

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Sindaxel 6 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 6 mg paklitaksela.

1 bočica od 5 ml sadrži 30 mg paklitaksela.

1 bočica od 16,7 ml sadrži 100 mg paklitaksela.

1 bočica od 25 ml sadrži 150 mg paklitaksela.

1 bočica od 50 ml sadrži 300 mg paklitaksela.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Makrogolglycerolricinoleat (527 mg/ml)

Etanol, bezvodni (385 mg/ml)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna do blijedožuta, blago viskozna otopina pH vrijednosti od 3,3 do 4,3 i osmolarnosti > 4000 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karcinom jajnika

Prva linija kemoterapije karcinoma jajnika u bolesnica s uznapredovalim karcinomom jajnika ili s rezidualnom bolešću (>1 cm) nakon početne laparotomije, u kombinaciji s cisplatinom.

Druga linija kemoterapije karcinoma jajnika za liječenje metastatskog karcinoma jajnika nakon neuspjeha standardne terapije koja sadrži spojeve platine.

Karcinom dojke

Paklitaksel je indiciran u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke s pozitivnim limfnim čvorovima nakon liječenja antraciklinom i ciklofosfamidom (AC). Adjuvantno liječenje paklitakselom treba smatrati alternativom za produljeno AC liječenje.

Paklitaksel je indiciran kao početno liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke (ili) u kombinaciji s antraciklinom u bolesnika pogodnih za liječenje antraciklinima ili u kombinaciji s trastuzumabom u bolesnika s naglašenom ekspresijom receptora 2 humanog epidermalnog čimbenika rasta (HER-2) na imunohistokemijskoj razini 3+ koji nisu pogodni za liječenje antraciklinima (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Kao monoterapija, paklitaksel je indiciran u liječenju metastatskog karcinoma dojke u bolesnika u kojih je standardno liječenje antraciklinima bilo neuspješno ili koji nisu kandidati za standardnu terapiju koja sadrži antraciklin.

Uznapredovali karcinom nemalih stanica pluća

Paklitaksel je u kombinaciji s cisplatinom indiciran u liječenju bolesnika s karcinomom nemalih stanica pluća (NSCLC) koji nisu kandidati za kurativni kirurški zahvat i/ili zračenje.

Kaposijev sarkom povezan s AIDSom

Paklitaksel je indiciran u liječenju uznapredovalog Kaposijevog sarkoma (KS) povezanog s AIDSom u kojih je prethodno liječenje liposomalnim antraciklinom bilo neuspješno.

Dostupni klinički podaci koji podupiru ovu indikaciju su ograničeni, a sažetak relevantnih ispitivanja prikazan je u dijelu 5.1.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Svi bolesnici *moraju prije početka liječenja paklitakselom* primiti predmedikaciju kortikosteroidima, antihistaminicima te H₂ antagonistima, npr.:

Lijek	Doza	Primjena prije paklitaksela
deksametazon	20 mg oralno* ili intravenski	Pri oralnoj primjeni: približno 12 i 6 sati, ili pri intravenskoj primjeni: 30 do 60 minuta
difenhidramin**	50 mg intravenski	30 do 60 minuta
cimetidin ili ranitidin	300 mg intravenski 50 mg intravenski	30 do 60 minuta

* 8-20 mg za bolesnike s KS

** ili ekvivalent antihistamina, primjerice, klorfenamin

Paklitaksel je potrebno davati kroz jednosmjerni filter s mikroporoznom membranom $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (vidjeti dio 6.6.).

Prva linija kemoterapije karcinoma jajnika

Premda se ostale sheme doziranja još istražuju, preporučuje se kombinirano liječenje paklitakselom i cisplatinom. Ovisno o trajanju infuzije, preporučuju se dvije doze paklitaksela: paklitaksel u dozi od 175 mg/m² primijenjen intravenski tijekom 3 sata, nakon čega se primjenjuje cisplatin u dozi od 75 mg/m² svaka tri tjedna ili paklitaksel u dozi od 135 mg/m² koji se daje u 24-satnoj infuziji, nakon čega se primjenjuje cisplatin u dozi od 75 mg/m², sa stankom između ciklusa u trajanju od 3 tjedna (vidjeti dio 5.1.).

Druga linija kemoterapije karcinoma jajnika

Preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m² primijenjena tijekom 3 sata, sa stankom od 3 tjedna između ciklusa.

Adjuvantna kemoterapija karcinoma dojke

Preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m² primijenjena tijekom 3 sata svaka 3 tjedna u četiri ciklusa, nakon AC liječenja.

Prva linija kemoterapije karcinoma dojke

Kada se koristi u kombinaciji s doksorubicinom (50 mg/m^2), paklitaksel je potrebno primijeniti 24 sata nakon doksorubicina. Preporučena doza paklitaksela je 220 mg/m^2 primijenjena intravenski tijekom 3 sata, sa stankom od 3 tjedna između ciklusa (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Kada se koristi u kombinaciji s trastuzumabom, preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m^2 primijenjena intravenski tijekom 3 sata, uz stanku od 3 tjedna između ciklusa (vidjeti dio 5.1.). Infuzija paklitaksela može započeti dan nakon prve doze trastuzumaba ili odmah nakon sljedećih doza trastuzumaba ako se prethodna doza trastuzumaba dobro podnosi (za detaljnije informacije o doziranju trastuzumaba vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka trastuzumaba).

Druga linija kemoterapije karcinoma dojke

Preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m^2 primijenjena tijekom 3 sata, sa stankom od 3 tjedna između ciklusa.

Liječenje uznapredovalog NSCLC

Preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m^2 primijenjena tijekom 3 sata, nakon čega se primjenjuje cisplatin u dozi od 80 mg/m^2 , sa stankom od 3 tjedna između ciklusa.

Liječenje KS povezanog s AIDSom

Preporučena doza paklitaksela je 100 mg/m^2 primijenjena kao infuzija intravenski u trajanju od 3 sata svaka dva tjedna.

Sljedeće doze paklitaksela daju se u skladu s individualnom podnošljivošću bolesnika.

Paklitaksel se ne smije ponovno primijeniti sve dok broj neutrofila ne bude $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,000/\text{mm}^3$ za bolesnike s KS) a broj trombocita $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75,000/\text{mm}^3$ za bolesnike s KS). U bolesnika koji imaju tešku neutropeniju (broj neutrofila $< 500/\text{mm}^3$ tijekom ≥ 7 dana) ili tešku perifernu neuropatiju, dozu je potrebno smanjiti za 20% u sljedećim ciklusima (25% za bolesnike s KS) (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s oštećenjem jetre:

Nema dovoljno podataka za preporuku prilagodbe doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.). Bolesnike s teškim oštećenjem jetre ne bi se smjelo liječiti paklitakselom.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se uporaba paklitaksela u djece mlađe od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Paklitaksel je kontraindiciran u bolesnika s teškom preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1., naročito makrogolglicerolricinoleat (polioksietilirano ricinusovo ulje) (vidjeti dio 4.4.).

Paklitaksel je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.6.), te ga se ne smije primjenjivati u bolesnika u kojih je početni broj neutrofila $< 1,500/\text{mm}^3$ ($< 1,000/\text{mm}^3$ za bolesnike s KS).

