

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Paclimedac 6 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 6 mg paklitaxelu.

Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 30 mg paklitaxelu.

Jedna 16,7 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu.

Jedna 50 ml injekčná liekovka obsahuje 300 mg paklitaxelu.

Jedna 100 ml injekčná liekovka obsahuje 600 mg paklitaxelu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Ricínoleoylmakrogol-glycerol 527 mg/ml

Bezvodý etanol 395 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát

Paclimedac je číry, bezfarebný až svetložltý viskózný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm vaječníkov

Pri primárnej liečbe karcinómu vaječníkov je paklitaxel indikovaný v kombinácii s cisplatinou u pacientok s pokročilým ochorením alebo so zvyškovým nádorom (> 1 cm) po laparotómii.

Pri sekundárnej liečbe karcinómu vaječníkov je paklitaxel indikovaný na liečbu metastázujúceho karcinómu vaječníkov po zlyhaní štandardnej liečby preparátmi obsahujúcimi platínu.

Karcinóm prsníka

Ako adjuvantná liečba je paklitaxel indikovaný na liečbu karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami po liečbe antracyklínom a cyklofosfamidom (AC). Adjuvantná liečba paklitaxelom sa má zvážiť ako alternatíva predĺženej liečby AC.

Paklitaxel je indikovaný na iniciálnu liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka buď v kombinácii s antracyklínom u pacientok, pre ktoré je vhodná liečba antracyklínom, alebo v kombinácii s trastuzumabom u pacientok s nadmernou expresiou HER-2 na úrovni 3+ zistenou imunohistochemickými metódami, a u pacientok, pre ktoré liečba antracyklínom nie je vhodná (pozri časti 4.4 a 5.1).

Paklitaxel v monoterapii je indikovaný na liečbu metastázujúceho karcinómu prsníka u pacientok, u ktorých zlyhala štandardná liečba antracyklínom, alebo pre ktoré nie je liečba antracyklínom vhodná.

Pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc

Paklitaxel v kombinácii s cisplatinou je indikovaný na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (non-small-cell lung cancer, NSCLC) u pacientov, ktorí nie sú vhodnými kandidátmi pre potenciálne liečebný chirurgický zákrok a/alebo rádioterapiu.

Kaposiho sarkóm (KS) súvisiaci s AIDS

Paklitaxel je indikovaný na liečbu pacientov s pokročilým KS súvisiacim s AIDS, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba lipozomálnymi antracyklínmi.

Údaje podporujúce účinnosť v tejto indikácii sú limitované – pozri prehľad príslušných štúdií v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pred liečbou paklitaxelom je nevyhnutné všetkých pacientov najprv premedikovať kortikosteroidmi, antihistaminikami a H₂-antagonistami, napríklad:

Liek	Dávka	Podávanie pred paklitaxelom
dexametazón	20 mg p. o.* alebo i. v.	p. o.: približne 12 a 6 h alebo i. v.: 30 – 60 min
difenhydramín**	50 mg i. v.	30 – 60 min
cimetidín	300 mg i. v.	30 – 60 min
<u>alebo</u>		
ranitidín	50 mg i. v.	30 – 60 min

* 8 až 20 mg u pacientov s KS

** ekvivalentné antihistaminikum (napríklad chlórphenamín)

Spôsob podávania

Paklitaxel sa má podávať cez „in-line“ filter s mikroporéznu membránou ≤ 0,22 µm (pozri časť 6.6).

Primárna liečba karcinómu vaječníkov

Aj keď sa skúmajú iné dávkovacie režimy, odporúča sa kombinácia paklitaxelu s cisplatinou. V závislosti od dĺžky infúzie sa odporúčajú dve dávky paklitaxelu: paklitaxel 175 mg/m², podáva sa i. v. počas 3 hodín, po ňom nasleduje cisplatina 75 mg/m² v 3-týždenných intervaloch; alebo paklitaxel 135 mg/m² formou 24-hodinovej infúzie, po nej nasleduje cisplatina 75 mg/m² s 3-týždenným intervalom medzi liečebnými cyklami (pozri časť 5.1).

Sekundárna liečba karcinómu vaječníkov

Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m², podáva sa počas 3 hodín s 3-týždenným intervalom medzi liečebnými cyklami.

Adjuvantná chemoterapia karcinómu prsníka

Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m², podáva sa počas 3 hodín s 3-týždenným intervalom, počas 4 liečebných cyklov po liečbe AC.

Primárna liečba karcinómu prsníka

Ak sa paklitaxel použije v kombinácii s doxorubicínom (50 mg/m²), paklitaxel sa má podať 24 hodín po doxorubicíne. Odporúčaná dávka paklitaxelu je 220 mg/m², podáva sa intravenózne počas 3 hodín s 3-týždenným intervalom medzi liečebnými cyklami (pozri časti 4.5 a 5.1). Pri kombinácii s trastuzumabom je odporúčaná dávka paklitaxelu 175 mg/m², podáva sa intravenózne počas 3 hodín s 3-týždenným intervalom medzi liečebnými cyklami (pozri časť 5.1). Pri kombinácii s trastuzumabom sa infúzia paklitaxelu môže podať deň po prvej dávke trastuzumabu alebo hneď po ďalšej dávke trastuzumabu, ak predchádzajúca dávka trastuzumabu bola dobre tolerovaná (podrobné informácie o dávkovaní, pozri súhrn charakteristických vlastností trastuzumabu).

Sekundárna liečba karcinómu prsníka

Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m², podáva sa počas 3 hodín s 3-týždenným intervalom medzi liečebnými cyklami.

Liečba NSCLC

Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m², podáva sa počas 3 hodín, po ňom nasleduje cisplatina 80 mg/m² s 3-týždenným intervalom medzi liečebnými cyklami.

Liečba KS súvisiaceho s AIDS

Odporúčaná dávka paklitaxelu je 100 mg/m², podáva sa formou 3-hodinovej intravenózne infúzie každé dva týždne.

Ďalšie dávky paklitaxelu sa majú podávať podľa tolerancie u jednotlivých pacientov.

Podávanie paklitaxelu sa nemá zopakovať, pokiaľ počet neutrofilov nebude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ u pacientov s KS) a počet trombocytov nebude $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ u pacientov s KS). Ak sa u pacientov rozvinie závažná neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$ počas 7 alebo viac dní) alebo závažná periférna neuropatia, dávkovanie v nasledujúcich liečebných cykloch sa má znížiť o 20 % (25 % u pacientov s KS) (pozri časť 4.4).

Pacienti s poškodením funkcie pečene:

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania u pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti so závažným poškodením funkcie pečene sa nemajú liečiť paklitaxelom.

P ediatrická populácia

Keďže bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené, použitie paklitaxelu u detí a dospelých do 18 rokov sa neodporúča.

4.3 Kontraindikácie

Paklitaxel je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, najmä ricínoleoylmakrogol-glycerol (pozri časť 4.4).

Paklitaxel je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.6) a nemá sa používať u pacientov s východiskovým počtom neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ ($< 1 \times 10^9/l$ u pacientov s KS).

