

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Paclitaxel Kabi, 6 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: paklitaksel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar koncentrata za rastvor za infuziju Paclitaxel Kabi sadrži 6 mg paklitaksela.

Paclitaxel Kabi, 6 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, (1 x 5 mL):

Jedna bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 30 mg paklitaksela.

Paclitaxel Kabi, 6 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, (1 x 16,7 mL):

Jedna bočica sa 16,7 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 100 mg paklitaksela.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Etanol, bezvodni, 393 mg/mL (49,7 % (v/v))

Makrogolglicerolricinoleat, 530,0 mg/mL

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, svetložut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karcinom ovarijuma: U prvoj liniji hemioterapije karcinoma ovarijuma, paklitaksel je indikovao za lečenje pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom ovarijuma ili sa rezidualnim oboljenjem (> 1cm) posle incijalne laparotomije, u kombinaciji sa cisplatinom.

U drugoj liniji hemioterapije karcinoma ovarijuma, paklitaksel je indikovao u terapiji metastatskog karcinoma ovarijuma nakon neuspele standardne terapije derivatima platine.

Karcinom dojke:

Kao adjuvantna terapija, paklitaksel je indikovao za lečenje pacijentkinja sa nodus – pozitivnim karcinomom dojke nakon prethodne terapije antraciklinom i ciklofosamidom (AC terapija). Adjuvantna terapija paklitakselom je alternativa produžetku AC terapije.

Paklitaksel je indikovao u prvoj liniji hemioterapije lokalno uznapredovanog ili metastatskog karcinoma dojke, bilo u kombinaciji sa antraciklinom, kod pacijentkinja kod kojih je terapija antraciklinom odgovarajuća, ili u kombinaciji sa trastuzumabom, kod pacijentkinja sa prekomernom ekspresijom HER-2 receptora (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*) na nivou 3+, to je određeno na osnovu imunohistohemijskih analiza, i kod kojih terapija antraciklinima nije odgovarajuća (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Kao monoterapija, paklitaksel je indikovano za lečenje metastatskog karcinoma dojke kod pacijentkinja kod kojih je standardna terapija antraciklinom nije bila uspešna ili kod pacijentkinja koje nisu kandidati za terapiju antraciklinom.

Uznepredovali nemikrocelularni karcinom pluća (engl. *non-small cell lung carcinoma*, NSCLC):
Paklitaksel je, u kombinaciji sa cisplatinom, indikovano za lečenje nemikrocelularnog karcinoma pluća (NSCLC) kod pacijenata koji nisu kandidati za potencijalnu kurativnu hiruršku intervenciju operaciju i/ili terapiju zračenjem.

Kapošijev sarkom povezan sa AIDS-om:

Paklitaksel je indikovano za lečenje pacijenata sa uznapredovalim Kapošijevim sarkomom (KS) povezanim sa AIDS-om kod kojih prethodna terapija lipozomalnim antraciklinom nije bila uspešna.

Ograničeni podaci o efikasnosti podržavaju ovu indikaciju, a sažetak relevantnih studija je prikazan u odeljku 5.1.

4.2. Doziranje i način primene

Paklitaksel se sme primenjivati samo uz nadzor kvalifikovanog onkologa u odeljenjima specijalizovanim za primenu citotoksičnih lekova (videti odeljak 6.6).

Kod svih pacijenata neophodna je premedikacija kortikosteroidima, antihistaminicima i H₂ antagonistima pre primene terapije paklitakselom, i to na sledeći način:

Lek	Doza	Primena pre paklitaksela
Deksametazon	20 mg oralno* ili i.v.	Kod oralne primene: približno 12 i 6 sati ili kod i.v. približno: 30 do 60 min
Difenhidramin**	50 mg i.v.	30 do 60 min
Cimetidin ili ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 do 60 min

* 8 - 20 mg za pacijente sa KS

** ili ekvivalentni antihistaminik, npr. hlorfeniramin

Lek Paclitaxel Kabi koncentrat za rastvor za infuziju se mora razblažiti pre primene (videti odeljak 6.6) i primenjuje se isključivo intravenski.

Lek Paclitaxel Kabi treba primenjivati intravenski koristeći *in-line* filter sa mikroporoznom membranom ≤ 0,22 mikrometara (videti odeljak 6.6).

Prva linija hemioterapije za lečenje karcinoma ovarijuma:

Iako se ispituju i drugi režimi doziranja, preporučuje se kombinovani režim doziranja paklitaksela i cisplatina. Zavisno od trajanja infuzije, preporučuju se dva režima doziranja paklitaksela: paklitaksel 175 mg/m² koji se primenjuje intravenski tokom 3 sata, nakon čega se daje cisplatin u dozi od 75 mg/m² i terapija se ponavlja svake treće nedelje, ili paklitaksel od 135 mg/m², koji se primenjuje infuzijom u trajanju od 24 sata, nakon čega se primenjuje cisplatin u dozi od 75 mg/m², sa pauzom od tri nedelje između ciklusa (videti odeljak 5.1).

Druga linija hemioterapije karcinoma ovarijuma:

Preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m² primenjena intravenski tokom 3 sata, sa pauzom od tri nedelje između ciklusa.

Adjuvantna hemioterapija karcinoma dojke:

Preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m^2 koja se primenjuje intravenski tokom 3 sata, tokom četiri ciklusa, sa vremenskim razmakom između pojedinih ciklusa od tri nedelje, nakon AC terapije.

Prva linija hemioterapije karcinoma dojke:

Kada se koristi u kombinaciji sa doksorubicinom (50 mg/m^2), paklitaksel treba primeniti 24 sata posle doksorubicina. Preporučena doza paklitaksela je 220 mg/m^2 koja se daje intravenski tokom 3 sata, sa pauzom od tri nedelje između ciklusa terapije (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Kada se primenjuje istovremeno sa trastuzumabom, preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m^2 intravenski tokom 3 sata, sa pauzom od tri nedelje između ciklusa (videti odeljak 5.1). Infuzija paklitaksela može se započeti sledećeg dana posle prve doze trastuzumaba ili neposredno posle narednih doza trastuzumaba, ukoliko je pacijentkinja dobro podnela prethodno lečenje trastuzumabom. (Za detaljne informacije o doziranju leka trastuzumab, videti Sažetak karakteristika leka za trastuzumab).

Druga linija hemioterapije karcinoma dojke:

Preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m^2 primenjena intravenski tokom 3 sata, sa pauzom od tri nedelje između ciklusa.

Uzappedovali nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC):

Preporučena doza paklitaksela je 175 mg/m^2 primenjena intravenski tokom 3 sata, nakon čega se primenjuje cisplatin 80 mg/m^2 , sa pauzom od tri nedelje između ciklusa.

Terapija Kapošijevog sarkoma povezan sa AIDS-om:

Preporučena doza paklitaksela je 100 mg/m^2 primenjena intravenski tokom 3 sata svake dve nedelje.

Primenu paklitaksela ne treba ponavljati sve dok broj neutrofila ne dostigne vrednost od $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ kod pacijenata sa Kapošijevim sarkomom), a broj trombocita $\geq 100000/\text{mm}^3$ ($\geq 75000/\text{mm}^3$ kod pacijenata sa Kapošijevim sarkomom). Pacijenti koji imaju tešku neutropeniju (broj neutrofila $<500/\text{mm}^3$ tokom 7 dana ili duže) ili tešku perifernu neuropatiju treba da prime 20% manju dozu u narednim ciklusima terapije (25% za pacijenate sa Kapoši sarkomom) (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Primena paklitaksela se ne preporučuje kod dece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o efikasnosti i bezbednosti.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Nema dostupnih podataka za preporuku doziranja kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2). Paklitaksel se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Način primene

Za uputstvo o razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, a posebno makroglicerolricinoleat (polioksietilovano ricinusovo ulje) (videti odeljak 4.4).
- Paklitaksel se ne sme primenjivati kod pacijenata čiji je broj neutrofila pre početka terapije $<1500/\text{mm}^3$ ($<1000/\text{mm}^3$ kod pacijenata sa Kapošijevim sarkomom).
- Kod pacijenata sa Kapošijevim sarkomom, koji imaju istovremene, teške, nekontrolisane infekcije paklitaksel je takođe kontraindikovano.
- Primena paklitaksela je kontraindikovana tokom dojenja (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Paclitaxel Kabi treba primenjivati pod nadzorom lekara sa iskustvom u primeni citostatika u lečenju kancera. Pošto se mogu javiti značajne reakcije preosetljivosti na lek, neophodno je da bude dostupna i odgovarajuća suportivna terapija.

