

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Paclitaxel Kabi 6 mg/ml
infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 6 mg paklitaxelu.
Každá injekčná liekovka s objemom 5 ml obsahuje 30 mg paklitaxelu.
Každá injekčná liekovka s objemom 16,7 ml obsahuje 100 mg paklitaxelu.
Každá injekčná liekovka s objemom 25 ml obsahuje 150 mg paklitaxelu.
Každá injekčná liekovka s objemom 50 ml obsahuje 300 mg paklitaxelu.
Každá injekčná liekovka s objemom 100 ml obsahuje 600 mg paklitaxelu.

Pomocné látky so známym účinkom:
Etanol, bezvodý, 393 mg/ml (49,7 % (v/v))
Ricinoleoylmakrogol-glycerol, 530 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.
Číry, svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ovariálny karcinóm: paklitaxel je indikovaný na liečbu pacientok s pokročilým ovariálnym karcinómom alebo s reziduálnou chorobou (> 1 cm) po počiatočnej laparotómii, ako chemoterapia prvej línie v kombinácii s cisplatinou.

Ako chemoterapia druhej línie je paklitaxel indikovaný na liečbu metastázujúceho ovariálneho karcinómu po zlyhaní štandardnej, platínu obsahujúcej, liečby.

Karcinóm prsníka: paklitaxel je indikovaný na adjuvantnú liečbu pacientov s karcinómom prsníka s postihnutím lymfatických uzlín po terapii antracyklínom a cyklofosfamidom (AC). Adjuvantná liečba paklitaxelom sa má považovať za alternatívu rozšírenej AC terapie.

Paklitaxel je indikovaný na počiatočnú liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka, buď v kombinácii s antracyklínom u pacientok, pre ktoré je liečba antracyklínmi vhodná, alebo v kombinácii s trastuzumabom u pacientok, ktoré majú zvýšenú expresiu receptora HER-2 (ľudský epidermálny rastový faktor receptora 2) na úroveň 3+ (určená imunohistochemicky) a pre ktoré liečba antracyklínmi nie je vhodná (pozri časť 4.4 a 5.1).

Ako monoterapia je paklitaxel indikovaný na liečbu metastázujúceho karcinómu prsníka pacientok, u ktorých zlyhala štandardná, antracyklíny obsahujúca, terapia alebo na liečbu pacientok, ktoré nie sú na túto terapiu vhodné.

Pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc: paklitaxel v kombinácii s cisplatinou je indikovaný na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC – non-small cell lung carcinoma) u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na potencionálne liečebnú chirurgickú a/alebo radiačnú terapiu.

S AIDS súvisiaci Kaposiho sarkóm: paklitaxel je indikovaný na liečbu pacientov s pokročilým s AIDS súvisiacim Kaposiho sarkómom (KS), u ktorých zlyhala liečba lipozomálnymi antracyklínmi.

Obmedzené údaje o účinnosti podporujúce túto indikáciu, súhrn náležitých štúdií je v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Paklitaxel sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa na oddeleniach špecializovaných na podávanie cytotoxických látok (pozri časť 6.6).

Všetci pacienti musia byť pred liečbou paklitaxelom premedikovaní kortikosteroidmi, antihistaminikami a H₂ antagonistami, napr.

Liečivo	Dávka	Podanie pred paklitaxelom
Dexametazón	20 mg perorálne* alebo i.v.	Perorálne podanie: približne 12 a 6 hodín alebo i.v. podanie: 30 až 60 min
Difenhydramín**	50 mg i.v.	30 až 60 min
Cimetidín alebo	300 mg i.v.	30 až 60 min
Ranitidín	50 mg i.v.	

* 8 – 20 mg pre pacientov s KS

** alebo ekvivalentný antihistamín, napríklad chlórpheniramin

Paklitaxel Kabi 6 mg/ml, infúzny koncentrát, sa musí pred podaním zriediť (pozri časť 6.6) a má sa podávať iba intravenózne.

Paklitaxel sa má podávať cez in-line filter s mikroporóznou membránou s veľkosťou pórov $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (pozri časť 6.6).

Liečba prvej línie ovariálneho karcinómu: aj keď ostatné dávkovacie schémy sú zatiaľ študované, kombinovaná liečebná schéma paklitaxelu a cisplatinu sa odporúča. Podľa trvania infúzie sa odporúčajú dve dávkovania paklitaxelu: paklitaxel 175 mg/m² podávaný intravenózne počas 3 hodín, nasledovaný cisplatinou v dávke 75 mg/m² každé tri týždne alebo paklitaxel 135 mg/m² počas 24 hodinovej infúzie nasledovaný cisplatinou 75 mg/m² s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami (pozri časť 5.1).

Liečba druhej línie ovariálneho karcinómu: odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podávaná počas 3 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami.

Adjuvantná chemoterapia karcinómu prsníka: odporúčaná dávka paklitaxelu po AC liečbe je 175 mg/m² podávaná počas 3 hodín, v 4 cykloch s intervalom 3 týždne medzi cyklami.

Liečba prvej línie karcinómu prsníka: ak sa paklitaxel používa v kombinácii s doxorubicínom (50 mg/m²), má sa podávať 24 hodín po doxorubicíne. Odporúčaná dávka paklitaxelu je 220 mg/m² podávaná intravenózne počas troch hodín s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami (pozri časť 4.5 a 5.1).

Ak sa paklitaxel používa v kombinácii s trastuzumabom, odporúča sa dávka 175 mg/m² podávaná intravenózne počas 3 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami (pozri časť 5.1). S infúziou paklitaxelu sa môže začať deň po prvej dávke trastuzumabu alebo, ak bola prvá dávka trastuzumabu tolerovaná dobre, môžu sa nasledovné dávky podať ihneď po trastuzumabe (Pozri Súhrn charakteristických vlastností Herceptinu® pre detailnejšie informácie o dávkovaní trastuzumabu).

Liečba druhej línie karcinómu prsníka: odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podávaná počas 3 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami.

Liečba pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (non-small-cell lung carcinoma- NSCLC): odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podávaná počas 3 hodín, nasledovaná cisplatinou 80 mg/m², s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami.

Liečba s AIDS súvisiaceho Kaposiho sarkómu: odporúčaná dávka paklitaxelu je 100 mg/m² podávaná ako trojhodinová intravenózna infúzia každé dva týždne.

Následné dávky paklitaxelu sa majú podať na základe individuálnej tolerancie pacienta.

Paklitaxel sa nemá opätovne podávať, ak nie je počet neutrofilov $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacientov s KS) a počet krvných doštičiek $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ u pacientov s KS). U pacientov so závažnou neutropéniou (počet neutrofilov $< 500/\text{mm}^3$ po dobu týždňa alebo dlhšie) alebo závažnou periférnou neuropatiou sa má v nasledujúcom liečebnom cykle dávka znížiť o 20 % (o 25 % u pacientov s KS) (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a účinnosť sa u detí (pod 18 rokov) nepotvrdila. Preto nie je paklitaxel odporúčaný na použitie v pediatrii.

Pacienti s poruchou funkcie pečene:

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sú údaje o zmene odporúčaného dávkovania nedostačujúce (pozri časť 4.4 a 5.2). Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene sa nemajú paklitaxelom liečiť.

Spôsob podávania

Postup na zriedenie lieku pred podaním je uvedený v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, najmä na ricínoleoylmakrogol-glycerol (polyoxyetylovaný ricínový olej) (pozri časť 4.4).

Paklitaxel sa nesmie používať u pacientov s východiskovým počtom neutrofilov $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ u pacientov s KS).

U pacientov s KS je paklitaxel taktiež kontraindikovaný počas prebiehajúcich, závažných a nekontrolovaných infekcií.

Paklitaxel je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Paklitaxel sa má podávať pod dozorom lekára, ktorý má skúsenosti s použitím chemoterapie. Keďže sa môžu vyskytnúť závažné reakcie precitlivenosti, musí byť dostupné vhodné podporné vybavenie. Vzhľadom k možnému výskytu extravazácie sa odporúča starostlivo sledovať miesto vpichu infúzie z dôvodu možnej infiltrácie počas podávania lieku. Pacienti musia byť premedikovaní kortikosteroidmi, antihistaminikami a H₂ antagonistami (pozri časť 4.2).

