

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Paclitaxel Sandoz 6 mg/ml  
infúzny koncentrát

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho koncentráту obsahuje 6 mg paklitaxelu.

Injekčná liekovka s objemom 5 ml obsahuje 30 mg paklitaxelu.  
Injekčná liekovka s objemom 16,7 ml obsahuje 100 mg paklitaxelu.  
Injekčná liekovka s obsahom 25 ml obsahuje 150 mg paklitaxelu.  
Injekčná liekovka s obsahom 50 ml obsahuje 300 mg paklitaxelu.  
Injekčná liekovka s obsahom 100 ml obsahuje 600 mg paklitaxelu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml infúzneho koncentráту obsahuje 522,4 mg ricínoleoylmakrogol-glycerolu a 401,7 mg bezvodého etanolu (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát

Paclitaxel Sandoz 6 mg/ml je číry svetložltý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Karcinóm ovária

Paklitaxel ako chemoterapia prvej línie karcinómu ovária je indikovaný na liečbu pacientok s pokročilým štádiom karcinómu ovária alebo v kombinácii s cisplatinou u pacientok s reziduálnym tumorom (> 1 cm) po predchádzajúcej laparotómii.

Ako chemoterapia druhej línie karcinómu ovária je paklitaxel indikovaný na liečbu metastázujúceho karcinómu ovária po zlyhaní štandardnej terapie obsahujúcej platínu.

##### Karcinóm prsníka

Paklitaxel je v rámci adjuvantnej terapie indikovaný na liečbu pacientok s karcinómom prsníka a pozitívnym nálezom v uzlinách po liečbe antracyklínmi a cyklofosamidom (AC). Adjuvantná liečba paklitaxelom sa má zvážiť ako alternatíva k rozšírenej AC liečbe.

Paklitaxel je indikovaný na iniciálnu liečbu lokálne pokročilého štádia karcinómu prsníka alebo metastázujúceho karcinómu prsníka buď v kombinácii s antracyklínmi u pacientok, u ktorých je liečba antracyklínmi vhodná, alebo v kombinácii s trastuzumabom u pacientok s nadmernou expresiou receptora ľudského epidermálneho rastového faktora 2 (human epidermal growth factor receptor 2,

HER-2) na úrovni 3+ na základe imunohistochemického vyšetrenia a u ktorých liečba antracyklínmi nie je vhodná (pozri časti 4.4 a 5.1).

V monoterapii je paklitaxel indikovaný na liečbu metastázujúceho karcinómu prsníka u pacientok, u ktorých zlyhala štandardná terapia antracyklínmi alebo u ktorých táto štandardná liečba antracyklínmi nie je 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, u ktorých nie je možné vykonať potenciálne kuratívny chirurgický zákrok a/alebo rádioterapiu.

#### Kaposiho sarkóm súvisiaci s AIDS

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

K dispozícii sú obmedzené údaje podporujúce účinnosť liečby v tejto indikácii, súhrn relevantných štúdií je uvedený v časti 5.1.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

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

Pred začatím liečby paklitaxelom musia byť všetci pacienti premedikovaní kortikosteroidmi, antihistaminikami a antagonistami H<sub>2</sub> receptorov, napr.:

Liečivo	Dávka	Podanie pred liečbou paklitaxelom
dexametazón	20 mg p.o.* alebo i.v.	pri perorálnom podaní: približne 12 a 6 hodín alebo pri intravenóznom podaní: 30 až 60 minút
difenhydramín **	50 mg i.v.	30 až 60 minút
cimetidín alebo ranitidín	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 až 60 minút

\* 8-20 mg u pacientov s KS

\*\* alebo ekvivalentné antihistaminikum, napr. chlórfeniramín

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

#### ***Chemoterapia prvej línie karcinómu ovária***

I keď sa skúšajú iné dávkovacie schémy, odporúča sa podávať paklitaxel v kombinácii s cisplatinou. V závislosti od dĺžky podávania infúzie sa odporúčajú dva typy dávkovania paklitaxelu: paklitaxel v dávke 175 mg/m<sup>2</sup> podávaný intravenózne počas 3 hodín s následným podaním cisplatiny v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> každé tri týždne, alebo paklitaxel v dávke 135 mg/m<sup>2</sup> podávaný 24-hodinovou infúziou s následným podaním cisplatiny v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> a trojtýždňovým intervalom medzi jednotlivými liečebnými cyklami (pozri časť 5.1).

#### ***Chemoterapia druhej línie karcinómu ovária***

Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m<sup>2</sup> podávaná počas 3 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi jednotlivými cyklami.

#### ***Adjuvantná chemoterapia karcinómu prsníka***

Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m<sup>2</sup> podávaná počas 3 hodín každé tri týždne počas 4 cyklov po predchádzajúcej AC terapii.

#### ***Chemoterapia prvej línie karcinómu prsníka***

V kombinácii s doxorubicínom (50 mg/m<sup>2</sup>) sa má paklitaxel podať 24 hodín po podaní doxorubicínu. Odporúčaná dávka paklitaxelu je 220 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózne počas 3 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi jednotlivými liečebnými cyklami (pozri časti 4.5 a 5.1).

V kombinácii s trastuzumabom je odporúčaná dávka paklitaxelu 175 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózne počas 3 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi jednotlivými liečebnými cyklami (pozri časť 5.1). Infúziu paklitaxelu je možné začať deň po podaní prvej dávky trastuzumabu alebo hneď po podaní ďalších dávok trastuzumabu, pokiaľ bola predchádzajúca dávka trastuzumabu dobre tolerovaná (pre podrobné informácie o dávkovaní trastuzumabu pozri Súhrn charakteristických vlastností príslušného lieku).

#### ***Chemoterapia druhej línie karcinómu prsníka***

Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózne počas 3 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi jednotlivými liečebnými cyklami.

#### ***Liečba pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC)***

Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m<sup>2</sup> podávaná počas 3 hodín s následným podaním cisplatiny v dávke 80 mg/m<sup>2</sup> a trojtýždňovým intervalom medzi jednotlivými liečebnými cyklami.

#### ***Liečba Kaposiho sarkómu súvisiaceho s AIDS***

Odporúčaná dávka paklitaxelu je 100 mg/m<sup>2</sup> podávaná ako 3-hodinová intravenózna infúzia každé dva týždne.

Ďalšie dávky paklitaxelu sa majú podať na základe individuálnej znášanlivosti pacienta.

Paklitaxel sa nesmie opätovne podávať, pokiaľ nie je počet neutrofilov  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1\,000/\text{mm}^3$  u pacientov s KS) a počet trombocytov nie je  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75\,000/\text{mm}^3$  u pacientov s KS).

Pacientom, u ktorých došlo k závažnej neutropénii (počet neutrofilov  $< 500/\text{mm}^3$  počas  $\geq 7$  dní) alebo k závažnej periférnej neuropatii, je pri nasledujúcich liečebných cykloch potrebné znížiť dávku o 20 % (25 % u pacientov s KS) (pozri časť 4.4).

#### ***Pacienti s poruchou funkcie pečene***

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odporúčenie úpravy dávkovania u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene sa paklitaxelom nesmú liečiť.

#### ***Pediatrická populácia***

Paklitaxel sa neodporúča používať u detí a dospelých vo veku do 18 rokov z dôvodu chýbajúcich údajov o bezpečnosti a účinnosti.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na paklitaxel alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, najmä ricínoleoylmakrogol-glycerol (pozri časť 4.4).

Paklitaxel sa nesmie používať u pacientov s východiskovou hodnotou neutrofilov  $< 1\,500/\text{mm}^3$  ( $< 1\,000/\text{mm}^3$  u pacientov s Kaposiho sarkómom).

Paklitaxel je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.6).