Zbog moguće ekstrapazacije, savetuje se pažljivo praćenje mesta primene infuzije zbog moguće infiltracije tokom primene leka. Pre primene paklitaksela pacijenti moraju da prime kortikosteroide, antihistaminike i antagoniste H₂ receptora (videti odeljak 4.2). Paklitaksel treba primeniti pre cisplatina kada se koristi u kombinovanoj terapiji (videti odeljak 4.5).

Značajne reakcije preosetljivosti (koje se karakterišu dispneom i hipotenzijom koje zahtevaju lečenje, angioedemom i generalizovanom urtikarijom, javile su se kod < 1% pacijenata koji su primali paklitaksel nakon odgovarajuće premedikacije. Do ovih reakcija verovatno je došlo posredstvom histamina. U slučaju pojave teških reakcija preosetljivosti, infuziju paklitaksela treba odmah prekinuti, započeti simptomatsku terapiju, kod ovih pacijenata ne treba više primenjivati terapiju paklitakselom.

Supresija koštane srži (primarno neutropenija) predstavlja dozno zavisani toksični efekat. Tokom terapije paklitakselom potrebne su česte kontrole krvne slike. Kod pacijenata ne treba ponovo započinjati primenu leka dok se broj neutrofila ne vrati na $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ kod pacijenata sa Kapošijevim sarkomom) i dok se broj trombocita ne vrati na $\geq 100000/\text{mm}^3$ ($\geq 75000/\text{mm}^3$ kod pacijenata sa Kapošijevim sarkomom). U kliničkim studijama kod pacijenata sa Kapošijevim sarkomom, većina pacijenata je primala faktor stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF).

Teški poremećaji srčane provodljivosti se javljaju retko kada se paklitaksel primenjuje samostalno. Ukoliko se kod pacijenta razvije značajni poremećaj u provodljivosti srca tokom primene paklitaksela, treba primeniti odgovarajuću terapiju i neprekidno pratiti rad srca tokom narednih terapija paklitaksela. Tokom primene paklitaksela, uočene su hipotenzija, hipertenzija i bradikardija; pacijenti često nemaju simptome i generalno nije neophodno lečenje. Preporučuje se često praćenje vitalnih funkcija, posebno tokom prvog sata primene infuzije.

Teški kardiovaskularni događaji uočeni su češće kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) nego kod pacijentkinja sa karcinomom dojke ili jajnika. Zabeležen je samo jedan slučaj srčane insuficijencije povezan sa primenom paklitaksela u kliničkoj studiji Kapošijevog sarkoma povezanog sa AIDS-om.

Kada se paklitaksel primenjuje u kombinaciji sa doksorubicinom ili trastuzumabom u inicijalnoj terapiji metastatskog karcinoma dojke, potrebno je obratiti pažnju na praćenje funkcije srca. U slučaju da su pacijentkinje kandidati za terapiju paklitakselom u navedenoj kombinaciji, potrebno je izvršiti osnovni kardiološki pregled, uključujući uzimanje anamneze, fizikalni pregled, EKG, ehokardiogram i/ili MUGA skeniranje (engl. *Multiple Gated Acquisition scan*). Funkciju srca treba dalje pratiti tokom terapije (npr. svaka tri meseca). Praćenje može pomoći da se identifikuju pacijentkinje kod kojih se javlja poremećaj funkcije srca, a ordinirajući lekari treba pažljivo da procene kumulativnu dozu (mg/m^2) antraciklina pri donošenju odluke o tome koliko često će vršiti procenu ventrikularne funkcije. Kada ispitivanja ukažu na pogoršanje funkcije srca, čak i asimptomatsko, ordinirajući lekar treba pažljivo da proceni kliničku korist nastavka lečenja u odnosu na mogućnost nastanka oštećenja srca, uključujući i potencijalno ireverzibilno oštećenje. U slučaju nastavka terapije potrebna je češća kontrola srčane funkcije (npr. svakih 1-2 ciklusa). Za detaljnije informacije, videti Sažetak karakteristika leka za trastuzumab ili doksorubicina.

Iako je pojava **periferne neuropatije** česta, ozbiljni simptomi se razvijaju retko. U teškim slučajevima, preporučuje se smanjenje doze paklitaksela u svim sledećim ciklusima za 20% (25% kod pacijenata sa Kapošijevim sarkomom). Kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) i kod pacijentkinja sa karcinomom ovarijuma koje su lečene prvom linijom hemioterapije, primena infuzije paklitaksela u trajanju od tri sata u kombinaciji sa cisplatinom dovela je do veće incidence teške neurotoksičnosti nego primena paklitaksela i ciklofosfamida kao monoterapije, praćena primenom cisplatina..

Treba posebno voditi računa da se izbegne intraarterijska primena paklitaksela, pošto su u studijama na životinjama koje su ispitivane na lokalnu podnošljivost uočene teške reakcije tkiva posle intraarterijske primene.

Paklitaksel u kombinaciji sa radioterapijom pluća, bez obzira na njihov hronološki redosled, može doprineti razvoju *intersticijalnog pneumonitisa*.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre mogu da budu izloženi većem riziku od toksičnih efekata, posebno mijelosupresije III-IV stepena. Nema podataka da je toksičnost paklitaksela povećana kada se primenjuje kao infuzija u trajanju od 3 sata kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Kada se paklitaksel primenjuje kao infuzija koja traje duže, može se zapaziti jače izražena mijelosupresija kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja teške mijelosupresije (videti odeljak 4.2). Nema odgovarajućih podataka na osnovu kojih bi se preporučilo prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Nema dostupnih podataka o primeni paklitaksela kod pacijenata sa teškomolestazom pre početka terapije. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne treba primenjivati paklitaksel.

Pseudomembranozni kolitis je zabeležen retko, uključujući slučajeve kod pacijenata koji nisu istovremeno bili lečeni antibioticima. Ovo dejstvo treba uzeti u obzir kod diferencijalne dijagnoze slučajeva teške ili uporne dijareje koja se javlja tokom ili ubrzo nakon primene terapije paklitakselom.

Paklitaksel je često pokazao teratogena, embriotoksična i mutagena svojstva u mnogim eksperimentalnim sistemima. Zbog toga je neophodno da muškarci i žene u reproduktivnom periodu koriste mere kontracepcije (kao i njihovi partneri), tokom najmanje 6 meseci nakon završetka terapije paklitakselom (videti odeljak 4.6.). Hormonska kontracepcija je kontraindikovana kod pacijenata sa hormon-receptor pozitivnim tumorom.

Kod pacijenata sa Kapošijevim sarkomom, **teški mukozitis** je redak. Ako se pojave teške reakcije, treba smanjiti dozu paklitaksela za 25%.

Ovaj lek sadrži 393 mg alkohola (etanola) u 1 mL što je ekvivalentno 39,3 % w/v. 52,5 mL ovog leka je ekvivalentno 515,8 mL piva ili 206,3 mL vina.

Štetno je za pacijente koji boluju od alkoholizma, i što treba uzeti u obzir prilikom primene ovog leka kod trudnica, dojilja, dece ili visokorizičnih grupa kao što su pacijenti sa bolestima jetre ili epilepsijom.

S obzirom na to da se ovaj lek obično primenjuje polako tokom 3 sata, efekti alkohola mogu biti smanjeni.

Doza od 52,5 mL ovog leka primenjena kod odrasle osobe težine 70 kg bi rezultovala izloženosti od 295 mg/kg etanola što može uzrokovati povećanje koncentracije alkohola u krvi (engl. *Blood alcohol concentration* (BAC) za oko 50 mg/100 mL.

