkcije srca, a nadležni liječnik treba pažljivo procijeniti kumulativnu dozu primijenjenog antraciklina (mg/m^2) prilikom donošenja odluke o učestalosti kontrole funkcije ventrikula. Kada testovi ukazuju na poremećaj funkcije srca, čak i asimptomatski, nadležni liječnik mora pažljivo procijeniti kliničku korist daljnjeg liječenja u odnosu na mogući nastanak oštećenja srca, uključujući potencijalno ireverzibilna oštećenja. Ukoliko se nastavlja s liječenjem, nadzor funkcije srca treba biti češći (npr. svakih 1–2 ciklusa). Za više informacija, vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za trastuzumab 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 KS bolesnike). U liječenju bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica i karcinomom jajnika primjena trosatne infuzije paklitaksela u kombinaciji s cisplatinom rezultirala je većom učestalošću teške neurotoksičnosti u odnosu na monoterapiju paklitakselom i ciklofosamidom nakon koje je slijedila primjena cisplatina.

Treba izbjegavati intraarterijsku primjenu paklitaksela, s obzirom da su u ispitivanjima lokalne podnošljivosti na životinjama primijećene teške reakcije tkiva nakon intraarterijske primjene.

Pseudomembranozni kolitis rijetko je bio prijavljen, a njegova pojava je osobito povezana s bolesnicima koji nisu istodobno bili liječeni antibioticima. Ovu reakciju treba uzeti u obzir kod diferencijalne dijagnoze teškog ili perzistentnog proljeva koji nastaje za vrijeme ili nedugo nakon liječenja paklitakselom.

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

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

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 401,7 mg alkohola (etanola) u 1 ml koncentrata.

Količina alkohola u 1 ml ovog koncentrata odgovara količini koja se nalazi u 10,0 ml piva ili 4,0 ml vina.

Doza od 220 mg/m² ovog lijeka primijenjenog odrasloj osobi tjelesne težine 70 kg rezultirat će izloženosti etanolu od 379 mg/kg/dozi što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 63 mg/100 ml.

Za usporedbu, u odrasle osobe koja popije čašu vina ili 500 ml piva, koncentracija alkohola u krvi će vjerojatno biti oko 50 mg/100 ml.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Premedikacija cimetidinom ne utječe na klirens paklitaksela.

U prvoj liniji kemoterapije karcinoma jajnika paklitaksel se prema preporučenoj shemi liječenja treba primjeniti prije cisplatina. Kada se paklitaksel primjenjuje prije cisplatina, njegov profil neškodljivosti isti je onom prijavljenom kod monoterapije. Kada se paklitaksel primjenjuje nakon cisplatina, u bolesnika je primijećena pojačana mijelosupresija i 20%-tno smanjenje klirensa paklitaksela. Bolesnice liječene paklitakselom i cisplatinom mogu imati povećani rizik od zatajenja bubrega u usporedbi s cisplatinom u monoterapiji kod ginekoloških karcinoma.

S obzirom da se eliminacija doksorubicina i njegovih aktivnih metabolita može smanjiti kada se paklitaksel i doksorubicin primjenjuju unutar kratkog vremenskog razmaka, paklitaksel bi za prvu liniju liječenja metastatskog karcinoma dojke trebalo 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.

Klinička ispitivanja su pokazala da je metaboliziranje paklitaksela u 6 α -hidroksipaklitaksel putem CYP2C8 glavni metabolički put u ljudi.

Ispitivanja u bolesnika s KS koji su istodobno primali nekoliko 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 proteaze. Paklitaksel bi stoga trebalo primijeniti s oprezom u bolesnika koji istodobno primaju inhibitore proteaze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni paklitaksela u trudnica. Paklitaksel se

pokazao i embriotoksičnim i fetotoksičnim u kunića, a kod štakora je zabilježena smanjena plodnost. Kao i ostali citotoksični lijekovi, i paklitaksel može izazvati oštećenje fetusa kada se daje trudnicama. Stoga je Paklitaksel Sandoz kontraindiciran tijekom trudnoće, (vidjeti dio 4.3.). Žene u fertilnoj dobi koje uzimaju paklitaksel treba savjetovati da koriste zaštitu od trudnoće i da odmah obavijeste liječnika ako se trudnoća dogodi.