Paklitaksel je također kontraindiciran u bolesnika s Kaposijevim sarkomom koji istovremeno imaju ozbiljne, nekontrolirane infekcije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Paklitaksel je potrebno primjenjivati uz nadzor liječnika s iskustvom u primjeni kemoterapije. Budući da se mogu pojaviti značajne reakcije preosjetljivosti, treba biti dostupna primjerena potporna oprema. S obzirom na mogućnost ekstrapazacije, preporučljivo je pažljivo pratiti mjesto primjene infuzije zbog moguće infiltracije tijekom primjene lijeka.

Bolesnici moraju primiti predmedikaciju kortikosteroidima, antihistaminicima i H_2 antagonistima (vidjeti dio 4.2.).

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

Značajne reakcije preosjetljivosti

Značajne reakcije preosjetljivosti čine dispneja i hipotenzija koje zahtijevaju liječenje, angioedem i opća urtikarija javljaju se u < 1% bolesnika koji su primili paklitaksel nakon primjerene predmedikacije. Ove reakcije su vjerojatno posredovane histaminom. U slučaju teških reakcija preosjetljivosti, infuziju paklitaksela je potrebno odmah prekinuti, započeti simptomatsko liječenje, a bolesnik ne smije ponovno primiti lijek kako bi se dokazala povezanost nuspojave i lijeka.

Supresija koštane srži

Supresija koštane srži (prvenstveno neutropenija) je dozom ograničena toksičnost. Potrebno je uvesti često praćenje broja krvnih stanica. Bolesnike se ne smije ponovno liječiti dok se broj neutrofila ne oporavi na $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,000/\text{mm}^3$ za bolesnike s KS) a broj trombocita na $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75,000/\text{mm}^3$ za bolesnike s KS).

U kliničkom ispitivanju KS, većina bolesnika je primila čimbenik stimulacije granulocitnih kolonija (granulocyte colony stimulating factor - G-CSF).

Teški poremećaji srčanog provođenja

Teški poremećaji srčanog provođenja kod primjene monoterapije paklitakselom *rijetko* su *zabilježeni*. Ako su bolesnici razvili značajne poremećaje provođenja tijekom primjene paklitaksela potrebno je započeti odgovarajuće liječenje i provoditi trajno praćenje srčane funkcije tijekom sljedećeg liječenja paklitakselom. Tijekom primjene paklitaksela zapažene su hipotenzija, hipertenzija i bradikardija; bolesnici obično nemaju simptoma i u pravilu ne trebaju liječenje. Preporučuje se učestalo praćenje vitalnih znakova, naročito tijekom prvog sata infuzije paklitaksela. Teški kardiovaskularni događaji zapaženi su češće u bolesnika s NSCLCom nego u onih s karcinomom dojke ili jajnika.

U AIDS-KS kliničkom ispitivanju zabilježen je jedan slučaj zatajenja srca povezan s paklitakselom. Kada se paklitaksel koristi u kombinaciji s doksorubicinom ili trastuzumabom kao početno liječenje metastatskog karcinoma dojke, pažnju je potrebno usmjeriti na praćenje funkcije srca. Ako su bolesnici kandidati za liječenje paklitakselom u ovim kombinacijama, trebaju proći početnu procjenu srčane funkcije uključujući anamnezu, fizikalni pregled, EKG, ehokardiogram i/ili radionuklidnu ventrikulografiju. Srčana funkcija mora se dalje pratiti tijekom liječenja (primjerice svaka tri mjeseca). Praćenje može pomoći u otkrivanju bolesnika koji su razvili disfunkciju srca pa stoga liječnik koji liječi bolesnika treba oprezno procijeniti kumulativnu dozu primijenjenog antraciklina (mg/m^2) kada odlučuje o učestalosti kontrole ventrikularne funkcije. Kada ove pretrage pokažu pogoršanje srčane funkcije, čak bez simptoma, liječnik treba oprezno procijeniti kliničku korist daljnjeg liječenja u usporedbi s mogućnošću razvoja oštećenja srca, uključujući moguća ireverzibilna oštećenja. Ako se liječenje nastavlja, potrebna je češća kontrola srčane funkcije (primjerice svakih 1-2 ciklusa). Za više detalja vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka trastuzumaba ili doksorubicina.

Periferna neuropatija

Premda je periferna neuropatija česta, rijetko se pojavljuju teški simptomi. U teškim slučajevima se preporučuje smanjenje doze paklitaksela u svim sljedećim ciklusima za 20% (25% za bolesnike s KS). U bolesnika s NSCLC te u bolesnika s karcinomom jajnika liječenih u prvoj liniji terapije, primjena paklitaksela u infuziji tijekom 3 sata u kombinaciji s cisplatinom rezultirala je većom incidencijom teške neurotoksičnosti u odnosu na monoterapiju paklitakselom i ciklofosamidom nakon koje je slijedila primjena cisplatina.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Bolesnici s oštećenjem jetre mogu biti izloženi većem riziku od nastanka toksičnosti, osobito mijelosupresije III i IV stupnja. Nema dokaza o škodljivosti paklitaksela u bolesnika s blagim poremećajem jetrene funkcije ako se primjenjuje u infuziji tijekom 3 sata. Kada se paklitaksel daje u duljoj infuziji, može se zapaziti povećana mijelosupresija u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre. Bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog mogućeg razvoja izrazite mijelosupresije (vidjeti dio 4.2.). Nema dovoljno podataka za preporuku prilagodbe doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2.).

Nema podataka o bolesnicima s teškom kolestazom na početku liječenja. Bolesnike s teškim oštećenjem jetre ne bi se smjelo liječiti paklitakselom.

Intraarterijska primjena

Osobita pažnja je potrebna kako bi se izbjegla intraarterijska primjena paklitaksela jer su u ispitivanjima lokalne podnošljivosti u životinja zapažene teške reakcije tkiva nakon primjene u arteriju.

Pseudomembranozni kolitis

Pseudomembranozni kolitis je bio rijetko prijavljiv, uključujući slučajeve bolesnika koji nisu istovremeno bili liječeni antibioticima. Ovu reakciju potrebno je imati na umu pri diferencijalnoj dijagnozi slučajeva teškog ili trajnog proljeva koji se javljaju tijekom ili kratko nakon liječenja paklitakselom.

Intersticijski pneumonitis

Paklitaksel u kombinaciji sa zračenjem pluća, bez obzira na kronološki redoslijed, može pridonijeti razvoju intersticijskog pneumonitisa.

Hormonalna kontracepcija

Hormonalna kontracepcija je kontraindicirana kod tumora s pozitivnim hormonskim receptorima.

Mukozitis

Teški mukozitis je rijedak u bolesnika s KS. Ako se pojave teške reakcije, dozu paklitaksela je potrebno smanjiti za 25%.

Budući da Sindaxel sadrži etanol (385 mg/ml), potrebno je voditi računa o mogućim učincima na središnji živčani sustav te ostalim učincima.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Predmedikacija cimetidinom nema utjecaja na klirens paklitaksela.

Preporučeni postupak primjene paklitaksela kao prve linije kemoterapije karcinoma jajnika je primjena paklitaksela *prije* cisplatina. Kada se paklitaksel primjenjuje prije cisplatina, profil sigurnosti paklitaksela je u skladu s onim prijavljenim kod monoterapije. Kada je paklitaksel bio primijenjen *nakon* cisplatina, bolesnici su pokazali izrazitiju mijelosupresiju te oko 20% sniženi klirens paklitaksela. Bolesnici liječeni paklitakselom i cisplatinom mogu imati povećani rizik za zatajenje bubrega u usporedbi s monoterapijom cisplatinom u ginekoloških karcinoma.

