

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Paclitaxel Accord 6 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý mililiter infúzneho koncentrátu obsahuje 6 mg paklitaxelu.

5 ml injekčná liekovka obsahuje 30 mg paklitaxelu.

16,7 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu.

25 ml injekčná liekovka obsahuje 150 mg paklitaxelu.

50 ml injekčná liekovka obsahuje 300 mg paklitaxelu.

100 ml injekčná liekovka obsahuje 600 mg paklitaxelu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Polyetoxylovaný ricínový olej (ricínoleoylmakrogol-glycerol) 527,0 mg/ml a bezvodý etanol 391 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok

Paclitaxel 6 mg/ml, koncentrát na infúzny roztok je číry bezfarebný až mierne nažltlý roztok bez obsahu viditeľných častíc s pH v rozpätí od 3,0 – 5,5 a osmolaritou > 4000 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm ovária: Pri prvolíniovej chemoterapii ovariálneho karcinómu je paklitaxel indikovaný u pacientok v pokročilom štádiu karcinómu ovária alebo s rezíduom nádorového tkaniva väčším ako 1 cm po predchádzajúcej laparotómii; v týchto prípadoch sa podáva v kombinácii s cisplatinou alebo karboplatinou.

Pri druholíniovej chemoterapii karcinómu ovária je paklitaxel indikovaný pri terapii metastázujúceho karcinómu ovária po zlyhaní štandardnej terapie liekmi obsahujúcimi platínu.

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

Paklitaxel je indikovaný na iniciálnu liečbu karcinómu prsníka v pokročilom štádiu a metastázujúceho karcinómu prsníka buď v kombinácii s antracyklínom u pacientok, pre ktoré je antracyklínová terapia vhodná, alebo v kombinácii s trastuzumabom u pacientok s nadmernou expresiou receptora HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2 – ľudský epidermálny rastový faktor receptora 2) na úrovni 3+ podľa imunohistochemického vyšetrenia, pre ktoré antracyklín nie je vhodný (pozri časti 4.4 a 5.1).

Ako samostatný liek sa paklitaxel používa na liečbu metastázujúceho karcinómu prsníka u pacientok,

u ktorých zlyhala predchádzajúca štandardná terapia liekmi obsahujúcimi antracyklín, prípadne pre ktoré štandardná terapia antracyklínom nie je vhodná.

Pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc: Paklitaxel kombinovaný s cisplatinou je vhodný na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (*non-small cell lung carcinoma – NSCLC*) u pacientov, u ktorých sa nedá uskutočniť potenciálne liečivý chirurgický zákrok a/alebo liečba ožarovaním.

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

Limitované dáta o účinnosti tejto indikácie ju podporujú, súhrn relevantných štúdií je uvedený v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

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

Pred začatím liečby infúznym koncentrátom Paclitaxel Accord 6 mg/ml je nutné všetkých pacientov premedikovať glukokortikoidmi, antihistaminikami a H2 antagonistami, napr.

Liek	Dávka	Aplikácia pred podaním paklitaxelu
dexametazón	20 mg perorálne* alebo i. v.	Perorálne podanie: približne 12 a 6 hodín alebo pre i. v. podanie: 30 až 60 min
difenhydramín**	50 mg i. v.	30 až 60 min
cimetidín alebo ranitidín	300 mg i. v. 50 mg i. v.	30 až 60 min

*8 – 20 mg u pacientov s KS

** alebo ekvivalentný antihistamín, napríklad chlórpheniramin

Prvolíniová chemoterapia ovariálneho karcinómu: Hoci sa skúmajú iné dávkovacie režimy, odporúča sa kombinovaný režim paklitaxelu a cisplatiny. Podľa trvania infúzie sú odporúčané dve dávkovania paklitaxelu: Paklitaxel 175 mg/m² podaný intravenózne v priebehu 3 hodín, nasledovaný cisplatinou v dávke 75 mg/m² každé tri týždne, alebo paklitaxel 135 mg/m² podaný v priebehu 24-hodinovej infúzie nasledovaný cisplatinou 75 mg/m² s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami (pozri časť 5.1).

Druholíniová chemoterapia ovariálneho karcinómu: Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podaná v priebehu 3 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami.

Adjuvantná chemoterapia karcinómu prsníka: Odporúčaná dávka paklitaxelu po AC liečbe je 175 mg/m² podaná v priebehu 3 hodín, v 4 cykloch s 3-týždňovým intervalom medzi cyklami.

Prvolíniová chemoterapia karcinómu prsníka: Ak sa paklitaxel používa v kombinácii s doxorubicínom (50 mg/m²), má sa podať 24 hodín po doxorubicíne. Odporúčaná dávka paklitaxelu je 220 mg/m² podaná intravenózne počas troch hodín s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa paklitaxel používa v kombinácii s trastuzumabom, odporúčaná dávka paklitaxelu 175 mg/m² sa podáva intravenózne v priebehu 3 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami (pozri časť 5.1). S infúziou paklitaxelu sa môže začať deň po prvej dávke trastuzumabu alebo ihneď po následných dávkach trastuzumabu, ak pacientka dobre znášala predchádzajúcu dávku

trastuzumabu (pozri podrobnú informáciu o dávkovaní trastuzumabu v Súhrne charakteristických vlastností Herceptinu®).

Druholíniová chemoterapia karcinómu prsníka: Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podaná v priebehu 3 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami.

Liečba pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (non-small-cell lung carcinoma -- NSCLC): Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podaná v priebehu 3 hodín, po ktorej nasleduje cisplatina 80 mg/m², s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami.

Liečba Kaposiho sarkómu súvisiaceho s aidsom: Odporúčaná dávka paklitaxelu je 100 mg/m² podaná ako trojhodinová intravenózna infúzia každé dva týždne.

Následné dávky paklitaxelu sa musia aplikovať podľa individuálnej tolerancie pacienta.

Paklitaxel sa nesmie znovu podať, ak nie je počet neutrofilov $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ u pacientov s KS) a počet krvných doštičiek $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ u pacientov s KS). U pacientov so závažnou neutropéniou (počet neutrofilov $< 500/\text{mm}^3$ počas ≥ 7 dní) alebo závažnou periférnou neuropatiou sa musí dávka v nasledujúcom liečebnom cykle znížiť o 20 % (o 25 % u pacientov s KS) (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Na odporúčanie zmien dávkovania u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii postačujúce údaje (pozri časť 4.4 a 5.2). Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene sa nemajú liečiť paklitaxelom.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť paklitaxelu sa u detí mladších ako 18 rokov nepotvrdila; preto sa jeho použitie v pediatrii neodporúča.