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

Dojenje

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

Plodnost

Bolesnicima muškog spola preporuča 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

Paklitaksel nije pokazao utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, Paklitaksel Sandoz sadrži alkohol i stoga može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dijelove 4.4. i 6.1).

4.8. Nuspojave

Ukoliko nije drugačije navedeno, sljedeći tekst se odnosi na podatke iz baze podataka o ukupnoj sigurnosti, koji obuhvaćaju 812 bolesnika sa solidnim tumorima koji su tijekom kliničkih studija liječeni paklitakselom u monoterapiji. S obzirom da je populacija bolesnika s Kaposijevim sarkomom vrlo specifična, posebni 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 kod bolesnika koji su primali paklitaksel za liječenje karcinoma jajnika, dojke ili karcinoma pluća ne-malih stanica (NSCLC). Dob bolesnika nije utjecala niti na jednu od primijećenih toksičnosti.

Značajne reakcije preosjetljivosti, s mogućim vrlo ozbiljnim posljedicama, (definiranima kao hipotenzija koja zahtijeva liječenje, angioedem, respiracijski distress koji zahtijeva liječenje bronhodilatatorom ili generalizirana urtikarija) javile su se u 2 bolesnika (< 1%). Slabije reakcije preosjetljivosti imalo je 34% bolesnika (kod 17% svih provedenih ciklusa). Ove slabije reakcije, uglavnom crvenilo lica i osip, nisu zahtijevale liječenje niti su uzrokovale prekid terapije paklitakselom.

Najčešća 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 primali tijekom 3 sata, a nakon toga cisplatin, zabilježen je očigledan porast incidencije teške neurotoksičnosti. Periferna neuropatija bila je razlog prestanka primjene paklitaksela u nekoliko slučajeva. Senzorni simptomi su se obično poboljšali ili potpuno nestali unutar nekoliko mjeseci po prestanku primjene paklitaksela. Prethodna neuropatija uzokovana prijašnjim liječenjem nije kontraindikacija za liječenje paklitakselom. Nadalje, pokazano je kako se periferne neuropatije mogu nastaviti javljati nakon više od šest mjeseci od prekida primjene paklitaksela.

Artralgija 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 povremeno rezultirati celulitisom i diskoloracijom kože. Prijavljeno je ljuštenje i/ili odbacivanje kože, ponekad vezano uz ekstravazaciju. 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.

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

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

Donja tablica navodi nuspojave bez obzira na njihovu težinu, a koje su povezane s monoterapijom paklitaksela primijenjenog u 3-satnoj infuziji u bolesnika s metastazama (812 bolesnika liječenih u kliničkim ispitivanjima) i nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet. Potonje nuspojave mogu se pripisati paklitakselu bez obzira na režim liječenja.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije	<p><i>Vrlo često:</i> infekcija (uglavnom infekcije urinarnog trakta i gornjih dišnih puteva), s prijavljenim slučajevima smrtnog ishoda</p> <p><i>Manje često:</i> septički šok</p> <p><i>Rijetko*:</i> sepsa, peritonitis, pneumonija</p>
-------------------------	---

Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Vrlo često:</i> mijelosupresija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, leukopenija, krvarenje <i>Rijetko*:</i> febrilna neutropenija <i>Vrlo rijetko*:</i> akutna mijeloična leukemija, sindrom mijelodisplazije <i>Nepoznato:</i> diseminirana intravaskularna koagulacija
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Vrlo često:</i> blage reakcije preosjetljivosti (uglavnom crvenilo i osip) <i>Manje često:</i> značajne reakcije preosjetljivosti koje zahtijevaju liječenje (npr. hipotenzija, angioedem, respiracijski distres, generalizirana urtikarija, zimica, bol u leđima, bol u prsima, tahikardija, abdominalna bol, bol u udovima, znojenje i hipertenzija) <i>Rijetko*:</i> anafilaktičke reakcije <i>Vrlo rijetko*:</i> anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Vrlo rijetko*:</i> anoreksija <i>Nepoznato*:</i> sindrom raspadanja (lize) tumora
Psihijatrijski poremećaji	<i>Vrlo rijetko*:</i> stanje konfuzije
Poremećaji živčanog sustava	<i>Vrlo često*:</i> neurotoksičnost (uglavnom: periferna neuropatija**) <i>Rijetko*:</i> motorna neuropatija** (s posljedičnom blagom distalnom slabošću) <i>Vrlo rijetko*:</i> grand mal napadaji, autonomna neuropatija** (koja rezultira paralitičkim ileusom i ortostatskom hipotenzijom), encefalopatija, konvulzije, omaglica, ataksija, glavobolja
Poremećaji oka	<i>Vrlo rijetko*:</i> poremećaj optičkog živca i/ili poremećaji vida (scintilirajući skotomi), osobito u bolesnika koji su primili doze veće od preporučenih <i>Nepoznato*:</i> edem makule, fotopsija, zamućenja staklastog tijela
Poremećaji uha i labirinta	<i>Vrlo rijetko*:</i> gubitak sluha, ototoksičnost, tinitus, vrtoglavica
Srčani poremećaji	<i>Često:</i> bradikardija <i>Manje često:</i> infarkt miokarda, AV-blok i sinkopa, kardiomiopatija, asimptomatska ventrikularna tahikardija, tahikardija s bigeminijom <i>Rijetko:</i> zatajenje srca <i>Vrlo rijetko*:</i> fibrilacija atrijska, supraventrikularna tahikardija
Krvožilni poremećaji	<i>Vrlo često:</i> hipotenzija <i>Manje često:</i> tromboza, hipertenzija, tromboflebitis <i>Vrlo rijetko*:</i> šok <i>Nepoznato:</i> flebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Rijetko*:</i> respiracijsko zatajenje, plućna embolija, fibroza pluća, intersticijska pneumonija, dispneja, pleuralni izljev

	<i>Vrlo rijetko*</i> : kašalj
Poremećaji probavnog sustava	<i>Vrlo često</i> : proljev, povraćanje, mučnina, upala sluznice <i>Rijetko*</i> : opstrukcija crijeva, perforacija crijeva, ishemijski kolitis, pankreatitis <i>Vrlo rijetko*</i> : mezenterijalna tromboza, pseudomembranozni kolitis, neutropenijski kolitis, ascites, ezofagitis, konstipacija,
Poremećaji jetre i žuči	<i>Vrlo rijetko*</i> : nekroza jetre, jetrena encefalopatija (obje s prijavljenim slučajevima smrtnog ishoda)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Vrlo često</i> : alopecija <i>Često</i> : prolazne i blage promjene na noktima i koži <i>Rijetko*</i> : pruritus, osip, eritem <i>Vrlo rijetko*</i> : Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroliza, multififormni eritem, ekfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza (bolesnici na liječenju trebaju koristiti zaštitu od sunca na rukama i stopalima) <i>Nepoznato*</i> : skleroderma, kožni eritematozni lupus, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Vrlo često</i> : artralgiya, mijalgija <i>Nepoznato*</i> : sistemski lupus eritematodes
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Često</i> : reakcije na mjestu primjene (uključujući lokalizirani edem, bol, eritem, induraciju; povremeno moguća ekstrapazacija koja može rezultirati celulitisom, fibroza i nekroza kože) <i>Rijetko*</i> : pireksija, dehidracija, astenija, edem, malaksalost
Pretrage	<i>Često</i> : izraziti porast vrijednosti AST (SGOT) i alkalne fosfataze <i>Manje često</i> : izraziti porast vrijednosti bilirubina <i>Rijetko*</i> : 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 liječenja, primijećeno je više neurosenzornih toksičnosti, reakcija preosjetljivosti, artralgiya/mijalgija, anemija, infekcije, vrućica, mučnine/povraćanja i proljeva, nego u bolesnica koje su primale samo AC liječenje. Međutim, učestalost ovih nuspojava odgovarala je onoj kod primjene paklitaksela kao monoterapije, kao što je navedeno gore.