U pacientov s KS je paklitaxel kontraindikovaný aj vtedy, ak sa u nich vyskytujú súbežné, závažné, nezávládnuteľné infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Paklitaxel sa má podávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním cytostatík. Vzhľadom na možnosť výskytu závažných reakcií z precitlivosti má byť k dispozícii príslušné podporné vybavenie na núdzovú liečbu.

Vzhľadom k možnej extravazácii je vhodné pozorne sledovať, či v mieste infúzie nedochádza k infiltrácii pri podávaní lieku.

Pred liečbou paklitaxelom sa pacienti musia najprv premedikovať kortikosteroidmi, antihistaminikami a H₂-antagonistami (pozri časť 4.2).

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

Závažné reakcie z precitlivenosti, charakterizované dyspnoe a hypotenziou vyžadujúcimi liečbu, angioedémom a generalizovanou žihľavkou sa vyskytli u < 1 % pacientov liečených paklitaxelom po adekvátnej premedikácii. Tieto reakcie sú pravdepodobne sprostredkované histamínom. Pri prvých príznakoch závažných reakcií z precitlivenosti sa má infúzia paklitaxelu okamžite ukončiť. Má sa začať symptomatická liečba a pacient sa už nemá znova liečiť paklitaxelom.

Myelosupresia (hlavne neutropénia) predstavuje toxický prejav limitujúci dávku. Počas liečby paklitaxelom sa má často monitorovať krvný obraz. Pacient sa nemá liečiť, kým počet neutrofilov nebude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ u pacientov s KS) a počet trombocytov nebude $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ u pacientov s KS). V klinickej štúdii s KS sa väčšine pacientov podával faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF).

Závažné poruchy konduktivity srdca sa po liečbe paklitaxelom v monoterapii pozorovali zriedkavo. Ak sa u pacientov počas liečby paklitaxelom rozvinú jednoznačné poruchy konduktivity srdca, má sa začať vhodná liečba a počas nasledujúcej liečby paklitaxelom sa má nepretržite monitorovať funkcia srdca. Počas podávania paklitaxelu sa pozorovala hypotenzia, hypertenzia a bradykardia; pacienti sú obvykle asymptomatickí a vo všeobecnosti nevyžadujú žiadnu liečbu. Odporúča sa časté monitorovanie životných funkcií, najmä počas prvej hodiny infúzie paklitaxelu. Závažné kardiovaskulárne príhody sa častejšie pozorovali u pacientov s NSCLC než u pacientok s karcinómom prsníka alebo vaječníkov. V klinickej štúdii AIDS-KS sa v súvislosti s paklitaxelom pozoroval jeden prípad zlyhávania srdca.

Ak sa paklitaxel používa v kombinácii s doxorubicínom alebo trastuzumabom na iniciálnu liečbu metastázujúceho karcinómu prsníka, osobitná pozornosť má sa venovať monitorovaniu funkcie srdca. Pacientky, ktoré sú kandidátkami na liečbu paklitaxelom v týchto kombináciách, majú podstúpiť základné vyšetrenia srdca vrátane lekárskej anamnézy, klinického vyšetrenia, EKG, echokardiogramu a/alebo MUGA-skenu. Funkcia srdca sa má monitorovať počas celej liečby (napríklad každé 3 mesiace). Monitorovanie môže pomôcť identifikovať pacientky, u ktorých sa rozvinula dysfunkcia srdca a ošetrojúci lekár má pri rozhodovaní o frekvencii vyšetrení ventrikulárnej funkcie starostlivo vyhodnotiť kumulatívnu dávku (mg/m²) antracyklínu. Ak vyšetrenie naznačí zhoršenie funkcie srdca, a to aj v prípade, ak je asymptomatické, ošetrojúci lekár má starostlivo vyhodnotiť klinický prínos ďalšej liečby s ohľadom na potenciál vyvolania poškodenia srdca vrátane možného nezvratného poškodenia. Ak sa podáva ďalšia liečba, činnosť srdca sa má monitorovať častejšie (napríklad vždy po 1 až 2 liečebných cykloch). Ďalšie informácie, pozri súhrn charakteristických vlastností pre trastuzumab alebo doxorubicín.

Hoci sa **periférna neuropatia** môže vyskytnúť často, rozvoj závažných príznakov je zriedkavý. V závažných prípadoch sa vo všetkých nasledujúcich liečebných cykloch s paklitaxelom odporúča znížiť dávku o 20 % (25 % u pacientov s KS). Závažná neurotoxicita sa vyskytovala častejšie u pacientov s NSCLC a karcinómom vaječníkov, ktorí podstúpili primárnu chemoterapiu paklitaxelom formou 3-hodinovej infúzie v kombinácii s cisplatinou, než u pacientov, ktorým sa podal buď paklitaxel v monoterapii alebo cyklofosamid, po ktorom nasledovala cisplatina.

Pacienti s poškodením funkcie pečene môžu byť vystavení zvýšenému riziku toxicity, najmä myelosupresie III. až IV. stupňa. Nie je dôkaz o tom, že by sa toxicita paklitaxelu zvyšovala pri podávaní 3-hodinovej infúzie pacientom s miernym poškodením funkcie pečene. Ak sa paklitaxel podáva formou dlhšej infúzie, u pacientov so stredne závažným až závažným poškodením funkcie pečene sa môže pozorovať zvýšená myelosupresia. Pacientov je potrebné dôkladne monitorovať pre rozvoj intenzívnej myelosupresie (pozri časť 4.2). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania u pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 5.2).

K dispozícii nie sú žiadne údaje pre pacientov so závažnou východiskovou cholestázou. Pacienti so závažným poškodením funkcie pečene sa nesmú liečiť paklitaxelom.

Keďže Paclimedac obsahuje etanol (395 mg/ml), majú sa zväžiť možné vplyvy na CNS a iné účinky.

Pri podávaní paklitaxelu sa má postupovať opatrne, aby sa zabránilo **intraarteriálnemu** podaniu, pretože štúdie lokálnej tolerancie na zvieratách preukázali po intraarteriálnom podaní závažné tkanivové reakcie.

Pseudomembránová kolitída sa zaznamenala zriedkavo. Pseudomembránová kolitída sa dokonca pozorovala aj u pacientov, ktorí sa súbežne neliečili antibiotikami. Táto reakcia sa má zväžiť pri diferenciálnej diagnostike prípadov závažnej alebo pretrvávajúcej hnačky vyskytujúcej sa počas liečby paklitaxelom alebo krátko po nej.

Paklitaxel môže v kombinácii s rádioterapiou pľúc, bez ohľadu na chronologické poradie, prispieť k rozvoju **intersticiálnej pneumonitídy**.

U pacientov s KS je **závažná mukozitída** zriedkavá. Ak sa vyskytnú závažné reakcie, dávka paklitaxelu sa má znížiť o 25 %.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Premedikácia cimetidínom neovplyvňuje klírens paklitaxelu.