Budući da se eliminacija doksorubicina i njegovih metabolita može smanjiti ako se paklitaksel i doksorubicin daju ubrzo jedan nakon drugog, paklitaksel se za početno liječenje metastatskog karcinoma dojke mora primijeniti 24 sata nakon doksorubicina (vidjeti dio 5.2.).

Metabolizam paklitaksela je kataliziran, djelomično, izoenzimima CYP2C8 i CYP3A4 citokroma P450. Stoga je u nedostatku farmakokinetičkih ispitivanja interakcije lijekova potreban oprez kod istodobne primjene paklitaksela i lijekova za koje je poznato da inhibiraju bilo CYP2C8 ili CYP3A4 (npr. ketokonazol i drugi imidazolski antimikotici, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopido-

cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir i nelfinavir) jer se toksičnost paklitaksela može povećati zbog veće izloženosti paklitakselu. Ne preporučuje se istodobna primjena paklitaksela s lijekovima za koje se zna da su induktori CYP2C8 ili CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) jer može biti smanjena djelotvornost zbog niže izloženosti paklitakselu.

Ispitivanja u bolesnika s KS koji su istovremeno uzimali više lijekova govore u prilog značajno nižeg sistemskog klirensa paklitaksela uz primjenu nelfinavira ili ritonavira, ali ne i indinavira. Nije dostupno dovoljno informacija o interakcijama s drugih inhibitorima proteaze. U skladu s tim, paklitaksel je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika koji istovremeno uzimaju inhibitore proteaze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Paklitaksel je pokazao smanjenu plodnost u štakora. Muški bolesnici trebaju zatražiti savjet o kriokonzervaciji sperme prije terapije paklitakselom zbog moguće neplodnosti.

Trudnoća

Nema informacija o korištenju paklitaksela u trudnica. Paklitaksel je bio embriotoksičan i fetotoksičan u kunića. Kao i drugi citotoksični lijekovi, paklitaksel može uzrokovati oštećenje ploda, te se stoga ne smije koristiti u trudnoći osim ako nije nužno.

Žene u reproduktivnoj dobi je potrebno savjetovati da izbjegavaju zatrudniti tijekom liječenja paklitakselom, a u slučaju da se to dogodi, moraju odmah obavijestiti svog liječnika. Žene i muškarci u reproduktivnoj dobi i/ili njihovi partneri moraju koristiti kontracepciju barem 6 mjeseci nakon liječenja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se paklitaksel u majčino mlijeko u ljudi. Paklitaksel je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.). Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja paklitakselom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Paklitaksel nije pokazao utjecaj na ovu sposobnost. Ipak je potrebno naglasiti da lijek sadrži alkohol (vidjeti dijelove 4.4. i 6.1.).

Sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima može biti smanjena zbog toga što ovaj lijek sadrži alkohol.

4.8. Nuspojave

Ukoliko nije drugačije naznačeno, sljedeće informacije se odnose na sveukupnu bazu podataka o sigurnosti u 812 bolesnika sa solidnim tumorima koji su unutar kliničkih ispitivanja bili liječeni monoterapijom paklitakselom. Kako je populacija bolesnika s KS vrlo specifična, podaci o 107 bolesnika u kliničkom ispitivanju prikazani su u posebnom dijelu na kraju ovog dijela.

Ako nije drugačije navedeno, učestalost i težina nuspojava su općenito slične u bolesnika koji su primali paklitaksel za liječenje karcinoma jajnika, karcinoma dojke ili NSCLC. Niti jedna od opaženih toksičnosti nije bila jasno povezana s utjecajem dobi.

Najčešća nuspojava bila je supresija koštane srži. Teška neutropenija (< 500 stanica/mm³) pojavila se u 28% bolesnika, ali nije bila povezana s febrilnim epizodama. Samo 1% bolesnika imao je tešku neutropeniju u trajanju od ≥ 7 dana. Trombocitopenija je bila prijavljena u 11% bolesnika. Tri posto ovih bolesnika imalo je najniži broj trombocita $< 50,000/\text{mm}^3$ najmanje jedanput tijekom ispitivanja. Anemija je bila zapažena u 64% bolesnika, ali je bila teška (Hb < 5 mmol/l) u samo 6% bolesnika. Incidencija i težina anemije povezana je s početnim statusom hemoglobina.

Neurotoksičnost, prvenstveno *periferna neuropatija*, bila je češća i teža ako je primjenjivana infuzija tijekom 3 sata u dozi od 175 mg/m² (85% neurotoksičnosti; 15% teška) nego tijekom 24-satne infuzije

u dozi od 135 mg/m² (25% periferna neuropatija; 3% teška) kada je paklitaksel kombiniran s cisplatinom. U bolesnika s NSCLC i bolesnika s karcinomom jajnika liječenih paklitakselom tijekom 3 sata te nakon toga cisplatinom, postoji očigledni porast incidencije teške neurotoksičnosti. Periferna neuropatija može se javiti nakon prvog ciklusa te se može pogoršati pri povećanoj izloženosti paklitakselu. Nadalje, pokazano je kako se periferne neuropatije mogu nastaviti javljati nakon više od šest mjeseci od prekida primjene paklitaksela. Periferna neuropatija bila je razlog za prekid primjene paklitaksela u nekoliko slučajeva. Senzorni simptomi se obično poprave ili nestanu unutar nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja paklitakselom. Od ranije postojeće neuropatije koje su nastale zbog prethodnih liječenja nisu kontraindikacija za liječenje paklitakselom.

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

Artralgija ili mialgija javile su se u 60% bolesnika i bile su teške u 13% bolesnika.

U dva bolesnika (< 1%) pojavila se *značajna reakcija preosjetljivosti* s potencijalno smrtnim ishodom (definirano kao hipotenzija koja zahtijeva liječenje, angioedem, respiratorni distres koji zahtijeva liječenje bronhodilatorom ili generalizirana urtikarija). U 34% bolesnika (17% u svim ciklusima) došlo je do manje reakcije preosjetljivosti. Ove manje reakcije, uglavnom crvenilo i osip, nisu zahtijevale liječenje niti su bile prepreka nastavku liječenja paklitakselom.

Reakcije na mjestu injekcije tijekom intravenske primjene mogu dovesti do lokaliziranog edema, boli, eritema i induracije; ponekad ekstravazacija može rezultirati celulitisom. Zabilježeno je udubljenje kože i/ili guljenje, koje je ponekad bilo povezano s ekstravazacijom. Može doći i do promjene boje kože. Rijetko je bila prijavljena ponovljena pojava kožnih reakcija na mjestu prethodne ekstravazacije nakon primjene paklitaksela na drugom mjestu, tzv. "recall". Dosad nije poznato specifično liječenje reakcija ekstravazacije.

U nekim slučajevima, do početka reakcije na mjestu primjene došlo je ili tijekom produljene infuzije ili s odgodom od tjedan do 10 dana.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

U donjoj tablici navedene se nuspojave bez obzira na težinu povezanu s primjenom monoterapije paklitaksela koji se primjenjivao kao 3-satna infuzija u liječenju metastaza (812 bolesnika liječenih u kliničkim ispitivanjima), te onih prijavljenih u razdoblju nakon stavljanja paklitaksela na tržište*. Potonje nuspojave mogu se pripisati paklitakselu bez obzira na režim liječenja.