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 prve linije liječenja metastatskog karcinoma dojke u fazi III: jednoga u kojemu se ispitala kombinacija s doksorubicinom (paklitaksel + doksorubicin: 267 bolesnica), i drugoga u kojemu se ispitala kombinacija s trastuzumabom (paklitaksel + trastuzumab: 188 bolesnica) te dvije kliničke

studije faze III u liječenju uznapredovalog NSCLC (paklitaksel + cisplatin: preko 360 bolesnika) (vidjeti dio 5.1).

Kad se davao kao trosatna infuzija u prvoj liniji kemoterapije karcinoma jajnika, neurotoksičnost, artralgiya/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 nakon 3-satne infuzije paklitaksela praćenog cisplatinom u usporedbi s ciklofosfamidom praćenim cisplatinom.

U prvoj liniji kemoterapije metastatskog karcinoma dojke neutropenija, anemija, periferna neuropatija, artralgiya/mijalgija, astenija, vrućica i proljev su prijavljeni češće i u težem obliku nakon 3-satne infuzije paklitaksela (220 mg/m^2) koji je primijenjen 24 sata nakon doksorubicina (50 mg/m^2), u usporedbi sa standardnom FAC terapijom (5-FU 500 mg/m^2 , doksorubicin 50 mg/m^2 , ciklofosfamid 500 mg/m^2). Mučnina i povraćanje javili su se rjeđe i u manje teškom obliku u kombinaciji paklitaksela (220 mg/m^2) i doksorubicina (50 mg/m^2) 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 nuspojave (nevezano na paklitaksel ili trastuzumab) su prijavljene češće nego nakon primjene paklitaksela kao monoterapije: zatajenje srca (8% vs. 1%), infekcije (46% vs. 27%), zimica (42% vs. 4%), vrućica (47% vs. 23%), kašalj (42% vs. 22%), osip (39% vs. 18%), artralgiya (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%), nesаница (25% vs. 13%), rinitis (22% vs. 5%), sinusitis (21% vs. 7%) i reakcije na mjestu primjene (7% vs. 1%). Neke od ovih razlika u učestalosti možda su uzrokovane većim brojem bolesnica i duljim trajanjem liječenja uz kombinaciju paklitaksela i trastuzumaba naspram paklitaksela kao monoterapije. Ozbiljne nuspojave prijavljene su u sličnim postocima za paklitaksel/trastuzumab i paklitaksel kao monoterapiju.

Nakon primjene doksorubicina u kombinaciji s paklitakselom za liječenje metastatskog karcinoma dojke, **poremećaji kontraktilnosti srca** ($\geq 20\%$ -tno smanjenje ejekcijske frakcije lijevog ventrikula) primijećeni su u 15% bolesnica naspram 10% nakon standardne FAC terapije. **Kongestivno zatajenje srca** primijećeno je u $< 1\%$ i u kombinaciji paklitaksel/doksorubicin i u standardnoj FAC terapiji.