Pri primárnej liečbe karcinómu vaječníkov paklitaxelom sa odporúča podávať paklitaxel *pred* cisplatinou. Ak sa paklitaxel podáva *pred* cisplatinou, bezpečnostný profil paklitaxelu je zhodný s monoterapiou paklitaxelom. Ak sa paklitaxel podáva *po* cisplatinu, u pacientov sa prejavuje intenzívnejšia myelosupresia a približne 20 % pokles klírnsu paklitaxelu. Pacienti, ktorí sa liečia paklitaxelom a cisplatinou, môžu byť vystavení zvýšenému riziku poškodenia funkcie obličiek, ako sa pozorovalo pri monoterapii cisplatinou v prípade gynekologického karcinómu.

Ak sa paklitaxel a doxorubicín podávajú s príliš krátkym časovým odstupom, eliminácia doxorubicínu a jeho aktívnych metabolitov sa môže znížiť. Preto sa má pri iniciálnej liečbe metastázujúceho karcinómu prsníka paklitaxel 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.

Štúdie u pacientov s KS, ktorí súbežne užívali viacero liekov, poukazujú na výrazne znížený systémový klírens paklitaxelu v prítomnosti nelfinaviru a ritonaviru, ale nie v prítomnosti indinaviru. O interakcii s inými inhibítormi proteáz nie sú k dispozícii dostatočné informácie. Preto sa má paklitaxel u pacientov súbežne liečených inhibítormi proteáz podávať opatrne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Ukázalo sa, že paklitaxel má embryotoxické a fetotoxické účinky u králikov a znižuje fertilitu u potkanov.

Neexistujú žiadne informácie o použití paklitaxelu u gravidných žien. Tak ako iné cytostatiká, aj paklitaxel môže pri liečbe gravidných žien spôsobiť poškodenie plodu. Paklitaxel sa preto nesmie používať počas gravidity, ak to nie je výslovne nevyhnutné. Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť, aby sa počas liečby vyhli otehotneniu, a v prípade otehotnenia ihneď informovali ošetrojúceho lekára.

Sexuálne aktívne pacientky a pacienti vo fertilnom veku a ich partneri by mali najmenej 6 mesiacov po liečbe paklitaxelom používať antikoncepciu po dobu.

Laktácia

Nie je známe, či sa paklitaxel vylučuje do ľudského mlieka. Paclimedac je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3). Laktácia má byť počas liečby Paclimedacom ukončená.

Fertilita

Ukázalo sa, že paklitaxel znižuje u potkanov plodnosť.

Vzhľadom na možnú neplodnosť sa pacienti mužského pohlavia majú pred liečbou paklitaxelom poradiť o kryokonzervácii spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neukázalo sa, že by paklitaxel ovplyvňoval túto schopnosť. Paclimedac však obsahuje alkohol (pozri časti 4.4 a 6.1). Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa môže znížiť z dôvodu obsahu alkoholu v lieku.

4.8 Nežiaduce účinky

Pokiaľ nie je uvedené inak, nasledujúci popis sa vzťahuje na databázu 812 pacientov so solídnymi nádormi, liečených paklitaxelom v monoterapii v rámci klinických štúdií.

Keďže populácia pacientov s KS je veľmi špecifická, na konci tejto časti je uvedená špeciálna kapitola založená na klinickej štúdiu so 107 pacientmi.

Pokiaľ nie je uvedené inak, výskyt a závažnosť zaznamenaných nežiaducich účinkov boli u pacientov, ktorým sa paklitaxel podával na liečbu karcinómu vaječníkov, prsníka alebo NSCLC, vo všeobecnosti podobné. Žiadne z pozorovaných toxických účinkov neboli jednoznačne ovplyvnené vekom.

Najčastejším významným nežiaducim účinkom bola **myelosupresia**. Závažná neutropénia ($< 0,5 \times 10^9/l$) sa pozorovala u 28 % pacientov, ale nebola spojená s epizódami horúčky. Iba u 1 % pacientov sa vyskytla závažná neutropénia počas ≥ 7 dní. **Trombocytopenia** sa pozorovala u 11 % pacientov. U 3 % pacientov sa najnižší počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$ vyskytol aspoň jedenkrát počas štúdie. **Anémia** sa pozorovala u 64 % pacientov, ale závažná ($Hb < 5 \text{ mmol/l}$) bola iba u 6 % pacientov. Výskyt a závažnosť anémie súvisí s východiskovými hodnotami hemoglobínu.

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

Pri kombinácii paklitaxelu s cisplatinou sa **neurotoxicita**, hlavne **periférna neuropatia**, zdala byť častejšia a závažnejšia po 3-hodinovej infúzii 175 mg/m² (85 % neurotoxicita, 15 % závažná) než po 24-hodinovej infúzii 135 mg/m² (25 % periférna neuropatia, 3 % závažná). U pacientov s NSCLC a karcinómom vaječníkov, ktorým sa podáva 3-hodinová infúzia paklitaxelu, po ktorej nasleduje cisplatina, dochádza ku zreteľnému zvýšeniu výskytu závažnej neurotoxicity. Periférna neuropatia sa môže vyskytnúť počas prvého liečebného cyklu a môže sa zhoršovať so zvyšujúcou sa expozíciou paklitaxelu. Periférna neuropatia v niekoľkých prípadoch viedla k ukončeniu podávania paklitaxelu. Periférna neuropatia bola príčinou prerušenia liečby paklitaxelom len v niekoľkých prípadoch. Senzorické príznaky sa zmiernili alebo vymizli do niekoľkých mesiacov od ukončenia podávania paklitaxelu. Už existujúca neuropatia spôsobená predchádzajúcou liečbou nie je kontraindikáciou pre liečbu paklitaxelom.

Artralgia alebo myalgia sa pozorovali u 60 % pacientov a boli závažné u 13 % pacientov.

Závažné reakcie z precitlivenosti s možným smrteľným následkom (definované ako hypotenzia vyžadujúca si liečbu, angioedém, ťažkosti s dýchaním vyžadujúce si liečbu bronchodilatanciami alebo generalizovaná žihľavka) sa pozorovali u 2 pacientov (< 1 % pacientov). U 34 % pacientov (17 % všetkých liečebných cyklov) sa vyskytli mierne reakcie z precitlivenosti. Tieto mierne reakcie, najmä sčervenanie a vyrážky, si nevyžadovali žiadnu liečbu ani nebránili v pokračovaní liečby paklitaxelom.

Reakcie v mieste vpichu môžu počas intravenózneho podávania viesť k lokálnemu edému, bolesti, erytému a stvrdnutiu. V niektorých prípadoch môžu extravazácie spôsobiť celulitídu. Pozorovali sa nekrózy kože a/alebo odlupovanie pokožky, ktoré niekedy súviseli s extravazáciou. Môže sa vyskytnúť aj zmena sfarbenia kože. Po podaní paklitaxelu na inom mieste sa v miestach predchádzajúcich extravazácií zaznamenali zriedkavé prípady kožných reakcií, tzv. „recall“. Špecifická liečba reakcií z extravazácie v súčasnosti nie je známa.

V niektorých prípadoch dochádzalo k nástupu odpovede v mieste vpichu injekcie buď po dlhšie trvajúcej infúzii, alebo sa nástup prejavil po dlhšom čase - jednom týždni až 10 dňoch.

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

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce účinky, ktoré sa spájali s jednorazovou liečbou metastázujúceho ochorenia paklitaxelom formou 3-hodinovej infúzie (812 pacientov liečených v klinických štúdiách) a nežiaduce účinky hlásené v rámci dohľadu po uvedení paklitaxelu na trh*.