Učestalost dolje navedenih nuspojava određena je na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); vrlo rijetko ($< 1/10,000$). Unutar svake skupine, nuspojave su poredane prema padajućoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije:	<i>Vrlo često:</i> infekcija (većinom mokraćnog sustava te infekcije gornjeg dišnog sustava), uz prijavljene smrtno ishode <i>Manje često:</i> septički šok <i>Rijetko*:</i> pneumonija, peritonitis, sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sustava:	<i>Vrlo često:</i> mijelosupresija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, leukopenija, krvarenje <i>Rijetko*:</i> febrilna neutropenija <i>Vrlo rijetko*:</i> akutna mijeloična leukemija, mijelodisplazija, mijelodisplastični sindrom <i>Nepoznato:</i> diseminirana intravaskularna koagulacija

Poremećaji imunološkog sustava:	<i>Vrlo često:</i> manje reakcije preosjetljivosti (većinom crvenilo i osip) <i>Manje često:</i> značajne reakcije preosjetljivosti koje zahtijevaju liječenje (primjerice, hipotenzija, angioneurotski edem, respiratorni distres, generalizirana urtikarija, zimica, bol u leđima, bol u prsištu, tahikardija, bol u trbuhu, bol u rukama i nogama, dijaforeza i hipertenzija) <i>Rijetko*:</i> anafilaktičke reakcije <i>Vrlo rijetko*:</i> anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i prehrane:	<i>Vrlo rijetko*:</i> anoreksija <i>Nepoznato:</i> sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji:	<i>Vrlo rijetko*:</i> konfuzno stanje
Poremećaji živčanog sustava:	<i>Vrlo često:</i> neurotoksičnost (većinom periferna neuropatija) *Može se nastaviti javljati nakon više od šest mjeseci od prekida primjene paklitaksela. <i>Rijetko*:</i> motorička neuropatija (uz posljedičnu manju distalnu slabost) <i>Vrlo rijetko*:</i> grand mal napadaji, autonomna neuropatija (koja dovodi do paralitičkog ileusa i ortostatske hipotenzije), encefalopatija, konvulzije, omaglica, ataksija, glavobolja
Poremećaji oka:	<i>Vrlo rijetko*:</i> poremećaji optičkog živca i/ili poremećaji vida (scintilirajući skotomi), osobito u bolesnika koji su primali doze više od preporučenih <i>Nepoznato:</i> makularni edem, fotopsija, plutajuće čestice u vidnom polju
Poremećaji uha i labirinta:	<i>Vrlo rijetko*:</i> gubitak sluha, ototoksičnost, tinitus, vrtoglavica
Srčani poremećaji:	<i>Često:</i> bradikardija <i>Manje često:</i> infarkt miokarda, AV blok i sinkopa, kardiomiopatija, asimptomatska ventrikularna tahikardija, tahikardija s bigeminijom <i>Rijetko:</i> zatajenje srca <i>Vrlo rijetko*:</i> fibrilacija atrijske, supraventrikularna tahikardija
Krvožilni poremećaji:	<i>Vrlo često:</i> hipotenzija <i>Manje često:</i> tromboza, hipertenzija, tromboflebitis <i>Vrlo rijetko*:</i> šok <i>Nepoznato:</i> flebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:	<i>Rijetko*:</i> zatajenje disanja, embolija pluća, fibroza pluća, intersticijska upala pluća, dispneja, pleuralni izljev <i>Vrlo rijetko*:</i> kašalj
Poremećaji probavnog sustava:	<i>Vrlo često:</i> proljev, povraćanje, mučnina, upala sluznice <i>Rijetko*:</i> opstrukcija crijeva, perforacija crijeva, ishemični kolitis, pankreatitis <i>Vrlo rijetko*:</i> mezenterična tromboza, pseudomembranozni kolitis, neutropenični kolitis, ascites, ezofagitis, konstipacija

Poremećaji jetre i žuči:	<i>Vrlo rijetko*</i> : nekroza jetre, jetrena encefalopatija (uz oba poremećaja prijavljeni su smrtni ishodi)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	<i>Vrlo često</i> : alopecija <i>Često</i> : prolazne i blage promjene noktiju i kože <i>Rijetko*</i> : pruritus, osip, eritem <i>Vrlo rijetko*</i> : Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroliza, multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza (bolesnici koji se liječe trebaju nositi zaštitu protiv sunca na rukama i stopalima) <i>Nepoznato</i> : skleroderma, Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske* *Kao što je prijavljeno u nadzoru nakon stavljanja paklitaksela u promet.
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva:	<i>Vrlo često</i> : artralgijska, mialgijska <i>Nepoznato</i> : sistemski eritemski lupus
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:	<i>Često</i> : reakcije na mjestu injekcije (uključujući lokalizirani edem, bol, eritem, induraciju, povremeno ektravazacija može uzrokovati celulitis, fibrozu i nekrozu kože) <i>Rijetko*</i> : astenija, pireksija, dehidracija, edem, malaksalost
Pretrage:	<i>Često</i> : izrazito povećanje AST (SGOT), izrazito povećanje alkalne fosfataze <i>Manje često</i> : izrazito povećanje bilirubina <i>Rijetko*</i> : povišeni kreatinin u serumu

Bolesnice s karcinomom dojke koje su *adjuvantno* liječene paklitakselom nakon AC imale su više neurosenzornih toksičnosti, reakcija preosjetljivosti, artralgijska/mialgijska, anemija, infekcija, vrućica, mučnina/povraćanja i proljeva od bolesnica koje su adjuvantno primale samo AC. Međutim, učestalost ovih događaja bila je u skladu s primjenom monoterapije paklitaksela, kao što je gore navedeno.

Kombinirano liječenje

Sljedeće razmatranje se odnosi na dva veća ispitivanja prve linije kemoterapije karcinoma jajnika (paklitaksel + cisplatin: više od 1050 bolesnica); dva ispitivanja faze III prve linije liječenja metastatskog karcinoma dojke: u jednom je ispitivana kombinacija s doksorubicinom (paklitaksel + doksorubicin: 267 bolesnika), a u drugom je ispitivana kombinacija s trastuzumabom (planirana analiza pod-skupine paklitaksel + trastuzumab: 188 bolesnika), te dva ispitivanja faze III liječenja uznapredovalog NSCLC (paklitaksel + cisplatin; više od 360 bolesnika) (vidjeti dio 5.1.).

Kada se primjenjuje u infuziji tijekom tri sata kao prva linija kemoterapije karcinoma jajnika, neurotoksičnost, artralgijska/mialgijska i preosjetljivost bile su prijavljene kao češće i teže u bolesnica liječenih paklitakselom nego u bolesnica liječenih ciklofosfamidom a nakon toga cisplatinom. Čini se da je mijelosupresija bila manje česta i teška uz paklitaksel u tro-satnoj infuziji praćenju cisplatinom u usporedbi s ciklofosfamidom praćenim cisplatinom.

U prvoj liniji kemoterapije metastatskog karcinoma dojke, neutropenija, anemija, periferna neuropatija, artralgijska/mialgijska, astenija, vrućica i proljev bili su češće prijavljeni kao teži kada je paklitaksel (220 mg/m²) bio primijenjen u infuziji tijekom 3 sata, a doksorubicin (50 mg/m²) 24 sata kasnije u usporedbi sa standardnim FAC liječenjem (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosfamid 500 mg/m²). Pokazalo se da su mučnina i povraćanje bili rjeđi i teži uz paklitaksel (220 mg/m²)/doksorubicin (50 mg/m²) u usporedbi sa standardnom FAC shemom liječenja. Primjena kortikosteroida mogla je imati utjecaj na manju učestalost i težinu mučnine i povraćanja u skupini liječenoj paklitakselom/doksorubicinom.