Paklitaksel sadrži makrogolglicerolricinoleat, što može izazvati teške alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena sa lekovima koji sadrže npr. propilenglikol ili etanol može dovesti do akumulacije etanola i indukovati neželjene efekte, posebno kod dece sa malim ili nezrelim metaboličkim kapacitetom.

Preporučeni režim primene paklitaksela za prvu liniju hemioterapije kod karcinoma jajnika je primena paklitaksela pre cisplatina. Kada se paklitaksel primenjuje pre cisplatina, bezbednosni profil paklitaksela je isti kao kada se lek primenjuje kao monoterapija. Kada je paklitaksel primenjivan posle cisplatina, došlo je do pojave teže mijelosupresije i do smanjenja klirensa paklitaksela za približno 20%. Pacijenti koji se leče

paklitakselom i cisplatinom mogu biti izloženi većem riziku od razvoja insuficijencije bubrega u odnosu na primenu cisplatina kao monoterapije kod ginekoloških kancera.

Pošto se eliminacija doksorubicina i njegovih aktivnih metabolita može smanjiti u slučaju kada se paklitaksel i doksorubicin primenjuju u kraćem vremenskom razmaku, kod započinjanja terapije metastatskog karcinoma

dojke, paklitaksel treba primeniti 24 sata posle primene doksorubicina (videti odeljak 5.2).

Metabolizam paklitaksela se delimično obavlja putem citohrom P450 izoenzima CYP2C8 i CYP3A4. Zbog toga, u nedostatku odgovarajućih farmakokinetičkih studija o interakcijama između lekova, treba biti oprezan kod istovremene primene paklitaksela i lekovima za koje se zna da inhibiraju CYP2C8 ili CYP3A4 (npr. ketokonazol i drugi imidazolski antimikotici, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir i nelfinavir), jer što toksičnost paklitaksela može biti povećana zbog povećane izloženosti. Istovremena primena paklitaksela sa lekovima koji indukuju enzime CYP2C8 ili CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) se ne preporučuje zbog smanjene efikasnosti paklitaksela, usled male izloženosti paklitakselu.

Premedikacija cimetidinom ne utiče na klirens paklitaksela.

Studije kod pacijenata sa Kapošijevim sarkomom, koji su primali više lekova istovremeno, sugerišu da je sistemski klirens paklitaksela znatno manji u prisustvu nelfinavira i ritonavira, ali ne i u prisustvu indinavira. Nema dovoljno podataka o interakcijama sa drugim inhibitorima proteaze. Zbog toga, paklitaksel treba primenjivati uz oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju inhibitore proteaza.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni paklitaksela kod trudnica. Smatra se da paklitaksel dovodi do ozbiljnih defekata ploda ukoliko se primeni tokom trudnoće. Pokazano je da je paklitaksel embriotoksičan i fetotoksičan kod kunića, i da smanjuje plodnost kod pacova. Ako se primenjuje kod trudnica, paklitaksel kao i ostali citotoksični lekovi može dovesti do oštećenja fetusa i zato ga ne treba primenjivati u trudnoći, osim u onim slučajevima kada se to smatra apsolutno neophodnim. Takođe, paklitaksel ne treba koristiti kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste efikasnu kontracepciju, osim ako to nije neophodno usled kliničkog stanja pacijentkinje.

Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste kontracepciju tokom terapije i najmanje 6 meseci nakon završetka terapije paklitakselom.

Muškarcima koji se leče paklitakselom se ne savetuje planiranje potomstva tokom terapije i najmanje 6 meseci nakon završetka terapije.

Dojenje

Upotreba paklitaksela je kontraindikovana tokom dojenja (videti odeljak 4.3). Nije poznato da li se paklitaksel izlučuje u majčino mleko. Studije na životinjama su pokazale da se paklitaksel izlučuje u majčino mleko (videti odeljak 5.3). Dojenje treba prekinuti tokom trajanja terapije.

Plodnost

Paklitaksel kod mužjaka pacova smanjuje plodnost (videti odeljak 5.3). Značaj za ljude nije poznat. Muškarcima treba preporučiti da potraže savet u vezi sa kriokonzervacijom sperme pre započinjanja terapije paklitakselom, zbog mogućnosti infertiliteta.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije dokazano da paklitaksel utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, ali ipak treba uzeti u obzir da ovaj lek sadrži alkohol (videti odeljke 4.4 i 6.1).

Ovaj lek sadrži alkohol, što može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Osim ukoliko drugačije nije navedeno, sledeća razmatranja se odnose na ukupnu bazu podataka o bezbednosti za 812 pacijenata sa solidnim tumorima koji su u sklopu kliničkih studija lečeni monoterapijom paklitakselom. Pošto je populacija obolelih od Kapošijevog sarkoma veoma specifična, na kraju ovog odeljka predstavljen je poseban deo koji je zasnovan na kliničkoj studiji u koje je bilo uključeno 107 pacijenata.

Učestalost pojave i ozbiljnost neželjenih dejstava, osim ako drugačije nije navedeno, generalno je slična kod pacijentkinja koje primaju paklitaksel u lečenju karcinoma jajnika, karcinoma dojke ili nemikrocelularnog karcinoma pluća (NSCLC). Životno doba nije imala jasan uticaj ni na jednu uočenu toksičnost.

Značajna reakcija preosetljivosti sa mogućim smrtnim ishodom (definisana kao hipotenzija koju treba lečiti, angioedem, respiratorni distres sindrom koji zahteva terapiju bronhodilatatorima ili generalizovana urtikarija) javila se kod dva (< 1%) pacijenta. Trideset i četiri posto pacijenata (17% u svim ciklusima terapije) imalo je blage reakcije preosetljivosti. Ove blage reakcije, uglavnom crvenilo i osip, nisu zahtevale terapijsku intervenciju niti su sprečile nastavak terapije paklitakselom.

Najučestalije značajno neželjeno dejstvo bilo je **supresija kosne srži**. Teška neutropenija (<500 ćelija/mm³) javila se kod 28% pacijenata, ali nije bila udružena sa febrilnim epizodama. Samo 1% pacijenata dobilo je tešku neutropeniju koja je trajala ≥ 7 dana.

Trombocitopenija je zabeležena kod 11% pacijenata. Tri posto pacijenata imalo je najmanji broj trombocita < 50000/mm³ barem jednom tokom učešća u studiji. **Anemija** je uočena kod 64% pacijenata, ali se u teškom obliku (Hb < 5 mmol/L) javila samo kod 6% pacijenata. Incidenca i težina anemije zavise od početnih vrednosti hemoglobina.

Neurotoksičnost, uglavnom **periferna neuropatija**, je izgleda bila češća i teža pri infuziji od 175 mg/m² tokom 3 sata (85% neurotoksičnost, kod 15% teška) nego kod infuzije od 135 mg/m² tokom 24 sata (25% periferna neuropatija, kod 3% teška) kada je paklitaksel kombinovan sa cisplatinom. Kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) i kod pacijentkinja sa karcinomom jajnika koji su lečeni paklitakselom tokom 3 sata, posle koga je primenjen cisplatin, došlo je do očigledno veće incidence teške neurotoksičnosti. Periferna neuropatija može da se javi posle prvog ciklusa terapije i može da se pogorša sa povećanjem izloženosti paklitakselu. Pojava perifernog neuropatije rezultirala je prekidom primene paklitaksela u nekoliko slučajeva. Daljim istraživanjima, dokazano je da perifernog neuropatije mogu postojati i do 6 meseci nakon prekida terapije paklitakselom. Senzorni simptomi obično su se poboljšavali ili su nestali nekoliko meseci posle prekida lečenja paklitakselom. Već postojeće neuropatije, koje su bile posledica prethodnih terapija nisu kontraindikacija za terapiju paklitakselom.

Artralgiya ili mijalgija javila se kod 60% pacijenata, a u teškom obliku kod 13% pacijenata.

Reakcije na mestu primene injekcije do kojih dolazi prilikom intravenske primene mogu da dovedu do lokalizovanog edema, bola, eritema i induracije; ekstravazacija može povremeno uzrokovati celulitis.