Primjena trastuzumaba u kombinaciji s paklitakselom u bolesnica prethodno liječenih antraciklinima rezultirala je većom učestalošću i težinom **poremećaja funkcije srca** u usporedbi s bolesnicama liječenim paklitakselom kao monoterapijom (NYHA Class I/II 10% vs. 0%; NYHA Class III/IV 2% vs 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 vezan uz AIDS

Osim dolje navedenih hematoloških i jetrenih nuspojava, učestalost i težina

nuspojava općenito je slična u bolesnika s Kaposijevim sarkomom i bolesnika kod kojih se paklitaksel kao monoterapija koristio za liječenje drugih solidnih tumora (temeljeno na kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 107 bolesnika).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Supresija koštane srži bila je najvažnija toksičnost koja ograničava dozu. Neutropenija je najvažnija hematološka nuspojava. Za vrijeme prvog ciklusa liječenja, teška neutropenija (< 500 stanica/ mm^3) 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 epizode sepse (2,8%) vezane uz lijek tijekom primjene paklitaksela završile su smrću.

Trombocitopenija je primijećena u 50% bolesnika, a teška (< 50.000 stanica/ mm^3) u 9%. Samo 14% bolesnika je imalo pad vrijednosti trombocita (< 75.000 stanica/ mm^3) najmanje jednom za vrijeme liječenja. Epizode krvarenja vezane uz paklitaksel prijavljene su u $< 3\%$ bolesnika, no hemoragijske epizode su bile lokalizirane.

Anemija (Hb < 110 g/l) je primijećena u 61% bolesnika i bila je teška (Hb < 80 g/l) u 10% bolesnika. Transfuzija eritrocita je bila potrebna u 21% bolesnika.

Poremećaji jetre i žuči

Među bolesnicima ($> 50\%$ na inhibitorima 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

Ne postoji poznati antidot kod predoziranja paklitakselom. Predviđa se da bi kod predoziranja glavne komplikacije bile supresija koštane srži, periferna neuropatija i mukozitis. U slučaju predoziranja, bolesnika treba pažljivo pratiti. Liječenje treba usmjeriti prema očekivanoj toksičnosti.

Pedijatrijska populacija

Predožiranje u pedijatrijskih bolesnika može biti povezano s akutnom toksičnošću etanolom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i

imunomodulatori, citostatski lijekovi, biljni alkaloidi, taksani; ATK oznaka: L01CD01

Mehanizam djelovanja

Paklitaksel je antimikrotubularni lijek koji potiče spajanje mikrotubula iz dimera tubulina i stabilizira mikrotubule sprječavanjem depolimerizacije. Ova stabilizacija 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, djelotvornost i sigurnost paklitaksela je ocijenjena u dva velika, randomizirana kontrolirana ispitivanja (vs. ciklofosfamid 750 mg/m² / cisplatin 75 mg/m²). U studiji Intergroup (BMS CA139-209), preko 650 bolesnica s primarnim karcinomom jajnika stadija II_{b-c}, III ili IV primilo je maksimum od 9 ciklusa liječenja paklitakselom (175 mg/m² kroz 3 sata) praćenog cisplatinom (75 mg/m²) ili kontrolni lijek. Druga velika studija (GOG-111/BMS CA139-022) ocijenila je maksimum od 6 ciklusa liječenja ili paklitakselom (135 mg/m² kroz 24 sata) praćenog cisplatinom (75 mg/m²) ili kontrolnim lijekom, u preko 400 bolesnica s primarnim karcinomom jajnika stadija III/IV, s rezidualnom bolešću (> 1 cm) nakon laparotomije ili s udaljenim metastazama. Iako dva različita režima doziranja 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 i duže vrijeme preživljenja u usporedbi sa standardnim liječenjem. U bolesnica s uznapredovalim karcinomom jajnika, u kojih je primijenjena 3-satna infuzija paklitaksela/cisplatina, primijećena je povećana neurotoksičnost, artralgijska/mijalgija, ali i smanjena mijelosupresija u usporedbi s bolesnicama koje su primale ciklofosfamid/cisplatin.