Ak sa paklitaxel podáva v kombinácii, má sa podávať pred cisplatinou (pozri časť 4.5).

Závažné reakcie precitlivenosti charakterizované dušnosťou a hypotenziou, ktorá vyžaduje liečbu, angioedémom a generalizovanou urtikáriou sa vyskytujú u menej ako 1 % pacientov dostávajúcich paklitaxel po vhodnej premedikácii. Tieto reakcie sú pravdepodobne sprostredkované histamínom. V prípade závažnej reakcie precitlivenosti sa má infúzia s paklitaxelom okamžite zastaviť, má sa začať symptomatická liečba a pacientovi sa liek nemá opakovane podávať.

Supresia kostnej drene (primárna neutropénia) je toxicita, ktorá obmedzuje dávkovanie. Je nutné zaviesť časté monitorovanie krvného obrazu. Pacienti sa nemajú znovu liečiť, pokiaľ sa počet neutrofilov neobnoví nad $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacientov s KS) a počet krvných doštičiek nad $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ u pacientov s KS). V klinickej štúdii s KS dostávala väčšina pacientov granulocytové kolónie stimulujúci faktor (G-CSF).

Závažné poruchy vedenia srdcového vzruchu boli hlásené zriedkavo pri monoterapii paklitaxelom. Ak sa u pacientov počas podávania paklitaxelu rozvinie závažná porucha vo vedení vzruchu, má sa nasadiť vhodná liečba a počas nasledujúceho cyklu paklitaxelom sa má vykonávať kontinuálne monitorovanie srdcových funkcií. Počas podávania paklitaxelu bola u pacientov pozorovaná hypotenzia, hypertenzia a bradykardia, pacienti sú však zvyčajne asymptomatickí a nevyžadujú liečbu. Častá kontrola vitálnych funkcií je odporúčaná najmä počas prvej hodiny infúzie paklitaxelu. Závažné kardiovaskulárne poruchy boli častejšie pozorované u pacientov s NSCLC ako u pacientov s karcinómom prsníka či ovariálnym karcinómom. V klinickej štúdii o AIDS-KS bol v súvislosti s podaním paklitaxelu zaznamenaný jeden prípad srdcového zlyhania.

Ak sa paklitaxel používa v kombinácii s doxorubicínom alebo trastuzumabom na počiatočnú liečbu metastázujúceho karcinómu prsníka, má sa venovať zvýšená pozornosť monitorovaniu srdcových funkcií. Ak sa u pacientov predpokladá terapia paklitaxelom v týchto kombináciách, majú podstúpiť základné vyšetrenie srdcových funkcií, pozostávajúce z anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia, EKG, echokardiogramu a/alebo rádionuklidovej ventrikulografie (MUGA scan). Srdcové funkcie sa majú ďalej sledovať počas liečby (napr. každé 3 mesiace). Monitorovanie môže pomôcť rozpoznať pacientov, u ktorých sa rozvíja srdcové zlyhanie, a ošetrojúci lekár má starostlivo zhodnotiť kumulatívnu dávku (mg/m^2) podávaného antracyklínu, keď sa rozhoduje o frekvencii vyšetrení srdcových funkcií. Ak testy naznačujú zhoršenie srdcových funkcií, dokonca aj asymptomatických, ošetrojúci lekár má starostlivo zhodnotiť klinické výhody pokračovania liečby oproti potenciálnemu riziku poškodenia srdca, ktoré môže byť nezvratné. Ak sa v liečbe pokračuje, pravidelné kontroly srdcových funkcií majú byť častejšie (napr. po 1-2 liečebných cykloch). Pre bližšie informácie pozri Súhrn charakteristických vlastností Herceptinu® alebo doxorubicínu.

Aj keď je výskyt **periférnej neuropatie** častý, rozvoj závažných príznakov je zriedkavý. U závažných prípadov sa odporúča redukcia dávky o 20 % (25 % u pacientov s KS) vo všetkých následných liečebných cykloch paklitaxelu. U pacientov s NSCLC a ovariálnym karcinómom, liečených paklitaxelom ako liečbou prvej línie, spôsobuje podanie trojhodinovej infúzie paklitaxelu v kombinácii s cisplatinou vyšší výskyt závažnej neuropatie ako podanie paklitaxelu ako monoterapie alebo podanie cyklofosfamidu nasledované cisplatinou.

Mimoriadnu pozornosť je treba venovať vyhnutiu sa intraarteriálnej aplikácii paklitaxelu, pretože v štúdiách na zvieratách zameraných na testovanie lokálnej tolerancie boli po intraarteriálnej aplikácii pozorované závažné reakcie tkaniva.

Paklitaxel v kombinácii s radiačnou terapiou pľúc, ktorá neberie ohľad na ich vzájomnú chronologickú postupnosť, môže prispieť k rozvoju *intersticiálnej pneumonitídy*.

Pacienti s poruchou funkcie pečene majú vyššie riziko toxicity, najmä myelosupresie stupňa 3-4. Neexistuje dôkaz, že toxicita paklitaxelu podávaného počas trojhodinovej infúzie je u pacientov s miernou abnormálnou funkciou pečene vyššia. Ak sa paklitaxel podáva ako dlhšia infúzia, je u pacientov so strednou a závažnou poruchou funkcie pečene zvýšená myelosupresia. Vzhľadom na nebezpečenstvo vzniku ťažkej myelosupresie je nutné dôkladné monitorovanie pacientov (pozri časť

4.2). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sú údaje o zmene odporúčaného dávkovania nedostačujúce (pozri časť 5.2).

Nie sú dostupné údaje o pacientoch so závažnou cholestázou. Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene sa nemajú liečiť paklitaxelom.

Pseudomembranózna kolitída bola zaznamenaná zriedkavo, zahŕňajúc prípady u pacientov, ktorí neboli súčasne liečení antibiotikami. Táto reakcia sa má brať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike ťažkej alebo pretrvávajúcej hnačky, ktorá sa objaví počas alebo krátko po liečbe paklitaxelom.

V mnohých experimentálnych systémoch mal paklitaxel teratogénny, embryotoxický a mutagénny účinok.

Preto majú sexuálne aktívne ženy a muži vo fertilnom veku a/alebo ich partneri používať antikoncepciu počas liečby a až 6 mesiacov po liečbe paklitaxelom (pozri časť 4.6). Hormonálna antikoncepcia je kontraindikovaná u nádorov pozitívnych na hormonálny receptor.

U pacientov s KS je **závažná mukozitída** zriedkavá. Ak sa táto závažná reakcia vyskytne, má sa dávka paklitaxelu znížiť o 25 %.

Tento liek obsahuje 393 mg alkoholu (etanol) v 1 ml, čo zodpovedá 39,3 % w/v. Množstvo 52,5 ml v tomto lieku zodpovedá 515,8 ml piva alebo 206,3 ml vína.

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom. Musí sa vziať do úvahy u dojčiacich a tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Pretože sa tento liek zvyčajne podáva pomaly počas viac ako 3 hodín, účinky alkoholu sa môžu znížiť.

Dávka 52,5 ml v tomto lieku podaná dospelému s hmotnosťou 70 kg predstavuje expozíciu 295 mg/kg etanolu, čo môže spôsobiť zvýšenie hladiny alkoholu v krvi o približne 50 mg/100 ml.

Tento liek obsahuje ricínoleoylmakrogol-glycerol, ktorý môže vyvolať závažné alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napr. propylénglykol alebo etanol môžu viesť k hromadeniu etanolu a vyvolať nežiaduce účinky, najmä u malých detí s nízkou alebo nevyvinutou metabolickou schopnosťou.

Pri odporúčanej schéme liečby prvej línie u ovariálneho karcinómu sa má paklitaxel podávať pred cisplatinou. Ak sa paklitaxel podáva pred cisplatinou, zodpovedá jeho bezpečnostný profil paklitaxelu podávanému v monoterapii. Ak sa paklitaxel podáva až po cisplatine, dochádza u pacientov k výraznejšej myelosupresii a ku zníženiu klirensu paklitaxelu približne o 20 %. Pacienti liečení paklitaxelom súčasne s cisplatinou majú vyššie riziko zlyhania obličiek v porovnaní s liečbou gynekologických karcinómov samotnou cisplatinou.