Výskyt nežiaducich účinkov je popísaný nižšie a definovaný podľa nasledujúcich pravidiel: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy	<i>Veľmi časté:</i> infekcia (hlavne infekcie močových ciest a infekcie horných dýchacích ciest) s hlásenými prípadmi úmrtia <i>Menej časté:</i> septický šok <i>Zriedkavé:</i> sepsa*, peritonitída*, pneumónia*
-------------------	---

Poruchy krvi a lymfatického systému	<i>Veľmi časté:</i> myelosupresia, neutropénia, anémia, trombocytopénia, leukopénia, krvácanie <i>Zriedkavé:</i> febrilná neutropénia* <i>Veľmi zriedkavé:</i> akútna myeloidná leukémia*, myelodysplastický syndróm* <i>Neznáme:</i> diseminovaná intravaskulárna koagulácia (<i>disseminated intravascular coagulation, DIC</i>)
Poruchy imunitného systému	<i>Veľmi časté:</i> mierne reakcie z precitlivenosti (hlavne sčervenanie a vyrážky) <i>Menej časté:</i> významné reakcie z precitlivenosti vyžadujúce si liečbu (napríklad hypotenzia, angioneurotický edém, ťažkosti s dýchaním, generalizovaná žihľavka, triaška, bolesť chrbta, bolesť na hrudi, tachykardia, bolesť brucha, bolesť končatín, diaforéza a hypertenzia) <i>Zriedkavé:</i> anafylaktické reakcie* <i>Veľmi zriedkavé:</i> anafylaktický šok*
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>Veľmi zriedkavé:</i> anorexia* <i>Neznáme:</i> syndróm z rozpadu nádoru*
Psychické poruchy	<i>Veľmi zriedkavé:</i> stav zmätenosti*
Poruchy nervového systému	<i>Veľmi časté:</i> neurotoxická (hlavne periférna neuropatia) <i>Zriedkavé:</i> motorická neuropatia (s výslednou miernou distálnou slabosťou)* <i>Veľmi zriedkavé*:</i> záchvaty <i>grand mal</i> *, autonómna neuropatia (spôsobujúca paralytický ileus a ortostatickú hypotenziu)*, encefalopatia*, kŕče*, závrat*, ataxia*, bolesť hlavy*
Poruchy oka	<i>Veľmi zriedkavé:</i> poruchy zrakového nervu a/alebo zraku (scintilačný skotóm)*, najmä u pacientov, ktorým sa podali vyššie dávky než odporúčané <i>Neznáme:</i> makulárny edém*, fotopsia*, vločky sklovci*
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Veľmi zriedkavé:</i> strata sluchu*, ototoxicita*, hučanie v ušiach*, závrat*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Časté:</i> bradykardia <i>Menej časté:</i> infarkt myokardu, AV-blokáda a synkopa, kardiomyopatia, asymptomatická ventrikulárna tachykardia, tachykardia s extrasystolami <i>Zriedkavé:</i> zlyhanie srdca <i>Veľmi zriedkavé:</i> fibrilácia predsiení*, supraventrikulárna tachykardia*
Poruchy ciev	<i>Veľmi časté:</i> hypotenzia <i>Menej časté:</i> trombóza, hypertenzia, tromboflebitída <i>Veľmi zriedkavé:</i> šok* <i>Neznáme:</i> flebitída*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Zriedkavé:</i> zlyhávanie dýchania*, pľúcna embólia*, pľúcna fibróza*, intersticiálna pneumónia*, dyspnoe*, pleurálny výpotok* <i>Veľmi zriedkavé:</i> kašeľ*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Veľmi časté:</i> hnačka, vracanie, nevoľnosť, mukozitída <i>Zriedkavé :</i> upchatie čriev*, perforácia čriev*, ischemická kolitída*, pankreatitída* <i>Veľmi zriedkavé*:</i> mezenterická trombóza*, pseudomembranózna kolitída*, neutropenická kolitída*, ascites*, ezofagitída*, zápcha*
Poruchy pečene a žlčových ciest	<i>Veľmi zriedkavé:</i> pečeneňová nekróza*, pečeneňová encefalopatia* (oba príznaky s hlásenými prípadmi končiacimi úmrtím)

Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Veľmi časté:</i> alopecia <i>Časté:</i> prechodné, mierne zmeny nechtov a kože <i>Zriedkavé:</i> pruritus*, vyrážky*, erytém* <i>Veľmi zriedkavé:</i> Stevensov-Johnsonov syndróm*, epidermálna nekrolýza*, multiformný erytém*, exfoliatívna dermatitída*, žihľavka*, onycholýza* (liečení pacienti si majú ruky a nohy chrániť pred slnkom) <i>Neznáme:</i> skleroderma*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>Veľmi časté:</i> artralgia, myalgia <i>Neznáme:</i> systémový lupus erythematosus*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Časté:</i> reakcie v mieste vpichu (vrátane lokalizovaného edému, bolesti, erytému, stvrdnutia; extravazácia môže občas spôsobiť celulitídu, fibrózu a nekrózu kože) <i>Zriedkavé:</i> pyrexia*, dehydratácia*, asténia*, edém*, malátnosť*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<i>Časté:</i> závažné zvýšenie hladiny AST, závažné zvýšenie hladiny alkalického fosfatázy <i>Menej časté:</i> závažné zvýšenie hladiny bilirubínu <i>Zriedkavé:</i> zvýšená hladina kreatinínu v krvi*

U pacientok s karcinómom prsníka, ktorým sa paklitaxel podával ako adjuvantná liečba po liečbe AC, sa neurotoxicita, alergické reakcie, artralgia/myalgia, anémia, infekcia, horúčka, nevoľnosť/vracanie a hnačka vyskytovali častejšie než u pacientok, ktorým sa podával iba AC. Frekvencia týchto nežiaducich reakcií bola taká istá ako pri použití paklitaxelu v monoterapii, ako je uvedené vyššie.

Kombinovaná liečba

Nasledujúci popis vychádza z dvoch veľkých štúdií primárnej chemoterapie karcinómu vaječníkov (paklitaxel + cisplatina: viac ako 1 050 pacientok), dvoch štúdií fázy III primárnej liečby metastázujúceho karcinómu prsníka, z ktorých jedna skúmala kombináciu s doxorubicínom (paklitaxel + doxorubicín: 267 pacientok) a druhá kombináciu s trastuzumabom (plánovaná analýza podskupiny paklitaxel + trastuzumab: 188 pacientok) a dvoch štúdií fázy III liečby pokročilého NSCLC (paklitaxel + cisplatina: viac ako 360 pacientov) (pozri časť 5.1).

U pacientok, ktorým sa pri primárnej chemoterapii karcinómu vaječníkov paklitaxel podával formou 3-hodinovej infúzie, po ktorej nasledovala cisplatina, sa neurotoxicita, artralgia/myalgia a precitlivenosť pozorovali častejšie a boli závažnejšie, než u pacientok liečených cyklofosfamidom, po ktorom nasledovala cisplatina. Myelosupresia sa pri 3-hodinovej infúzii paklitaxelu, po ktorej nasledovala cisplatina, zdala byť menej častá a v menšom rozsahu v porovnaní s podaním cyklofosfamidu, po ktorom nasledovala cisplatina.