Karcinom dojke

U adjuvantnoj terapiji karcinoma dojke 3.121 bolesnica s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima je liječena adjuvantnom terapijom paklitaksela ili bez kemoterapije, nakon 4 ciklusa doksorubicina i ciklofosfamida (CALGB 9344, BMS CA139-223). Prosječno praćenje je trajalo 69 mjeseci. Sveukupno, bolesnice koje su primale paklitaksel su imali 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 negativnim ili nepoznatim hormonskim receptorima, 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 o adjuvantnom liječenju karcinoma dojke s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima, 3.060 bolesnica je randomizirano tako da primaju ili ne primaju 4 ciklusa visokih doza paklitaksela od 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 smanjenje rizika od ponovne pojave bolesti za 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 liječenja paklitakselom. U ovoj su studiji bolesnice s tumorima pozitivnima na hormonske receptore imale smanjenje rizika od ponovne pojave bolesti za 23% (95% CI: 0,6 – 0,92); dok je u podskupini bolesnica s tumorima negativnima na hormonske receptore smanjenje rizika od ponovne pojave bolesti iznosilo 10% (95% CI: 0,7 – 1,11).

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

U prvoj studiji (BMS CA139-278), kombinacija bolus doksorubicina (50 mg/m^2) praćenog paklitakselom nakon 24 sata (220 mg/m^2 u 3-satnoj infuziji) (AT), uspoređivana je naspram standardne FAC terapije (5-FU 500 mg/m^2 , doksorubicin 50 mg/m^2 , ciklofosamid 500 mg/m^2). 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 nasuprot 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 postotak terapijskog odgovora u AT režimu bio je značajno bolji u odnosu na FAC (68% naspram 55%). Potpuni odgovori su primijećeni u 19% bolesnica na režimu paklitaksel/doksorubicin, naspram 8% bolesnica na FAC režimu. Svi rezultati učinkovitosti su naknadno potvrđeni slijepom neovisnom analizom.

U drugoj pilot studiji je ispitivana djelotvornost i sigurnost kombinacije paklitaksela i trastuzumaba u planiranoj analizi podskupine studije HO648g (metastatski karcinom dojke u bolesnica koje su prethodno primale antracikline adjuvantno). Učinkovitost trastuzumaba u kombinaciji s paklitakselom u bolesnica koje nisu prije adjuvantno primale antracikline nije dokazana. Kombinacija trastuzumaba (4 mg/kg kao udarna doza, potom 2 mg/kg tjedno) i paklitaksela (175 mg/m^2) kao 3-satna infuzija svaka 3 tjedna je uspoređena s paklitakselom kao monoterapijom (175 mg/m^2) 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 primijenjivan tjedno do progresije bolesti. Studija je pokazala značajnu korist kombinacije paklitaksel/trastuzumab u vremenu do progresije bolesti (6,9 vs. 3,0 mjeseci), postotku terapijskog odgovora (41% vs. 17%) i trajanju terapijskog odgovora (10,5 vs. 4,5 mjeseci) u usporedbi s monoterapijom paklitakselom. Najznačajnija nuspojava primijećena u kombinaciji paklitaksel/trastuzumab je bio poremećaj funkcije srca. (vidjeti dio 4.8.).

Karcinom pluća ne-malih stanica

U liječenju uznapredovalog raka pluća ne-malih stanica (NSCLC), paklitaksel u dozi od 175 mg/m^2 praćen cisplatinom u dozi od 80 mg/m^2 ocijenjen je u dva ispitivanja faze III kod 367 bolesnika s NSCLC. Obje su studije bile randomizirane. U jednoj se kao usporedni lijek primao cisplatin u dozi od 100

mg/m², a u drugoj tenipozid u dozi od 100 mg/m², praćen cisplatinom u dozi od 80 mg/m² (367 bolesnika bilo je u kontrolnoj 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 uspoređujući lijek (srednje vrijeme preživljavanja 8,1 i 9,5 mjeseci na protokolu koji sadrži paklitaksel, 8,6 i 9,9 mjeseci na protokolu koji sadrži kontrolne 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 ispitivanja kvalitete života pokazali su da liječenje paklitakselom manje smanjuje apetit i ima manju učestalost periferne neuropatije ($p < 0,008$).