Kada se paklitaksel primjenjivao u infuziji tijekom 3 sata u kombinaciji s trastuzumabom u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma dojke, sljedeći događaji (bez obzira na povezanost s paklitakselom ili trastuzumabom) bili su češće zabilježeni u odnosu na monoterapiju paklitakselom: zatajenje srca (8% u usporedbi s 1%), infekcija (46% u usporedbi s 27%), zimica (42% u usporedbi s 4%), vrućica (47% u usporedbi s 23%), kašalj (42% u usporedbi s 22%), osip (39% u usporedbi s 18%), artralgija (37% u usporedbi s 21%), tahikardija (12% u usporedbi s 4%), proljev (45% u usporedbi s 30%), hipertenzija (11% u usporedbi s 3%), epistaksa (18% u usporedbi s 4%), akne (11% u usporedbi s 3%), herpes simpleks (12% u usporedbi s 3%), slučajna ozljeda (13% u usporedbi s 3%), nesanic (25% u usporedbi s 13%), rinitis (22% u usporedbi s 5%), sinusitis (21% u usporedbi s 7%), te reakcija na mjestu injekcije (7% u usporedbi s 1%). Neke od ovih razlika u učestalosti mogu biti zbog povećanog broja i trajanja ciklusa liječenja kombinacije paklitaksela/trastuzumaba u usporedbi s monoterapijom paklitakselom. Stopa prijave teških događaja bila je slična za paklitaksel/trastuzumab i monoterapiju paklitakselom.

Kada se doksorubicin primjenjivao u kombinaciji s paklitakselom u liječenju metastatskog karcinoma dojke, *nenormalnosti kontrakcije srca* ($\geq 20\%$ smanjenja istisne frakcije lijeve klijetke) zapažene su u 15% bolesnika u usporedbi s 10% na standardnoj FAC shemi liječenja. *Kongestivno zatajenje srca* bilo je zapaženo u $< 1\%$ bolesnika u obje skupine, paklitaksel/doksorubicin i standardnoj FAC skupini. Primjena trastuzumaba u kombinaciji s paklitakselom u bolesnika prethodno liječenih antraciklinima dovela je do povećane učestalosti i težine *srčane disfunkcije* u usporedbi s bolesnicima liječenim samo paklitakselom (NYHA klasa I/II 10% u usporedbi 0%; NYHA klasa III/IV 2% u usporedbi 1%) te je rijetko dovela do smrti (vidjeti trastuzumab Sažetak opisa svojstava lijeka). U svim ovim rijetkim slučajevima bolesnici su odgovarajuće reagirali na odgovarajuće liječenje.

Pneumonitis zbog zračenja bio je zabilježen u bolesnika koji su istovremeno bili zračeni (radioterapija).

Kaposijev sarkom povezan s AIDSom

Na temelju kliničkog ispitivanja koje je uključivalo 107 bolesnika, učestalost i težina nuspojava općenito je bila slična među bolesnicima s KS i onih s drugim solidnim tumorima liječenih monoterapijom paklitakselom, osim za hematološke i jetrene nuspojave (vidjeti dolje).

Poremećaji krvi i limfnog sustava: Supresija koštane srži bila je najvažnija dozom ograničena toksičnost. Neutropenija je najvažnija hematološka toksičnost. Tijekom prvog ciklusa liječenja, teška neutropenija (< 500 stanica/mm³) pojavila se u 20% bolesnika. Tijekom cijelog liječenja, teška neutropenija je bila zapažena u 39% bolesnika. Neutropenija je bila prisutna > 7 dana u 41% i tijekom 30-35 dana u 8% bolesnika. Unutar 35 dana došlo je do oporavka u svih praćenih bolesnika. Incidencija neutropenije 4. stupnja u trajanju ≥ 7 dana bila je 22%.

Febrilna neutropenija povezana s paklitakselom bila je prijavljena u 14% bolesnika i 1,3% ciklusa liječenja. Tijekom primjene paklitaksela zabilježene su 3 septičke epizode (2,8%) povezane s lijekom koje su završile smrću.

Trombocitopenija je bila zapažena u 50% bolesnika, i bila je teška ($< 50,000$ stanica/mm³) u 9% bolesnika. Samo je 14% bolesnika imalo pad broja trombocita na $< 75,000$ stanica/mm³ barem jedanput tijekom liječenja. Epizode krvarenja povezane s paklitakselom bile su prijavljene u $< 3\%$ bolesnika, ali su bile lokalizirane.

Anemija (Hb < 11 g/dL) je bila zapažena u 61% bolesnika te je bila teška (Hb < 8 g/dL) u 10%. U 21% bolesnika bile su potrebne transfuzije eritrocita.

Poremećaji jetre i žuči: Među bolesnicima ($> 50\%$ su primali inhibitore proteaze) s normalnom početnom funkcijom jetre, 28% je imalo povišeni bilirubin, 43% povišenu alkalnu fosfatazu te 44% povećanje AST (SGOT). Za svaki od ovih parametara povećanje je bilo teško u 1% slučajeva.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Nije poznat antidot za predoziranje paklitakselom. Prvenstveno zapažene komplikacije predoziranja vezane su na supresiju koštane srži, perifernu neurotoksičnost i mukozitis.

Ako dođe do predoziranja, bolesnika je potrebno pomno pratiti. Liječenje je potrebno usmjeriti sukladno glavnim očekivanim toksičnim učincima.

Predoziranje u pedijatrijskoj skupini bolesnika može biti povezano s akutnom toksičnošću alkohola.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici (Citostatici), biljni alkaloidi i drugi biljni pripravci; ATK oznaka: L01CD01

Mehanizam djelovanja

Paklitaksel je novi antimikrotubularni lijek koji potiče spajanje mikrotubula iz dimera tubulina i stabilizira mikrotubule sprječavanjem depolimerizacije. Ova stabilizacija dovodi do inhibicije normalne dinamičke reorganizacije mreže mikrotubula neophodne za vitalnu interfazu i mitotičke stanične funkcije. Dodatno, paklitaksel inducira nenormalne nakupine ili snopove mikrotubula kroz stanični ciklus i višestruke astere mikrotubula tijekom mitoze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost paklitaksela kao prve linije kemoterapije karcinoma jajnika ocjenjivana je u dva glavna, randomizirana, kontrolirana ispitivanja (u usporedbi s ciklofosfamidom 750 mg/m² + cisplatinom 75 mg/m²). U Intergroup ispitivanju (BMS CA139-209), više od 650 bolesnica stadija II_{b-c}, III ili IV primarnog karcinoma jajnika, primilo je najviše 9 ciklusa liječenja paklitakselom (175 mg/m² tijekom 3 sata) nakon čega su primale cisplatin (75 mg/m²) ili su bile praćene u kontrolnoj skupini. U drugom glavnom ispitivanju (GOG-111/BMS CA139-022) ocjenjivalo se primjenu najviše 6 ciklusa paklitaksela (135 mg/m² tijekom 24 sata) nakon čega je primijenjen cisplatin (75 mg/m²) u odnosu na kontrolnu skupinu više od 400 bolesnica sa stadijem III/IV primarnog karcinoma jajnika, uz rezidualnu bolest >1 cm nakon laparotomije za procjenu stadija, ili bolesnica s udaljenim metastazama. Iako dva različita načina primjene paklitaksela nisu bila direktno uspoređivana jedan s drugim, u oba ispitivanja bolesnice liječene paklitakselom u kombinaciji s cisplatinom imale su značajno veću stopu odgovora, dulje vrijeme do progresije te dulje vrijeme preživljavanja u usporedbi sa standardnim liječenjem. Opažene su povećana neurotoksičnost i artralgijska/mialgijska te smanjena mijelosupresija u bolesnica s uznapredovalim karcinomom jajnika koje su primale 3-satnu infuziju paklitaksela/cisplatina u usporedbi s bolesnicama koje su dobile ciklofosfamid/cisplatin.