Paklitaxel je tiež kontraindikovaný u pacientov s KS a súbežnými závažnými nezávládnuteľnými infekciami.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Paklitaxel sa má podávať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových chemoterapeutík. Vzhľadom na možný výskyt závažných reakcií z precitlivenosti musí byť k dispozícii primerané vybavenie na podpornú liečbu.

Keďže môže dôjsť k extravazácii, odporúča sa dôkladné sledovanie miesta podania infúzie pre možný výskyt infiltrácie počas podávania lieku.

Pacienti musia byť premedikovaní kortikosteroidmi, antihistaminikami a H<sub>2</sub>-antagonistami (pozri časť 4.2).

Ak sa paklitaxel podáva v kombinácii s cisplatinou, musí sa podať pred cisplatinou (pozri časť 4.5).

**Závažné reakcie z precitlivenosti** prejavujúce sa dyspnoe a hypotenziou, ktoré si vyžadujú liečbu, angioedémom a generalizovanou urtikáriou sa vyskytli u < 1 % pacientov, ktorým sa podával paklitaxel po primeranej premedikácii. Tieto reakcie sú pravdepodobne sprostredkované histamínom. Ak sa vyskytnú závažné reakcie z precitlivenosti, okamžite sa musí prerušiť infúzia paklitaxelu a začať symptomatická liečba, a v budúcnosti sa paklitaxel takémuto pacientovi nesmie znovu podať.

**Útlm kostnej drene** (predovšetkým neutropénia) je toxickým prejavom, ktorý limituje dávkovanie paklitaxelu. Je potrebné časté monitorovanie krvného obrazu. Pacientom sa nemá podať ďalšia dávka, pokiaľ počet neutrofilov nedosiahne hodnotu  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1\,000/\text{mm}^3$  u pacientov s KS) a počet trombocytov nedosiahne hodnotu  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75\,000/\text{mm}^3$  u pacientov s KS). V klinickej štúdii zahŕňajúcej pacientov s KS bol väčšine pacientov podávaný faktor stimulujúci kolónie granulocytov (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF).

**Pacienti s poruchou funkcie pečene** môžu mať zvýšené riziko toxicity, obzvlášť myelosupresie 3.-4. stupňa. Nie je známe, že by sa toxicita paklitaxelu zvýšila, ak sa podáva vo forme trojhodinovej infúzie pacientom s miernymi abnormalitami funkcie pečene. Ak sa infúzia paklitaxelu podáva dlhšie, u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene sa môže pozorovať zhoršenie myelosupresie. Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní z dôvodu vývoja ťažkej myelosupresie (pozri časť 4.2). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odporúčenie úpravy dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou formou cholestázy nie sú dostupné žiadne údaje. Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene nesmú byť liečení paklitaxelom.

**Závažné poruchy srdcového vedenia** sa pri podávaní samotného paklitaxelu pozorovali zriedkavo. Ak sa počas podávania paklitaxelu u pacientov objavia závažné poruchy vedenia, je potrebné začať primeranú liečbu a pri ďalšom podávaní paklitaxelu sa má funkcia srdca nepretržite monitorovať. Počas podávania paklitaxelu sa zaznamenala hypotenzia, hypertenzia a bradykardia; pacienti sú zvyčajne asymptomatickí a vo všeobecnosti si nevyžadujú liečbu. Odporúča sa časté monitorovanie životných funkcií, najmä počas prvej hodiny podávania infúzie paklitaxelu. Závažné kardiovaskulárne príhody sa pozorovali častejšie u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) ako u pacientov s karcinómom prsníka alebo ovária. V klinickej štúdii zahŕňajúcej pacientov s AIDS-KS sa zaznamenal ojedinelý prípad srdcového zlyhania v súvislosti s paklitaxelom.

Ak sa paklitaxel podáva v kombinácii s doxorubicínom alebo trastuzumabom pri iniciálnej liečbe metastázujúceho karcinómu prsníka, musia sa pozorne monitorovať funkcie srdca. U pacientok, pre ktoré je vhodná liečba paklitaxelom v týchto kombináciách, je potrebné vykonať základné vyšetrenie srdca vrátane anamnézy, lekárskej prehliadky, EKG, echokardiogramu a/alebo izotopového vyšetrenia (multiple-gated acquisition sken, MUGA). Funkcie srdca sa musia ďalej monitorovať aj v priebehu

liečby (napr. každé 3 mesiace). Monitorovanie môže pomôcť identifikovať pacientov, u ktorých sa rozvíja dysfunkcia srdca, pričom ošetrojúci lekári musia starostlivo posúdiť kumulatívnu dávku ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) podávaných antracyklínov pri rozhodovaní o frekvencii vyšetrenia ventrikulárnych funkcií. Ak vyšetrenie naznačuje zhoršenie srdcových funkcií, hoci i asymptomatické, ošetrojúci lekári majú starostlivo zvážiť klinický prínos ďalšej liečby oproti možnému rozvinutiu poškodenia srdca, vrátane potenciálneho ireverzibilného poškodenia. Ak sa v liečbe pokračuje, je potrebné ešte častejšie monitorovanie funkcií srdca (napr. každé 1-2 cykly). Pre podrobnejšie informácie pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku obsahujúceho trastuzumab alebo doxorubicínu.

Hoci je výskyt *periférnej neuropatie* častý, závažné symptómy sa rozvinú len zriedkavo. V závažných prípadoch sa odporúča zníženie dávky o 20 % (25 % u pacientov s KS) vo všetkých nasledujúcich liečebných cykloch. U pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) a pacientok s karcinómom ovária liečených chemoterapiou prvej línie viedlo podanie paklitaxelu vo forme 3-hodinovej infúzie v kombinácii s cisplatinou k zvýšenej incidencii závažnej neurotoxicity v porovnaní s podaním samotného paklitaxelu a cyklofosfamidu s následným podaním cisplatinu.

Je potrebné venovať zvláštnu pozornosť tomu, aby nedošlo k intraarteriálnemu podaniu paklitaxelu, pretože v štúdiách na kontrolu lokálnej tolerancie u zvierat sa po intraarteriálnom podaní pozorovali závažné tkanivové reakcie.

Paklitaxel v kombinácii s ožarovaním pľúc môže prispieť k rozvoju *intersticiálnej pneumonitídy* bez ohľadu na časovú postupnosť obidvoch liečebných zákrokov.

Zriedkavo sa zaznamenala *pseudomembranózna kolitída* vrátane prípadov u pacientov, ktorí neboli súbežne liečení antibiotikami. Túto reakciu je potrebné zvážiť v diferenciálnej diagnostike prípadov závažnej alebo pretrvávajúcej hnačky vyskytujúcej sa v priebehu alebo krátko po ukončení liečby paklitaxelom.

U pacientov s KS sa zriedkavo vyskytuje *ťažká mukozitída*. V prípade výskytu závažných reakcií je potrebné znížiť dávku paklitaxelu o 25 %.

Tento liek obsahuje až do 20 gramov etanolu (alkohol) v každej dávke, čo zodpovedá 49 obj %.

Množstvo v dávke tohto lieku zodpovedá 520 ml piva alebo 210 ml vína.

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

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky ďalších liekov.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Paclitaxel Sandoz 6 mg/ml obsahuje aj ricínoleoylmakrogol-glycerol, ktorý môže spôsobiť závažné reakcie z precitlivenosti.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

##### Cisplatina

Pri chemoterapii prvej línie karcinómu ovária sa odporúča podávať paklitaxel pred podaním cisplatinu. Keď sa paklitaxel podáva pred cisplatinou, jeho bezpečnostný profil je rovnaký ako pri podaní samotného paklitaxelu. Ak sa však paklitaxel podával po cisplatinu, u pacientov sa objavila výraznejšia myelosupresia a pokles klírensu paklitaxelu o približne 20 %. U pacientok s gynekologickými nádormi liečených paklitaxelom a cisplatinou je zvýšené riziko zlyhania obličiek v porovnaní s terapiou samotnou cisplatinou.