Kaposijev sarkom vezan uz AIDS

U liječenju KS vezanog uz AIDS djelotvornost i sigurnost paklitaksela je ispitivana u nekomparativnoj 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. Za ovu podgrupu se smatra da čini temeljnu populaciju pogodnu za terapiju. 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 proteze (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 3- i 24-satne infuzije u dozi od 135 i 175 mg/m². Prosječni poluvijek eliminacije varira između 3,0 i 52,7 sati, a srednje vrijednosti za ukupni tjelesni klirens, neraspodijeljen po pojedinim odjeljcima, variraju između 11,6 i 24,0 l/sat/m²; čini se da se ukupni tjelesni klirens smanjuje s višim koncentracijama paklitaksela u plazmi. Srednji volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže varira od 198 do 688 l/m², što ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju i/ili vezanje na tkivo. Uz 3-satnu infuziju, povećane doze rezultirale su nelinearnom farmakokinetikom. 30%-tno povećanje doze sa 135 mg/m² na 175 mg/m² povisilo je vrijednosti C_{max} za 75% i $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ za 81%.

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 proteine.

Distribucija i metabolizam paklitaksela u ljudi do sada nisu potpuno razjašnjeni. 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 bilijarni klirens su mogući glavni mehanizmi izlučivanja paklitaksela. Paklitaksel se primarno metabolizira enzimima citokroma P450. Po primjeni radiooznačenog paklitaksela, prosječno 26% radioaktivnosti je izlučeno fecesom kao 6 α -hidroksipaklitaksel, 2% kao 3'-p-hidroksipaklitaksel, te 6% kao 6 α -3'-p-dihidroksipaklitaksel. Stvaranje ovih hidroksiliranih metabolita katalizirano je izoenzimima CYP2C8, CYP3A4 te djelovanjem oba CYP2C8 i CYP3A4. Učinak oštećene funkcije jetre i bubrega na eliminaciju paklitaksela nakon 3-satne infuzije nije istraživao. 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.

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/h/ml (raspon 2.609-9.428 ng/h/ml). Klirens je iznosio 20,6 l/h/m² (raspon 11-38), a volumen distribucije 291 l/m² (raspon 121-638). Poluvrijeme eliminacije bilo je u prosjeku 23,7 sati (raspon 12-33).

U ispitivanjima gdje je paklitaksel bio primijenjen istovremeno s doksorubicinom, distribucija i izlučivanje doksorubicina i njegovih metabolita su bili produljeni. Ukupna plazmatska ekspozicija doksorubicinu bila je 30% viša nakon što 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 cisplatin, 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 genotoksični lijek, temeljeno na njegovom farmakodinamičkom mehanizmu djelovanja. Paklitaksel se pokazao mutagenim u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima na sisavcima. Također, paklitaksel je uzrokovao smanjenu plodnost kod štakora te je povećao embriotoksičnost i fetotoksičnost kod kunića (vidjeti dio 4.3.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Polioksil ricinusovo ulje (makrogolglicerolricinoleat)
Etanol, bezvodni

6.2. Inkompatibilnosti

Polioksil ricinusovo ulje može dovesti do oslobađanja tvari DHEP [di-(2-etilheksil)ftalata] iz plastificiranih spremnika od polivinilklorida (PVC), u količinama koje se povećavaju s vremenom i koncentracijom. Zbog toga je za pripremu, čuvanje i primjenu razrijeđenog lijeka Paklitaksel Sandoz potrebno koristiti opremu koja ne sadrži PVC.

6.3. Rok valjanosti

Prije otvaranja bočice:

3 godine

Nakon otvaranja, prije razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je kroz 28 dana na 25°C nakon višestrukih uboda iglom i izvlačenja lijeka.

S mikrobiološkog gledišta, jednom otvorena bočica se može čuvati najviše 28 dana na 25°C. Svako drugo vrijeme i način čuvanja je odgovornost korisnika.