Spôsob podania

Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Koncentrát na infúzny roztok sa musí pred použitím zriediť (pozri časť 6.6) a má sa podávať iba intravenózne. Paklitaxel sa má podávať intravenózne cez in-line filter s mikroporéznu membránou veľkosti $\leq 0,22\ \mu\text{m}$ (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

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

Paklitaxel sa nemá používať u pacientok s východiskovým počtom neutrofilov $< 1\,500/\text{mm}^3$ ($< 1\,000/\text{mm}^3$ u pacientov s KS) na začiatku liečby.

Paklitaxel je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.6).

V prípade KS je paklitaxel tiež kontraindikovaný u pacientov so súčasne prebiehajúcimi, závažnými, nekontrolovanými infekciami.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Paklitaxel sa má podávať pod dozorom lekára, ktorý má skúsenosti s použitím nádorových chemoterapeutických látok. Keďže sa môžu vyskytnúť závažné reakcie precitlivosti, musí byť k dispozícii vhodné podporné vybavenie.

Vzhľadom na možnosť extravazácie sa odporúča starostlivo sledovať miesto infúzie z dôvodu možnej infiltrácie počas podávania lieku.

Pacienti musia byť premedikovaní kortikosteroidmi, antihistaminikami a H₂ antagonistami (pozri časť 4.2).

Ak sa paklitaxel podáva v kombinácii s cisplatinou, musí sa podávať ako prvý (pozri časť 4.5).

Závažné reakcie precitlivosti charakterizované dušnosťou a hypotenziou, ktorá si vyžaduje liečbu, angioedémom a generalizovanou urtikáriou, sa vyskytujú u menej ako u 1 % pacientov, ak podaniu paklitaxelu predchádzala primeraná premedikácia. Tieto reakcie sú pravdepodobne sprostredkované histamínom. V prípade závažnej reakcie precitlivosti sa musí infúzia paklitaxelu okamžite prerušiť, musí sa nasadiť symptomatická liečba a daný pacient sa nesmie znovu exponovať účinku tohto lieku.

Supresia kostnej drene (primárna neutropénia) je toxicita obmedzujúca dávku. Je nutné zaviesť časté monitorovanie krvného obrazu. Terapia sa nesmie obnoviť, pokiaľ u pacientov nevzrastie počet neutrofilov nad $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000$ u pacientov s KS) a počet krvných doštičiek sa nedostane opäť na hodnotu $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ u pacientov s KS). V klinickej štúdii KS dostávala väčšina pacientov faktor stimulujúci granulocytové kolónie (G-CSF).

U pacientov s poškodením pečene môže byť zvýšené riziko toxicity, najmä myelosupresie III. – IV. stupňa. Nie je žiaden dôkaz o zvýšenej toxicite paklitaxelu podaného v priebehu trojhodinovej infúzie pacientom s miernou poruchou funkcie pečene. Ak sa paklitaxel podáva ako dlhšia infúzia, u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene možno pozorovať zvýšenú myelosupresiu. Vzhľadom na nebezpečenstvo vzniku ťažkej myelosupresie je nutné dôkladné monitorovanie pacientov (pozri časť 4.2). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sú údaje o zmene odporúčaného dávkovania nedostačujúce (pozri časť 5.2).

Údaje o pacientoch s ťažkou východiskovou cholestázou nie sú k dispozícii. Pacienti s ťažkou poruchou pečene nesmú byť liečení paklitaxelom.

Pri monoterapii paklitaxelom boli zriedkavo zaznamenané **závažné poruchy vedenia srdcových vzruchov**. Ak sa u pacientov počas podávania paklitaxelu rozvinú závažné poruchy vedenia srdcových vzruchov, musí sa nasadiť vhodná liečba a počas ďalšej liečby paklitaxelom sa musí priebežne vykonávať kardiálne monitorovanie pacienta. Počas podávania paklitaxelu bola u pacientov pozorovaná hypotenzia, hypertenzia a bradykardia, pacienti sú však zvyčajne asymptomatickí a nevyžadujú si liečbu. Častá kontrola vitálnych funkcií sa odporúča najmä v priebehu prvej hodiny infúzie paklitaxelu. Závažné kardiovaskulárne príhody boli častejšie pozorované u pacientov s NSCLC ako u pacientov s karcinómom prsníka alebo ovária. V klinickej štúdii o AIDS-KS bol v súvislosti s podaním paklitaxelu zaznamenaný jeden prípad srdcového zlyhania.

Ak sa paklitaxel používa v kombinácii s doxorubicínom alebo trastuzumabom na počiatočnú liečbu metastázujúceho karcinómu prsníka, musí sa venovať zvýšená pozornosť monitorovaniu kardiálnych funkcií. Ak sa u pacientov predpokladá terapia paklitaxelom v týchto kombináciách, musia sa podrobiť vstupnému vyhodnoteniu srdcových funkcií pozostávajúcemu z anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia, EKG, echokardiogramu a/alebo rádionuklidovej ventrikulografie (MUGA scan). Kardiálne funkcie sa musia sledovať aj počas liečby (napr. každé 3 mesiace). Monitorovanie môže napomôcť identifikácii pacientov, u ktorých sa vyvíja kardiálna dysfunkcia, a pri rozhodovaní o frekvencii vyšetrení komorových funkcií musia ošetrojúci lekári starostlivo zvážiť kumulatívnu dávku (mg/m^2) podávaného antracyklínu. Ak testy naznačujú zhoršenie kardiálnych funkcií, dokonca aj asymptomatických, ošetrojúci lekári musia starostlivo zvážiť klinické výhody pokračovania liečby v porovnaní s potenciálnym rizikom kardiálneho poškodenia, ktoré môže byť nevratné. Ak sa v liečbe pokračuje, je nutné zvýšiť frekvenciu kontroly kardiálnych funkcií (napr. po každom 1 – 2 liečebných cykloch). Pre bližšie informácie pozri Súhrn charakteristických vlastností Herceptinu® alebo doxorubicínu.