##### Doxorubicín

Keďže eliminácia doxorubicínu a jeho aktívnych metabolitov môže byť redukovaná, ak sa paklitaxel a doxorubicín podávajú v krátkom časovom slede, pri iniciálnej liečbe metastázujúceho karcinómu prsníka je preto potrebné podávať paklitaxel 24 hodín po podaní doxorubicínu (pozri časť 5.2).

### Izoenzýmy cytochrómu P450

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.

Premedikácia cimetidínom neovplyvňuje klírens paklitaxelu.

Štúdie u pacientov s Kaposiho sarkómom, ktorí súbežne užívali viacero liekov, naznačujú, že systémový klírens paklitaxelu bol signifikantne nižší za prítomnosti nelfinaviru a ritonaviru, avšak nebol ovplyvnený za prítomnosti indinaviru. K dispozícii nie sú dostatočné informácie o interakciách s inými inhibítormi proteáz. V dôsledku toho je potrebné podávať paklitaxel s opatnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory proteáz ako súbežnú liečbu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití paklitaxelu u gravidných žien. Preukázalo sa, že paklitaxel je embryotoxický a fetotoxický u králikov a u potkanov znižuje fertilitu. Tak, ako iné cytotoxické lieky, aj paklitaxel môže spôsobiť poškodenie plodu počas liečby gravidných žien. Paklitaxel sa preto môže podávať počas gravidity len ak je to nevyhnutné. Pacientky vo fertilnom veku liečené paklitaxelom je potrebné poučiť, aby sa vyhli otehotneniu a v prípade otehotnenia majú ihneď informovať svojho ošetrojúceho lekára.

### Dojčenie

Paklitaxel je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3). Nie je známe, či sa paklitaxel vylučuje do materského mlieka u ľudí. Dojčenie sa musí počas liečby paklitaxelom prerušiť.

### Fertilita

Pacienti ženského aj mužského pohlavia vo fertilnom veku a ich partneri/partnerky majú používať antikoncepčné opatrenia minimálne 6 mesiacov po ukončení liečby paklitaxelom. Pacienti mužského pohlavia sa majú pred začatím liečby paklitaxelom poradiť o kryokonzervácii spermií kvôli novej neplodnosti.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Paclitaxel Sandoz 6 mg/ml nepreukázal vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak je potrebné zvážiť, že Paclitaxel Sandoz 6 mg/ml obsahuje alkohol (pozri časti 4.4 a 6.1).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Ak nie je uvedené inak, nasledujúce údaje sa odvolávajú na databázu celkovej bezpečnosti, zahŕňajúcu 812 pacientov so solídnyimi tumormi liečených samotným paklitaxelom v rámci klinických štúdií. Pretože populácia pacientov s KS je veľmi špecifická, na konci tejto časti je uvedená špeciálna kapitola s údajmi získanými z klinickej štúdie so 107 pacientmi.

Ak nie je uvedené inak, frekvencia a závažnosť nežiaducich reakcií je vo všeobecnosti podobná u pacientov užívajúcich paklitaxel na liečbu ovariálneho karcinómu, karcinómu prsníka alebo

nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC). Žiadny z pozorovaných toxických prejavov nebol jednoznačne podmienený vekom.

**Závažné reakcie z precitlivenosti** s možnými fatálnymi následkami (definované ako hypotenzia vyžadujúca liečbu, angioedém, ťažkosti s dýchaním vyžadujúce bronchodilatačnú liečbu alebo generalizovaná urtikária) sa vyskytli u dvoch (< 1 %) pacientov. U 34 % pacientov (17 % zo všetkých liečebných cyklov) sa pozorovali menej závažné reakcie z precitlivenosti. Tieto reakcie, najmä začervenanie a vyrážka, si nevyžadovali terapeutický zákrok a ani nebránili pokračovaniu liečby paklitaxelom.

Najčastejším závažným nežiaducim účinkom bol **útlm kostnej drene**. Závažná neutropénia (< 500 buniek/mm<sup>3</sup>) sa vyskytla u 28 % pacientov, ale nebola spojená s febrilnými stavmi. Len u 1 % pacientov pretrvávala ťažká neutropénia ≥ 7 dní.

**Trombocytopenia** sa zaznamenala u 11 % pacientov. Tri percentá pacientov mali najnižšiu hodnotu počtu krvných doštičiek < 50 000/mm<sup>3</sup> aspoň raz v priebehu štúdie.

**Anémia** sa pozorovala u 64 % pacientov, avšak len u 6 % pacientov bola závažná (Hb < 5 mmol/l).

Výskyt a závažnosť anémie súvisí s východiskovými hodnotami hemoglobínu.

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

**Neurotoxická, predovšetkým periférna neuropatia**, sa ukázala byť častejšia a závažnejšia pri podaní dávky 175 mg/m<sup>2</sup> vo forme 3-hodinovej infúzie (neurotoxická u 85 %, v 15 % závažná) ako pri podaní dávky 135 mg/m<sup>2</sup> vo forme 24-hodinovej infúzie (periférna neuropatia u 25 %, v 3 % závažná) pri kombinovanej liečbe paklitaxelom s cisplatinou. U pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) a pacientov s ovariálnym karcinómom liečených paklitaxelom po dobu 3 hodín s následným podaním cisplatiny je výskyt závažnej neurotoxicity zreteľne vyšší. Periférna neuropatia sa môže vyskytnúť už po prvom cykle liečby a môže sa zhoršovať so zvyšujúcou sa expozíciou paklitaxelom. V niekoľkých prípadoch bola periférna neuropatia príčinou prerušenia liečby paklitaxelom. Ďalej sa preukázalo, že periférne neuropatie môžu pretrvávať dlhšie ako 6 mesiacov od prerušenia liečby paklitaxelom. Senzorické príznaky sa zvyčajne zmiernili alebo úplne vymizli po niekoľkých mesiacoch od prerušenia liečby paklitaxelom. Preexistujúca neuropatia v dôsledku predchádzajúcej liečby nie je kontraindikáciou pre liečbu paklitaxelom.

**Artralgia** alebo **myalgia** sa vyskytli u 60 % pacientov, pričom u 13 % pacientov boli závažného charakteru.

**Reakcie v mieste podania** počas intravenózneho podania sa môžu prejaviť ako miestny edém, bolesť, erytém a indurácia; príležitostne ako extravazácia, ktorá môže viesť k celulitíde. Zaznamenalo sa olupovanie kože a/alebo tvorba chrást, v niektorých prípadoch v súvislosti s extravazáciou. Taktiež sa môže vyskytnúť zmena sfarbenia kože. Zriedkavo sa zaznamenala recidíva kožných reakcií v mieste predchádzajúcej extravazácie po podaní paklitaxelom na inom mieste, napr. tzv. “recall”. V súčasnosti nie je známa špecifická liečba reakcií v dôsledku extravazácie.

V niektorých prípadoch sa reakcia v mieste podania vyskytla buď počas dlhodobého podávania infúzie alebo sa omeškala o týždeň až 10 dní.