Zabeleženo je stvaranje krasta na koži i/ili ljuštenje kože, ponekad povezano sa ekstravazacijom.

Može doći i do promene boje kože. Ponovna pojava reakcija kože na mestu prethodne ekstravazacije posle primene paklitaksela na različitim mestima, tj. ponovljena reakcija, odnosno tzv. *recall*, retko je zabeležena. U ovom trenutku nije poznata specifična terapija reakcija koje su posledica ekstravazacije.

U nekim slučajevima reakcija na koži, na mestu primene injekcije se javljala ili tokom produžene infuzije ili odloženo za nedelju ili 10 dana.

Alopecija se javljala naglo i kod 87% pacijenata. Kod većine pacijenata koji su iskusili gubitak kose, taj gubitak je iznosio ≥50%.

Prijavljeni su slučajevi diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK), često udruženi sa sepsom ili poremećajem funkcija više organa (engl. *multi-organ failure*).

U tabeli, u nastavku, su navedene neželjene reakcije bez obzira na stepen težine, koja su udružena sa primenom monoterapije paklitakselom koja se primenjuje u vidu trosatne infuzije u terapiji metastaza, (812 pacijenata koji su lečeni u kliničkim studijama), i neželjene reakcije koja su prijavljena u postmarketinškom praćenju. Ovi poslednji se mogu propisati paklitakselu, bez obzira na režim lečenja.

Učestalost neželjenih dejstava navedena u daljem tekstu utvrđena je korišćenjem sledećih konvencija: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

<i>Infekcije i infestacije</i>	Veoma često: infekcije (uglavnom urinarnog trakta i infekcije gornjih respiratornih puteva), sa prijavljenim slučajevima smrtnog ishoda Povremena: septički šok Retka*: sepsa, peritonitis, pneumonija
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Veoma često: mijelosupresija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, leukopenija, krvarenje Retko*: febrilna neutropenija Veoma retko*: akutna mijeloidna leukemija, mijelodisplastični sindrom Nepoznato*: diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK)
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Veoma često: manje hipersenzitivne reakcije (uglavnom crvenilo i osip) Povremeno: značajne hipersenzitivne reakcije koje zahtevaju lečenje (npr. hipotenzija, angioneurotski edem, respiratorni distres, generalizovana urtikarija, drhtavica, bol u leđima, bol u grudima, tahikardija, bol u abdomenu, bol u ekstremitetima, dijaforeza i hipertenzija) Retko*: anafilaktičke reakcije Veoma retko*: anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Veoma retko*: anoreksija Nepoznato*: sindrom lize tumora*
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	Veoma retko*: stanje konfuzije

<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Veoma često: neurotoksičnost (uglavnom: periferna neuropatija[#]) Retko*: motorna neuropatija (sa posledičnom manjom distalnom slabošću) Veoma retko*: <i>grand mal</i> napadi, autonomna neuropatija (rezultira paralizom ileusa i ortostatskom hipotenzijom), encefalopatija, konvulzije, vrtoglavica, ataksija, glavobolja
<i>Poremećaji oka</i>	Veoma retko*: poremećaji optičkog nerva i/ili poremećaji vida (scintilirajući skotom), uglavnom kod pacijenata koji uzimaju veće doze od preporučenih Nepoznato*: makularni edem, fotopsija, mrlje staklastog tela
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Veoma retko*: gubitak sluha, ototoksičnost, tinitus, vertigo
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Često: bradikardija Povremeno: infarkt miokarda, AV blok i sinkopa, kardiomiopatija, asimptomatska ventrikularna tahikardija, tahikardija sa bigemijom Retko: srčana insuficijencija Veoma retko*: atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Veoma često: hipotenzija Povremeno: hipertenzija, tromboza, tromboflebitis Veoma retko*: šok Nepoznato: flebitis*
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Retko*: respiratorna insuficijencija, embolija pluća, fibroza pluća, intersticijska pneumonija, dispnea, pleuralni izliv Veoma retko*: kašalj
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Veoma često: mučnina, povraćanje, dijareja, zapaljenja sluzokože Retko*: opstrukcija creva, perforacija creva, ishemijski kolitis, pankreatitis Veoma retko*: mezenterijalna tromboza, pseudomembranozni kolitis, neutropenijski kolitis, ascites, ezofagitis, konstipacija
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Veoma retko*: hepatična nekroza, hepatična encefalopatija (sa prijavljenim slučajevima sa smrtnim ishodom)
<i>Poremećaji kože i potkožnog</i>	Veoma često: alopecija Često: prolazne i blage promene noktiju i kože

<i>tkiva</i>	Retko*: svrab, osip, eritem Veoma retko*: <i>Stevens-Johnson</i> sindrom, epidermalna nekroliza, eritema multiforme, eksfolijativni dermatitis, urtikarija, oniholiza (pacijenti na terapiji treba da zaštite šake i stopala od sunčeve svetlosti) Nepoznato*: sklerodermija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Veoma često: artalgija, mialgija Nepoznato*: sistemski lupus eritematosus
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Često: reakcije na mestu primene leka (uključujući lokalizovani edem, bol, eritem, induracija, povremeno ekstravazacija može dovesti do celulitisa, fibroza kože i nekroza kože) Retko*: pireksija, dehidracija, astenija, edem, malaksalost
<i>Laboratorijska ispitivanja</i>	Često: značajno povećanje vrednosti AST (SGOT), značajan povećanje vrednosti alkalne fosfataze Povremeno: teško povećanje koncentracije bilirubina Retko*: povećanje koncentracije kreatinina u krvi

*prema izveštajima iz postmarketinškog praćenja paklitaksela.

mogu postojati i do 6 meseci nakon prekida terapije paklitakselom

Pacijentkinje sa karcinomom dojke koji primaju paklitaksel u adjuvantnom lečenju posle AC lečenja imaju veću učestalost neurosenzorne toksičnosti, reakcija preosetljivosti, artralgijske/mialgijske, anemije, infekcije, povišenu telesnu temperaturu, mučninu/povraćanje i dijareju u odnosu na pacijentkinje koje primaju samo AC. Međutim, učestalost ovih neželjenih dejstava odgovara primeni paklitaksela kao monoterapije, kao što je prijavljeno ranije.

Kombinovana terapija

Sledeće informacije odnose se na velike studije u kojima je ispitivana prva linija hemioterapije karcinoma ovarijuma (paklitaksel + cisplatin: više od 1050 pacijenata); dva klinička ispitivanja faze III kao prva linija terapije metastatskog karcinoma dojke: u jednom se ispituje kombinovana terapija sa doksorubicinom (paklitaksel + doksorubicin: 267 pacijenata), a u drugom kombinovana terapija sa trastuzumabom (planiranom analizom podgrupe paklitaksel + trastuzumab: 188 pacijenata) i dva klinička ispitivanja faze III sa lečenjem uznapredovalog nemikrocelularnog karcinoma pluća (paklitaksel + cisplatin: više od 360 pacijenata) (videti odeljak 5.1).

Kada se primenjuje kao trosatna infuzija u prvoj liniji hemioterapije karcinoma jajnika, neurotoksičnost, artralgijske/mialgijske i preosetljivost zabeležene su kao učestalije i teže kod pacijentkinja koje su lečene

paklitakselom posle koje je primenjena terapija cisplatinom, nego kod pacijetkinja koje su lečene ciklofosfamidom nakon koje je primenjena terapija cisplatinom. Izgleda da je mijelosupresija bila manje učestala i blaža kod trosatne infuzije paklitaksela nakon koje je primenjen cisplatin, u poređenju sa ciklofosfamidom, posle koga je sledila terapija cisplatinom.