Aj keď je výskyt **periférnej neuropatie** častý, je rozvinutie závažných príznakov zriedkavé. U závažných prípadov sa odporúča vo všetkých následných liečebných cykloch paklitaxelu zníženie dávky o 20 % (25 % u pacientov s KS). U pacientok s NSCLC a ovariálnym karcinómom, ktoré boli v prvolíniovom nastavení liečené podávaním paklitaxelu kombinovaného s cisplatinou vo forme trojhodinovej infúzie, bol výskyt závažnej neuropatie väčší, ako pri podávaní paklitaxelu alebo cyklofosfamidu ako monoterapie, po ktorej bola podaná cisplatina.

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

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

Pseudomembranátna kolitída bola zaznamenaná zriedkavo včítane prípadov u pacientov, ktorí neboli súbežne liečení antibiotikami. Táto reakcia sa musí vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike prípadov ťažkej alebo pretrvávajúcej hnačky, ktorá sa objaví počas alebo krátko po liečbe paklitaxelom.

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

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

Preto musia sexuálne aktívne pacientky a pacienti v reprodukčnom veku používať účinné metódy antikoncepcie po celú dobu liečby a až do 6 mesiacov po skončení liečby paklitaxelom u mužov aj žien (pozri časť 4.6). Hormonálna antikoncepcia je kontraindikovaná u nádorov pozitívnych na hormonálny receptor.

Upozornenie týkajúce sa pomocných látok:

Tento liek obsahuje 391 mg alkoholu (etanolu) v každom ml. Množstvo tohto lieku (pri maximálnej dávke 220 mg/m²) zodpovedá 646 ml piva alebo 258 ml vína.

Dávka 220 mg/m² tohto lieku podaná dospelému s telesnou hmotnosťou 70 kg vedie k expozícii 368,66 mg/kg etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (blood alcohol concentration, BAC) o približne 61,44 mg/100 ml. Pre porovnanie, u dospelého, ktorý vypil pohár vína alebo 500 ml piva, bude BAC pravdepodobne okolo 50 mg/100 ml. Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napríklad propylénglykol alebo etanol môže viesť k hromadeniu etanolu a vyvolaniu nežiaducich účinkov. Pretože sa tento liek zvyčajne podáva pomaly počas 3 – 24 hodín, účinky alkoholu sa môžu znížiť.

Paklitaxel koncentrát na infúzy roztok obsahuje ricínoleoylmakrogol-glycerol, ktorý môže vyvolať závažné alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Odporúčaným režimom prvolíniovej chemoterapie ovariálneho karcinómu paklitaxelom je podávanie paklitaxelu pred cisplatinou. Ak sa paklitaxel podáva pred cisplatinou, jeho bezpečnostný profil zodpovedá profilu paklitaxelu zaznamenanému pri monoterapii. Ak sa paklitaxel podáva až po cisplatinu, dochádza u pacientov k výraznejšej myelosupresii a k zníženiu klírensu paklitaxelu približne o 20 %. Pacienti liečení paklitaxelom súčasne s cisplatinou môžu byť vystavení väčšiemu riziku zlyhania obličiek v porovnaní s liečbou gynekologických karcinómov samotnou cisplatinou.

Vzhľadom na to, že pri podávaní paklitaxelu a doxorubicínu v krátkom časovom slede po sebe sa môže eliminácia doxorubicínu a jeho aktívnych metabolitov znížiť, musí sa aplikácia paklitaxelu pri

úvodnej liečbe metastázujúceho karcinómu prsníka posunúť o 24 hodín po podaní doxorubicínu (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. ketokonazol 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.

Klinické štúdie preukázali, že metabolizácia paklitaxelu sprostredkovaná CYP2C8 na 6 α -hydroxypaklitaxel je hlavnou metabolickou dráhou u ľudí. Súbežné podávanie ketokonazolu, známeho silného inhibítora CYP3A4, neinhibuje elimináciu paklitaxelu u pacientov; preto sa oba lieky môžu podávať spolu bez úpravy dávkovania.

Štúdie s pacientmi s KS, ktorí súbežne užívali viaceré lieky, naznačujú, že systémový klírens paklitaxelu je významne nižší za prítomnosti nelfinaviru a ritonaviru, no ostáva neovplyvnený indinavirom. Informácie, ktoré sú k dispozícii o interakciách s ďalšími inhibítormi proteázy, sú nepostačujúce. V dôsledku toho sa musí paklitaxel u pacientov, ktorí dostávajú inhibítory proteázy v rámci súbežnej terapie, podávať opatrne.

Očkovanie živou vakcínou u pacienta užívajúceho paklitaxel môže viesť k závažnej infekcii. Odpoveď pacienta na tvorbu protilátok po podaní očkovacej látky sa môže znížiť. Imunizácii živými vírusovými vakcínami sa má preto počas liečby vyhnúť. Po ukončení chemoterapie sa odporúča používať živé vírusové vakcíny s opatnosťou a očkovanie sa má vykonať najskôr 3 mesiace po poslednej dávke chemoterapie. Použitiu živých očkovacích látok sa má vyhnúť a pacient má vyhľadať radu špecialistu. Pri súbežnom použití s živými očkovacími látkami existuje zvýšené riziko fatálneho systémového ochorenia spôsobeného očkovacou látkou. U pacientov s oslabeným imunitným systémom sa živé očkovacie látky neodporúčajú.

Klírens paklitaxelu nie je ovplyvnený premedikáciou cimetidínom.

Informácie o použití paklitaxelu v kombinácii s inými terapiami nájdete v súhrne charakteristických vlastností cisplatiny, doxorubicínu alebo trastuzumabu, kde nájdete informácie o použití týchto liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a šesť mesiacov po jej ukončení užívať účinnú antikoncepciu.

Mužom liečeným paklitaxelom sa neodporúča splodenie dieťaťa v čase liečby a až do 6 mesiacov po jej ukončení.

Gravidita:

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití paklitaxelu u gravidných žien. U paklitaxelu je podozrenie, že jeho podávanie počas gravidity zapríčiňuje veľmi závažné genetické poruchy. Paklitaxel je genotoxický a štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Paklitaxel sa nemá používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ si klinický stav matky nevyžaduje liečbu paklitaxelom.

Laktácia

Paklitaxel a/alebo jeho metabolity sa vylučovali do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Paklitaxel sa tiež vylučuje do ľudského mlieka. Z dôvodu potenciálnych závažných nežiaducich reakcií u dojčiat je paklitaxel počas laktácie kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Matky majú prestať dojčiť najmenej 6 až 10 dní po použití paklitaxelu.