U adjuvantnom liječenju karcinoma dojke, 3121 bolesnik s pozitivnim čvorom karcinoma dojke bio je liječen adjuvantno paklitakselom ili bez adjuvantne kemoterapije nakon četiri ciklusa doksorubicina i ciklofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Medijan praćenja iznosio je 69 mjeseci. U cjelini, bolesnici liječeni paklitakselom imali su značajno smanjenje rizika za recidiv bolesti od 18% u odnosu na bolesnike koji su primili samo AC (p = 0,0014), te značajno smanjenje rizika smrti od 19% (p = 0,0044) u odnosu na bolesnike liječene samo AC. Retrospektivne analize pokazuju korist u svim podskupinama bolesnika. U bolesnika s negativnim/nepoznatim hormonskim receptorima tumora, smanjenje rizika za recidiv bolesti bio je 28% (95% CI: 0,59-0,86). U podskupini bolesnika s pozitivnim hormonskim receptorima, smanjeni rizik za recidiv bolesti bio je 9% (95% CI: 0,78-1,07).

Međutim, dizajn studije nije istraživao učinak produženog AC liječenja više od 4 ciklusa. Na temelju samo ovog ispitivanja ne može se isključiti mogućnost da su opaženi učinci dijelom zbog razlike u duljini trajanja kemoterapije među skupinama (AC 4 ciklusa; AC + paklitaksel 8 ciklusa). Zbog toga adjuvantno liječenje paklitakselom treba shvatiti kao alternativu produženom AC liječenju.

U drugom velikom kliničkom ispitivanju adjuvantnog liječenja karcinoma dojke s pozitivnim čvorom sličnog dizajna, 3060 bolesnica bilo je randomizirano u dvije skupine: skupina bolesnica koja je liječena s četiri ciklusa paklitaksela u višoj dozi od 225 mg/m² nakon četiri ciklusa AC te skupina bolesnica bez liječenja paklitakselom nakon četiri ciklusa AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). U medijanu praćenja od 64 mjeseca, bolesnice liječene paklitakselom imale su značajno smanjenje rizika za recidiv bolesti od 17% u odnosu na bolesnice koje su primile samo AC (p = 0,006); liječenje paklitakselom bilo je povezano sa sniženim rizikom smrti od 7% (95% CI: 0,78-1,12). Sve analize podskupina bile su u korist paklitaksel skupine. U ovom su ispitivanju bolesnice s pozitivnim hormonskim receptorima tumora imale 23% manji rizik za recidiv bolesti (95% CI: 0,6-0,92); u podskupini bolesnica s negativnim hormonskim receptorima tumora rizik za smanjenje recidiva bolesti bio je 10% (95% CI: 0,7-1,11).

Sigurnost i djelotvornost paklitaksela kao prve linije liječenja metastatskog karcinoma dojke ocjenjivana je u dva središnja, randomizirana, kontrolirana, otvorena ispitivanja faze III. U prvom ispitivanju (BMS CA139-278), kombinacija doksorubicina u bolusu (50 mg/m²) praćena paklitakselom nakon 24 sata (220 mg/m² u 3-satnoj infuziji) (AT) bila je uspoređivana sa standardnom FAC shemom liječenja (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosamid 500 mg/m²), a oba liječenja bila su primijenjena svaka tri tjedna u osam ciklusa. U ovom randomiziranom ispitivanju bilo je uključeno 267 bolesnica s metastatskim karcinom dojke koje prethodno ili nisu primile kemoterapiju ili su dobile samo adjuvantno liječenje koje nije uključivalo antraciklin. Rezultati su pokazali značajnu razliku u vremenu do progresije bolesti u bolesnica koje su primile AT u usporedbi s onima koje su primile FAC (8,2 u odnosu na 6,2 mjeseci; p= 0,029). Medijan preživljavanja je bio u korist paklitaksela/doksorubicina u odnosu na FAC (23,0 u odnosu na 18,3 mjeseci; p= 0,004). U AT skupini, 44% bolesnica primilo je kemoterapiju u nastavku praćenja koja je uključivala taksane u 7%, a u FAC 48%, a taksani su bili primijenjeni u 50%. Sveukupna stopa odgovora također je bila značajno veća u AT skupini u usporedbi s FAC skupinom (68% u odnosu na 55%). Potpuni odgovor bio je zapažen u 19% bolesnica u paklitaksel/doksorubicin skupini u odnosu na 8% bolesnica u FAC skupini. Svi rezultati djelotvornosti su kasnije potvrđeni u slijepom neovisnom pregledu.

U drugom središnjem ispitivanju, djelotvornost i sigurnost kombinacije paklitaksela i trastuzumaba je ocjenjena u planiranoj analizi podskupine (bolesnice s metastatskim karcinomom dojke koje se prethodno adjuvantno liječene antraciklinima) u ispitivanju HO648g. Učinkovitost Herceptina u kombinaciji s paklitakselom u bolesnica koje nisu prethodno adjuvantno liječene antraciklinima nije bila dokazana. Kombinacija trastuzumaba (doza punjenja od 4 mg/kg te nakon toga 2 mg/kg tjedno) i paklitaksela (175 mg/m²) u 3-satnoj infuziji, svaka tri tjedna, uspoređivana je s monoterapijski primijenjenim paklitakselom (175 mg/m²) u 3-satnoj infuziji, svaka tri tjedna, u 188 bolesnica s metastatskim karcinom dojke i pojačano izraženim HER2 (2+ ili 3+ izmjerenim imunohistokemijski), koje su prethodno bile liječene antraciklinima. Paklitaksel je primjenjivan svaka tri tjedna u najmanje šest ciklusa, dok je trastuzumab bio davan tjedno do progresije bolesti. Ispitivanje je pokazalo značajnu korist kombinacije paklitaksela/trastuzumaba obzirom na vrijeme do progresije (6,9 u odnosu na 3,0 mjeseca), stopu odgovora (41% u odnosu na 17%), te duljinu odgovora (10,5 u odnosu na 4,5 mjeseca) u usporedbi sa samo primijenjenim paklitakselom. Najznačajnija toksičnost zapažena uz kombinaciju paklitaksel/trastuzumab bila je srčana disfunkcija (vidjeti dio 4.8.).

U liječenju uznapredovalog NSCLC, paklitaksel u dozi od 175 mg/m² nakon čega je slijedila primjena cisplatina 80 mg/m² ocjenjivan je u dva ispitivanja faze III (367 bolesnika s NSCLC u shemama liječenja koje su sadržavale paklitaksel u dozi od 6 mg/ml). Oba ispitivanja bila su randomizirana, u jednom se uspoređivalo liječenje cisplatinom u dozi od 100 mg/m², a u drugom liječenje teniposidom u dozi od 100 mg/m² nakon čega je primijenjen cisplatin u dozi od 80 mg/m² kao usporedni lijek (367 bolesnika liječenih komparatorom). Rezultati su u oba ispitivanja bili slični. Za primarni cilj, smrtnost, nije bilo značajne razlike između shema liječenja koje su sadržavale paklitaksel i usporednog liječenja (središnja vrijednost vremena preživljavanja bila je 8,1 i 9,5 mjeseci za sheme liječenje s

paklitakselom te 8,6 i 9,9 mjeseci za lijek usporedbe). Slično tome, nije bilo značajne razlike između liječenja obzirom na preživljavanje bez progresije. Uočena je značajna koristi obzirom na stopu kliničkog odgovora. Rezultati kvalitete života ukazivali su na korist shema liječenja koje su sadržavale paklitaksel obzirom na gubitak apetita i pružili su jasan dokaz inferiornosti shema liječenja s paklitakselom obzirom na perifernu neuropatiju ($p < 0,008$).