Počas primárnej chemoterapie metastázujúceho karcinómu prsníka, keď sa paklitaxel (220 mg/m²) podával formou 3-hodinovej infúzie 24 hodín po doxorubicíne (50 mg/m²), boli neutropénia, anémia, periférna neuropatia, artralgia/myalgia, asténia, horúčka a hnačka v porovnaní so štandardnou liečbou FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicín 50 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m²) závažnejšie a hlásené častejšie. Nevoľnosť a vracanie sa zdali byť zriedkavejšie a boli v porovnaní so štandardným režimom FAC menej závažné pri režime paklitaxel (220 mg/m²)/doxorubicín (50 mg/m²). Použitie kortikosteroidov mohlo v skupine paklitaxel/doxorubicín prispieť k menšiemu výskytu a menšej závažnosti nevoľnosti a vracania.

Pri primárnej liečbe pacientok s metastázujúcim karcinómom prsníka, keď sa paklitaxel podával s trastuzumabom formou 3-hodinovej infúzie, sa nasledujúce udalosti zaznamenali častejšie než pri podávaní paklitaxelu v monoterapii (bez ohľadu na vzťah k paklitaxelu alebo trastuzumabu): zlyhávanie srdca (8 % oproti 1 %), infekcia (46 % oproti 27 %), triaška (42 % oproti 4 %), horúčka (47 % oproti 23 %), kašeľ (42 % oproti 22 %), vyrážka (39 % oproti 18 %), artralgia (37 % oproti 21 %), tachykardia (12 % oproti 4 %), hnačka (45 % oproti 30 %), hypertónia (11 % oproti 3 %), epistaxa (18 % oproti 4 %), akné (11 % oproti 3 %), herpes simplex (12 % oproti 3 %), náhodné zranenie (13 % oproti 3 %), nespavosť (25 % oproti 13 %), rinitída (22 % oproti 5 %), sinusitída (21 % oproti 7 %) a reakcie v mieste vpichu (7 % oproti 1 %). Niektoré z týchto rozdielov frekvencií je možné prisúdiť väčšiemu počtu a dlhšiemu trvaniu liečebných cyklov pri kombinácii paklitaxel/trastuzumab v porovnaní s paklitaxelom v monoterapii. Závažné nežiaduce účinky sa s podobnou frekvenciou zaznamenali pri kombinácii paklitaxel/trastuzumab a monoterapii paklitaxelom.

Ak sa v prípade metastázujúceho karcinómu prsníka podával doxorubicín v kombinácii s paklitaxelom, u 15 % pacientok sa v porovnaní s 10 % pacientok liečených štandardným režimom FAC pozorovali **abnormálne kontrakcie srdca** (≥ 20 % zníženie frakcie výdaja ľavej komory). **Kongestívne zlyhávanie srdca** sa u < 1 % pacientok pozorovalo pri liečbe kombináciou paklitaxel/doxorubicín aj pri štandardnej liečbe FAC. Podávanie trastuzumabu v kombinácii s paklitaxelom pacientkam už liečeným antracyklínmi spôsobilo v porovnaní s monoterapiou paklitaxelom zvýšený výskyt a zvýšenú závažnosť **porúch činnosti srdca** (I./II. trieda NYHA: 10 % oproti 0 %, III./IV. trieda NYHA: 2 % oproti 1 %) a zriedkavo je spojené s úmrtím (pozri súhrn charakteristických vlastností pre trastuzumab). Všetky pacientky okrem týchto zriedkavých prípadov odpovedali na vhodnú liečbu.

Radiačná pneumonitída sa pozorovala u pacientov súbežne liečených rádioterapiou.

KS súvisiaci s AIDS

Na základe klinickej štúdie zahŕňajúcej 107 pacientov je frekvencia a závažnosť nežiaducich účinkov, okrem hematologických a pečňových nežiaducich účinkov (pozri nižšie), u pacientov s KS a pacientov s inými solídnymi nádormi, ktorí sa liečia paklitaxelom v monoterapii, v zásade podobná.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Myelosupresia bola hlavným toxickým prejavom limitujúcim dávku. Neutropénia je najdôležitejším hematologickým toxickým prejavom. Počas iniciálnej liečby sa závažná neutropénia ($< 0,5 \times 10^9/l$) vyskytla u 20 % pacientov. Počas celej liečby sa závažná neutropénia pozorovala u 39 % pacientov. U 41 % pacientov sa neutropénia pozorovala počas > 7 dní a u 8 % pacientov počas 30 – 35 dní. U všetkých pacientov, ktorí boli vyšetrení, neutropénia ustúpila do 35 dní. Výskyt neutropénie 4. stupňa, ktorá trvala ≥ 7 dní, bol 22 %.

Neutropenická horúčka súvisiaca s paklitaxelom sa pozorovala u 14 % pacientov a 1,3 % liečebných cyklov. Počas podávania paklitaxelu sa vyskytli 3 epizódy smrteľnej sepsy (2,8 %), ktoré súviseli s týmto liekom.

Trombocytopenia sa pozorovala u 50 % pacientov a bola závažná ($< 50 \times 10^9/l$) v 9 % prípadov. K poklesu počtu trombocytov na $< 75 \times 10^9/l$ aspoň jedenkrát počas liečby došlo iba u 14 % pacientov. Epizódy krvácania súvisiace s paklitaxelom sa pozorovali u < 3 % pacientov, krvácanie však bolo lokalizované.

Anémia (Hb < 11 g/dl) sa pozorovala u 61 % pacientov a bola závažná (Hb < 8 g/dl) v 10 % prípadov. Transfúzie erytrocytov boli potrebné u 21 % pacientov.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Z pacientov (> 50 % použilo inhibítor proteázy) s normálnou východiskovou funkciou pečene malo 28 % zvýšenú hladinu bilirubínu, 43 % zvýšenú hladinu alkalickéj fosfatázy a 44 % zvýšenú hladinu AST. Pre každý z týchto parametrov bolo zvýšenie závažné 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 prostredníctvom (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11

SK-825 08 Bratislava 26

Tel: + 421 2 507 01 206

Fax: + 421 2 507 01 237

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Na predávkovanie paklitaxelom nie je známe žiadne antidotum. Pri predávkovaní je potrebné pacienta starostlivo monitorovať. Liečbu je potrebné zamerať na primárne očakávané toxicity, spočívajúce v myelosupresii, periférnej neurotoxicity a mukozitídy.