Fertilita

Paklitaxel vyvolával u potkaních samcov neplodnosť (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa toto zistenie vzťahuje aj na ľudí. Vzhľadom na možnosť ireverzibilnej neplodnosti by sa mužskí pacienti mali pred liečbou paklitaxelom informovať o kryokonzervácii svojich spermii.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nepreukázalo sa, že paklitaxel ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Treba však poznamenať, že paklitaxel obsahuje alkohol (pozri časť 4.4). Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa môže znížiť v dôsledku obsahu alkoholu v tomto lieku.

4.8 Nežiaduce účinky

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

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

Významné reakcie z precitlivenosti s možnými fatálnymi dôsledkami (definované ako hypotenzia vyžadujúca terapiu, angioedém, ťažkosti s dýchaním vyžadujúce bronchodilatačnú liečbu, alebo generalizovaná urtikária) sa vyskytli u dvoch (< 1%) pacientov. U 34 % pacientov (17 % zo všetkých uskutočnených cyklov) sa vyvinuli menej významné reakcie precitlivenosti. Tieto menšie reakcie, najmä začervenanie a vyrážka si nevyžadovali terapeutickú intervenciu, ani nezabránili pokračovaniu v paklitaxelovej terapii.

Najčastejším významným nežiaducim účinkom bola **supresia kostnej drene**. Závažná neutropénia (< 500 buniek/mm³) sa objavila u 28 % pacientov, nebola však spojená s febrilnými epizódami. Iba u 1 % pacientov sa vyskytla závažná neutropénia trvajúca 7 alebo viac dní.

Trombocytopénia bola hlásená u 11 % pacientov. U troch percent pacientov bol aspoň raz počas štúdie počet krvných doštičiek nižší ako 50 000/mm³. **Anémia** sa objavila u 64 % pacientov, no závažná (Hb < 5 mmol/l) bola iba u 6 % z nich. Incidencia a závažnosť anémie sa vzťahovala k počiatočnej hladine hemoglobínu.

Neurotoxicita, najmä **periférna neuropatia** sa ukazuje byť častejšia a závažnejšia, ak sa Paklitaxel podáva v dávke 175 mg/m² počas trojhodinovej infúzie (u 85 % pacientov sa objaví neurotoxicita, 15 % závažná), oproti dávke 135 mg/m² počas 24-hodinovej infúzie (u 25 % pacientov sa objaví periférna neuropatia, u 3 % závažná), keď sa paklitaxel podáva s cisplatinou. U pacientov s NSCLC a s ovariálnym karcinómom, ktorí boli liečení paklitaxelom počas trojhodinovej infúzie nasledovanej cisplatinou, bol zaznamenaný zjavný nárast incidencie ťažkej neurotoxicity. Periférna neuropatia sa môže objaviť po prvom cykle chemoterapie a následne zhoršiť ďalším vystavením pôsobeniu paklitaxelu. V niekoľkých prípadoch bola periférna neuropatia dôvodom na prerušenie liečby paklitaxelom. Sensorické príznaky sa v priebehu niekoľkých mesiacov po ukončení liečby paklitaxelom zlepšili alebo úplne vyliečili. Už existujúce neuropatie, ktoré vznikli ako dôsledok predchádzajúcich terapií, nie sú kontraindikáciou liečby paklitaxelom. Ďalej sa preukázalo, že periférne neuropatie môžu pretrvávať dlhšie ako 6 mesiacov od ukončenia liečby paklitaxelom.

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

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

V niektorých prípadoch bol pozorovaný začiatok reakcie v mieste podania počas dlhodobej infúzie alebo až o týždeň až 10 dní neskôr.

Alopécia: Alopécia sa pozorovala u 87 % pacientov liečených paklitaxelom a jej nástup bol náhly. Výrazná strata vlasov ≥ 50 % sa očakáva u väčšiny pacientov, ktorí majú alopéciu.

Bola hlásená diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), často v spojení so sepsou alebo multiorgánovým zlyhaním.

Nasledujúca tabuľka uvádza zoznam nežiaducich účinkov súvisiacich s podaním paklitaxelu v priebehu trojhodinovej infúzie ako monoterapia metastázujúcich karcinómov (812 pacientov liečených v rámci klinických štúdií) a ktoré boli nahlásené v rámci postmarketingového dohľadu*. Tie posledné možno pripísať paklitaxelu bez ohľadu na liečebnú schému.

Pri klasifikácii nežiaducich účinkov bola použitá nasledovná konvencia: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

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

Infekcie a nákazy:	Veľmi časté: infekcie (hlavne močových ciest a horných dýchacích ciest) so zaznamenanými smrteľnými prípadmi 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
Poruchy imunitného systému:	Veľmi časté: mierne alergické reakcie (hlavne nadmerné sčervenenie a vyrážka) Menej časté: významné alergické reakcie 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 Neznáme*: Bronchospasmus
Poruchy metabolizmu a výživy:	Veľmi zriedkavé*: anorexia

	Neznáme*: syndróm nádorového rozpadu
Psychické poruchy:	Veľmi zriedkavé*: stavy zmätenosti
Poruchy nervového systému:	Veľmi časté: neurotoxická (najmä periférna neuropatia) Zriedkavé*: motorická neuropatia (s následnou malou distálnou slabosťou) Veľmi zriedkavé*: epileptické záchvaty typu grand mal, autonómna neuropatia (s následným paralytickým ileom a ortostatickou hypotenziou), encefalopatia, kŕčovité záchvaty, závraty, ataxia, bolesť hlavy
Poruchy oka:	Veľmi zriedkavé*: poškodenie optického nervu a/alebo poruchy zraku (scintilujúce skotómy), obzvlášť u pacientov, ktorí dostávajú vyššie než odporúčané dávky Neznáme*: makulárny edém, fotopsia, lietajúce mušky
Poruchy ucha a labyrintu:	Veľmi zriedkavé*: strata sluchu, ototoxicita, tinitus, vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	Časté: bradykardia Menej časté: infarkt myokardu, AV blokáda a synkopa, kardiomyopatia, asymptomatická ventrikulárna tachykardia, tachykardia s bigemiou 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*: respiračné zlyhanie, pľúcna embólia, fibróza pľúc, intersticiálna pneumónia, dyspnoe, pleurálna efúzia Veľmi zriedkavé*: kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	Veľmi časté: hnačka, vracanie, nauzea, zápal sliznice Zriedkavé*: črevná nepriechodnosť, perforácia čreva, ischemická kolitída, pankreatitída (zápal podžalúdkovej žľazy) Veľmi zriedkavé*: mezenterická žilná trombóza, pseudomembranózna kolitída, neutropenická kolitída, ascites, ezofagitída, zápcha
Poruchy pečene a žlčových ciest:	Veľmi zriedkavé*: nekróza pečene, hepatická encefalopatia (obe s hlásenými smrteľnými prípadmi)
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	Veľmi časté: alopecia Časté: prechodné a mierne zmeny nechťov a pokožky Zriedkavé*: pruritus, vyrážka, erytém Veľmi zriedkavé*: Stevensov-Johnsonov syndróm, epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, urtikária, onycholýza (počas liečby si pacienti musia nosením vhodného odevu chrániť ruky a nohy pred slnkom) Neznáme*: sklerodermia, Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie*
Poruchy kostrovej a svalovej	Veľmi časté: artralgia, myalgia