Kod prve linije hemioterapije metastatskog karcinoma dojke, neutropenija, anemija, periferna neuropatija, artralgiya/mijalgija, astenija, groznica i dijareja su bile češće i težem obliku kada je paklitaksel (220 mg/m^2) primenjivan u vidu trosatne infuzije 24 sata nakon primene doksorubicina (50 mg/m^2) u poređenju sa standardnom FAC terapijom (5-FU 500 mg/m^2 , doksorubicin 50 mg/m^2 , ciklofosfamid 500 mg/m^2). Mučnina i povraćanje su se javljali ređe i u lakšem obliku kod terapijskog režima paklitaksel (220 mg/m^2)/doksorubicin (50 mg/m^2) u poređenju sa standardnom FAC terapijom. Moguće je da je primena kortikosteroida doprinela manjoj učestalosti i manjoj težini mučnine i povraćanja u grupi koja je primala kombinaciju paklitaksel /doksorubicin.

Kada se paklitaksel primenjuje kao trosatna infuzija u kombinaciji sa trastuzumabom u prvoj liniji hemioterapije kod pacijetkinja sa metastatskim karcinomom dojke, sledeći događaji (bez obzira na njihovu povezanost sa paklitakselom ili trastuzumabom) zabeleženi su češće nego kod monoterapije paklitakselom: srčana insuficijencija (8% prema 1%), infekcije (46% prema 27%), drhtavica (42% prema 4%), povišena telesna temperatura (47% prema 23%), kašalj (42% prema 22%), osip (39% prema 18%), artralgiya (37% prema 21%), tahikardija (12% prema 4%), dijareja (45% prema 30%), hipertoniya (11% prema 3%), krvarenje iz nosa (18% prema 4%), akne (11% prema 3%), herpes simpleks (12% prema 3%), slučajne povrede (13% prema 3%), insomnija (25% prema 13%), rinitis (22% prema 5%), sinusitis (21% prema 7%) i reakcije na mestu injekcije (7% prema 1%).

Neke razlike u učestalosti mogu biti zbog povećanog broja i trajanja kombinovane terapije paklitakselom/trastuzumabom u odnosu na monoterapiju paklitakselom. Teški oblici neželjenih dejstava zabeleženi su sa sličnom stopom učestalosti kod terapije paklitakselom/trastuzumabom i terapije samo paklitakselom.

Kada je doksorubicin primenjivan u kombinaciji sa paklitakselom kod metastatskog karcinoma dojke, **nepravilnosti srčanih kontrakcija** ($\geq 20\%$ smanjenje ejekcione frakcije leve komore) uočene su kod 15% pacijenata u odnosu na 10% pacijenta lečenih standardnim FAC režimom.

Kongestivna srčana insuficijencija je uočena kod $<1\%$ i kod grupe koja je primala kombinovanu terapiju paklitaksel/doksorubicinom i kod grupe na standardnoj FAC terapiji. Primena trastuzumaba u kombinaciji sa paklitakselom kod pacijetkinja koje su prethodno lečene antraciklinima dovela je do povećane učestalosti i težih oblika poremećaja **srčane funkcije** u odnosu na pacijetkinje koje su lečene paklitakselom u vidu monoterapije (NYHA klasa I/II 10% prema 0%; NYHA klasa III/IV 2% prema 1%), a retko je bila udružena sa smrtnim ishodom (videti Sažetak karakteristika leka trastuzumaba). U svim ovim, ali retkim, slučajevima, pacijeni su reagovali na odgovarajuću medicinsku terapiju.

Radijacioni pneumonitis zabeležen je kod pacijetkinja koje su istovremeno primale radioterapiju.

Kapoši sarkom povezan na AIDS-om

Sa izuzetkom hematoloških i hepatičkih neželjenih dejstava (videti u nastavku), učestalost i težina neželjenih dejstava su generalno slične kod pacijenata sa Kapoši sarkomom i pacijenata sa drugim solidnim tumorima, lečenih monoterapijom paklitaksela. Podaci se baziraju na kliničkom ispitivanju koje je bilo uključeno 107 pacijenata.

Poremećaji krvi i limfnog sistema: Supresija koštane srži je bila najveća dozno zavisna toksična reakcija. Neutropenija je bila najznačajnija hematološka toksična reakcija. Tokom prvog ciklusa terapije, javila se teška neutropenija (< 500 ćelija/ mm^3) kod 20% pacijenata. Tokom celokupne terapije, uočena je teška neutropenija kod 39% pacijenata. Neutropenija je trajala > 7 dana kod 41% pacijenata i 30-35 dana kod 8% pacijenata. Povukla se nakon 35 dana kod svih pacijenata koji su praćeni. Incidenca neutropenije 4. stepena, koja je trajala ≥ 7 dana iznosila je 22%.

Neutropenijska groznica povezana sa primenom paklitaksela zabeležena je kod 14% pacijenata i u 1,3% ciklusa terapije. Zabeležene su 3 septičke epizode (2,8%) tokom primene paklitaksela, povezane sa primenom leka koje su imali smrtni ishod.

Trobocitopenija je zabeležena kod 50% pacijenata, a kod 9% se javila u teškom obliku (< 50000 ćelija/mm³). Kod samo 14% pacijenata došlo je do pada broja trombocita na < 75000 ćelija/mm³, najmanje jednom tokom terapije. Epizode krvarenja povezane sa paklitakselom zabeležene su kod $< 3\%$ pacijenata, ali su hemoragične epizode lokalizovane.

Anemija (Hb < 11 g/dL) je uočena kod 61% pacijenata i javila se u teškom obliku (Hb < 8 g/dL) kod 10% pacijenata. Kod 21% pacijenata bila je neophodna transfuzija crvenih krvnih zrnaca.

Hepatobilijarni poremećaji: Među pacijentima ($>50\%$ na terapiji inhibitorima proteaze) sa očuvanom funkcijom jetre, 28%, imalo je povećanu koncentraciju bilirubina, 43% imalo je povećanu vrednost enzima alkalne fosfataze i 44% imalo je povećanu vrednost AST (SGOT). Kod svakog od ovih parametara, do velikog povećanja došlo je u 1% slučajeva.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kod predoziranja paklitakselom nema poznatog antidota.

U slučaju predoziranja, pacijente treba pažljivo pratiti.

Terapiju treba usmeriti primarno na očekivane toksične komplikacije koje uključuju supresiju koštane srži, perifernu neurotoksičnost i mukozitis.

Pedijatrijska populacija

Predoziranje kod pedijatrijske populacije može biti povezano sa akutnom toksičnošću koja je izazvana etanolom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; taksani

ATC šifra: L01CD01

Paklitaksel je antimikrotubularni agens koji podstiče spajanje (polimerizaciju) mikrotubula iz dimera tubulina i stabilizuje mikrotubule čineći ih otpornim na depolimerizaciju. Zbog stabilizacije inhibirana je normalna dinamika reorganizacije mreže mikrotubula, koja je esencijalna za odvijanje vitalnih funkcija ćelije u međufazi i mitozu. Dodatno, paklitaksel indukuje stvaranje neuobičajenih redova ili snopova mikrotubula tokom celog ćelijskog ciklusa i mnogobrojnih mikrotubularnih astra tokom mitoze.

Karcinom ovarijuma

Kod primene u prvoj liniji hemioterapije kod karcinoma ovarijuma, bezbednost i efikasnost paklitaksela su ocenjivani u dve velike randomizovane kontrolisane studije (u poređenju sa ciklofosfamid 750 mg/m^2 + cisplatin 75 mg/m^2). U Intergrup kliničkoj studiji (BMS CA139-209) preko 650 pacijentkinja sa stadijumom IIb-c, III ili IV primarnog karcinoma ovarijuma je primilo najviše 9 ciklusa terapije paklitaksela (175 mg/m^2 tokom 3 sata), nakon koga je usledila terapija cisplatinom (75 mg/m^2) ili kontrolnim lekom. U drugoj velikoj studiji (GOG-111/BMS CA139-022), ocenjivano je maksimalno 6 ciklusa terapije ili paklitakselom (135 mg/m^2 u trajanju od 24 sata) nakon koga je primenjena terapija cisplatinom (75 mg/m^2) ili kontrolnim lekom, kod preko 400 pacijentkinja sa stadijumom III/IV primarnog karcinoma ovarijuma sa $>1 \text{ cm}$ rezidualnog oboljenja nakon izvođenja laparotomije ili sa udaljenim metastazama. Iako dva različita režima doziranja paklitaksela nisu poređena jedan sa drugim direktno, u obe studije pacijenti lečeni paklitakselom u kombinaciji sa cisplatinom imali su značajno veći stepen odgovora, duže vreme do progresije bolesti i duže vreme preživljavanja u poređenju sa pacijentkinjama koje su primale standardnu terapiju. Povećana neurotoksičnost, artralgijska/mialgijska, ali smanjena mijelosupresija su uočeni kod pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom ovarijuma, koji su lečeni trosatnom infuzijom paklitaksel/cisplatin u poređenju sa pacijentkinjama koje su primale ciklofosfamid/cisplatin.