### **Alopécia**

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

V tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie bez ohľadu na ich závažnosť, súvisiace s podaním samotného paklitaxelom vo forme 3-hodinovej infúzie pacientom s metastázujúcimi nádormi (812 pacientov liečených v rámci klinických štúdií) a nežiaduce reakcie pozorované v období po uvedení lieku na trh. Tie druhé možno pripísať paklitaxelom bez ohľadu na liečebnú schému.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie sa definuje s použitím nasledovnej konvencie: 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 ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	veľmi časté	infekcie (najmä infekcie močových ciest a horných dýchacích ciest), pričom sa zaznamenali aj prípady s fatálnymi následkami
	menej časté	septický šok
	zriedkavé	sepsa,* peritonitída,* pneumónia*
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	myelosupresia, neutropénia, anémia, trombocytopenia, leukopénia, krvácanie
	zriedkavé	febrilná neutropénia*
	veľmi zriedkavé	akútna myeloidná leukémia* myelodysplastický syndróm*
	neznáme	diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC)
Poruchy imunitného systému	veľmi časté	menej závažné reakcie z precitlivenosti (prevažne začervenanie a vyrážka)
	menej časté	závažné reakcie z precitlivenosti vyžadujúce si liečbu (napr. hypotenzia, angioneurotický edém, ťažkosti s dýchaním, generalizovaná urtikária, zimnica, bolesť chrbta, bolesť na hrudi, tachykardia, abdominálna bolesť, bolesť v končatinách, diaforéza a hypertenzia)
	zriedkavé	anafylaktické reakcie*
	veľmi zriedkavé	anafylaktický šok*
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi zriedkavé	anorexia*
	neznáme	syndróm lýzy tumoru*
Psychické poruchy	veľmi zriedkavé	stav zmätenosti*
Poruchy nervového systému	veľmi časté	neurotoxická <sup>+</sup> (najmä periférna neuropatia)
	zriedkavé	motorická neuropatia (s výslednou menej závažnou distálnou slabosťou)*
	veľmi zriedkavé	záchvaty grand mal*, autonómna neuropatia (vedúca k paralytickému ileu a ortostatickej hypotenzii)*, encefalopatia*, kŕče*, závraty*, ataxia*, bolesť hlavy*
Poruchy oka	veľmi zriedkavé	poruchy zrakového nervu a/alebo zraku (scintilačný skotóm)*, hlavne u pacientov,



	neznáme	ktorí dostali vyššie ako odporúčané dávky edém makuly*, fotopsia*, vitreálny zákal sklovca
Poruchy ucha a labyrintu	veľmi zriedkavé	strata sluchu*, ototoxicita*, tinnitus*, vertigo*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	bradykardia
	menej časté	infarkt myokardu, AV blokáda a synkopa, kardiomyopatia, asymptomatická ventrikulárna tachykardia, tachykardia s bigemíniou
	zriedkavé	zlyhanie srdca
	veľmi zriedkavé	fibrilácia predsiení*, supraventrikulárna tachykardia*
Poruchy ciev	veľmi časté	hypotenzia
	menej časté	trombóza, hypertenzia, tromboflebitída
	veľmi zriedkavé	šok*
	neznáme	flebitída*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé	zlyhanie dýchania*, pľúcna embólia*, pľúcna fibróza*, intersticiálna pneumónia*, dyspnoe*, pleurálny výpotok*
	veľmi zriedkavé	kašeľ*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	diarea, vracanie, nauzea, zápal sliznice
	zriedkavé	obštrukcia čriev*, perforácia čreva*, ischemická kolitída*, pankreatitída*
	veľmi zriedkavé	mezenterická trombóza*, pseudomembranózna kolitída*, neutropenická kolitída*, ascites*, ezofagitída*, zápcha*
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé	nekróza pečene*, hepatálna encefalopatia* (v oboch prípadoch boli zaznamenané prípady s fatálnym následkom)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	alopécia
	časté	prechodné a mierne zmeny na nechtoch a na koži
	zriedkavé	pruritus*, vyrážka*, erytém*
	veľmi zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm*, epidermálna nekrolýza*, multiformný erytém*, exfoliatívna dermatitída*, urtikária*, onycholýza* (pacienti si počas liečby majú chrániť pokožku rúk a nôh pred slnkom)

	neznáme	sklerodermia* syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	artralgia, myalgia
	neznáme	systemový lupus erythematosus*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	reakcie v mieste podanie injekcie (vrátane miestneho edému, bolesti, erytému, indurácie, a príležitostnej extravazácie, ktorá môže viesť k celulitíde, fibróze kože a nekróze kože)
	zriedkavé	pyrexia*, dehydratácia*, asténia*, edém*, nevoľnosť*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	závažné zvýšenie hladiny AST, závažné zvýšenie hladiny alkalickéj fosfatázy (ALP)
	menej časté	závažné zvýšenie hladiny bilirubínu
	zriedkavé	zvýšenie kreatinínu v krvi*

+ Môže pretrvávajú dlhšie ako 6 mesiacov od prerušenia liečby paklitaxelom

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

U pacientok s karcinómom prsníka, ktoré užívali paklitaxel v adjuvantnej liečbe po podaní AC, sa zaznamenala neurosenzorická toxicita, reakcie z precitlivenosti, artralgia/myalgia, anémia, infekcie, horúčka, nauzea/vracanie a hnačka vo väčšej miere ako u pacientok, ktoré užívali samotnú AC liečbu. Avšak frekvencia výskytu týchto nežiaducich reakcií bola zhodná ako pri podaní samotného paklitaxelu, ako je uvedené vyššie.

### Kombinovaná liečba

Nasledovné údaje sa odvolávajú na dve rozsiahle skúšania chemoterapie prvej línie karcinómu ovária (paklitaxel + cisplatina: viac ako 1 050 pacientok); na dve skúšania fázy III liečby prvej línie metastázujúceho karcinómu prsníka: v jednom skúšaní sa skúmala kombinácia s doxorubicínom (paklitaxel + doxorubicín: 267 pacientok) a v druhom skúšaní sa skúmala kombinácia s trastuzumabom (plánovaná analýza podskupiny paklitaxel + trastuzumab: 188 pacientok); a na dve skúšania fázy III liečby pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) (paklitaxel + cisplatina: viac ako 360 pacientov) (pozri časť 5.1).

Pri podaní paklitaxelu vo forme trojhodinovej infúzie v chemoterapii prvej línie karcinómu ovária sa výskyt neurotoxicity, artralgie/myalgie a hypersenzitivity zaznamenal častejšie a závažnejšieho charakteru u pacientov liečených paklitaxelom s následným podaním cisplatiny ako u pacientov liečených cyklofosfamidom s následným podaním cisplatiny. Výskyt myelosupresie sa ukázal byť menej častý a menej závažnejší pri podaní paklitaxelu vo forme trojhodinovej infúzie s následným podaním cisplatiny v porovnaní s liečbou cyklofosfamidom s následným podaním cisplatiny.

V rámci chemoterapie prvej línie metastázujúceho karcinómu prsníka sa zaznamenala neutropénia, anémia, periférna neuropatia, artralgia/myalgia, asténia, horúčka a hnačka častejšie a s väčšou závažnosťou, keď sa paklitaxel (220 mg/m<sup>2</sup>) podával formou trojhodinovej infúzie 24 hodín po podaní doxorubicínu (50 mg/m<sup>2</sup>) v porovnaní so štandardnou liečbou FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicín 50 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>). Nauzea a vracanie sa ukázali byť menej časté a menej závažné pri liečebnom režime paklitaxel (220 mg/m<sup>2</sup>) / doxorubicín (50 mg/m<sup>2</sup>) v porovnaní so štandardnou

liečbou FAC. Podanie kortikosteroidov mohlo prispieť k nižšej frekvencii výskytu a závažnosti nauzey a vracania v skupine pacientov s režimom paklitaxel/doxorubicín.