Vzhľadom na to, že eliminácia doxorubicínu a jeho aktívnych metabolitov sa môže znížiť, ak sa paklitaxel a doxorubicín podávajú v krátkom časovom intervale, má sa paklitaxel pri počiatočnej liečbe metastázujúceho karcinómu prsníka podávať 24 hodín po doxorubicíne (pozri časť 5.2).

Metabolizmus paklitaxelu je čiastočne katalyzovaný izoenzýmami CYP2C8 a CYP3A4 cytochrómu P450. V prípade, že neexistuje farmakokinetická (FK) štúdia interakcie medzi liekmi, je potrebné venovať zvýšenú pozornosť pri podávaní paklitaxelu spolu s liekmi, o ktorých je známa interakcia s CYP2C8 alebo CYP3A4 (napr. ketokozanol a iné antimykotiká na báze imidazolu, erytromycínu, fluoxetínu, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidín, ritonavir, saquinavir, indinavir a nelfinavir), keďže z dôvodu vyššej expozície paklitaxelu môže byť zvýšená toxicita paklitaxelu. Neodporúča sa podávanie paklitaxelu spolu s liekmi so známou indukciou CYP2C8 alebo CYP3A4 (napr. rifampicín,

karbamazepín, fenytoín, efavirenz, nevirapín) z dôvodu zníženia účinnosti zapríčineného zníženou expozíciou paklitaxelu.

Klírens paklitaxelu nie je ovplyvnený premedikáciou cimetidínom.

Štúdie u pacientov s KS, ktorí užívajú mnohočetnú súbežnú medikáciu, naznačujú, že systémový klírens paklitaxelu je významne znížený v prítomnosti neflavinu a ritonaviru, nie je však ovplyvnený indinavirom. Ďalšie údaje o interakcii s inhibítormi proteáz sú nedostatočné, preto sa má pacientom, ktorí sú súbežne liečení inhibítormi proteáz, venovať zvýšená pozornosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U tehotných žien nie sú k dispozícii dostatočné údaje o podávaní paklitaxelu. U paklitaxelu je podozrenie, že jeho podávanie počas gravidity zapríčiňuje veľmi závažné genetické poruchy. Embryotoxicita a fetotoxicita paklitaxelu sa preukázala u králikov, u potkanov spôsoboval zníženie plodnosti. Tak ako u iných cytotoxických liekov, môže podávanie paklitaxelu gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu. Preto sa počas gravidity paklitaxel nemá užívať pokiaľ to nie je celkom nevyhnutné. Ženám v reprodukčnom veku sa nemá aplikovať paklitaxel bez toho, aby používali účinnú antikoncepciu s výnimkou prípadov, keď si klinický stav matky vyžaduje liečbu paklitaxelom.

Ženy v reprodukčnom veku liečené paklitaxelom majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 6 mesiacov po jej ukončení.

Mužom liečených paklitaxelom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a až 6 mesiacov po liečbe.

Laktácia

Počas laktácie je liečba paklitaxelom kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Nie je známe, či sa paklitaxel vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali transfer paklitaxelu do mlieka (pozri časť 5.3). Po dobu trvania terapie sa dojčenie musí prerušiť.

Fertilita

Paklitaxel vyvoláva u potkaních samcov neplodnosť (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa toto zistenie vzťahuje aj na ľudí.

Vzhľadom na možnosť ireverzibilnej neplodnosti by sa mužskí pacienti mali pred liečbou paklitaxelom informovať o kryokonzervácii svojich spermii.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Narušenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje paklitaxelom sa nepreukázalo. Je nutné však vziať do úvahy, že tento liek obsahuje alkohol (pozri časť 4.4 a 6.1).

Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa môže znížiť v dôsledku obsahu alkoholu v tomto lieku.

4.8 Nežiaduce účinky

Ak to nie je uvedené inak, nasledujúca diskusia sa vzťahuje na databázu všeobecných bezpečnostných údajov 812 pacientov so solídnymi nádormi, ktorí absolvovali monoterapeutickú liečbu paklitaxelom. Vzhľadom na to, že populácia s KS je špecifická, je na konci tejto časti zvláštna kapitola založená na klinickej štúdii so 107 pacientmi s KS.

Frekvencia a závažnosť nežiaducich účinkov, ak to nie je uvedené inak, je u pacientov, ktorí dostávajú paklitaxel na liečbu ovariálneho karcinómu, karcinómu prsníka alebo NSCLC, väčšinou podobná. Žiadna z pozorovaných toxicít nebola jasne ovplyvnená vekom.

Výrazné reakcie precitlivenosti s možnými fatálnymi dôsledkami (definované ako hypotenzia vyžadujúca terapiu, angioedém, ťažkosti s dýchaním vyžadujúce bronchodilatačnú liečbu, alebo generalizovaná urtikária) sa vyskytli u dvoch (< 1 %) pacientov. U 34 % pacientov (17 % zo všetkých

uskutočnených cyklov) sa vyvinuli menej významné reakcie precitlivenosti. Tieto menšie reakcie, najmä začervenanie a vyrážka si nevyžadovali terapeutickú intervenciu, ani nezabránili pokračovaniu v terapii paklitaxelom.

Najčastejším významným nežiaducim účinkom bola **supresia kostnej drene**. Závažná neutropénia (< 500 buniek/ mm^3) sa objavila u 28 % pacientov, nebola však spojená s febrilnými epizódami. Iba u 1 % pacientov sa vyskytla závažná neutropénia trvajúca ≥ 7 dní.

Trombocytopénia bola hlásená u 11 % pacientov. U 3 % pacientov bol aspoň raz počas štúdie počet krvných doštičiek nižší ako $50\,000/\text{mm}^3$. Anémia sa objavila u 64 % pacientov, no závažná ($\text{Hb} < 5$ mmol/l) bola iba u 6 % z nich. Incidencia a závažnosť anémie sa vzťahovala k počiatočnej hladine hemoglobínu.

Neurotoxicita, najmä **periférna neuropatia** sa ukazuje byť častejšia a závažnejšia, ak sa paklitaxel podáva v dávke $175\text{ mg}/\text{m}^2$ počas trojhodinovej infúzie (u 85 % pacientov sa objaví neurotoxicita, 15 % závažná), oproti dávke $135\text{ mg}/\text{m}^2$ počas 24-hodinovej infúzie (u 25 % pacientov sa objaví periférna neuropatia, u 3 % závažná), keď sa paklitaxel podáva s cisplatinou. U pacientov s NSCLC a s ovariálnym karcinómom, ktorí boli liečení paklitaxelom počas trojhodinovej infúzie nasledovanej cisplatinou, bol zaznamenaný zjavný nárast incidencie ťažkej neurotoxicity. Periférna neuropatia sa môže objaviť po prvom cykle chemoterapie a následne zhoršiť ďalším vystavením pôsobeniu paklitaxelu. V niekoľkých prípadoch bola periférna neuropatia dôvodom na prerušenie liečby paklitaxelom. Ďalej sa preukázalo, že periférne neuropatie môžu pretrvávajúť dlhšie ako 6 mesiacov od prerušenia liečby paklitaxelom. Senzorické príznaky sa v priebehu niekoľkých mesiacov po ukončení liečby paklitaxelom zlepšili alebo úplne vyliečili. Už existujúce neuropatie, ktoré vznikli ako dôsledok predchádzajúcich terapií, nie sú kontraindikáciou liečby paklitaxelom.

Artralgie alebo myalgie postihli 60 % pacientov, u 13 % boli závažné.

Reakcia v mieste podania počas intravenózneho podania môže viesť k lokalizovanému edému, bolesti, erytému a indurácii, extravazácia môže vyústiť do celulitídy. Bolo hlásené opadávanie a/alebo olupovanie pokožky, ktoré niekedy súviselo s extravazáciou. Môžu sa vyskytnúť aj zmeny farby pokožky. Len zriedkavo bolo zaznamenané opakovanie kožnej reakcie v mieste predošlej extravazácie po podaní paklitaxelu na inom mieste (tzv. „recall“ syndróm). Špecifická liečba extravazácie zatiaľ nie je známa.