Karcinom dojke

U adjuvantnom lečenju karcinoma dojke, 3121 pacijenata sa nodus-pozitivnim karcinomom dojke bili su lečeni adjuvantnom terapijom paklitakselom ili je bilo bez hemioterapije, nakon davanja četiri ciklusa terapije doksorubicinom i ciklofosfamidom (CALGB 9344, BMS CA 139- 223). Medijana praćenja pacijenata bila je 69 meseci. Uopšte, pacijenti lečeni paklitakselom su imali značajno smanjenje od 18% rizika recidiva u odnosu na pacijente koje su primali samo AC terapiju ($p = 0,0014$), i značajno smanjenje od 19% rizika od smrti ($p = 0,0044$) u odnosu na pacijente koje su primale samo AC terapiju.

Retrospektivne analize pokazuju korist kod svih podgrupa pacijenata. Kod pacijenata sa negativnim hormonskim receptorima/nepoznatim tumorima, smanjenje rizika od recidiva bolesti iznosilo je 28% (95% CI: 0,59-0,86). U podgrupi pacijenata sa hormon-receptor pozitivnim tumorima, rizik od ponovne pojave bolesti smanjen je za 9% (95%CI: 0,78-1,07).

Međutim, studija nije bila dizajnirana za ispitivanje dejstva AC terapije duže od 4 ciklusa. Ne može se samo na osnovu ove studije isključiti mogućnost da su se uočeni efekti mogli javiti delimično zbog razlike u trajanju hemioterapije između ove dve grupe (AC 4 ciklusa; AC + paklitaksel 8 ciklusa). Zbog toga, adjuvantnu terapiju paklitakselom treba smatrati kao alternativu produženoj AC terapiji.

U drugoj velikoj kliničkoj studiji, slično dizajniranoj, kod adjuvantnog nodus-pozitivnog kancera dojke 3060 pacijenata su nasumično primali ili ne, 4 ciklusa paklitaksela u većoj dozi od 225 mg/m^2 koga su pratila 4 ciklusa AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270). Prilikom medijane praćenja od 64 meseca, pacijenti lečeni sa paklitakselom su imali značajno smanjenje od 17% rizika recidiva bolesti u odnosu na pacijente lečene samo sa AC ($p = 0,006$). Lečenje paklitakselom je povezano sa smanjenjem rizika od smrtnog ishoda za 7% (95%CI: 0,78-1,12).

Sve analize podgrupa su favorizovali grupu sa paklitakselom. U ovoj studiji pacijenti sa karcinomom sa pozitivnim hormonskim receptorima su imale smanjenje rizika recidiva bolesti za 23% (95%CI: 0,6-0,92). U podskupu pacijenata sa hormonskim receptor negativnim karcinomom smanjenje rizika recidiva bolesti je bilo 10% (95% CI: 0,7-1,11).

Efikasnost i bezbednost paklitaksela u prvoj liniji lečenja metastatskog karcinoma dojke, ispitivani su u dve pivotalne randomizovane, kontrolisane otvorene studije faze III.

U prvoj studiji (BMS CA139-278), kombinacija bolusa primene doksorubicina (50 mg/m^2) nakon čega je posle 24 sata primenjen paklitaksel (220 mg/m^2 kao trosatna infuzija) (AT), upoređena je sa standardnim FAC režimom terapije (5-FU 500 mg/m^2 , doksorubicin 50 mg/m^2 , ciklofosfamid 500 mg/m^2), gde su obe terapije bile primenjene svake tri sedmice u osam ciklusa.

U ovu randomizovanu studiju bilo je uključeno 267 pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke od kojih nijedan nije primio prethodnu hemioterapiju ili je primio samo adjuvantnu hemioterapiju bez antraciklina. Rezultati su pokazali značajnu razliku u vremenu progresije bolesti kod pacijenata koji su primali AT terapiju u odnosu na pacijente koji su primali FAC terapiju (8,2 u odnosu na 6,2 meseci; $p = 0,029$).

Medijana preživljavanja bila je u korist terapije paklitakselom/doksorubicinom u odnosu na pacijente koji su primali FAC terapiju (23,0 u odnosu na 18,3 meseci; $p = 0,004$). U grupi na AT i FAC terapiji, 44%, odnosno 48% pacijenata kasnije je primilo hemioterapiju koja je uključivala taksane kod 7%, odnosno 50% pacijenta. Ukupni odgovor na lečenje bio je znatno veći kod grupe koja je primala AT terapiju u odnosu na grupu koja je primila FAC terapiju (68% u odnosu na 55%). Potpuni odgovori viđeni su kod 19% pacijenata u grupi koja je primala paklitaksel/doksorubicin u odnosu na 8% pacijenata u grupi koja je primila FAC terapiju. Svi rezultati efikasnosti bili su kasnije potvrđeni u nezavisnoj slepoj studiji.

U drugoj pivotalnoj kliničkoj studiji, efikasnosti i bezbednosti kombinacije paklitaksela i trastuzumaba bile su ocenjivane na osnovu analize planirane podgrupe (pacijenti sa metastatskim karcinomom dojke koji su ranije primili adjuvantnu terapiju antraciklinom) iz studije HO648g. Efikasnost trastuzumaba u kombinaciji sa paklitakselom kod pacijenata koji nisu primili prethodnu adjuvantnu terapiju antraciklina nije dokazana. Kombinacija trastuzumaba (početna doza 4 mg/kg, potom 2 mg/kg nedeljno) i paklitaksela (175 mg/m²) koja je data kao trosatna infuzija, svake tri nedelje, upoređena je sa terapijom samo paklitakselom (175 mg/m²) koja je primenjena kao trosatna infuzija, svake tri nedelje kod 188 pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke sa prekomernom ekspresijom HER 2 receptora (2+ ili 3+ izmereni putem imunohistohemije), koji su prethodno bili lečeni antraciklinima. Paklitaksel je bio primenjen svake tri nedelje u najmanje šest ciklusa, dok je terapija trastuzumabom primenjena nedeljno sve do progresije bolesti. Studija je pokazala znatne koristi kod kombinacije paklitaksel/trastuzumab u pogledu vremena do progresije (6,9 prema 3,0 meseca), stepena odgovora (41% prema 17%) i trajanja odgovora (10,5 prema 4,5 meseca) u odnosu na monoterapiju paklitakselom. Najznačajnija toksičnost koja je uočena kod kombinacije paklitaksel/trastuzumab bila je srčana disfunkcija (videti odeljak 4.8).

Uznappedovali nemikrocelularni karcinom pluća

U terapiji uznappedovalog nemikrocelularnog karcinoma pluća rađena su dva klinička ispitivanja III faze u kojima su pacijenti primali paklitaksel u dozi od 175 mg/m², a nakon njega cisplatin u dozi od 80 mg/m² (367 pacijenata su primali terapijski režim koji je uključivao paklitaksel). Obe studije bile su randomizovane. U jednoj od studija kontrolna grupa je lečena cisplatinom 100 mg/m², a u drugoj teniposidom 100 mg/m² posle čega sledi cisplatin 80 mg/m² (367 pacijenata u kontrolnoj grupi). Rezultati obe studije bili su slični. Nije nađena statistički značajna razlika, ako se kao primarni rezultat uzme mortalitet, između protokola koji sadrže paklitaksel i onog koji sadrži kontrolnu terapiju (medijana vremena preživljavanja 8,1 i 9,5 meseci na protokolu koji sadrži paklitaksel, 8,6 i 9,9 meseci na protokolu koji sadrži kontrolnu terapiju). Slično tome, nije postojala statistički značajna razlika između različitih vrsta lečenja u vremenu do pojave progresije. Bilo je značajnih prednosti u pogledu stepena kliničkog odgovora. Studije o kvalitetu života ukazuju na to da je nedostatak apetita uzrokovan kombinovanom terapijom koja sadrži paklitaksel manji, ali takođe ukazuju na to da postoji povećana incidenca periferne neuropatije ($p < 0,008$).