Pri podávaní paklitaxelu formou trojhodinovej infúzie v kombinácii s trastuzumabom v liečbe prvej línie pacientok s metastázujúcim karcinómom prsníka sa zaznamenali nasledovné reakcie (bez ohľadu na ich súvislosť s liečbou paklitaxelom alebo trastuzumabom) častejšie v porovnaní s liečbou samotným paklitaxelom: zlyhanie srdca (8 % v porovnaní s 1 %), infekcie (46 % v porovnaní s 27 %), zimnica (42 % v porovnaní so 4 %), horúčka (47 % v porovnaní s 23 %), kašeľ (42 % v porovnaní s 22 %), vyrážka (39 % v porovnaní s 18 %), artralgia (37 % v porovnaní s 21 %), tachykardia (12 % v porovnaní so 4 %), hnačka (45 % v porovnaní s 30 %), hypertenzia (11 % v porovnaní s 3 %), epistaxa (18 % v porovnaní so 4 %), akné (11 % v porovnaní s 3 %), herpes simplex (12 % v porovnaní s 3 %), náhodné poranenia (13 % v porovnaní s 3 %), nespavosť (25 % v porovnaní s 13 %), rinitída (22 % v porovnaní s 5 %), sinusitída (21 % v porovnaní so 7 %) a reakcie v mieste podania injekcie (7 % v porovnaní s 1 %). Niektoré z týchto rozdielov vo frekvencii výskytu môžu byť spôsobené vyšším počtom a dlhším trvaním liečby v kombinácii paklitaxel/trastuzumab v porovnaní s liečbou samotným paklitaxelom. Závažné reakcie sa zaznamenali v podobnej miere pri kombinovanej terapii paklitaxel/trastuzumab ako pri terapii samotným paklitaxelom.

Pri podávaní doxorubicínu v kombinácii s paklitaxelom pacientkám s metastázujúcim karcinómom prsníka sa pozorovali **abnormality srdcovej kontrakcie** ( $\geq 20$  % zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory) u 15 % pacientok v porovnaní s 10 % pacientok pri štandardnej liečbe FAC. **Kongestívne zlyhanie srdca** sa pozorovalo u < 1 % pacientok pri oboch liečebných režimoch paklitaxel/doxorubicín a štandardná liečba FAC. Podanie trastuzumabu v kombinácii s paklitaxelom u pacientov už liečených antracyklínmi viedlo k zvýšenej frekvencii výskytu a závažnosti **srdcových dysfunkcií** v porovnaní s pacientmi liečenými samotným paklitaxelom (10 % pacientov v klasifikácii NYHA I/II v porovnaní s 0 % pacientov; 2 % pacientov v klasifikácii NYHA III/IV v porovnaní s 1 % pacientov), avšak len zriedkavo súviseli s úmrtím pacienta (pozri Súhrn charakteristických vlastností pre trastuzumab). Vo všetkých prípadoch s výnimkou týchto zriedkavých prípadov pacienti reagovali na príslušnú medikamentóznú liečbu.

**Radiačná pneumonitída** sa zaznamenala u pacientov súbežne liečených rádioterapiou.

#### Kaposiho sarkóm súvisiaci s AIDS

Na základe klinickej štúdie zahŕňajúcej 107 pacientov je frekvencia výskytu a závažnosť nežiaducich účinkov s výnimkou hematologických a pečňových nežiaducich účinkov (pozri nižšie) vo všeobecnosti podobná u pacientov s KS a pacientov liečených samotným paklitaxelom pri iných solídnych nádoroch.

#### *Poruchy krvi a lymfatického systému:*

Útlm kostnej drene bol hlavným dávkou limitujúcim toxickým prejavom. Neutropénia je najvýznamnejším hematologickým toxickým prejavom lieku.

V priebehu prvého liečebného cyklu sa u 20 % pacientov vyskytla závažná neutropénia ( $< 500$  buniek/ $\text{mm}^3$ ). Počas celého obdobia terapie sa závažná neutropénia pozorovala u 39 % pacientov. Neutropénia bola prítomná počas  $> 7$  dní u 41 % pacientov a počas 30-35 dní u 8 % pacientov. U všetkých sledovaných pacientov ustúpila do 35 dní. Incidencia neutropénie 4. stupňa trvajúcej  $\geq 7$  dní bola 22 %.

Neutropénická horúčka v súvislosti s paklitaxelom sa zaznamenala u 14 % pacientov a pri 1,3 % liečebných cyklov. V priebehu podávania paklitaxelu sa zaznamenali 3 septické epizódy (2,8 %) v súvislosti s podávaním tohto lieku, ktoré mali fatálny následok.

Trombocytopenia sa pozorovala u 50 % pacientov a u 9 % pacientov bola závažného charakteru ( $< 50\,000$  buniek/ $\text{mm}^3$ ). Len u 14 % pacientov sa vyskytol pokles počtu trombocytov  $< 75\,000$  buniek/ $\text{mm}^3$  aspoň raz počas liečby. Krvácavé stavy v súvislosti s liečbou paklitaxelom sa zaznamenali u < 3 % pacientov, avšak tieto hemoragické stavy boli lokalizované.

Anémia (Hb < 6,9 mmol/l) sa pozorovala u 61 % pacientov, a bola závažného charakteru (Hb < 5 mmol/l) u 10 % pacientov. Transfúzia červených krviniek bola potrebná u 21 % pacientov.

*Poruchy pečene a žlčových ciest:*

U pacientov (> 50 % užívajúcich inhibítory proteáz) s normálnou východiskovou funkciou pečene sa zaznamenalo zvýšenie hladín bilirubínu u 28 %, alkalickkej fosfatázy u 43 % a aspartáttransaminázy (AST) u 44 % pacientov. U každého z týchto parametrov bolo zvýšenie závažné v 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**

Pri predávkovaní paklitaxelom nie je známe žiadne antidotum.

V prípade predávkovania musí byť pacient pozorne sledovaný. Liečba sa má zamerať na primárnu očakávanú toxicitu, ktorou je útlm kostnej drene, periférna neurotoxicita a mukozitída.

Pediatrická populácia

Predávkovanie u detí a dospelých môže súvisieť a akútnou otravou etanolom.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, ATC kód: L01CD01

Paklitaxel je nová antimikrotubulárna látka, ktorá podporuje zoskupenie mikrotubulov z tubulínových dimérov a stabilizuje mikrotubuly tým, že zabraňuje ich depolymerizácii. Táto stabilita vedie k inhibícii normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárneho systému, ktorá je nevyhnutná pre životné funkcie bunky v priebehu interfázy a mitózy. Paklitaxel okrem toho indukuje abnormálne usporiadanie alebo zväzky mikrotubulov počas bunkového cyklu a vznik mnohonásobných hviezdicovitých zoskupení mikrotubulov v priebehu mitózy.

*Karcinóm ovária*

V chemoterapii prvej línie karcinómu ovária bola účinnosť a bezpečnosť paklitaxelu hodnotená v dvoch veľkých randomizovaných kontrolovaných štúdiách (v porovnaní s liečbou cyklofosfamidom v dávke 750 mg/m<sup>2</sup>/cisplatinou v dávke 75 mg/m<sup>2</sup>). V štúdiu Intergroup (BMS CA139-209) dostávalo viac ako 650 pacientok s primárnym karcinómom ovária v štádiu II<sub>b-c</sub>, III alebo IV maximálne 9 cyklov liečby paklitaxelom (175 mg/m<sup>2</sup> počas 3 hodín) s následným podaním cisplatiny (75 mg/m<sup>2</sup>) alebo kontrolnej liečby. V druhej veľkej štúdiu (GOG-111/BMS CA139-022) sa hodnotilo najviac 6 cyklov buď liečby paklitaxelom (135 mg/m<sup>2</sup> počas 24 hodín) s následným podaním cisplatiny (75 mg/m<sup>2</sup>) alebo kontrolná liečba u viac ako 400 pacientok s primárnym karcinómom ovária v štádiu III/IV s reziduálnym nálezom > 1 cm zisteným pomocou diagnostickej laparotómie alebo so vzdialenými metastázami. Napriek tomu, že sa dva rozdielne dávkovacie režimy paklitaxelu navzájom priamo neporovnávali, v oboch štúdiách sa u pacientok liečených paklitaxelom v kombinácii s cisplatinou pozorovala významne vyššia miera odpovede na liečbu, dlhší čas do progresie ochorenia a dlhší čas prežívania v porovnaní so štandardnou liečbou. U pacientok s pokročilým karcinómom ovária, ktorým bola podávaná liečba paklitaxel/cisplatina formou 3-hodinovej infúzie, sa pozorovala zvýšená neurotoxicita a artralgia/myalgia, ale znížená myelosupresia v porovnaní s pacientkami, ktoré dostávali cyklofosfamid/cisplatinu.