V niektorých prípadoch k prepuknutiu reakcie v mieste podania došlo buď počas predĺženého podávania infúzie alebo až po 7 až 10 dňoch.

U 87 % pacientov bola pozorovaná alopecia s rýchlym nástupom. U väčšiny pacientov s alopciou sa očakáva výrazné vypadávanie vlasov v miere ≥ 50 %.

Boli hlásené prípady diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC), často sprevádzanej sepsou alebo zlyhaním viacerých orgánov.

Nasledujúca tabuľka uvádza zoznam nežiaducich účinkov súvisiacich s podaním paklitaxelu v priebehu trojhodinovej infúzie ako monoterapia metastázujúcich karcinómov (812 pacientov liečených v rámci klinických štúdií) a nežiaduce reakcie pozorované v období po uvedení lieku na trh. Tie druhé možno pripísať paklitaxelu bez ohľadu na liečebnú schému.

Pri klasifikácii nežiaducich účinkov bola použitá nasledovná konvencia:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých frekvenčných skupín sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy:	<p>Veľmi časté: infekcie (hlavne močových ciest a horných dýchacích ciest) so zaznamenanými smrteľnými prípadmi</p> <p>Menej časté: septický šok</p> <p>Zriedkavé*: sepsa, peritonitída, pneumónia</p>
Poruchy krvi a lymfatického systému:	<p>Veľmi časté: myelosupresia, neutropénia, anémia, trombocytopenia, leukopénia, krvácanie</p> <p>Zriedkavé*: febrilná neutropénia</p> <p>Veľmi zriedkavé*: akútna myeloidná leukémia, myelodysplastický syndróm</p> <p>Neznáme*: diseminovaná intravaskulárna koagulopatia</p>
Poruchy imunitného systému:	<p>Veľmi časté: mierne alergické reakcie (hlavne začervenanie a vyrážka)</p> <p>Menej časté: významné alergické reakcie vyžadujúce liečbu (napr. hypotenzia, angioneurotický edém, ťažkosti s dýchaním, generalizovaná urtikária, zimnica, bolesti chrbta, bolesť na hrudi, tachykardia, abdominálna bolesť, bolesti končatín, diaforéza a hypertenzia)</p> <p>Zriedkavé*: anafylaktická reakcia</p> <p>Veľmi zriedkavé*: anafylaktický šok</p>
Poruchy metabolizmu a výživy:	<p>Veľmi zriedkavé*: anorexia</p> <p>Neznáme*: syndróm nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome)</p>
Psychické poruchy:	Veľmi zriedkavé*: stavy zmätenosti
Poruchy nervového systému:	<p>Veľmi časté: neurotoxicita (najmä periférna neuropatia[#])</p> <p>Zriedkavé*: motorická neuropatia (s následnou malou distálnou slabosťou)</p> <p>Veľmi zriedkavé*: epileptické záchvaty typu grand mal, autonómna neuropatia (s následným paralytickým ileom a ortostatickou hypotenziou), encefalopatia, kŕčovité záchvaty, závraty, ataxia, bolesť hlavy</p>
Poruchy oka:	<p>Veľmi zriedkavé*: poškodenie optického nervu a/alebo poruchy zraku (scintilujúce skotómy), obzvlášť u pacientov, ktorí dostávajú vyššie než odporúčané dávky</p> <p>Neznáme*: makulárny opuch, fotopsia, videnie objektov v zornom poli videnia</p>
Poruchy ucha a labyrintu:	Veľmi zriedkavé*: strata sluchu, ototoxicita, tinitus, vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	<p>Časté: bradykardia</p> <p>Menej časté: infarkt myokardu, AV blokáda a synkopa, kardiomyopatia, asymptomatická ventrikulárna tachykardia,</p>

	<p>tachykardia s bigemiou</p> <p>Veľmi zriedkavé*: fibrilácia predsiení, supraventrikulárna tachykardia</p> <p>Zriedkavé: zlyhanie srdca</p>
Poruchy ciev:	<p>Veľmi časté: hypotenzia</p> <p>Menej časté: trombóza, hypertenzia, tromboflebitída</p> <p>Veľmi zriedkavé*: šok</p> <p>Neznáme*: flebitída</p>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	<p>Zriedkavé*: respiračné zlyhanie, pľúcna embólia, fibróza pľúc, intersticiálna pneumónia, dyspnoe, pleurálna efúzia</p> <p>Veľmi zriedkavé*: kašeľ</p>
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	<p>Veľmi časté: vracanie, hnačka, nauzea, sliznicový zápal</p> <p>Zriedkavé*: črevná nepriechodnosť, perforácia čreva, ischemická kolitída, pankreatitída</p> <p>Veľmi zriedkavé*: mezenterická žilná trombóza, pseudomembranózna kolitída, neutropenická kolitída, ascites, ezofagitída, zápcha</p>
Poruchy pečene a žlčových ciest:	<p>Veľmi zriedkavé*: nekróza pečene, hepatická encefalopatia (obe s hlásenými smrteľnými prípadmi)</p>
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	<p>Veľmi časté: alopecia</p> <p>Časté: prechodné a mierne zmeny nechtov a pokožky</p> <p>Zriedkavé*: pruritus, vyrážka, erytém</p> <p>Veľmi zriedkavé*: Stevensov-Johnsonov syndróm, epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, urtikária, onycholýza (počas liečby si pacienti musia nosením vhodného odevu chrániť ruky a nohy pred slnkom)</p> <p>Neznáme*: sklerodermia, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie</p>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	<p>Veľmi časté: artralgia, myalgia</p> <p>Neznáme*: systemický lupus erythematosus</p>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	<p>Časté: reakcie v mieste podania (zahŕňajúce lokalizovaný edém, bolesť, erytém, induráciu, príležitostne môže extravazácia vyústiť do celulitídy, fibróza pokožky a nekróza pokožky)</p> <p>Zriedkavé*: pyrexia, dehydrácia, asténia, edém, malátnosť</p>
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	<p>Časté: závažné zvýšenie hladiny AST (SGOT), závažné zvýšenie hladiny alkalického fosfatázy</p> <p>Menej časté: závažné zvýšenie hladiny bilirubínu</p>

	Zriedkavé*: zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi
--	--

*Na základe hlásenia zo sledovania po uvedení paklitaxelu na trh.

#Môže pretrvávajúť dlhšie ako 6 mesiacov od prerušenia liečby paklitaxelom.

U pacientov s karcinómom prsníka, ktorí dostávali paklitaxel ako adjuvantnú liečbu po AC terapii, sa neurosenzorická toxicita, alergické reakcie, artralgie/myalgie, anémia, infekcie, horúčky, nauzea/vracanie a hnačka vyskytovala častejšie ako u pacientov, ktorí boli liečení samotnou AC terapiou. Frekvencia týchto nežiaducich účinkov však zodpovedala frekvencii nežiaducich účinkov paklitaxelu pri použití v monoterapii, ako je uvedené vyššie.

Kombinovaná liečba

Nasledujúce údaje sú prevzaté z dvoch rozsiahlych štúdií prvolíniovej chemoterapie karcinómu ovária (paklitaxel + cisplatina: viac ako 1050 pacientok); dve štúdie fázy III prvolíniovej liečby metastázujúceho karcinómu prsníka: jedna, ktorá skúmala kombináciu s doxorubicínom (paklitaxel + doxorubicín: 267 pacientok); ďalšia skúmala kombináciu s trastuzumabom (plánovaná analýza podskupiny paklitaxel + trastuzumab: 188 pacientok) a dve skúšania fázy III zamerané na liečenie pokročilého NSCLC (paklitaxel + cisplatina: viac ako 360 pacientok) (pozri časť 5.1).