Nakon razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost nakon razrjeđivanja dokazana je kroz 48 sati na 25°C i 2 – 8°C.

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 način čuvanja prije primjene je odgovornost korisnika i normalno ne smije biti duže od 24 sata na 2 – 8°C.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom spremniku zbog zaštite od svjetlosti.

Razrijeđene otopine – Vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene bočice vrsti I (s čepom od butil gume) sadrže 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg odnosno 600 mg paklitaksela u 5 ml; 16,7 ml; 25 ml, 50 ml odnosno 100 ml otopine.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rukovanje:

S paklitakselom se kao i sa svim citostatskim lijekovima mora rukovati oprezno.

Trudnice i žene reproduktivne dobi moraju se upozoriti da izbjegavaju rukovanje citotoksičnim tvarima.

Razrjeđivanje valja provesti stručno osoblje u za to određenom prostoru i u aseptičkim uvjetima. Potrebno je nošenje odgovarajućih zaštitnih rukavica. Poduzeti mjere opreza da se izbjegne dodir s kožom ili sluznicom. U slučaju dodira s kožom, kožu treba isprati vodom i sapunom. Nakon lokalne izloženosti primijećeni su svrbež, pečenje i crvenilo. U slučaju dodira sa sluznicom, detaljno isprati s vodom. Nakon inhalacije je prijavljena dispneja, bol u prsima, žarenje u grlu i mučnina.

Ukoliko se neotvorene bočice čuvaju u hladnjaku, može nastati precipitat koji se otapa sa ili bez miješanja nakon što postigne sobnu temperaturu, što nema utjecaja na kvalitetu lijeka. Ukoliko otopina ostane mutna ili je nakon otapanja ostalo precipitata, bočicu valja ukloniti.

Nakon višestrukih uboda iglom i izvlačenja lijeka, bočice zadržavaju

mikrobiološku, kemijsku i fizikalnu stabilnost do 28 dana na 25°C. Svako drugo vrijeme i način čuvanja je odgovornost korisnika.

Priprema za intravensku primjenu:

Paklitaksel se prije infuzije mora razrijediti aseptičkim tehnikama u 0,9 postotnoj injekciji natrijevog klorida ili 5 postotnoj injekciji dekstroze ili injekciji 5 postotne dekstroze i 0,9 postotnog natrijevog klorida, do konačne koncentracije od 0,3 – 1,2 mg/ml.

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine pripremljene za infuziju dokazana je pri 5°C i 25°C kroz 48 sati kada se razrjeđuje u 5 postotnoj otopini dekstroze i 48 sati kada se razrjeđuje u 0,9 postotnoj injekciji natrijevog klorida. 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 način čuvanja prije primjene je odgovornost korisnika i normalno ne smije biti duže od 24 sata na 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 se primjenjuje «in-line» filterom s mikropornom membranom $\leq 0,22 \mu\text{m}$. 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 razrjeđene otopine. Za smanjenje rizika od precipitacije, paklitaksel 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 DHEP koja se može osloboditi iz plastificiranih PVC vrećica ili setova za infuziju i drugih medicinskih instrumenata, razrijeđene otopine lijeka Paklitaksel Sandoz treba čuvati u bočicama koje ne sadrže PVC (staklo, polipropilen) ili u plastičnim vrećicama (polipropilen, poliolefin), te primjenjivati setovima za infuziju sa slojem polietilena. Kod korištenja filterskih uređaja koji imaju kratki ulazni i/ili izlazni dio od plastificiranog PVC-a nema značajnog oslobađanja tvari DHEP.

Uklanjanje:

Svi predmeti koji su korišteni za pripremu, primjenu ili su bili u kontaktu s paklitakselom trebaju se ukloniti prema lokalnim preporukama o načinu rukovanja citotoksičnim tvarima.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

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

HR-H-855633375

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. srpnja 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. srpnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.12.2022.