### *Karcinóm prsníka*

V adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka bolo 3 121 pacientok s karcinómom prsníka a s pozitívnym nálezom v uzlinách liečených adjuvantnou liečbou paklitaxelom alebo bez následnej chemoterapie po 4 cykloch liečby doxorubicínom a cyklofosfamidom (CALBG 9344, BMS CA 139-223). Medián následného sledovania pacienta bol 69 mesiacov. Celkovo sa u pacientok dostávajúcich paklitaxel pozorovalo signifikantné zníženie rizika recidívy ochorenia o 18 % ( $p = 0,0014$ ) a signifikantné zníženie rizika úmrtia o 19 % ( $p = 0,0044$ ) v pomere k pacientkám liečených samotnou liečbou AC. Retrospektívne analýzy preukazujú prínos liečby paklitaxelom vo všetkých podskupinách pacientok. U pacientok s nádormi s negatívnymi, respektíve neznámymi hormonálnymi receptormi bolo 28 % zníženie rizika recidívy ochorenia (95 % interval spoľahlivosti: 0,59-0,86). V podskupine pacientok s nádormi pozitívnymi na hormonálne receptory sa pozorovalo 9 % zníženie rizika recidívy ochorenia (95 % interval spoľahlivosti: 0,78-1,07). Dizajn štúdie však neskúmal vplyv predĺženej liečby AC trvajúcej viac ako 4 cykly. Na základe tejto samotnej štúdie teda nie je možné vylúčiť, že pozorované účinky môžu byť čiastočne dôsledkom rozdielu dĺžky chemoterapie medzi obidvoma liečebnými skupinami (4 cykly liečby AC; 8 cyklov liečby AC + paklitaxel). Adjuvantná liečba paklitaxelom sa má preto zväžiť ako alternatíva k rozšírenej AC liečbe.

V druhej veľkej klinickej štúdii s adjuvantnou liečbou karcinómu prsníka s pozitívnym nálezom v uzlinách s podobným dizajnom sa randomizovalo 3 060 pacientok, ktorým sa podával, resp. nepodával paklitaxel v 4 cykloch vo vyššej dávke ( $225 \text{ mg/m}^2$ ) následne po 4 cykloch liečby AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Pri mediáne následného sledovania pacientov 64 mesiacov sa u pacientok dostávajúcich paklitaxel pozorovalo signifikantné zníženie rizika recidívy ochorenia o 17 % v pomere k pacientkám užívajúcim samotnú liečbu AC ( $p = 0,006$ ); liečba paklitaxelom bola spojená so znížením rizika úmrtia o 7 % (95 % interval spoľahlivosti: 0,78-1,12). Všetky analýzy podskupín boli v prospech liečby paklitaxelom. V tejto štúdii sa u pacientok s nádormi pozitívnymi na hormonálne receptory pozorovalo 23 % zníženie rizika recidívy ochorenia (95 % interval spoľahlivosti: 0,6-0,92), kým v podskupine pacientok s nádormi s negatívnymi hormonálnymi receptormi sa pozorovalo zníženie rizika recidívy ochorenia o 10 % (95 % interval spoľahlivosti: 0,7-1,11).

V liečbe prvej línie metastázujúceho karcinómu prsníka sa účinnosť a bezpečnosť paklitaxelu hodnotila v dvoch pilotných randomizovaných kontrolovaných otvorených štúdiách fázy III. V prvej štúdii (BMS CA139-278) sa porovnávala kombinácia bolusového podania doxorubicínu ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) a paklitaxelu ( $220 \text{ mg/m}^2$  formou 3-hodinovej infúzie) podaného o 24 hodín neskôr (AT) so štandardným režimom FAC (5-FU v dávke  $500 \text{ mg/m}^2$ ; doxorubicín v dávke  $50 \text{ mg/m}^2$  a cyklofosfamid v dávke  $500 \text{ mg/m}^2$ ), pričom obidva režimy boli podávané každé 3 týždne po dobu 8 cyklov. Do tejto randomizovanej štúdie bolo zaradených 267 pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, ktoré predtým buď neužívali žiadnu chemoterapiu alebo užívali iba neantracyklínovú chemoterapiu v rámci adjuvantnej liečby. Výsledky štúdie preukázali signifikantný rozdiel v čase do progresie ochorenia u pacientok dostávajúcich AT v porovnaní s pacientkami užívajúcimi štandardný režim FAC (8,2 mesiaca v porovnaní s 6,2 mesiaca;  $p = 0,029$ ). Medián prežívania bol v prospech liečebného režimu paklitaxel/doxorubicín v porovnaní s FAC režimom (23,0 mesiaca v porovnaní s 18,3 mesiaca;  $p = 0,004$ ). 44 % pacientok v skupine liečebného režimu AT a 48 % pacientok v skupine FAC liečby dostávalo následnú chemoterapiu, ktorá zahŕňala taxány v 7 % resp. v 50 % prípadov. Celková miera odpovede na liečbu bola tiež signifikantne vyššia v skupine liečebného režimu AT ako v skupine s FAC režimom (68 % v porovnaní s 55 %). Úplná odpoveď na liečbu sa pozorovala u 19 % pacientok v skupine s podávaním liečby paklitaxel/doxorubicín v porovnaní s 8 % pacientok v skupine s podávaním liečby FAC. Všetky výsledky účinnosti sa následne potvrdili zaslepeným nezávislým hodnotením.

V druhej pilotnej štúdii sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť kombinácie paklitaxelu s trastuzumabom v plánovanej analýze podskupiny (pacientky s metastázujúcim karcinómom prsníka, ktoré predtým dostávali adjuvantnú liečbu antracyklínmi) štúdie HO648g. Účinnosť podávania trastuzumabu v kombinácii s paklitaxelom u pacientok, ktoré predtým nedostávali adjuvantnú liečbu antracyklínmi, sa nepreukázala. Kombinácia trastuzumabu (úvodná dávka  $4 \text{ mg/kg}$  a potom  $2 \text{ mg/kg}$  raz týždenne) a paklitaxelu ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) podávaná v trojhodinovej infúzii každé 3 týždne sa porovnávala s liečbou

samotným paklitaxelom (175 mg/m<sup>2</sup>) podávanou v trojhodinovej infúzii každé 3 týždne u 188 pacientok s metastázujúcim karcinómom prsníka s nadmernou expresiou HER-2 (2+ alebo 3+ podľa imunohistochemického vyšetrenia), ktoré už boli predtým liečené antracyklínmi. Paklitaxel sa podával v trojtýždňových intervaloch aspoň v 6 cykloch, kým trastuzumab sa podával raz týždenne až do progresie ochorenia. Štúdia preukázala signifikantný prínos kombinácie paklitaxel/trastuzumab z hľadiska času do progresie ochorenia (6,9 mesiaca v porovnaní s 3 mesiacmi), miery odpovede na liečbu (41 % v porovnaní so 17 %) a dĺžky odpovede na liečbu (10,5 mesiaca v porovnaní so 4,5 mesiaca) v porovnaní so samotnou liečbou paklitaxelom. Najzávažnejším prejavom toxicity pozorovaným pri kombinácii paklitaxel/trastuzumab bola srdcová dysfunkcia (pozri časť 4.8).