sústavy a spojivového tkaniva:	Neznáme*: systémový lupus erytematózus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	Časté: reakcie v mieste podania injekcie (zahŕňajúce lokalizovaný edém, bolesť, erytém, induráciu, príležitostne môže extravazácia vyústiť do celulitídy, fibróza pokožky a nekróza pokožky) Zriedkavé*: pyrexia, dehydratácia, asténia, edém, malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia:	Časté: závažné zvýšenie hladiny AST (SGOT), závažné zvýšenie hladiny alkalickéj fosfatázy Menej časté: závažné zvýšenie hladiny bilirubínu Zriedkavé*: zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi

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

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

Kombinovaná liečba

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

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

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

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

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

Keď sa pri metastázujúcom karcinóme prsníka podával doxorubicín v kombinácii s paklitaxelom, boli u 15 % pacientok zaznamenané **anomálie kontraktility srdca** (≥ 20 % zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory) oproti 10 % pacientok liečených štandardným FAC režimom. **Kongestívne zlyhanie srdca** bolo zaznamenané u <1 % pacientov liečených buď kombináciou doxorubicín/paklitaxel alebo štandardným FAC režimom. Podanie trastuzumabu v kombinácii s paklitaxelom u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení antracyklínmi, viedlo k zvýšenej frekvencii a závažnosti **porúch funkcie srdca** v porovnaní s monoterapeutickým podávaním paklitaxelu (NYHA trieda I/II 10 % vs. 0 %, NYHA trieda III/IV 2 % vs. 1 %) a zriedkavo bolo spojené s úmrtím (pozri Súhrn charakteristických vlastností trastuzumabu). Vo všetkých týchto zriedkavých prípadoch pacienti reagovali na vhodnú liekovú terapiu.

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

Kaposiho sarkóm súvisiaci s AIDS

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

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

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

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

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické látky (taxány), ATC kód: L01CD01.

Paklitaxel je antimikrotubulárna látka, ktorá podporuje zoskupovanie mikrotubulov z tubulínových dimérov a stabilizuje ich tým, že zabraňuje ich depolymerizácii. Táto stabilita spôsobuje inhibíciu normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je esenciálna pre vitálnu interfázu a mitotické bunkové funkcie. Paklitaxel navyše indukuje tvorbu abnormálnych zhlukov mikrotubulov počas bunkového cyklu a viacpočetných mikrotubulárnych astier pri mitóze.

Karcinóm ovária

Bezpečnosť a účinnosť paklitaxelu pri prvolíniovej chemoterapii ovariálneho karcinómu bola vyhodnotená v dvoch veľkých, randomizovaných, kontrolovaných (vs. cyklofosfamid 750 mg/m²/cisplatina 75 mg/m²) skúšaní. V rámci skúšania Intergroup (BMS CA139 – 209) dostalo viac ako 650 pacientok s primárnym ovariálnym karcinómom v klinickom štádiu II_{b-c}, III alebo IV maximálne 9 liečebných cyklov paklitaxelu (175 mg/m² počas 3 hodín) s následným podaním cisplatiny (75 mg/m²) alebo kontrolného lieku. Druhé veľké klinické skúšanie (GOG-111/BMS CA139 – 022) hodnotilo maximálne 6 cyklov buď paklitaxelu (135 mg/m² počas 24 hodín) s následným podaním cisplatiny (75 mg/m²) alebo kontrolného lieku u viac ako 400 pacientok s primárnym ovariálnym karcinómom v klinickom štádiu III/IV, s reziduálnym nálezom väčším ako 1 cm po laparotómii, alebo so vzdialenými metastázami. Aj keď sa oba režimy podávania paklitaxelu priamo navzájom neporovnávali, v oboch skúšaní bola u pacientok liečených kombináciou paklitaxelu a cisplatiny vyššia miera úspešnosti, vykazovali dlhší čas do progresie choroby a dlhší čas prežívania v porovnaní so štandardnou terapiou. Zvýšená neurotoxicita, artralgia/myalgia, ale nižšia myelosupresia bola pozorovaná u pacientok s pokročilým ovariálnym karcinómom, ktoré dostávali trojhodinovú infúziu paklitaxelu/cisplatiny v porovnaní s pacientkami, ktoré dostávali cyklofosfamid/cisplatinu.

Karcinóm prsníka

3121 pacientok s karcinómom prsníka s postihnutím lymfatických uzlín bolo liečených adjuvantnou terapiou paklitaxelom, alebo ostali po 4 cykloch doxorubicínu a cyklofosfamidu (CALGB 9344, BMS CA 139 – 223) bez akejkoľvek chemoterapie. Medián sledovania bol 69 mesiacov. Celkovo došlo u pacientok liečených paklitaxelom k významnému zníženiu rizika návratu ochorenia o 18 % oproti pacientkam, ktoré dostali len AC liečbu (p=0,0014) a k významnému zníženiu rizika úmrtia o 19 % oproti pacientkam, ktoré boli liečené len AC terapiou (p=0,0044). Retrospektívna analýza preukázala výhody u všetkých podskupín pacientok. U pacientok s nádormi s hormonálne negatívnymi receptormi/neznámymi nádormi sa znížilo riziko návratu ochorenia na 28 % (95 % CI: 0,59 – 0,86). V podskupine pacientok s nádormi s pozitívnymi hormonálnymi receptormi sa znížilo riziko návratu ochorenia na 9 % (95 % CI: 0,78 – 1,07).