Pediatrická populácia

Predávkovanie u pediatrických pacientov môže byť spojené s akútnou toxicitou etanolu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, taxany

ATC kód: L01C D01

Mechanizmus účinku

Paklitaxel je nová antimikrotubulárna látka, ktorá stimuluje tvorbu mikrotubulov z dimérov tubulínu a stabilizuje mikrotubuly tým, že bráni ich depolymerizácii. Táto stabilita má za následok inhibíciu normálnej dynamickej reorganizácie siete mikrotubúl, ktorá je nevyhnutná pre životne dôležité funkcie bunky v interfáze a počas a mitózy. Okrem toho paklitaxel indukuje vznik abnormálnych zoskupení alebo zväzkov mikrotubúl počas celého bunkového cyklu a viacpočetných hviezdicových zoskupení mikrotubúl počas mitózy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pri primárnej chemoterapii karcinómu vaječníkov sa bezpečnosť a účinnosť paklitaxelu (oproti kombinácii cyklofosamid 750 mg/m²/cisplatina 75 mg/m²) hodnotila v dvoch hlavných, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách. V štúdií Intergroup (B-MS CA 139-209) absolvovalo viac ako 650 pacientok s primárnym karcinómom vaječníkov stupňa II_{b-c}, III alebo IV maximálne 9 liečebných cyklov paklitaxelom (175 mg/m² počas 3 hodín), po ktorých nasledovala cisplatina (75 mg/m²) alebo kontrolnú liečbu. V druhej hlavnej štúdií (GOG-111/B-MS CA 139-022) sa u viac ako 400 pacientok s primárnym karcinómom vaječníkov stupňa III/IV, s > 1 cm zvyškovým nádorom po tzv. staging laparotómii alebo so vzdialenými metastázami hodnotilo maximálne 6 liečebných

cyklov buď paklitaxelom (135 mg/m² počas 24 hodín), po ktorom nasledovala cisplatina (75 mg/m²) alebo kontrolnej liečby. Aj keď sa tieto dve rôzne dávkovania paklitaxelu navzájom priamo neporovnávali, v oboch štúdiách dosahovali pacientky liečené paklitaxelom v kombinácii s cisplatinou významne vyššiu mieru odpovede, dlhší čas do progresie a dlhší čas prežívania v porovnaní so štandardnou liečbou. U pacientok s pokročilým karcinómom vaječníkov, ktorým sa podávala 3-hodinová infúzia paklitaxelu/cisplatiny, sa v porovnaní s pacientkami, ktorým sa podával cyklofosfamid/cisplatina pozorovalo zvýšenie neurotoxicity, artralgie/myalgie, myelosupresia sa však znížila.

Pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka 3 121 pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami podstúpilo po 4 cykloch liečby doxorubicínom a cyklofosfamidom buď adjuvantnú liečbu paklitaxelom alebo zostali bez chemoterapie (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Medián dĺžky sledovania bol 69 mesiacov. Celkovo sa u pacientok, ktorým sa podával paklitaxel, dosiahlo v porovnaní s pacientkami, ktorým sa podával samotný AC, významné zníženie rizika recidívy ochorenia o 18 % ($p = 0,0014$) a významné zníženie rizika úmrtia o 19 % ($p = 0,0044$). Retrospektívne analýzy ukazujú prínos pre všetky podskupiny pacientok. U pacientok s nádormi negatívnymi na hormonálne receptory/s neznámym stavom hormonálnych receptorov sa riziko recidívy ochorenia znížilo o 28 % (95 % CI: 0,59 – 0,86). V podskupine pacientok s nádormi pozitívnymi na hormonálne receptory sa riziko recidívy ochorenia znížilo o 9 % (95 % CI: 0,78 – 1,07). Dizajn štúdie však neumožňoval skúmať účinok predĺženej liečby AC trvajúcej viac ako 4 cykly. Na základe tejto samotnej štúdie sa nedá vylúčiť, že pozorované účinky mohli byť čiastočne spôsobené rozdielom v dĺžke chemoterapie medzi oboma liečenými skupinami (AC 4 cykly, AC + paklitaxel 8 cyklov). Preto sa má adjuvantná liečba paklitaxelom považovať za alternatívu k predĺženej liečbe AC.

V druhej veľkej klinickej štúdiu adjuvantnej liečby karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami s podobným dizajnom sa 3 060 pacientok randomizovalo do 2 skupín podľa toho, či po 4 cykloch liečby AC podstúpia alebo nepodstúpia 4 cykly liečby vyššou dávkou paklitaxelu 225 mg/m² (NSABP B-28, BMS CA139-270). Sledovaním s mediánom 64 mesiacov sa u pacientok liečených paklitaxelom pozorovalo významné zníženie rizika recidívy ochorenia o 17 % v porovnaní s pacientkami, ktorým sa podával samotný AC ($p = 0,006$), pričom liečba paklitaxelom bola spojená so znížením rizika úmrtia o 7 % (95 % CI: 0,78 – 1,12). Analýzy všetkých podskupín boli v prospech skupiny s paklitaxelom. V tejto štúdiu dosiahli pacientky s nádormi pozitívnymi na hormonálne receptory zníženie rizika recidívy ochorenia o 23 % (95 % CI: 0,6 – 0,92), kým v podskupine pacientok s nádormi negatívnymi na hormonálne receptory sa riziko recidívy ochorenia znížilo o 10 % (95 % C: 0,7 – 1,11).

Pri primárnej liečbe metastázujúceho karcinómu prsníka sa účinnosť a bezpečnosť paklitaxelu hodnotila v dvoch kľúčových, randomizovaných, kontrolovaných, otvorených štúdiách fázy III. V prvej štúdiu (BMS CA139-278) sa porovnávala kombinácia bolusovej dávky doxorubicínu (50 mg/m²), po ktorej s 24-hodinovým odstupom nasledoval paklitaxel (220 mg/m² formou 3-hodinovej infúzie) (AT), so štandardnou liečbou režimom FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicín 50 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m²); oba režimy sa podávali každé 3 týždne počas 8 liečebných cyklov. Do tejto randomizovanej štúdie bolo zaradených 267 pacientok s metastázujúcim karcinómom prsníka, ktoré ešte nepodstúpili chemoterapiu alebo v rámci adjuvantnej liečby podstúpili iba neantracyklínovú chemoterapiu. Výsledky preukázali významný rozdiel v čase do progresie ochorenia u pacientok liečených AT v porovnaní s pacientkami liečenými FAC (8,2 oproti 6,2 mesiaca, $p = 0,029$). Medián prežívania bol v prospech režimu paklitaxel/doxorubicín oproti FAC (23,0 oproti 18,3 mesiaca, $p = 0,004$). 44 % pacientok v skupine s AT a 48 % pacientok v skupine s FAC podstúpilo chemoterapiu, ktorá v 7 % resp. 50 % obsahovala taxány. Celková miera odpovede bola tiež významne vyššia v skupine s AT v porovnaní so skupinou s FAC (68 % oproti 55 %). Úplné odpovede na liečbu sa pozorovali u 19 % pacientok v skupine s paklitaxelom/doxorubicínom oproti 8 % pacientok v skupine FAC. Všetky výsledky účinnosti sa potom potvrdili zaslepenou nezávislou kontrolou.