#### *Pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc*

V rámci liečby pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) sa hodnotil paklitaxel v dávke 175 mg/m<sup>2</sup> s následným podaním cisplatiny v dávke 80 mg/m<sup>2</sup> v dvoch klinických štúdiách fázy III (367 pacientov s liečbou zahŕňajúcou paklitaxel). Obidve štúdie boli randomizované, pričom v jednej sa uvedená liečba porovnávala s liečbou cisplatinou v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> a v druhej sa na porovnanie použil tenipozid v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> s následným podaním cisplatiny v dávke 80 mg/m<sup>2</sup> (367 pacientov v porovnávajúcej skupine). Výsledky v obidvoch štúdiách boli podobné. Z hľadiska primárneho výsledku - mortality sa nepozoroval významný rozdiel medzi režimom zahŕňajúcim paklitaxel a porovnávajúcim režimom (medián prežívania bol 8,1 resp. 9,5 mesiaca v režimoch zahŕňajúcich paklitaxel a 8,6 resp. 9,9 mesiaca v skupinách s porovnávajúcim režimom). Významné rozdiely pri jednotlivých terapiách sa nepozorovali ani z hľadiska ukazovateľa prežitia bez progresie ochorenia. Z hľadiska miery klinickej odpovede na liečbu sa zaznamenal signifikantný prínos. Výsledky ukazovateľov kvality života naznačujú prínos režimu zahŕňajúceho paklitaxel z hľadiska straty chuti do jedla a poskytujú jasný dôkaz o zhoršovaní kvality života pri režime zahŕňajúcom paklitaxel z hľadiska výskytu periférnej neuropatie (p < 0,008).

#### *Liečba Kaposiho sarkómu súvisiaceho s AIDS*

V rámci liečby pacientov s KS súvisiacim s AIDS sa účinnosť a bezpečnosť paklitaxelu hodnotila v neporovnávajúcej štúdiu u pacientov s pokročilým KS, ktorí sa predtým liečili systémovou chemoterapiou. Primárnym koncovým bodom sledovaným v tejto štúdiu bola najlepšia nádorová odpoveď. Zo 107 pacientov bolo 63 rezistentných na lipozomálne antracyklíny. Táto podskupina pacientov je považovaná za základnú populáciu, v ktorej sa hodnotila účinnosť. Celková miera úspešnosti (úplná/čiastočná odpoveď na liečbu) po 15 cykloch liečby u pacientov rezistentných na lipozomálne antracyklíny bola 57 % (interval spoľahlivosti 44-70 %). Viac ako 50 % odpovedí na liečbu sa pozorovalo po prvých 3 cykloch. U pacientov rezistentných na lipozomálne antracyklíny bola miera odpovede na liečbu porovnateľná ako u pacientov, ktorí nikdy neužívali inhibítory proteáz (55,6 %) a u pacientov, ktorí užívali inhibítory proteáz aspoň 2 mesiace pred liečbou paklitaxelom (60,9 %). Medián času do progresie ochorenia v základnej skupine pacientov bol 468 dní (95 % interval spoľahlivosti 257-NE). Medián prežívania nebolo možné vypočítať, ale nižšia 95 % hranica predstavovala 617 dní v základnej skupine pacientov.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po intravenóznom podaní paklitaxelu dochádza k dvojfázovému poklesu jeho plazmatickej koncentrácie.

Farmakokinetické vlastnosti paklitaxelu sa stanovovali po podaní 3-hodinovej a 24-hodinovej infúzie v dávkach 135 mg/m<sup>2</sup> a 175 mg/m<sup>2</sup>. Priemerná hodnota terminálneho polčasu eliminácie sa pohybovala v rozmedzí 3,0 - 52,7 hodín a priemerná hodnota celkového klírensu (odvodená z časti mimo kompartmentu) sa pohybovala v rozmedzí 11,6 - 24,0 l/h/m<sup>2</sup>, pričom sa ukázalo, že celkový klírens sa znižuje pri vyšších plazmatických koncentráciách paklitaxelu. Priemerná hodnota distribučného objemu v rovnovážnom stave sa pohybovala v rozmedzí 198 - 668 l/m<sup>2</sup>, čo svedčí o rozsiahlej extravaskulárnej distribúcii a/alebo o väzbe v tkanivách. Zvyšovanie dávky pri 3-hodinovej infúzii vedie k nelineárnej farmakokinetike. Pri 30 % zvýšení dávky zo 135 mg/m<sup>2</sup> na 175 mg/m<sup>2</sup> sa hodnoty maximálnej plazmatickej koncentrácie (C<sub>max</sub>) zvýšili o 75 % a hodnoty AUC<sub>0-∞</sub> o 81 %.

Po intravenóznom podaní paklitaxelu v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> formou 3-hodinovej infúzie u 19 pacientov s KS bola priemerná hodnota C<sub>max</sub> 1 530 ng/ml (rozsah: 761-2 860 ng/ml) a priemerná hodnota AUC bola 5 619 ng.h/ml (rozsah: 2 609-9 428 ng.h/ml). Hodnota klírens bola 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (rozsah: 11-38 l/h/m<sup>2</sup>) a hodnota distribučného objemu bola 291 l/m<sup>2</sup> (rozsah: 121-638 l/m<sup>2</sup>). Hodnota terminálneho polčasu eliminácie bola v priemere 23,7 hodín (rozsah: 12-33 hodín).

Intraindividuálna variabilita systémovej expozície voči paklitaxelu bola minimálna. K dispozícii nie sú údaje o kumulácii paklitaxelu pri viacerých liečebných cykloch.

*In vitro* štúdie skúmajúce väzbu paklitaxelu na proteíny ľudského séra naznačujú, že 89 - 98 % liečiva sa viaže na sérové bielkoviny. Cimetidín, ranitidín, dexametazón, ani difenhydramín neovplyvňujú väzbu paklitaxelu na bielkoviny.

Metabolická eliminácia paklitaxelu u ľudí nie je úplne objasnená. Močom sa priemerne vylúči 1,3 - 12,6 % podanej dávky paklitaxelu v nezmenenej forme, čo naznačuje rozsiahly extrarenálny klírens liečiva. Hlavnými eliminačnými cestami paklitaxelu sú pravdepodobne metabolizácia v pečeni a vylučovanie žľou. Ukazuje sa, že paklitaxel sa metabolizuje predovšetkým enzymatickým systémom cytochrómu P450. Po podaní izotopom značeného paklitaxelu sa stolicou vylúčilo v priemere 26 % izotopom značenej látky vo forme 6 $\alpha$ -hydroxypaklitaxelu, 2 % vo forme 3'-p-dihydroxypaklitaxelu a 6 % vo forme 6 $\alpha$ -3'-p-dihydroxypaklitaxelu. Vznik týchto hydroxylovaných metabolitov katalyzujú izoenzýmy CYP2C8, CYP3A4, alebo obidva izoenzýmy CYP2C8 a CYP3A4 naraz. Vplyv renálnej alebo hepatálnej dysfunkcie na elimináciu paklitaxelu po 3-hodinovej infúzii nebol oficiálne preskúmaný. Farmakokinetické parametre získané od jedného pacienta na hemodialýze, ktorý dostával 3-hodinovú infúziu paklitaxelu v dávke 135 mg/m<sup>2</sup>, boli v rozmedzí hodnôt stanovených u nedialyzovaných pacientov.

V klinických štúdiách, v ktorých sa súbežne podával paklitaxel a doxorubicín, bola distribúcia a eliminácia doxorubicínu a jeho metabolitov predĺžená. Celková plazmatická expozícia voči doxorubicínu bola o 30 % vyššia, keď sa paklitaxel podával okamžite po doxorubicíne, ako keď medzi podaním oboch liekov bol 24-hodinový interval.