U liječenju bolesnika s KS povezanog s AIDSom, djelotvornost i sigurnost paklitaksela ispitivane su u neusporednom ispitivanju u bolesnika s uznapredovalim KS, prethodno liječenih sistemskom kemoterapijom. Primarni cilj bio je najbolji tumorski odgovor. Od 107 bolesnika, 63 se smatralo rezistentnim na liposomalne antracikline. Ova podskupina je shvaćena kao ciljna populacija za evaluaciju djelotvornosti. Ukupna stopa uspjeha odgovora (potpuni/djelomični odgovor) nakon 15 ciklusa liječenja bila je 57% (CI 44 - 70%) u bolesnika rezistentnih na liposomalne antracikline. Više od 50% odgovora bilo je vidljivo nakon prva 3 ciklusa. U bolesnika rezistentnih na liposomalne antracikline, stope odgovora su bile usporedive s bolesnicima koji nikad nisu primili inhibitor proteaze (55,6%) i s onima koji su primili jedan najmanje 2 mjeseca prije liječenja paklitakselom (60,9%). Medijan vremena do progresije u ciljnoj populaciji bila je 468 dana (95% CI 257-NE). Medijan preživljavanja nije mogao biti izračunat, ali je donja 95% granica bila 617 dana za ciljnu populaciju.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene, paklitaksel pokazuje bifazični pad koncentracije u plazmi.

Farmakokinetika paklitaksela bila je određivana nakon infuzija tijekom 3 i 24 sata u dozama od 135 i 175 mg/m². Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije bila je u rasponu od 3,0 do 52,7 sati, a srednje vrijednosti, izvedene iz ne-kompartmenta, za ukupni tjelesni klirens bile su u rasponu od 11,6 do 24,0 l/sat/m²; čini se da je ukupni tjelesni klirens smanjen uz više koncentracije paklitaksela u plazmi. Srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bila je u rasponu od 198 do 688 l/m², ukazujući na pojačanu ekstravaskularnu distribuciju i/ili vezanje na tkiva. Uz 3-satnu infuziju, povećane doze dovode do ne-linearne farmakokinetike. Za povećanje doze od 30%, od 135 mg/m² do 175 mg/m², vrijednost C_{max} je bila povećana 75% a vrijednost AUC_{0-∞} 81%.

Nakon intravenske doze od 100 mg/m² primjenjene u 3-satnoj infuziji u 19 bolesnika s KS, srednja vrijednost C_{max} bila je 1530 ng/ml (raspon 761 – 2860 ng/ml) a srednja vrijednost AUC 5619 ng.sat/ml (raspon 2609 – 9428 ng.sat/ml). Klirens je bio 20,6 l/sat/m² (raspon 11-38) a volumen distribucije je bio 291 l/m² (raspon 121-638). Završni poluvijek eliminacije bio je u prosjeku 23,7 sati (raspon 12-33).

Intraindividualna varijabilnost pri sistemskoj izloženosti paklitakselu bila je vrlo mala. Nije bilo dokaza o nakupljanju paklitaksela tijekom višekratnih ciklusa liječenja.

In vitro ispitivanja vezanja na bjelančevine u ljudskom serumu pokazuju da je vezano 89-98% lijeka. Prisutnost cimetidina, ranitidina, deksametazona ili difenhidramina nije utjecala na vezanje paklitaksela na serumske bjelančevine.

Dispozicija paklitaksela u ljudi nije do kraja rasvijetljena. Srednja vrijednost ukupno izlučenog nepromijenjenog lijeka u mokraći bila je u rasponu od 1,3 do 12,6% doze, ukazujući na pojačani klirens koji nije bubrežni. Metabolizam u jetri i klirens u žuči su možda glavni mehanizam dispozicije paklitaksela. Paklitaksel se vjerojatno primarno metabolizira enzimima citokroma P450. Nakon primjene radioaktivno obilježenog paklitaksela, u prosjeku se 26% radioaktivnosti izlučilo u fecesu kao 6 α -hidroksipaklitaksel, 2% kao 3'-p-hidroksipaklitaksel te 6% kao 6 α -3'-p-dihidroksipaklitaksel. Stvaranje ovih hidroksiliranih metabolita katalizirano je djelovanjem CYP2C8, CYP3A4, te djelovanjem oba, CYP2C8 i CYP3A4. Nije se službeno ispitivao učinak bubrežne i jetrene disfunkcije na dispoziciju paklitaksela nakon 3-satne infuzije. Farmakokinetički parametri dobiveni od jednog bolesnika koji je bio na hemodijalizi i primao 3-satnu infuziju paklitaksela u dozi od 135 mg/m² bili su unutar raspona parametara dobivenih u bolesnika koji nisu bili dijalizirani.

U kliničkim ispitivanjima u kojima su se paklitaksel i doksorubicin primjenjivali istovremeno, distribucija i eliminacija doksorubicina i njegovih metabolita je bila produžena. Ukupna izloženost plazme doksorubicinu bila je 30% viša ako je paklitaksel primjenjivan odmah nakon doksorubicina, a ne nakon 24-satnog razdoblja između lijekova.

Za primjenu paklitaksela u kombinaciji s drugim lijekovima pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka cisplatina, doksorubicina ili trastuzumaba za informacije o primjeni tih lijekova.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeni potencijal paklitaksela nije ispitivan. Međutim, paklitaksel je potencijalno kancerogena i genotoksična tvar, što se temelji na njegovom farmakodinamičkom mehanizmu djelovanja. Paklitaksel je bio mutagen u *in vitro* i *in vivo* testovima sustava sisavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Citratna kiselina, bezvodna
Makrogolglicerolricinoleat
Etanol, bezvodni

6.2. Inkompatibilnosti

Polioksietilirano ricinusovo ulje (makrogolglicerolricinoleat) može dovesti do oslobađanja DEHP (di-(2-etilheksil) ftalat) iz plastificiranih polivinilkloridnih (PVC) spremnika, u razinama koje rastu s vremenom i koncentracijom. Stoga za pripremu, čuvanje i primjenu razrijeđenog paklitaksela treba koristiti opremu koja ne sadrži PVC.

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih koji su spomenuti u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

Bočica prije otvaranja
3 godine.

Nakon otvaranja, prije razrjeđivanja

S mikrobiološkog stajališta, otvoreni lijek može se čuvati najviše 28 dana na temperaturi do 25°C. Za svako drugo vrijeme i način čuvanja lijeka odgovorna je osoba koja koristi lijek.