Keď sa paklitaxel podával počas trojhodinovej infúzie ako prvolíniová liečba ovariálneho karcinómu, neurotoxicita, artralgie/myalgie a alergie boli častejšie a závažnejšie u pacientov liečených paklitaxelom, po ktorom im bola podaná cisplatina, ako u pacientov liečených cyklofosfamidom, po ktorom nasledovala cisplatina. Myelosupresia sa zdala byť menej častá a závažná pri liečbe paklitaxelom podaným v trojhodinovej infúzii, po ktorej nasledovala cisplatina, v porovnaní s cyklofosfamidom, po ktorom nasledovala cisplatina.

Pri prvolíniovej chemoterapii metastázujúceho karcinómu prsníka bola neutropénia, anémia, periférna neuropatia, artralgia/myalgia, asténia, horúčka a hnačka hlásená častejšie a v závažnejšej forme, ak sa paklitaxel (220 mg/m²) podával v trojhodinovej infúzii 24 hodín po doxorubicíne (50 mg/m²) v porovnaní so štandardnou FAC terapiou (5-FU 500 mg/m², doxorubicín 50 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m²). Nauzea a vracanie boli menej časté a závažné pri režime paklitaxel (220 mg/m²)/doxorubicín (50 mg/m²) ako pri štandardnom FAC režime. K nižšej frekvencii a závažnosti nauzey a vracania mohlo prispieť použitie kortikosteroidov v režime paklitaxel/doxorubicín.

Ak sa paklitaxel podával ako trojhodinová infúzia v kombinácii s trastuzumabom pri prvolíniovej liečbe pacientok s metastázujúcim karcinómom prsníka, boli nasledujúce nežiaduce účinky (bez vzťahu k paklitaxelu alebo trastuzumabu) častejšie a závažnejšie, ako pri liečbe paklitaxelom v monoterapii: srdcové zlyhanie (8 % vs. 1 %), infekcie (46 % vs. 27 %), zimnica (42 % vs. 4 %), horúčka (47 % vs. 23 %), kašeľ (42 % vs. 22 %), vyrážka (39 % vs. 18 %), artralgia (37 % vs. 21 %), tachykardia (12 % vs. 4 %), hnačka (45 % vs. 30 %), hypertenzia (11 % vs. 3 %), epistaxia (18 % vs. 4 %), akné (11 % vs. 3 %), herpes simplex (12 % vs. 3 %), náhodné zranenia (13 % vs. 3 %), insomnie (25 % vs. 13 %), rinitída (22 % vs. 5 %), sinusitída (21 % vs. 7 %) a reakcie v mieste podania (7 % vs. 1 %).

Niektoré rozdiely medzi týmito frekvenciami môžu byť spôsobené zvýšeným počtom cyklov a dlhším trvaním kombinovanej liečby paklitaxelom a trastuzumabom v porovnaní s monoterapeutickým podávaním paklitaxelu. Závažné príhody s podobnou frekvenciou boli hlásené pri kombinovanej liečbe paklitaxelom a trastuzumabom, ako aj pri monoterapeutickej liečbe paklitaxelom.

Keď sa pri metastázujúcom karcinóme prsníka podával doxorubicín v kombinácii s paklitaxelom, boli u 15 % pacientok zaznamenané **anomálie kontraktility srdca** (≥ 20 % zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory) oproti 10 % pacientok liečených štandardným FAC režimom. **Kongestívne zlyhanie srdca** bolo zaznamenané u <1 % pacientov liečených buď kombináciou doxorubicín/paklitaxel alebo štandardným FAC režimom. Podanie trastuzumabu v kombinácii s paklitaxelom u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení antracyklínmi, viedlo k zvýšenej frekvencii a závažnosti **porúch funkcie srdca** v porovnaní s monoterapeutickým podávaním paklitaxelu (NYHA trieda I/II 10 % vs. 0 %, NYHA

trieda III/IV 2 % vs. 1 %) a zriedkavo bolo spojené s úmrtím (pozri Súhrn charakteristických vlastností trastuzumabu). Vo všetkých týchto zriedkavých prípadoch pacienti reagovali na vhodnú liekovú terapiu.

U pacientov, ktorí boli súbežne liečení radiačnou terapiou, bola zaznamenaná **radiačná pneumonitída**.

Kaposiho sarkóm súvisiaci s AIDS

Okrem hematologických a hepatických nežiaducich účinkov (pozri nižšie), bola frekvencia a závažnosť nežiaducich účinkov u pacientov s KS v porovnaní s pacientmi so solídnymi nádormi liečenými monoterapiou paklitaxelom vo všeobecnosti podobná, čo je podložené klinickou štúdiou zahŕňajúcou 107 pacientov.

Poruchy krvi a lymfatického systému: supresia kostnej drene je najvýznamnejšou toxicitou, ktorá obmedzuje dávku. Neutropénia je najdôležitejšou hematologickou toxicitou. Počas prvého cyklu liečby sa objavila závažná neutropénia (< 500 buniek/ mm^3) u 20 % pacientov. Počas celého terapeutického obdobia sa vyskytla závažná neutropénia u 39 % pacientov. Neutropénia pretrvávala dlhšie ako 7 dní u 41 % pacientov a 30 – 35 dní u 8 % pacientov. U všetkých pacientov, ktorí boli sledovaní, sa po 35 dňoch neutropénia upravila. Incidencia neutropénie 4. stupňa, ktorá trvala ≥ 7 dní, bola 22 %.

Neutropenická horúčka v spojitosti s paklitaxelom bola hlásená u 14 % pacientov a v 1,3 % liečebných cyklov. Počas liečby paklitaxelom sa vyskytli 3 septické príhody (2,8 %), ktoré mali fatálne vyústenie.

Trombocytopénia sa vyskytla u 50 % pacientov, závažná trombocytopénia ($< 50\,000$ buniek/ mm^3) u 9 % pacientov. Len u 14 % pacientov sa objavil pokles v počte krvných doštičiek pod $75\,000$ buniek/ mm^3 aspoň raz v priebehu liečby. Krvácanie spojené s podaním paklitaxelom bolo hlásené u menej ako 3 % pacientov, no tieto hemoragické príhody boli lokalizované.

Anémia (Hb < 11 g/dl) bola pozorovaná u 61 % pacientov, závažná anémia (Hb < 8 g/dl) sa vyskytla u 10 % pacientov. Transfúziu erymasy potrebovalo 21 % pacientov.

Hepatobiliárne poruchy: Medzi pacientmi (> 50 % liečených inhibítormi proteázy) s normálnymi východiskovými pečeňovými funkciami, u 28 %, 43 % a 44 % stúpila hladina bilirubínu, alkalickéj fosfatázy a AST (SGOT). Závažný vzostup u každého z týchto parametrov bol zaznamenaný u 1 % prípadov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Na predávkovanie paklitaxelom nie je známe žiadne antidotum. V prípade predávkovania sa musí pacient starostlivo monitorovať. Liečba sa musí zamerať na primárne predpokladané toxicity, ktoré pozostávajú zo supresie kostnej drene, periférnej neurotoxicity a mukozitídy.

Pediatrická populácia

Predávkovanie u pediatrických pacientov môže byť spojené s akútnou toxicitou na etanol.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické činidlá (rastlinné alkaloidy a iné prírodné látky, taxány).

ATC kód: L01CD01.

Paklitaxel je antimikrotubulárny liek, ktorý podporuje zoskupovanie mikrotubulov z tubulínových dimérov a stabilizuje ich zabránením ich depolymerizácie. Táto stabilita spôsobuje inhibíciu normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je základom pre vitálnu interfázu a mitotické bunkové funkcie. Paklitaxel navyše indukuje tvorbu abnormálnych zhlukov mikrotubulov počas bunkového cyklu a viacpočetných mikrotubulárnych asterov počas mitózy.