Pri použití paklitaxelu v kombinácii s inými liekmi si, prosím, prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku pre cisplatinu, doxorubicín alebo trastuzumab, kde sú uvedené informácie o použití týchto liekov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti lieku**

Karcinogénny potenciál paklitaxelu nebol študovaný. Vzhľadom na farmakodynamický mechanizmus účinku sa však paklitaxel považuje za potenciálne karcinogénnu a genotoxickú látku. V *in vitro* a *in vivo* testoch na cicavcoch sa preukázala mutagenita paklitaxelu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

ricínoleoylmakrogol-glycerol  
etanol, bezvodý

### **6.2 Inkompatibility**

Ricínoleoylmakrogol-glycerol môže viesť k uvoľňovaniu DEPH [di-(2-etylhexyl)ftalát] z plastového polyvinylchloridového (PVC) obalu v množstvách, ktoré sa zvyšujú s časom a koncentráciou.

V dôsledku toho sa má príprava, uchovávanie a podanie zriedeného paklitaxelu zabezpečiť s použitím príslušenstva, 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:

3 roky

#### Po otvorení pred nariadením:

Chemická a fyzikálna stabilita po otvorení sa dokázala do 28 dní pri teplote do 25 °C po opakovanom prepichnutí krytu ihlou a odbere roztoku.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek po otvorení môže uchovávať maximálne po dobu 28 dní pri teplote 25 °C. Iný čas a podmienky uchovávania pred použitím sú na zodpovednosť používateľa.

#### Po nariadení:

Chemická a fyzikálna stabilita nariadeného roztoku sa dokázala na 48 hodín pri teplote do 25 °C a 2-8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, zodpovednosť preberá používateľ pri stanovení času uchovávania a podmienok pred použitím, ktoré zvyčajne nesmú byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, ak došlo k nariadeniu pri kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Neotvorené liekovky uchovávajúte pri teplote 15 - 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Nariadený roztok: pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Injekčná liekovka z bezfarebného skla, Typ I, Ph.Eur. s brómbutylovou gumovou zátkou potiahnutou fluórpolyomérom, hliníkovou obrubou a plastovým krytom. Injekčná liekovka je s/bez priehľadnej plastovej ochrany (Onco-Safe alebo prebal). Obal Onco-Safe alebo prebal neprichádzajú do kontaktu s liekom a poskytujú dodatočnú ochranu počas transportu, ktorá zvyšuje bezpečnosť pri manipulácii zdravotníckym a farmaceutickým personálom.

#### Veľkosť balenia:

1 injekčná liekovka 5 ml/30 mg

1 injekčná liekovka 16,7 ml/100 mg

1 injekčná liekovka 25 ml/150 mg

1 injekčná liekovka 50 ml/300 mg

1 injekčná liekovka 100 ml/600 mg

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

#### Manipulácia:

Tak, ako pri všetkých cytostatikách, aj pri manipulácii s paklitaxelom je potrebná opatrnosť.

Riedenie má vykonať len vyškolený personál za aseptických podmienok v určenom priestore. Pri manipulácii je nutné používať primerané ochranné rukavice. Je potrebná opatrnosť, aby sa zabránilo priamemu kontaktu s kožou a so sliznicami. V prípade kontaktu lieku s kožou sa má postihnuté miesto umyť mydlom a vodou. Pri lokálnom kontakte sa pozorovalo štipanie, pálenie a začervenanie. V



prípade styku so sliznicou sa má postihnuté miesto dôkladne vypláchnuť vodou. Po vdýchnutí paklitaxelu sa zaznamenala dyspnoe, bolesť na hrudníku, pálenie v hrdle a nauzea.

Pri uchovávaní neotvorených injekčných liekoviek v chladničke sa môže vytvoriť zrazenina, ktorá sa rozpustí po miernom pretrepaní injekčnej liekovky, príp. aj bez pretrepania, a po jej ohriatí na izbovú teplotu. Kvalita lieku tým nie je ovplyvnená. Ak roztok zostáva i naďalej zakalený alebo ak sa v ňom spozoruje nerozpustná zrazenina, injekčnú liekovku je potrebné zlikvidovať.

Po opakovanom prepichnutí krytu ihlou a odbere roztoku z injekčnej liekovky si injekčná liekovka zachováva chemickú a fyzikálnu stabilitu po dobu 28 dní pri teplote 25 °C. Iný čas a podmienky uchovávania pred použitím sú v zodpovednosti používateľa.

Príprava roztoku na intravenózne podanie: pred podaním infúzie sa paklitaxel musí rozriediť za aseptických podmienok na konečnú koncentráciu 0,3 - 1,2 mg/ml v jednom z nasledovných roztokov: 0,9 % infúzny roztok chloridu sodného; 5 % infúzny roztok glukózy; infúzny roztok 5 % glukózy a 0,9 % chloridu sodného alebo infúzny roztok 5 % glukózy v Ringerovom roztoku.

Chemická a fyzikálna stabilita nariedeného roztoku pripraveného na infúziu sa dokázala pri teplote 5 °C a 25 °C po dobu 48 hodín ak sa nariedi 5 % infúznym roztokom glukózy a na 48 hodín ak sa nariedi injekčným roztokom 0,9 % chloridu sodného. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, zodpovednosť preberá používateľ pri stanovení času uchovávania a podmienok pred použitím, ktoré zvyčajne nesmú byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C až 8 °C, ak došlo k nariedeniu pri kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Po nariedení je roztok iba na jednorazové použitie.

Po príprave sa roztok môže zakaliť, čo je spôsobené vehikulom a nedá sa odstrániť filtráciou. Paklitaxel sa má podávať cez in-line filter s mikropórovou membránou  $\leq 0,22 \mu\text{m}$ . Po simulovanom podaní roztoku pomocou infúznej súpravy obsahujúcej in-line filter sa nepozoroval významný pokles účinnosti paklitaxelu.

Počas podávania infúzie paklitaxelu sa zriedkavo zaznamenal vznik zrazeniny, zvyčajne ku koncu 24-hodinovej infúzie. Hoci príčina vzniku zrazeniny nie je známa, pravdepodobne súvisí s nadmernou saturáciou zriedeného roztoku. Aby sa minimalizovalo riziko vzniku zrazeniny, paklitaxel sa má použiť čo najskôr po nariedení, pričom je potrebné predísť nadmernému pretrepávaniu, chveniu alebo miešaniu roztoku. Infúznu súpravu je potrebné pred použitím dôkladne prepláchnuť. Počas infúzie sa má vzhľad roztoku pravidelne kontrolovať a pri vzniku zrazeniny sa má infúzia ukončiť.

Aby sa minimalizovala expozícia pacienta voči DEHP, ktorý sa môže uvoľňovať z plastových PVC infúzných vakov, súprav alebo iných zdravotníckych pomôcok, zriedený roztok paklitaxelu sa má uchovávať vo fľašiach, ktoré neobsahujú PVC materiál (sklo, polypropylén), alebo v plastových vakoch, ktoré neobsahujú PVC (polypropylén, polyolefín), a má sa podávať prostredníctvom infúzných súprav s polyetylénovou vložkou. Použitie filtrov (napr. IVEX-2®), ktoré obsahujú krátku prírodnú a/alebo odvodnú plastovú hadičku z PVC, nevedlo k výraznému uvoľňovaniu DEHP.

#### Likvidácia:

Všetky pomôcky použité pri príprave, podávaní alebo akejkoľvek inej manipulácii s paklitaxelom majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami na manipuláciu s cytotoxickými látkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovensko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0214/03-S

**9. DÁTUM REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. júl 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. december 2009

**10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU**

08/2021