Nakon razrjeđivanja

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine za infuziju tijekom 7 dana na temperaturi od 5°C i 25°C nakon razrjeđenja u 5%-tnoj otopini glukoze i 5%-tnoj otopini glukoze u Ringerovoj otopini za injekciju, te 14 dana nakon razrjeđenja u 0,9%-tnoj otopini za injekcije natrijevog klorida. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba koristiti odmah. Ako se odmah ne koristi, za vrijeme i uvjete čuvanja prije primjene odgovorna je osoba koja koristi lijek, pri čemu to ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako lijek nije razrijeđen u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Jednom razrijeđena otopina, koristi se jednokratno.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Za uvjete čuvanja pripremljenog lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja (spremnika)

Staklena bočica (tip I PhEur) s bromobutil gumenim čepom i metalnom kapicom (aluminij) s polipropilenskim poklopcem.

Bočice će biti zapakirane s ili bez zaštitnog plastičnog omotača.

Veličine pakiranja:

1 bočica sa 5 ml koncentrata (30 mg/5 ml)

1 bočica sa 16,7 ml koncentrata (100 mg/16,7 ml)

1 bočica sa 25 ml koncentrata (150 mg/25 ml)

1 bočica sa 50 ml koncentrata (300 mg/50 ml)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rukovanje

Pri rukovanju sa Sindaxelom potreban je oprez kao i pri rukovanju s ostalim citostaticima. Otopinu treba pripremiti osposobljeno osoblje, u aseptičnim uvjetima u za to predviđenom prostoru. Pri tome treba nositi prikladne zaštitne rukavice. Potrebne su posebne mjere opreza kako bi se izbjegao kontakt s kožom i sluznicom. Ako dođe do kontakta s kožom, to područje treba oprati sapunom i vodom. Nakon kontakta s kožom primijećeni su trnci, pečenje i crvenilo. Ako dođe do kontakta sa sluznicom, potrebno je temeljito ispiranje vodom. Nakon udisanja lijeka primijećeni su dispneja, bol u prsištu, pečenje grla te mučnina.

Ako su neotvorene bočice spremljene u hladnjak, može doći do stvaranja taloga, koji se otopi na sobnoj temperaturi uz lagano protresanje ili bez njega. To nema utjecaja na kvalitetu proizvoda. Ako je otopina i dalje zamućena, ili se vide neotopljene čestice, bočicu treba baciti.

Nakon višekratnog uvođenja igle i izvlačenja lijeka, bočica zadržava mikrobiološku, kemijsku i fizikalnu stabilnost do 28 dana na temperaturi od 25°C. Za svako drugo vrijeme i način čuvanja lijeka odgovorna je osoba koja koristi lijek.

Priprema infuzijske otopine

Takozvani "zatvoreni sustav", tj. „Chemo-Dispensing Pin“ uređaj ili slične uređaje ne smije se koristiti za uzimanje doza iz injekcijske bočice jer mogu oštetiti zatvarač bočice i time prouzročiti gubitak sterilnosti lijeka.

Prije infuzije, Sindaxel 6 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju mora se razrijediti uz korištenje aseptične tehnike. Mogu se koristiti sljedeće otopine za razrjeđivanje: 0,9%-tna otopina natrijevog klorida za infuziju, ili 5%-tna otopina glukoze za infuziju, ili smjesa 5%-tne glukoze i 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za infuziju, ili 5%-tna otopina glukoze u Ringerovoj otopini za infuziju. Konačna koncentracija mora biti od 0,3 do 1,2 mg/ml.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine za infuziju tijekom 7 dana na temperaturi od 5°C i 25°C nakon razrjeđenja u 5%-tnoj otopini glukoze i 5%-tnoj otopini glukoze u Ringerovoj otopini za injekciju, te 14 dana nakon razrjeđenja u 0,9%-tnoj otopini za injekcije natrijevog klorida.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba koristiti odmah. Ako se odmah ne koristi, za vrijeme i uvjete čuvanja prije primjene odgovorna je osoba koja koristi lijek, pri čemu to ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako lijek nije razrijeđen u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Jednom razrijeđena otopina, koristi se jednokratno.

Nakon pripreme, otopina može ponekad biti zamućena što se pripisuje vehikulumu i nije ga moguće ukloniti filtracijom. Kako bi se smanjio rizik od taloženja, razrijeđenu otopinu paklitaksela za infuziju treba koristiti odmah nakon razrjeđenja. Paklitaksel treba davati kroz jednosmjerni filter s mikroporoznom membranom $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Nisu zamijećeni značajniji gubici snage učinka nakon simuliranog prijenosa otopine kroz i.v. cjevčicu koja sadrži jednosmjerni filter.

Rijetko je prijavljeno stvaranje taloga tijekom infuzije paklitaksela. To se obično događalo pri kraju 24-satne infuzije. Iako razlog stvaranja taloga do sada nije rasvjetljen, vjerojatno je povezan s prezasićenošću razrijeđene otopine. Kako bi se smanjila mogućnost taloženja, paklitaksel treba primijeniti što je moguće prije nakon razrijeđenja te treba izbjegavati prejako protresanje, vibracije ili mješanje. Setovi za infuziju trebaju biti dobro isprani prije uporabe. Tijekom infuzije treba redovito kontrolirati protok i izgled otopine te prekinuti infuziju u slučaju prisutnosti taloga.

Kako bi se smanjila izloženost bolesnika DEHP-u iz plastificiranih (PVC) infuzijskih vrećica, setova ili drugi medicinskih instrumenata, razrijeđene otopine paklitaksela treba čuvati u bočicama od stakla ili polipropilena ili u plastičnim vrećicama od polipropilena ili poliolefina te davati kroz infuzijske setove od polietilena. Primjena uređaja za filtriranje (primjerice, IVEX-2®) koji imaju kratku ulaznu i/ili ispusnu plastificiranu PVC cjevčicu nije rezultirala značajnim otpuštanjem DEHP-a (vidjeti dio 6.2.).

Upute za zaštitu pri pripremi Sindaxel otopine za infuziju

1. Potrebno je koristiti posebno odvojen zaštitni prostor i nositi zaštitne rukavice kao i zaštitnu odjeću. Ako nema posebno odvojenog prostora, opremu treba nadopuniti zaštitnom maskom i zaštitnim naočalama.
2. Trudnice i žene koje planiraju trudnoću ne bi trebale rukovati ovim lijekom.
3. Otvoreni spremnici, poput bočica za injekciju i infuzijskih boca, te korištene kanile, igle, kateteri i cjevčice i ostaci citostatika smatraju se opasnim otpadom i odlažu se u skladu s propisima koji važe za postupanje s OPASNIM OTPADOM.
4. Upute u nastavku treba slijediti u slučaju prolijevanja:
 - treba nositi zaštitnu odjeću
 - slomljeno staklo treba pokupiti i staviti u spremnik za OPASNI OTPAD
 - onečišćene površine treba dobro isprati obilnim količinama hladne vode
 - isprane površine zatim treba temeljito obrisati, a materijale korištene za brisanje odložiti kao OPASNI OTPAD.
5. Ako Sindaxel dođe u kontakt s kožom, područje treba isprati velikom količinom tekuće vode te oprati sapunom i vodom. U slučaju dodira sa sluznicama, područje dodira treba dobro oprati vodom. Ako osjećate neugodu, obratite se liječniku.
6. U slučaju da Sindaxel dođe u dodir s očima, temeljito ih isperite s puno hladne vode. Odmah se obratite oftalmologu.

Odlaganje

Svi predmeti koji se koriste za pripremu, primjenu ili koji na drugi način dođu u dodir s paklitakselom moraju se odlagati u skladu s propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjordur
Island

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

HR-H-901822377

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. travnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. rujna 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Prosinac, 2024.