Štúdia však neskúmala účinok rozšírenia AC terapie na viac ako 4 cykly. Na základe tejto jedinej štúdie sa nedá vylúčiť, že pozorované rozdiely v účinnosti sú spôsobené rozdielnou dĺžkou trvania chemoterapie medzi obidvomi ramenami (AC 4 cykly, AC a paklitaxel 8 cyklov). Preto sa adjuvantná liečba paklitaxelom musí považovať za alternatívu k rozšíreniu AC terapie.

V druhej veľkej klinickej štúdií s podobnou schémou bolo 3060 pacientok s karcinómom prsníka s postihnutím lymfatických uzlín randomizovaných k podaniu alebo nepodaniu paklitaxelu vo vyššej

dávke 225 mg/m² po 4 cykloch AC (NSABP B-28, BMS CA139 – 270). Pri mediáne sledovania po dobu 69 mesiacov sa u pacientov liečených paklitaxelom významne znížilo riziko návratu ochorenia o 17 % v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali iba samotný AC (p=0,006); liečba paklitaxelom bola spojená so znížením rizika úmrtia na 7 % (95 % CI: 0,78 – 1,12). Všetky podskupinové analýzy boli pre paklitaxelové rameno priaznivé. V tejto skupine sa u pacientok s nádormi s pozitívnymi hormonálnymi receptormi znížilo riziko návratu ochorenia o 23 % (95 % CI: 0,6 – 0,92); v podskupine pacientov s nádormi s negatívnymi hormonálnymi receptormi sa znížilo riziko návratu ochorenia o 10 % (95 % CI: 0,7 – 1,11).

- Účinnosť a bezpečnosť paklitaxelu pri prvolíniovej terapii metastázujúceho karcinómu prsníka bola vyhodnotená v dvoch kľúčových, randomizovaných, kontrolovaných, otvorených štúdiách fázy III. V prvej štúdii (BMS CA139 – 278) bola porovnaná kombinácia bolusu doxorubicínu (50 mg/m²) a paklitaxelu, ktorý bol podaný po 24 hodinách (220 mg/m² v trojhodinovej infúzii) (AT) so štandardným FAC režimom (5-FU 500 mg/m², doxorubicín 50 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m²), pričom obe boli podané každé 3 týždne v 8 cykloch. Do tejto randomizovanej štúdie bolo zahrnutých 267 pacientok s metastázujúcim karcinómom prsníka, ktoré buď predtým nedostali chemoterapiu alebo dostali iba základnú adjuvantnú neantracyklínovú chemoterapiu. Výsledky ukázali významný rozdiel v priemernom čase do progresie u pacientok liečených AT v porovnaní s pacientkami, ktoré dostali FAC (8,2 vs. 6,2 mesiaca; p=0,029). Medián prežitia bol v prospech paklitaxelu/doxorubicínu v porovnaní s FAC (23,0 vs. 18,3 mesiaca; p=0,004). V liečebných ramenách AT a FAC 44 %, resp. 48 % pacientok dostalo doplnkovú chemoterapiu, ktorá u 7 % resp. 50 % zahrnovala taxány. Celkový pomer odpovedí bol taktiež významne vyšší v ramene AT v porovnaní s ramenom FAC (68 % vs. 55 %). Úplné odpovede boli pozorované u 19 % pacientok ramena paklitaxel/doxorubicín oproti 8 % pacientok ramena FAC. Všetky výsledky boli následne potvrdené zaslepenou nezávislou kontrolou.
- V druhej pivotnej štúdii bola vyhodnotená účinnosť a bezpečnosť kombinácie paklitaxelu a Herceptinu[®] pomocou plánovanej analýzy podskupiny (pacientky s metastázujúcim karcinómom prsníka, ktoré už predtým dostali adjuvantné antracyklíny) štúdie HO648g. Účinnosť Herceptinu[®] v kombinácii s paklitaxelom u pacientok, ktoré predtým nedostali adjuvantné antracyklíny, nebola dokázaná. Kombinácia trastuzumabu (záťažová dávka 4 mg/kg, po ktorej nasledovala týždenná dávka 2 mg/kg) a paklitaxelu (175 mg/m²) v trojhodinovej infúzii každé tri týždne, bola porovnaná s monoterapiou paklitaxelu (175 mg/m²) v trojhodinovej infúzii každé tri týždne u 188 pacientok s metastázujúcim karcinómom prsníka so zvýšenou expresiou receptora HER2 (2+ alebo 3+ stanovenou imunohistochemicky), ktoré boli už predtým liečené antracyklínmi. Paklitaxel sa podával každé tri týždne aspoň po 6 cykloch, kým trastuzumab sa podával každý týždeň až do progresie choroby. Štúdia ukázala významnú prospešnosť kombinovanej liečby paklitaxelom a trastuzumabom vyjadrenú časom do progresie (6,9 vs. 3,0 mesiace), podielom reakcie (41 % vs. 17 %) a jej trvaním (10,5 vs. 4,5 mesiaca) v porovnaní s monoterapiou paklitaxelom. Najvýznamnejšia toxicita pozorovaná pri kombinovanej liečbe paklitaxelom a trastuzumabom bola srdcová dysfunkcia (pozri časť 4.8).

Pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc

Liečba pokročilého NSCLC pomocou paklitaxelu 175 mg/m² a po ňom podanej cisplatiny 80 mg/m² bola vyhodnotená v dvoch klinických štúdiách fázy III (367 pacientov liečených režimami obsahujúcimi paklitaxel). Obe skúšania boli randomizované, prvé porovnávalo liečbu s terapiou cisplatinou 100 mg/m², druhé používalo ako komparátor teniposid 100 mg/m² a následne podanú cisplatinu 80 mg/m² (367 pacientov dostávalo komparátor). Výsledky oboch štúdií boli podobné. V prvých výsledkoch mortality neboli nájdené žiadne významné rozdiely medzi režimom obsahujúcim paklitaxel a komparátorom (medián doby prežitia bol 8,1 a 9,5 mesiaca pri liečbe obsahujúcej paklitaxel, 8,6 a 9,9 mesiaca pri liečbe komparátorom). Podobne nebol žiaden významný rozdiel medzi liečebnými režimami pokiaľ išlo o dobu prežitia bez progresie ochorenia. Bol však zistený štatistický významný prospech v zmysle pomeru klinickej odpovede. Hodnotenie kvality života naznačuje prospech, ktorý prinášajú režimy obsahujúce paklitaxel pokiaľ ide o stratu chuti a poskytuje jasný dôkaz inferiority režimov obsahujúcich paklitaxel pokiaľ ide o periférnu neuropatiu (p<0,008).