Karcinóm ovária

Bezpečnosť a účinnosť paklitaxelu pri chemoterapii prvej línie ovariálneho karcinómu bola vyhodnotená v dvoch veľkých, randomizovaných, kontrolovaných (vs. cyklofosamid 750 mg/m²/cisplatina 75 mg/m²) štúdiách. V medziskupinovej štúdii (BMS CA139-209) dostalo viac ako 650 pacientok s primárnym ovariálnym karcinómom v klinickom štádiu II_{b-c}, III alebo IV maximálne 9 liečebných cyklov paklitaxelu (175 mg/m² počas 3 hodín) a nasledovne cisplatinu (75 mg/m²) alebo kontrolu. Druhá veľká štúdia (GOG-111/BMS CA139-022) hodnotila maximálne 6 cyklov buď paklitaxelu (135 mg/m² počas 24 hodín) nasledovaného cisplatinou (75 mg/m²) alebo kontrolou u viac ako 400 pacientok s primárnym ovariálnym karcinómom v klinickom štádiu III/IV, s reziduálnou chorobou väčšou ako 1 cm po počiatočnej laparotómii, alebo so vzdialenými metastázami. Aj keď sa priamo neporovnávali dva rozličné spôsoby podávania paklitaxelu, v oboch štúdiách bola u pacientov liečených kombináciou paklitaxelu a cisplatinu vyššia miera úspešnosti, dlhší čas k progresii choroby, dlhší čas prežívania v porovnaní so štandardnou liečbou. Vyššia neurotoxicita, artralgie/myalgie, ale nižšia myelosupresia bola pozorovaná u pacientok s pokročilým ovariálnym karcinómom, ktoré dostávali trojhodinovú infúziu paklitaxelu/cisplatinu v porovnaní s pacientkami, ktoré boli liečené cyklofosfamidom/cisplatinou.

Karcinóm prsníka

3121 pacientov s karcinómom prsníka s postihnutím lymfatických uzlín sa liečilo adjuvantne paklitaxelom, alebo boli bez ďalšej terapie po 4 cykloch doxorubicínu a cyklofosfamidu (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Medián sledovania bol 69 mesiacov. Celkovo sa u pacientov, ktorí sa liečili paklitaxelom, významne relatívne znížilo riziko návratu ochorenia o 18 % v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali len AC liečbu (p = 0,0014) a významne relatívne sa znížilo riziko úmrtia o 19 % v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení AC terapiou (p=0,0044). Retrospektívna analýza ukázala prospech vo všetkých podskupinách pacientov. U pacientov s nádormi s negatívnymi/neznanými hormonálnymi receptormi sa znížilo riziko návratu ochorenia na 28 % (95 %CI: 0,59-0,86). V podskupine pacientov s nádormi s pozitívnymi hormonálnymi receptormi sa znížilo riziko návratu ochorenia na 9 % (95 %CI: 0,78-1,07).

Štúdia však neskúmala účinok rozšírenia AC terapie na viac ako 4 cykly. Na základe tejto jednej štúdie sa nedá vylúčiť, že pozorované rozdiely v účinnosti sú spôsobené rozličnou dĺžkou trvania chemoterapie jednotlivých režimov (AC 4 cykly, AC a paklitaxel 8 cyklov). Preto sa má adjuvantná liečba paklitaxelom považovať za alternatívu ku rozšírenej AC terapii.

V druhej veľkej klinickej štúdii s podobnou schémou dostalo alebo nedostalo 3060 pacientov s karcinómom prsníka s postihnutím lymfatických uzlín paklitaxel vo vyššej dávke 225 mg/m² po 4 cykloch AC terapie (NSABP B-28, BMS CA139-270). Pri mediáne sledovania 69 mesiacov, sa u pacientov liečených paklitaxelom relatívne znížilo riziko návratu ochorenia na 17 % v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali iba AC terapiu (p = 0,006). Liečba paklitaxelom bola spojená so znížením rizika úmrtia na 7 % (95 %CI: 0,78-1,12). Všetky podskupinové analýzy zvyhodňovali paklitaxelový režim. V tejto skupine sa u pacientov s nádormi s pozitívnymi hormonálnymi receptormi znížilo riziko návratu ochorenia na 23 % (95 %CI: 0,6-0,92), v podskupine pacientov s nádormi s negatívnymi hormonálnymi receptormi sa znížilo riziko návratu ochorenia na 10 % (95 %CI: 0,7-1,11).

Účinnosť a bezpečnosť paklitaxelu pri liečbe prvej línie u metastázujúceho karcinómu prsníka bola vyhodnotená v dvoch úvodných, randomizovaných, kontrolovaných, otvorených štúdiách vo fáze III.

V prvej štúdií (BMS CA139-278) bola porovnaná kombinácia bolusu doxorubicínu (50 mg/m²) a paklitaxelu, ktorý bol podaný po 24 hodinách (220 mg/m² v trojhodinovej infúzii) (AT) so štandardným FAC režimom (5-FU 500 mg/m², doxorubicín 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m²), oba podané vo 8 cykloch každé 3 týždne. Do tejto randomizovanej štúdie bolo zahrnutých 267 pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka, ktorí buď predtým nedostali chemoterapiu alebo dostali iba základnú adjuvantnú neantracyklínovú chemoterapiu. Výsledky ukázali významný rozdiel v priemernom čase do progresie u pacientov liečených AT liečbou v porovnaní s tými, ktorí dostali FAC terapiu (8,2 vs. 6,2 mesiaca; p = 0,029). Medián prežitia bol vyšší pri liečbe paklitaxel/doxorubicín v porovnaní s FAC terapiou (23,0 vs. 18,3 mesiaca; p = 0,004). Po režime AT a FAC nasledovala v 44% a 48 %, v uvedenom poradí, ďalšia chemoterapia obsahujúca taxány v 7 % a 50 %, v uvedenom poradí. Celkový pomer odpovedí bol taktiež významne vyšší pri liečbe AT v porovnaní s FAC režimom (68 % vs. 55 %). Úplná odpoveď bola u 19 % pacientov liečených režimom paklitaxel a doxorubicín v porovnaní s úplnou odpoveďou u 8 % pacientov liečených FAC režimom. Všetky výsledky boli následne potvrdené zaslepenou nezávislou revíziou.

V druhej pilotnej štúdií sa skúmala účinnosť a bezpečnosť kombinácie paklitaxelu s Herceptínom[®], v plánovanej analyzovanej podskupine (pacienti s metastázujúcim karcinómom prsníka, ktorí už boli adjuvantne liečení antracyklínmi) štúdie HO648g. Účinnosť Herceptínu[®] v kombinácii s paklitaxelom u pacientov, ktorí neboli adjuvantne liečení antracyklínmi, nebola skúšaná. Kombinácia trastuzumabu (úvodná dávka 4 mg/kg nasledovaná dávkou 2 mg/kg každý týždeň) a paklitaxelu (175 mg/m²) v trojhodinovej infúzii každé tri týždne bola porovnaná s monoterapiou paklitaxelu (175 mg/m²) v trojhodinovej infúzii každé tri týždne u 188 pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka so zvýšenou expresiou receptoru HER2 (2+ alebo 3+ určené imunohistochemicky), ktorí už boli liečení antracyklínmi. Paklitaxel sa podával každé tri týždne aspoň 6 cyklov, kým trastuzumab sa podával každý týždeň, až kým choroba neprestala postupovať. Štúdia ukázala významný prospech kombinovanej liečby paklitaxelom a trastuzumabom v zmysle času do progresie (6,9 vs. 3,0 mesiace), pomeru odpovedí (41 % vs. 17 %) a trvania odpovede (10,5 vs. 4,5 mesiaca) v porovnaní s monoterapiou paklitaxelom. Najvýznamnejšia toxicita pozorovaná pri kombinovanej liečbe paklitaxelom a trastuzumabom bola srdcová dysfunkcia (pozri časť 4.8).

Pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc

Liečba pokročilého NSCLC, pomocou paklitaxelu 175 mg/m² a po ňom podanej cisplatiny 80 mg/m², bola vyhodnotená v dvoch klinických štúdiách vo fáze III (367 pacientov liečených režimami obsahujúcimi paklitaxel). Obe štúdie boli randomizované, prvá porovnávala liečbu s terapiou cisplatinou 100 mg/m², druhá používala ako porovnávač teniposid 100 mg/m² a následne podanú cisplatinu 80 mg/m² (367 pacientov používalo porovnávač). Výsledky oboch štúdií boli podobné. V prvých výsledkoch neboli nájdené významné rozdiely medzi mortalitou pacientov na paklitaxel obsahujúcom režime a mortalitou pacientov užívajúcich porovnávače (medián prežitia bol 8,1 a 9,5 mesiaca pri liečbe obsahujúcej paklitaxel, 8,6 a 9,9 mesiaca pri liečbe porovnávačmi). Medzi režimami nebol taktiež rozdiel v období bez progresie choroby. Našiel sa však prospech v zmysle pomeru klinickej odpovede. Hodnotenie kvality života naznačuje prospech z paklitaxel obsahujúcich režimov v zmysle straty chuti, ale taktiež ukazuje podriadenosť režimov obsahujúcich paklitaxel kvôli periférnej neuropatii (p < 0,008).