Kapoši sarkom povezan sa AIDS-om

Kod lečenja Kapošijevog sarkoma povezanog sa AIDS-om, efikasnost i bezbednost paklitaksela su ispitivane u nekomparativnoj studiji pacijenata sa uznappedovalim KS, prethodno lečenih sistemskom hemioterapijom. Primarni cilj efikasnosti bio je bolji odgovor na tumor. Od 107 pacijenata, za 63 je smatrano rezistentnim na lipozomske antracikline. Smatra se da ova podgrupa čini ključnu populaciju pacijenata u pogledu efikasnosti. Ukupna stopa uspeha (potpun/delimičan odgovor) je posle 15 ciklusa lečenja bio 57% (CI 44-70%) kod pacijenata rezistentnih na lipozomske antracikline. Preko 50% ovih odgovora bilo je vidljivo nakon prva 3 ciklusa. Kod pacijenata rezistentnih na lipozomske antracikline, mogli su da se uporede stepen odgovora kod pacijenata koji nikada nisu primili proteazni inhibitor (55,6%) i stepen odgovora kod pacijenata koji su primili jedan inhibitor proteaze najmanje 2 meseca pre terapije paklitakselom (60,9%). Medijana vremena progresije u bazičnoj populaciji bila je 468 dana (95% CI 257-NE). Medijana preživljavanja nije se mogla izračunati, ali najniža granica od 95% bila je 617 dana kod bazične populacije pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon intravenske primene, paklitaksel pokazuje bifazno smanjenje koncentracije u plazmi.

Farmakokinetika paklitaksela ustanovljena je nakon primena doze od 135 i 175 mg/m² tokom 3 i 24 sata. Srednja vrednost poluvremena eliminacije kretala se između 3,0 i 52,7 sati, a srednje vrednosti ukupnog

telesnog klirensa iznosile su od 11,6 do 24,0 L/sat/m². Ukupni telesni klirens se smanjuje sa povećanjem koncentracije paklitaksela u plazmi. Srednja vrednost u stanju ravnoteže (eng. *steady state*) volumena distribucije je u rasponu od 198 do 688 L/m², što ukazuje na ekstenzivnu ekstravaskularnu distribuciju i/ili vezivanje paklitaksela za tkivo. Kod trosatne infuzije, povećanje doze rezultuje nelinearnom farmakokinetikom. Povećanje doze za 30% sa 135 mg/m² na 175 mg/m², prati odgovarajuće povećanje C_{max} i PIK_{0→∞} vrednosti za 75% i 81%.

Nakon intravenske primene doze od 100 mg/m², primenjene kao trosatna infuzija kod 19 pacijenata sa KS, srednja vrednost C_{max} je 1530 nanograma/mL (u rasponu od 761 do 2860 nanograma/mL) i srednja vrednost PIK_{0→∞} je 5619 nanograma*čas/mL (u rasponu od 2609 do 9428 nanograma*sat/mL). Klirens je bio 20,6 L/h/m² (u rasponu od 11 do 38) i volumen distribucije je bio 291 L/m² (u rasponu od 121 do 638). Terminalno poluvreme eliminacije je prosečno 23,7 časova (u rasponu od 12-33).

Varijabilnost među pacijentima je kod sistemskog izlaganja paklitakselu bila minimalna. Ne postoje dokazi o akumulaciji paklitaksela kod višestrukih terapijskih ciklusa.

In vitro studije o vezivanju za proteine u serumu ukazuju da je, prosečno, 89-98% paklitaksela vezano za protein. Cimetidin, ranitidin, deksametazon ili difenhidramin ne utiču na vezivanje paklitaksela za proteine.

Distribucija i biotransformacija paklitaksela kod ljudi nisu u potpunosti ispitani. Prosečna kumulativna ekskrecija nepromenjenog leka u urin kreću se od 1,3 do 12,6% doze, što ukazuje na intenzivni nerenalni klirens.

Metabolizam putem jetre i žučni klirens mogu biti glavni mehanizam eliminacije paklitaksela.

Paklitaksel se kako se čini uglavnom metaboliše preko enzima citohroma P450. Prosečno 26% od radioaktivno obeležene doze paklitaksela je eliminisano fecesom kao 6(alfa)-hidroksipaklitaksel, 2% kao 3'-p-hidroksipaklitaksel i 6% kao 6(alfa)-3'-p-dihidroksi-paklitaksel. 6(alfa)-hidroksipaklitaksel nastaje pod uticajem CYP2C8, 3'-p-hidroksipaklitaksel pod uticajem CYP3A4 i 6% kao 6(alfa)-3'-p-dihidroksi-paklitaksel pod uticajem CYP2C8 i CYP3A4. Efekti poremećaja funkcije bubrega ili poremećaja funkcije jetre na eliminaciju paklitaksela posle trosatne infuzije nisu zvanično ispitivani. Farmakokinetički parametri dobijeni kod pacijenta na hemodijalizi koji je primio trosatnu infuziju paklitaksela od 135 mg/m², kretali su se unutar raspona određenih kod pacijenata koji nisu na dijalizi.

U kliničkim studijama gde su paklitaksel i doksorubicin primenjivani istovremeno, distribucija i eliminacija doksorubicina i njegovih metabolita su bile produžene. Ukupna koncentracija doksorubicina u plazmi je bila 30% veća kada je paklitaksel primenjen odmah nakon doksorubicina, nego kad je postojala 24-satna pauza između davanja ovih lekova.

Primena paklitaksela u kombinaciji sa drugim lekovima, prikazana je u Sažetaku karakteristika leka cisplatina, doksorubicina ili trastuzumaba, kao i podaci o primeni ovih lekova.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogeni potencijal paklitaksela nije ispitivan. Ipak, paklitaksel je prema svom farmakodinamskom mehanizmu potencijalno karcinogen i genotoksičan. Paklitaksel se pokazao mutagenim u *in vivo* kao i *in vitro* eksperimentalnim ispitivanjima sisara.

Pokazano je da je paklitaksel embriotoksičan i fetotoksičan kod kunića, kao i da dovodi do smanjenja fertiliteta kod ženki i mužjaka pacova.

Neželjeni efekti na muške reproduktivne organe su primećeni pri manjim dozama, a smanjenje muškog i ženskog fertiliteta pri toksičnim dozama. Embrio-fetalna toksičnost (intrauterina smrtnost, povećana resorpcija i povećanje učestalosti smrti fetusa) je primećena pri dozama koje su toksične za majku kod pacova i kunića. Kod kunića, uočeni su teratogeni efekti pri dozama koje su manje od onih koje su toksične za majku. In. Ograničena ekskrecija paklitaksela je primećena u mleku pacova. Paklitaksel nema mutageni potencijal, ali je pokazano da dovodi do hromozomskih izmena *in vitro* i *in vivo*. Uz to, karcinogeni

potencijal paklitaksela nije istražen. Odloženi neurotoksični efekti su primećeni histopatološki nakon ponovljenog doziranja, sa malo ili bez dokaza o oporavku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Etanol, bezvodni (videti odeljak 4.4);
Makrogolglicerolricinoleat (videti odeljak 4.4);
Limunska kiselina, bezvodna (za podešavanje pH).

6.2. Inkompatibilnost

Polioksietilovano ricinusovo ulje (makrogolglicerolricinoleat) može izazvati curenje DEHP (di-(2-etilheksil) ftalat) iz kontejnera od plastificiranog polivinil hlorida (PVC), u količini koja se povećava s vremenom i koncentracijom.