Kaposiho sarkóm súvisiaci s AIDS

Pokiaľ ide o liečbu KS súvisiaceho s aidsom bola účinnosť a bezpečnosť paklitaxelu predmetom skúmania samostatnej nekomparatívnej štúdie u pacientok s pokročilým KS, ktoré v minulosti podstúpili systémovú chemoterapiu. Primárnym cieľom bola čo najlepšia odozva tumoru. Zo 107 pacientok bolo 63 rezistentných na liečbu lipozomálnymi antracyklínmi. Táto podskupina sa považuje za jadro populácie pre hodnotenie účinnosti. Celkový pomer úspešnosti (kompletná/čiastočná odpoveď) bol po 15 liečebných cykloch u pacientok rezistentných na lipozomálne antracyklíny 57 % (CI 44 – 70 %). Po prvých troch cykloch bolo zjavných viac ako 50 % odpovedí. Pomer odpovedí u populácie rezistentnej na lipozomálne antracyklíny bol porovnateľný s pomerom odpovedí pacientok, ktoré neboli nikdy liečené inhibítorom proteázy (55,6 %) a pacientok, ktoré ho dostali aspoň dva mesiace pred liečbou paklitaxelom (60,9 %). Medián času do progresie bol u jadra populácie 468 dní (95 % CI 257-NE). Medián prežitia sa nedal vypočítať, ale spodná hranica 95 % bola u jadra pacientov 617 dní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Variabilita medzi pacientkami bola pri systémovej expozícii paklitaxelu minimálna. Neexistuje dôkaz, že by mnohonásobné liečebné cykly spôsobovali akumulovanie paklitaxelu v tele.

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

Biotransformácia

Likvidácia paklitaxelu u ľudí zatiaľ nebola celkom objasnená. Stredná hodnota kumulatívneho množstva nezmeneného lieku vylúčeného močom sa pohybovala medzi 1,3 a 12,6 % dávky, čo naznačuje, že paklitaxel má významný nerenálny klírens. Metabolizmus pečou a biliárny klírens môžu byť hlavným mechanizmom pre likvidáciu paklitaxelu. Zdá sa, že sa paklitaxel primárne metabolizuje enzýmami cytochrómu P450. Po podaní rádioaktívne označeného paklitaxelu sa našlo priemerne 26 %, 2 % a 6 % rádioaktivity v stolici vo forme 6 α -hydroxypaklitaxelu, 3'-p-hydroxypaklitaxelu, resp. 6 α -3'-p-dihydroxypaklitaxelu. Vytváranie týchto hydroxylovaných metabolitov je katalyzované CYP2C8, CYP3A4, prípadne oboma CYP2C8, resp. CYP3A4. Vplyv porúch pečene a obličiek na vylučovanie paklitaxelu po jeho podaní vo forme trojhodinovej infúzie nebol zatiaľ formálne preskúmaný. Farmakokinetické parametre získané od jedného pacienta, ktorý podstupoval hemodialýzu a dostal trojhodinovú infúziu paklitaxelu 135 mg/m², sa nachádzali v rámci hraníc, ktoré sa zistili u nedialyzovaných pacientov.

Eliminácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál paklitaxelu zatiaľ nebol preštudovaný. No vychádzajúc z publikovanej literatúry je paklitaxel na základe farmakodynamického mechanizmu účinku potenciálne karcinogénna a genotoxická látka. Na testovacích systémoch cicavcov sa preukázalo, že paklitaxel je toxický *in vitro* aj *in vivo*.

Preukázalo sa, že paklitaxel má embryotoxický a fetotoxický účinok na králiky a znižuje plodnosť krýs. Paklitaxel sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

bezvodý etanol
polyetoxylovaný ricínový olej (ricínoleoylmakrogol-glycerol)

6.2 Inkompatibility

Polyetoxylovaný ricínový olej sa môže vylúhovaním z plastových polyvinylchloridových (PVC) obalov zmeniť na DEHP (di-(2-etylhexyl)ftalát), ktorého hladiny sa zvyšujú úmerne času a koncentrácii. Preto sa má príprava, uchovávanie a podanie riedeného paklitaxelu vykonávať pomocou zariadenia, ktoré neobsahuje PVC.

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka:

24 mesiacov

Po otvorení pred zriadením

Chemická a fyzikálna stabilita lieku, ktorý po otvorení zostáva v injekčnej liekovke, bola po viacnásobných vstupoch ihly a odobratí časti liečiva preukázaná po dobu 28 dní pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa môže už otvorený liek uchovávať po maximálnu dobu 28 dní pri 25 °C. Za iné doby a podmienky uchovávania používaného lieku zodpovedá používateľ.

Po zriadení

Chemická a fyzikálna stabilita zriadeného roztoku pre infúzie bola preukázaná pri teplote 5 °C a 25 °C po dobu 7 dní, ak je liek riedený 5 % roztokom dextrózy, a po dobu 14 dní, ak je riedený 0,9 % roztokom chloridu sodného na injekcie. Z mikrobiologického hľadiska by sa liek mal okamžite použiť. Ak sa liek nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania používaného lieku zodpovedá používateľ a pokiaľ sa riedenie roztoku neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok, by uchovávanie roztoku nemalo trvať dlhšie ako 24 hod pri 2 – 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Zmrazenie nemá nežiaduci účinok na neotvorené injekčné liekovky.
Podmienky na uchovávanie nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenené injekčné liekovky typu I (uzavreté gumenou zátkou omniflexom) s obsahom 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg alebo 600 mg paklitaxelu v 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml alebo 100 ml roztoku.