Kaposiho sarkóm súvisiaci s AIDS

Účinnosť a bezpečnosť paklitaxelu bola predmetom skúmania v samostatnej nekomparatívnej štúdií s pacientami s pokročilým s AIDS súvisiacim KS, ktorí v minulosti podstúpili systémovú chemoterapiu. Primárnym cieľom bolo čo najviac zlepšiť odozvu tumoru na liečbu. Zo 107 pacientov bolo 63 rezistentých na liečbu lipozomálnymi antracyklínmi. Táto podskupina predstavovala základnú populáciu, u ktorej bola hodnotená účinnosť. Celkový pomer úspešnosti (kompletná/čiastočná odpoveď) bol po 15 cykloch u pacientov rezistentých na lipozomálne antracyklíny 57 % (CI 44 – 70%). Viac ako 50 % odpovedí bolo zrejmých po prvých troch cykloch. Pomer odpovedí u populácie rezistentnej na lipozomálne antracyklíny bol porovnateľný s pomerom odpovedí pacientov, ktorí neboli nikdy liečení inhibítorom proteáz (55,6 %) a s pacientmi, ktorí ho dostali aspoň dva mesiace pred liečbou paklitaxelom (60,9 %). Medián času do progresie bol v základnej populácii 468 dní (95% CI 257-NE). Medián prežitia sa nedal vypočítať, ale spodná hranica 95 % bolo v základnej populácii 617 dní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznom podaní klesá plazmatická hladina paklitaxelu bifázicky.

Farmakokinetika paklitaxelu bola stanovená po podaní 3 a 24 hodinovej infúzie v dávke 135 a 175 mg/m². Stredný biologický polčas sa pohyboval medzi 3,0 a 52,7 hodinami, a stredná, na kompartmentoch nezávislá, hodnota celkového telového klírensu sa pohybovala medzi 11,6 a 24,0 l/hod/m² a celkový telový klírens sa znižoval s vyššou plazmatickou koncentráciou paklitaxelu. Stredný rovnovážny distribučný objem bol medzi 198 a 688 l/m², čo naznačuje rozsiahlu extravazálnu distribúciu a/alebo väzbu na tkanivá. Pre trojhodinovú infúziu je charakteristické, že zvyšujúca sa dávka má za následok nelineárnu farmakokinetiku. Pri 30 % zvýšení dávky, z 135 mg/m² na 175 mg/m², sa hodnoty C_{max} a AUC_{0-∞} zvýšili o 75 % a 81 %, v uvedenom poradí.

Po intravenóznom podaní dávky 100 mg/m² počas trojhodinovej infúzie 19 pacientom s KS bola stredná C_{max} 1 530 ng/ml (761 až 2 860 ng/ml) a stredná AUC 5 619 ng.hod/ml (2 609 až 9 428 ng.hod/ml). Klírens bol 20,6 l/hod/m² (11 až 38) a distribučný objem bol 291 l/m² (121 až 638). Terminálny polčas eliminácie bol v priemere 23,7 hodiny (12 až 33).

Variabilita medzi pacientami bola pri systémovom podaní minimálna. Neexistuje dôkaz, že sa paklitaxel v tele akumuluje pri mnohonásobných liečebných cykloch.

In vitro štúdie o väzbe na ľudské sérové proteíny naznačujú, že 89-98 % lieku je v plazme naviazaného. Prítomnosť cimetidínu, ranitidínu, dexametazónu alebo difenylhydramínu neovplyvňuje väzbu paklitaxelu na proteíny.

Odbúvanie paklitaxelu u ľudí zatiaľ nebolo úplne objasnené. Stredná hodnota kumulatívneho množstva nezmeneného lieku vylúčeného močom sa pohybovala medzi 1,3 a 12,6 % dávky, čo naznačuje, že paklitaxel má významný nerenálny klírens. Metabolizmus pečene a biliárny klírens môžu byť hlavným mechanizmom vylučovania. Zdá sa, že sa paklitaxel primárne metabolizuje enzýmami cytochrómu P450. Po podaní rádioaktívne označeného paklitaxelu, sa našlo priemerne 26%, 2 % a 6 % rádioaktivity v stolici vo forme 6α-hydroxypaklitaxelu, 3'-p-hydroxypaklitaxelu a 6α-3'-p-dihydroxypaklitaxelu, v uvedenom poradí. Formovanie týchto hydroxylovaných metabolitov je katalyzované CYP2C8, CYP-3A4, prípadne oboma CYP-2C8 a CYP-3A4, v uvedenom poradí. Vplyv porúch pečene a obličiek na vylučovanie paklitaxelu po jeho podaní počas trojhodinovej infúzie nebol zatiaľ formálne skúmaný. Farmakokinetické parametre získané od jedného pacienta, ktorý podstupoval hemodialýzu a dostal trojhodinovú infúziu paklitaxelu 135 mg/m², boli v rámci hraníc, ktoré boli charakterizované u nedialyzovaných pacientov.

V klinických štúdiách, kde bol paklitaxel podávaný súčasne s doxorubicínom, bola distribúcia a eliminácia doxorubicínu a jeho metabolitov predĺžená. Celková plazmatická expozícia doxorubicínom bola o 30 % vyššia, keď sa paklitaxel podal okamžite po doxorubicíne, ako keď bol interval medzi podaním liekov 24 hodín.

Ak budete používať paklitaxel v kombinácii s inými liekmi, prosím, pozrite si Súhrn charakteristických vlastností cisplatíny, doxorubicínu alebo trastuzumabu pre bližšie informácie o použití týchto liekov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál paklitaxelu nebol zatiaľ študovaný. Vychádzajúc však z publikovanej literatúry je paklitaxel pri klinických dávkach na základe farmakodynamického mechanizmu účinku potenciálne karcinogénny a genotoxický liek. Paklitaxel sa ukázal byť toxický *in vitro* aj *in vivo* na cicavčích testovacích systémoch.

Paklitaxel tiež preukázal embryotoxicitu a fetotoxicitu u králikov a zníženú plodnosť u kryš.

U nízkych dávok paklitaxelu boli pozorované nežiaduce účinky na reprodukčné orgány muža, toxické dávky mali za následok poškodenie mužskej a ženskej plodnosti. Embryofetálna toxicita indikovaná vnútromaternicovou mortalitou, zvýšené resorpcie a zvýšené úmrtia plodu boli pozorované u materských toxických dávok u krýs a králikov. Teratogénne účinky boli pozorované u králikov pri dávkach pod hranicou materskej toxicity. Obmedzené vylučovanie paklitaxelu do mlieka bolo pozorované u laktujúcich krýs. Paklitaxel nebol mutagénny, ale spôsobil chromozomálne aberácie *in vitro* a *in vivo*. Karcinogénny potenciál paklitaxelu zatiaľ nebol preštudovaný. Oneskorené neurotoxické účinky boli histopatologicky pozorované po opakovaných dávkach so žiadnym alebo obmedzeným dôkazom o zotavení.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Etanol, bezvodý
Ricinoleoylmakrogol-glycerol
Kyselina citrónová, bezvodá (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Polyoxyetylovaný ricínový olej (makrogolglycerol ricinoleát) sa môže zmeniť vylúhovaním z plastových polyvinylchloridových (PVC) obalov na DEHP (di-(2-etylhexyl)ftalát), v množstve, ktoré sa zvyšuje úmerne času expozície a koncentrácii. Preto sa má príprava, uchovávanie a podanie riedeného paklitaxelu vykonávať so zariadením, ktoré neobsahuje PVC.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčná liekovka pred otvorením

2 roky

Injekčná liekovka po otvorení pred riedením

Chemická a fyzikálna stabilita lieku zostávajúceho v injekčnej liekovke po mnohonásobných vstupoch ihly a odobratí časti liečiva bola preukázaná na dobu do 28 dní, ak je uchovávaný pri teplote do 25 °C. Iný čas a podmienky uchovávania sú na zodpovednosti používateľa.

Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku pre infúzie bola preukázaná pri teplote do 25 °C na dobu 24 hodín, ak je liek riedený v 5 % roztoku glukózy, v 0,9 % roztoku chloridu sodného, v 5 % roztoku glukózy v Ringerovom roztoku a v 5 % roztoku glukózy/0,9 % roztoku chloridu sodného.

Z mikrobiologického hľadiska má byť zriedený liek ihneď po zriedení spotrebovaný. Ak nie je použitý okamžite, čas a uchovávanie lieku po zriedení do použitia sú v zodpovednosti používateľa a nemali by byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia/riedenie nevykonali za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Po zriedení je roztok určený na jednorazové použitie.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenené injekčné liekovky typu I s chlórbutylovou alebo brómbutylovou gumovou zátkou s hliníkovým uzáverom a plastovým vyklápacím viečkom obsahujú 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg alebo 600 mg paklitaxelu v 5 ml, 16,7 ml 25 ml, 50 ml alebo 100 ml roztoku, v tomto poradí.

Balenie obsahuje 1 alebo 5 sklenených injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zaobchádzanie s liekom:

Tak ako pri zaobchádzaní so všetkými antineoplastickými látkami, aj pri zaobchádzaní s paklitaxelom je potrebná zvýšená opatrnosť. Riedenie má vykonávať trénovaný personál za aseptických podmienok na určenom mieste. Majú sa nosiť primerané ochranné rukavice. Zvýšená pozornosť sa má venovať tomu, aby sa vyhlo kontaktu s pokožkou a sliznicami. Po kontakte liečiva s pokožkou sa má postihnuté miesto umyť mydlom a opláchnuť vodou. Po lokálnom kontakte sa môže objaviť brnenie, pálenie a začervenanie. Pri kontakte so sliznicami sa má postihnuté miesto dôkladne opláchnuť vodou. Pri inhalácii bolo nahlásené dyspnoe, bolesti na hrudi, pálenie hrdla a nauzea.

Ak sa neotvorené injekčné liekovky uchovávajú v chladničke, môže sa tvoriť precipitát, ktorý sa po ľahkom pretrepaní alebo i bez neho v izbovej teplote opäť rozpustí. Kvalita lieku nie je ovplyvnená. Ak je roztok stále zakalený alebo obsahuje nerozpustný precipitát, injekčná liekovka sa má zlikvidovať.

Mikrobiálna, chemická a fyzikálna stabilita lieku zostávajúceho v injekčnej liekovke po mnohonásobných vstupoch ihly a odobratí časti liečiva bola preukázaná na dobu do 28 dní, ak je uchovávaný pri teplote do 25 °C. Iný čas a podmienky uchovávanania sú na zodpovednosti používateľa.

Nemá sa používať zariadenie Chemo-Dispensing Pin alebo podobné zariadenia s bodcom, pretože môžu spôsobiť poškodenie zátky injekčnej liekovky a stratu sterility.

Príprava na intravenózne podanie:

Pred infúziou sa musí roztok rozriediť za sterilných podmienok v 5 % roztoku glukózy, 0,9 % roztoku chloridu sodného, 5 % roztoku glukózy v Ringerovom roztoku a v 5 % roztoku glukózy/0,9 % roztoku chloridu sodného, aby sa získala konečná koncentrácia 0,3 až 1,2 mg/ml.

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku pre infúzie bola preukázaná pri teplote do 25 °C po dobu 24 hodín, ak je liek riedený v 5 % roztoku glukózy, v 0,9 % roztoku chloridu sodného, v 5 % roztoku glukózy v Ringerovom roztoku a v 5 % roztoku glukózy/0,9 % roztoku chloridu sodného.

Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený liek ihneď po zriedení spotrebovať. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávanania lieku po zriedení do použitia sú v zodpovednosti používateľa a nemali by byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia/riedenie nevykonali za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Roztok po zriedení je iba na jednorazové použitie.

Pri príprave sa môže v roztoku objaviť zahmlenie, ktoré je znakom formácie vehikula a nedá sa odstrániť filtráciou. Paclitaxel Kabi sa má podávať cez in-line filter s mikroporóznou membránou s pórmí $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Nebola zaznamenaná strata účinnosti, keď sa roztok liečiva simulovane podával cez i.v. kanylu so zaradeným in-line filtrom.

Zriedkavo bol počas infúzie zaznamenaný vznik precipitátu, zvyčajne vznikol na konci 24 hodinovej infúzie. Aj keď sa príčina precipitácie neobjasnila, je pravdepodobne spojená so vznikom nasýteného roztoku zo zriedeného. Aby sa znížilo riziko precipitácie, má sa roztok Paclitaxelu Kabi použiť čo najskôr po príprave a má sa vyhnúť jeho nadmernému traseniu, vibráciám, miešaniu. Infúzny set sa má pred použitím prepláchnuť. Počas infúzie sa má jej vzhľad pravidelne kontrolovať a infúzia sa má zastaviť, keď sa objavia precipitáty.

Aby sa minimalizovalo vystavenie pacientov DEHP, ktorý sa môže uvoľňovať z plastových polyvinylchloridových infúzných obalov a setov alebo iných lekárskeho nástrojov, má sa rozriedený roztok paclitaxelu uchovávať v nepolyvinylchloridových fľašiach (sklo, polypropylén) alebo plastových obaloch (polypropylén, polyolefín) a podávať cez set, ktorý je vo vnútri potiahnutý vrstvou polyetylénu. Používanie filtrov (napr. IVEX-2[®]), ktoré majú včlenenú krátku vstupnú a/alebo výstupnú plastovú trubičku z PVC, nevyvolalo významné uvoľňovanie DEHP (pozri časť 6.2).

Ochranné opatrenia pri príprave infúzneho roztoku paklitaxelu

1. Príprava sa má uskutočniť v chránenej miestnosti a majú sa použiť ochranné rukavice a plášť. V prípade, že nie je k dispozícii chránená miestnosť, ústa sa majú chrániť rúškom a oči ochrannými okuliarmi.
2. Tehotné ženy alebo ženy, ktoré môžu otehotnieť, nemajú manipulovať s týmto liekom.
3. Otvorené balenia ako injekčné liekovky, infúzne fľaše a použité kanyly, striekačky, katétre, hadičky a zvyšky cytostatika sa majú považovať za nebezpečný odpad a musia sa zlikvidovať podľa miestnych predpisov o zaobchádzaní s NEBEZPEČNÝM ODPADOM.
4. V prípade rozliatia postupujte podľa nasledujúcich odporúčaní: treba použiť ochranné oblečenie – rozbité sklo sa má pozbierať a vhodiť do kontajnera pre NEBEZPEČNÝ ODPAD, kontaminované plochy sa majú dôkladne opláchnuť veľkým množstvom studenej vody, opláchnuté plochy sa potom majú dôkladne utrieť a materiál, ktorý sa použil na utretie plôch sa má zlikvidovať ako NEBEZPEČNÝ ODPAD.
5. V prípade, že paklitaxel príde do kontaktu s pokožkou, postihnuté miesto sa má opláchnuť pod veľkým množstvom tečúcej vody a potom umyť mydlom. V prípade, že sa dostane do kontaktu so sliznicami, postihnuté miesto sa má dôkladne umyť vodou. Ak máte nejaké ťažkosti, vyhľadajte lekára.
6. V prípade, že sa paklitaxel dostane do očí, dôkladne ich prepláchnite veľkým množstvom vody a ihneď vyhľadajte očného lekára.

Likvidácia

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má byť zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Fresenius Kabi s.r.o., Na strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

44/0287/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júna 2009

Dátum posledného predĺženia: 27. apríla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/02067-ZME

Október 2022