Shodno tome, priprema, čuvanje i primena razblaženog rastvora leka Paclitaxel Kabi za infuziju treba da se sprovede korišćenjem opreme koja ne sadrži PVC.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre otvaranja leka
2 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja, pre razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost tokom upotrebe dokazana je za 28 dana na temperaturi do 25°C, nakon višestrukog uvlačenja igle i izvlačenja sadržaja. Svako drugo vreme i uslovi čuvanja su odgovornost korisnika.

Nakon razblaživanja

Hemijska i fizička stabilnost rastvora koji je pripremljen za infuziju dokazana je za period od 24 sata na temperaturi od 25°C kada se za razblaženje koristi 5% rastvor glukoze, 0,9% rastvor natrijum-hlorida, 5% rastvor glukoze u Ringerovom rastvoru ili mešavina rastvora 5% glukoze i 0,9% rastvora natrijum-hlorida.

S mikrobiološkog stanovišta, lek treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah nakon otvaranja, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe, odgovornost su korisnika i ne treba da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C sem ako rekonstituisanje/razblaženje nije vršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posle razblaženja, rastvor koristiti za jednokratnu upotrebu.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.
Čuvati bočicu u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.
Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Paclitaxel Kabi, 6 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, (1 x 5 mL):

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla (tip I) sa gumenim čepom od hlorobutil gume ili brombutil gume sa aluminijumskom kapicom i plastičnim *flip-off* poklopcem koja sadrži 30 mg paklitaksela u 5 mL rastvora.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

Paclitaxel Kabi, 6 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, (1 x 16,7 mL):

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla (tip I) sa gumenim čepom od hlorobutil gume ili brombutil gume sa aluminijumskom kapicom i plastičnim *flip-off* poklopcem koja sadrži 100 mg paklitaksela u 16,7 mL rastvora.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica sa 16,7 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rukovanje

Paklitakselom treba rukovati pažljivo kao i sa svim drugim antineoplastičnim lekovima.

Razblaživanje se izvodi u aseptičnim uslovima od strane posebno obučenog osoblja i u za to posebno namenjenim prostorijama. Neophodno je nositi odgovarajuće zaštitne rukavice. Treba izbegavati kontakt sa kožom i sluzokožom i preduzeti mere opreza. U slučaju da rastvor dođe u kontakt sa kožom, ugroženo mesto na koži treba odmah temeljno oprati sapunom i isprati vodom. Na mestu kontakta primećeno je bockanje, peckanje i crvenilo. U slučaju kontakta rastvora sa sluzokožom, ugroženu sluzokožu treba odmah temeljno isprati vodom. U slučaju inhalacije, prijavljeni su dispnea, bol u grudima, pečenje u grlu i mučnina.

Ukoliko se neotvorena bočica čuva u frižideru, može doći do formiranja precipitata koji se rastvaraju kada se boca blago protrese nakon postizanja sobne temperature. Kvalitet leka nije smanjen u ovim situacijama. Ukoliko rastvor ostane zamućen ili ukoliko se primete nerastvorne čestice, bočicu treba odbaciti.

Nakon višekratnog uvođenja igle i izvlačenja leka, bočice zadržavaju mikrobiološku, hemijsku i fizičku stabilnost do 28 dana na temperaturi do 25°C. Svako drugo vreme i uslovi čuvanja su odgovornost korisnika.

Uređaje za hemodispenciju sa iglom (Chemo-Dispensing Pin™) ili slične uređaje sa spajkovima ne treba koristiti jer se zatvarač čepa može slomiti, zbog čega rastvor može postati nesterilan.

Uputstva za intravensku primenu

Pre primene infuzije, paklitaksel koncentrat za rastvor za infuziju mora se razblažiti u aseptičnim uslovima u: 5% rastvoru glukoze, 0,9% rastvoru natrijum-hlorida, rastvoru 5% glukoze u Ringerovom rastvoru, ili kombinacijom 5% glukoze i injekcije 0,9% rastvora natrijum-hlorida do konačne koncentracije od 0,3 do 1,2 mg/mL.

Hemijska i fizička stabilnost rastvora pripremljenog na ovaj način je dokazana na temperaturi od 25°C u trajanju od 24 sata.

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah nakon otvaranja, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe, odgovornost su korisnika, a normalno ne treba da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C ako rekonstituisanje/razblaženje nije vršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Nakon razblaživanja, rastvor je samo za jednokratnu upotrebu.

Posle pripreme rastvor se može zamutiti što se pripisuje nosaču leka, koji se ne može ukloniti filtriranjem. Paklitaksel se aplikuje kroz sistemski filter sa mikroporoznom membranom od $\leq 0,22$ mikrometra. Nije zapaženo značajno smanjenje dejstva leka posle simuliranog davanja rastvora kroz I.V. sistem koji ima filter.

Retko je zabeležena pojava precipitacije u toku infuzije paklitakselom, obično pri kraju 24-satnog perioda infuzije. Mada razlog ovakvog taloženja nije razjašnjen on je verovatno posledica prezasićenosti razblaženog

rastvora. Da bi se smanjio rizik od stvaranja precipitacije, lek Paclitaxel Kabi nakon razblaživanja treba što pre iskoristiti i treba izbegavati da se bočica previše trese, mučka ili da vibrira. Pre upotrebe treba dobro isprati sistem za infuziju. Izgled rastvora treba redovno proveravati u toku infuzije, a infuziju treba prekinuti ako se primete precipitacije.

Da bi se na najmanju meru svela izloženost pacijenata DEHP-u koji može da iscure iz plastificirane PVC infuzione kese, seta ili drugog instrumenta za infuziju, razlaženi rastvor leka Paclitaxel Kabi treba čuvati u bočicama koje nisu od PVC-a (staklenim, polipropilenskim) ili plastičnim infuzionim kesama (polipropilenskim, poliolefinskim) i aplicirati isključivo kroz sistem za infuziju obložen polietilenom. Upotreba filtera (npr. IVEX-2®) koji sadrže kratke ulazne i/ili izlazne plastificirane PVC cevčice nije dovela do značajnijeg curenja DEHP-a (videti odeljak 6.2).

Uputstvo za zaštitu prilikom pripreme rastvora za infuziju leka Paclitaxel Kabi

1. Pripremu treba vršiti u komori uz upotrebu zaštitnih rukavica. Ukoliko komora nije dostupna, usta i oči moraju biti pokriveni.
2. Trudnice i žene koje mogu da ostanu trudne ne treba da rukuju ovim lekom.
3. Otvorena ambalaža, kao što su bočice za injekciju i boce za infuziju kao i iskorišćene kanile, špricevi i ostaci citostatika moraju biti odbačeni u skladu sa važećim propisima za rukovanje OPASNIM OTPADOM.
4. U slučaju prosipanja, treba pratiti sledeće instrukcije: - obavezno nositi zaštitnu odeću – polomljeno staklo pokupiti i odložiti u kontejner sa oznakom OPASAN OTPAD – kontaminirane površine prikladno isprati većim količinama hladne vode – površine nakon ispiranja temeljno obrisati i materijal upotrebljen za brisanje odbaciti kao OPASAN OTPAD.
5. U slučaju da paklitaksel dođe u kontakt sa kožom, taj deo tela treba isprati većom količinom tekuće vode a zatim oprati sapunom i vodom. Ukoliko je došlo do kontakta sa sluzokožama, temeljno oprati područje kontakta vodom i sapunom. Ukoliko osećate bilo kakve tegobe, obratite se lekaru.
6. U slučaju kontakta paklitaksela sa očima, temeljno ih isprati sa mnogo hladne vode. Odmah kontaktirajte oftalmologa.

Odlaganje

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

FRESENIUS KABI D.O.O. BEOGRAD
Omladinskih brigada 88 b, Beograd-Noví Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Paclitaxel Kabi, 6 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, (1 x 5 mL): 000457546 2023

Paclitaxel Kabi, 6 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, (1 x 16,7 mL): 000457547 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 15.07.2013.

Datum obnove dozvole: 09.09.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.