Injekčné liekovky sú oddelene zabalené v kartónovom obale.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Manipulácia: Tak ako pri zaobchádzaní so všetkými antineoplastickými látkami, aj pri zaobchádzaní s paklitaxelom je nutná zvýšená opatrnosť. Riedenie má vykonávať zaškolený personál za aseptických podmienok na mieste vyhradenom pre tento úkon. Pri manipulácii sa musia používať primerané ochranné rukavice. Zvýšená pozornosť sa má venovať tomu, aby sa zabránilo kontaktu s pokožkou a sliznicami. Po kontakte liečiva s pokožkou sa musí postihnuté miesto umyť mydlom a opláchnuť vodou. Po lokálnom kontakte sa môže objaviť brnenie, pálenie a začervenanie. Pri kontakte so sliznicami sa postihnuté miesto musí dôkladne opláchnuť vodou. Pri vdýchnutí bolo zaznamenané dyspnoe, bolesti na hrudi, pálenie hrdla a nauzea. Ak sa zmrazili neotvorené injekčné liekovky, môže sa vytvoriť zrazenina, ktorá sa rozpustí za slabého alebo žiadneho miešania po dosiahnutí teploty miestnosti. To nemá vplyv na kvalitu lieku. Ak roztok ostane zakalený alebo ak možno vidieť nerozpustnú zrazeninu, musí sa injekčná liekovka zlikvidovať. Po viacnásobných vstupoch ihly a odberoch lieku si injekčné liekovky zachovávajú pri 25 °C mikrobiálnu, chemickú a fyzikálnu stabilitu až do 28 dní. Za iné doby a podmienky uchovávania používaného lieku zodpovedá používateľ. Zariadenie Chemo-Dispensing Pin alebo podobné zariadenia s bodcom sa nesmú používať, nakoľko môžu spôsobiť poškodenie zátky injekčnej liekovky a stratu sterility.

Príprava na intravenózne podanie: Pred infúziou sa musí koncentrát na infúzny roztok paklitaxelu zriediť pomocou aseptických techník v 0,9 % roztoku chloridu sodného na injekciu, alebo v 5 % roztoku dextrózy na injekciu, alebo v 5 % roztoku dextrózy a 0,9 % roztoku chloridu sodného na injekciu, alebo v 5 % roztoku dextrózy na Ringerovu injekciu, na konečnú koncentráciu 0,3 až 1,2 mg/ml.

Chemická a fyzikálna stabilita používaného roztoku pripraveného na infúziu bola preukázaná pri teplote 5 °C a 25°C po dobu 7 dní pri rozpustení v 5 % roztoku dextrózy a po dobu 14 dní, ak je liek rozpustený v 0,9 % roztoku chloridu sodného na injekciu. Z mikrobiologického hľadiska by sa liek mal okamžite použiť. Ak sa liek nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania používaného lieku zodpovedá používateľ a pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok, by obvykle nemalo trvať dlhšie ako 24 hod pri teplote 2 – 8 °C.

Po rozpustení je roztok určený len na jednorazové použitie.

Pri príprave sa môže v roztoku objaviť zahmlenie, ktoré je znakom formácie vehikula a filtráciou sa nedá odstrániť. Paclitaxel Accord 6 mg/ml, koncentrát na infúzny roztok sa má podávať cez in-line filter s mikroporóznou membránou s pórmí o veľkosti $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Nebol zaznamenaný úbytok účinnosti po simultánnom podaní roztoku cez i. v. hadičku so zaradeným in-line filtrom.

Zriedkavo bol zaznamenaný vznik zrazeniny počas infúzie paklitaxelu, a to zvyčajne na konci 24-hodinovej infúzie. Aj keď sa príčina vyzrážania neobjasnila, je pravdepodobne spojená so vznikom presýteného roztoku zo zriedeného. Pre zníženie rizika precipitácie sa musí roztok paklitaxelu použiť čo najskôr po jeho príprave, pričom je nutné vyhnúť sa jeho nadmernému traseniu, vibráciám alebo miešaniu. Infúzny set sa musí pred použitím dôkladne prepláchnuť. Počas infúzie sa musí vzhľad roztoku pravidelne kontrolovať a akonáhle sa objaví zrazenina, musí sa infúzia zastaviť.

Na minimalizáciu vystavenia pacientov účinkom DEHP, ktorý sa môže uvoľňovať z plastových polyvinylchloridových infúzných vreciek a súprav alebo iných lekárskeho nástrojov, musí sa rozriedený roztok paklitaxelu uchovávať v nepolyvinylchloridových fľašiach (zo skla, polypropylénu) alebo plastových obaloch (z polypropylénu, polyolefínu) a podávať súpravou, ktorá je zvnútra potiahnutá vrstvou polyetylénu. Používanie filtrov (napr. IVEX-2®), ktoré majú včlenenú krátku vstupnú a/alebo výstupnú plastovú trubičku z PVC, nemalo za následok významné uvoľňovanie DEHP.

Likvidácia: Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Bezpečnostné pokyny pre prípravu infúzneho roztoku paklitaxelu

1. Je nutné používať ochrannú komoru a nosiť ochranné rukavice a ochranný plášť. Ak nie je k dispozícii ochranná komora, musia sa používať rúška na ústa a ochranné okuliare.
2. S liekom nesmú manipulovať gravidné ženy a ženy, ktoré môžu otehotnieť.
3. Otvorené nádoby, ako injekčné liekovky a infúzne fľaše a použité kanyly, injekčné striekačky, katétre, hadičky a zvyšky cytostatík sa musia považovať za nebezpečný odpad a likvidovať podľa národných predpisov o zaobchádzaní s NEBEZPEČNÝM ODPADOM.
4. V prípade rozliatia dodržujte nasledujúce pokyny: - nosenie ochranného odevu je povinné – rozbité sklo sa musí pozbierať a umiestniť v kontajneri pre NEBEZPEČNÝ ODPAD – kontaminované povrchy sa musia dôkladne opláchnuť výdatným množstvom studenej vody – opláchnuté povrchy sa musia potom dôkladne utrieť a materiál, ktorý sa použije na utieranie, sa musí zlikvidovať ako NEBEZPEČNÝ ODPAD
5. V prípade, že dôjde ku kontaktu infúzneho koncentráту paklitaxelu s pokožkou, musí sa táto oblasť opláchnuť výdatným množstvom tečúcej vody a potom umyť mydlom a vodou. V prípade kontaktu so sliznicami umyte dotknutú oblasť dôkladne vodou. V prípade nevoľnosti spojte sa s lekárom.
6. V prípade kontaktu infúzneho koncentrátu paklitaxelu s očami vypláchnite ich dôkladne výdatným prúdom studenej vody. Ihneď vyhľadajte očného lekára.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0373/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. júna 2010
Dátum posledného predĺženia: 12. novembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024