V druhej pivotnej štúdií sa účinnosť a bezpečnosť paklitaxelu a trastuzumabu vyhodnocovala plánovanou analýzou podskupiny (pacientky s metastázujúcim karcinómom prsníka, ktoré už podstúpili adjuvantnú liečbu antracyklínmi) zo štúdie HO648g. Účinnosť trastuzumabu v kombinácii s paklitaxelom u pacientok, ktoré ešte nepodstúpili adjuvantnú liečbu antracyklínmi, sa nepreukázala. U 188 pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadmernou expresiou HER-2 (2+ alebo 3+ podľa imunohistochemického vyšetrenia), ktoré sa už liečili antracyklínmi, sa porovnávala kombinácia trastuzumabu (úvodná dávka 4 mg/kg a potom 2 mg/kg raz týždenne) s paklitaxelom (175 mg/m²) podávaná formou 3-hodinovej infúzie každé 3 týždne, s monoterapiou paklitaxelom (175 mg/m²) podávanou formou 3-hodinovej infúzie každé 3 týždne. Paklitaxel sa podával každé tri týždne najmenej počas 6 liečebných cyklov, zatiaľ čo trastuzumab sa podával týždenne až do progresie ochorenia. Štúdia preukázala významný prínos kombinácie paklitaxel/trastuzumab čo sa týka času do progresie ochorenia (6,9 oproti 3,0 mesiaca), miery odpovede (41 % oproti 17 %) a dĺžky odpovede (10,5 oproti 4,5 mesiaca) v porovnaní so samotným paklitaxelom. Najvýznamnejšou pozorovanou toxicitou v prípade kombinácie paklitaxel/trastuzumab bola srdcová dysfunkcia (pozri časť 4.8).

Pri liečbe pokročilého NSCLC sa hodnotil paklitaxel 175 mg/m² s následným podaním cisplatiny 80 mg/m² v dvoch štúdiách fázy III (367 pacientov liečených režimami obsahujúcimi paklitaxel). Obe štúdie boli randomizované, v jednej sa porovnávalo oproti liečbe cisplatinou 100 mg/m², v druhej sa ako komparátor použil tenipozid 100 mg/m², po ktorom nasledovala cisplatina 80 mg/m² (367 pacientom sa podával komparátor). Výsledky v oboch štúdiách boli podobné. V mortalite, ako primárnom výsledku sledovania, nebol žiadny medzi režimom obsahujúcim paklitaxel a komparátorom významný rozdiel (medián časov prežívania pre režimy obsahujúce paklitaxel 8,1 a 9,5 mesiaca; pre komparátor 8,6 a 9,9 mesiaca). Podobne nebol medzi jednotlivými liečbami rozdiel ani v prežívaní bez progresie ochorenia. Významný prínos sa preukázal v prípade miery klinickej odpovede. Výsledky skúmania kvality života naznačujú prínos režimov obsahujúcich paklitaxel, čo sa týka straty chuti do jedla a poskytujú jasný dôkaz o horších výsledkoch režimov obsahujúcich paklitaxel, čo sa týka periférnej neuropatie (p < 0,008).

Pri liečbe KS súvisiaceho s AIDS sa skúmala účinnosť a bezpečnosť paklitaxelu v nekomparatívnej štúdií u pacientov s pokročilým KS, ktorí sa pretým liečili systémovou chemoterapiou. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola najlepšia odpoveď nádoru. Zo 107 pacientov bolo 63 považovaných za rezistentných na lipozomálne antracyklíny. Táto podskupina sa považuje za základnú populáciu pre skúmanie účinnosti. Celková miera úspešnosti (úplná/čiastočná odpoveď) po 15 cykloch liečby bola 57 % (CI 44 – 70 %) u pacientov rezistentných na lipozomálne antracyklíny. Viac ako 50 % odpovedí bolo zreteľných po prvých 3 cykloch. U pacientov rezistentných na lipozomálne antracyklíny bola miera odpovede porovnateľná s pacientmi, ktorí sa nikdy neliečili inhibítormi proteáz (55,6 %) a tými, ktorí sa nimi liečili aspoň 2 mesiace pred liečbou paklitaxelom (60,9 %). Medián času do progresie ochorenia v základnej populácii bol 468 dní (95 % CI 257 – NE). Medián prežívania sa nedal vypočítať, ale dolná 95 % hranica bola u pacientov základnej populácie 617 dní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Po intravenóznom podaní paklitaxel vykazuje dvojfázový pokles koncentrácie v plazme. Štúdie *in vitro* ukazujú, že 89 – 98 % lieku sa naviaže na bielkoviny ľudskeho séra. Prítomnosť cimetidínu, ranitidínu, dexametazónu alebo difenhydramínu neovplyvnila väzbu paklitaxelu na bielkoviny. Prítomnosť cimetidínu, ranitidínu, dexametazónu alebo difenhydramínu neovplyvnila väzbu paklitaxelu na bielkoviny.

Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave bol v rozmedzí 198 – 688 l/m², čo naznačuje rozsiahlu extravaskulárnu distribúciu a/alebo väzbu na tkanivá.

Intraindividuálna variabilita systémovej expozície paklitaxelu bola minimálna. Nič nenasvedčuje kumulácii paklitaxelu po viacerých liečebných cykloch.

Biotransformácia

Metabolizmus paklitaxelu u ľudí sa úplne neobjasnil. Priemerné hodnoty kumulatívneho vylučovania nezmeneného liečiva močom boli v rozmedzí 1,3 – 12,6 % dávky, čo naznačuje rozsiahly extrarenálny klírens. Pečeňový metabolizmus a žlčový klírens môže predstavovať hlavné mechanizmy eliminácie paklitaxelu. Zdá sa, že paklitaxel sa metabolizuje hlavne prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450. Po podaní rádioaktívne označeného paklitaxelu sa v priemere 26 % rádioaktivity vylúčilo stolicou vo forme 6 α -hydroxypaklitaxelu, 2 % vo forme 3'-p-hydroxypaklitaxelu a 6 % vo forme 6 α -3'-p-dihydroxypaklitaxelu. Tvorbu týchto hydroxylovaných metabolitov katalyzujú izoenzýmy CYP2C8, -3A4, resp. -2C8 aj -3A4.

Eliminácia

Farmakokinetické vlastnosti paklitaxelu sa určili po 3- a 24-hodinových infúziách dávok 135 mg/m² a 175 mg/m². Odhady priemerného konečného polčasu boli v rozmedzí 3,0 – 52,7 h a priemerné hodnoty celkového telového klírnsu, stanoveného nekompartmentovou metódou, boli v rozmedzí 11,6 – 24,0 l/h/m², pričom sa zdalo, že celkový telový klírens sa pri vyšších koncentráciách paklitaxelu v plazme znižuje.

Linearita/nelinearita

Zvyšovanie dávok pri 3-hodinovej infúzii malo za následok nelineárnu farmakokinetiku. Pri 30 % zvýšení dávky z 135 mg/m² na 175 mg/m² sa hodnota maximálnej plazmatickej koncentrácie (C_{max}) zvýšila o 75 % a hodnota plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie oproti času (AUC_{0-∞}) o 81 %.

Farmakokinetické vlastnosti u pacientov s Kaposiho sarkómom

Po intravenózne dávke 100 mg/m² podanej formou 3-hodinovej infúzie 19 pacientom s KS bola priemerná c_{max} 1 530 ng/ml (rozmedzie 761 – 2 860 ng/ml) a priemerná AUC 5 619 ng h/ml (rozmedzie 2 609 – 9 428 ng h/ml). Klírens bol 20,6 l/h/m² (rozmedzie 11 – 38 l/h/m²) a distribučný objem 291 l/m² (rozmedzie 121 – 638 l/m²). Konečný eliminačný polčas bol v priemere 23,7 hodiny (rozmedzie 12 – 33 hodín).

Pacienti s poškodením obličiek alebo pečene

Vplyv poruchy činnosti obličiek alebo pečene na elimináciu paklitaxelu po 3-hodinovej infúzii sa formálne neskúmal. Farmakokinetické parametre získané od jedného pacienta podstupujúceho hemodialýzu, ktorému sa podala 3-hodinová infúzia paklitaxelu v dávke 135 mg/m², boli v rozmedzí hodnôt definovaných u nedialyzovaných pacientov (pozri časť 4.2).

Paklitaxel v kombinácii s inými liekmi

V klinických štúdiách so súbežným podávaním paklitaxelu a doxorubicínu boli distribúcia a eliminácia doxorubicínu a jeho metabolitov predĺžené. Celková plazmatická expozícia doxorubicínu bola o 30 % vyššia, keď sa paklitaxel podal okamžite po doxorubicíne, než keď bol medzi podávaním liekov 24-hodinový interval (pozri časť 4.5).

Pri použití paklitaxelu v kombinácii s inými liekmi sa oboznámete so súhrnom charakteristických vlastností cisplatiny, doxorubicínu alebo trastuzumabu, kde nájdete informácie o používaní týchto liekov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál paklitaxelu sa neskúmal. Karcinogenita a genotoxicita však môže vyplývať z jeho mechanizmu účinku. Mutagenita paklitaxelu sa preukázala v testoch na cicavcoch *in vitro* aj *in vivo*.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Ricínoleoylmakrogol-glycerol
Bezvodý etanol
Bezvodá kyselina citrónová

6.2 Inkompatibility

Ricínoleoylmakrogol-glycerol môže spôsobiť uvoľňovanie DEHP (di-(2-etylhexyl)ftalát) z polyvinylchloridových (PVC) obalov v množstvách, ktoré sa zvyšujú s časom a koncentráciou. Preto sa má príprava, uchovávanie a podávanie zriedeného Paclimedacu vykonávať použitím vybavenia neobsahujúceho PVC.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 3 roky

Po otvorení

Z mikrobiologického, chemického a fyzikálneho hľadiska sa liek po otvorení môže uchovávať maximálne 28 dní pri teplote 25 °C. Za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

Po zriedení

Preukázalo sa, že zriedený infúzny roztok je chemicky a fyzikálne stabilný počas 72 hodín pri teplote 25 °C.

Zriedené roztoky sa nemajú uchovávať v chladničke (pozri časť 6.6).

Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený roztok použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenené injekčné liekovky typu I (s uzáverom z brómbutylovej gummy potiahnutej PTFE) obsahujúce 30 mg, 100 mg, 300 mg alebo 600 mg paklitaxelu v 5 ml, 16,7 ml, 50 ml alebo 100 ml roztoku v uvedenom poradí.

Každá injekčná liekovka je balená samostatne v škatuľke. K dispozícii je aj viackusové balenie s 10 škatuľkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Dodržiavajte aktuálne národné pokyny na zaobchádzanie s cytostatikami.

Zaobchádzanie: Tak ako pri všetkých cytostatikách, aj pri zaobchádzaní s paklitaxelom treba postupovať opatrne. Riedenie má vykonávať vyškolený personál za aseptických podmienok v priestoroch osobitne vyhradených pre tento účel. Je potrebné používať vhodné ochranné rukavice. Je potrebné prijať opatrenia, aby sa zabránilo kontaktu s pokožkou a sliznicou. V prípade kontaktu s pokožkou sa musí postihnuté miesto umyť mydlom a vodou. Po lokálnej expozícii sa pozoroval pocit

brnenia, pálenia a sčervenanie. V prípade kontaktu so sliznicami je potrebné ich okamžite opláchnuť vodou. Po inhalácii sa pozorovali dyspnoe, bolesť na hrudi, pálenie hrdla a nevoľnosť.

Uchovávanie neotvorených injekčných liekoviek v chladničke môže viesť ku vzniku zrazenín, ktoré sa znova rozpustia (po ľahkom pretrepaní alebo bez pretrepania), keď liek dosiahne izbovú teplotu. Nemá to vplyv na kvalitu lieku. Ak roztok zostane zakalený alebo ak obsahuje nerozpustnú zrazeninu, injekčná liekovka sa má zlikvidovať.

Po viacerých vpichoch ihly a odberoch lieku si injekčná liekovka zachová mikrobiologickú, chemickú a fyzikálnu stabilitu počas 28 dní pri teplote 25 °C. Za iný čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

Použitie tzv. *chemo-dispensing pin/spike* sa neodporúča, pretože môže poškodiť zátku a spôsobiť tak stratu sterility.

Príprava infúzneho roztoku: Pred infúziou sa má paklitaxel zriediť za aseptických podmienok. Paklitaxel sa riedi 0,9 % roztokom NaCl alebo 5 % roztokom glukózy alebo 5 % roztokom glukózy/0,9 % roztokom NaCl alebo Ringerovým roztokom s 5 % roztokom glukózy na koncentráciu 0,3 – 1,2 mg/ml.

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného infúzneho roztoku pri teplote 25 °C je 72 hodín. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

Po zriedení sa roztok môže zakaliť, čo sa pripisuje vehikulu a nedá sa odstrániť filtráciou. Paklitaxel sa má podávať infúziou cez „in line“ filter s mikroporéznu membránou s priemerom pórov maximálne 0,22 µm. Testovanie infúzneho systému použitím „in line“ filtra neodhalilo významný pokles účinnosti.

Počas infúzie paklitaxelu sa zdriedkavo pozoroval vznik zrazenín, zvyčajne na konci 24-hodinovej infúzie. Aj keď príčina vzniku zrazenín nie je známa, môže ňou byť možné presýtenie roztoku. Aby sa znížilo riziko zrážania, paklitaxel sa má použiť čo najskôr po zriedení a treba zabrániť nadmernému trepaniu roztoku. Infúzne súpravy sa majú pred použitím dôkladne prepláchnuť. Vzhľad roztoku sa má počas infúzie často kontrolovať a ak sa objavia zrazeniny, infúziu treba ukončiť.

Aby sa minimalizovala expozícia pacientov DEHP (di-(2-etylhexyl)ftalát), ktorý sa môže uvoľňovať z PVC infúzných vakov, súprav a iného vybavenia, zriedený infúzny roztok paklitaxelu sa má uchovávať vo fľašiach neobsahujúcich PVC (sklo, polypropylén) alebo plastových obaloch (polypropylén, polyolefín) a má sa podávať prostredníctvom infúzných súprav potiahnutých polyetylénom. Filtre (napríklad Ivex-2®) s krátkymi vstupmi a výstupmi z PVC nespôsobili významné uvoľňovanie DEHP.

Likvidácia: Všetky pomôcky použité na prípravu, podávanie alebo inak prichádzajúce do kontaktu s paklitaxelom sa musia zlikvidovať v súlade s národnými pokynmi na likvidáciu cytostatík.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0189/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. jún 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. február 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2016