

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paclitaxel Kabi 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje paclitaxelum 6 mg.

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje paclitaxelum 30 mg.

Jedna 16,7ml injekční lahvička obsahuje paclitaxelum 100 mg.

Jedna 25ml injekční lahvička obsahuje paclitaxelum 150 mg.

Jedna 50ml injekční lahvička obsahuje paclitaxelum 300 mg.

Jedna 100ml injekční lahvička obsahuje paclitaxelum 600 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Bezvodý ethanol 393 mg/ml (49,7 % (v/v)) Glyceromakrogol-ricinoleát 530 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Čirý, slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom ovaria: jako primární chemoterapie karcinomu ovaria je paklitaxel indikován k léčbě pacientek s pokročilým karcinomem ovaria nebo s reziduálním nádorem (> 1 cm) po prvotní laparotomii, v kombinaci s cisplatinou.

Jako sekundární chemoterapie karcinomu ovaria je paklitaxel indikován k léčbě metastazujícího karcinomu ovaria po selhání standardní terapie zahrnující platinu.

Karcinom prsu: jako adjuvantní léčba je paklitaxel indikován k léčbě pacientů s karcinomem prsu, rozšířeným do lymfatických uzlin, po terapii antracykliny a cyklofosfamidem (AC). Adjuvantní léčbu paklitaxelem je třeba považovat za alternativní léčbu k rozšířené AC terapii.

Paclitaxel Kabi je indikován k počáteční léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu buď v kombinaci s antracykliny u pacientů, pro které je terapie antracykliny vhodná, nebo v kombinaci s trastuzumabem u pacientů, kteří podle imunohistochemie nadměrně exprimují HER-2 (receptor typu 2 pro humánní epidermální růstový faktor) na úrovni 3+, a pro které není terapie antracykliny vhodná (viz bod 4.4 a 5.1).

Samostatně je paklitaxel indikován k léčbě metastazujícího karcinomu prsu u pacientů, u kterých selhala nebo u kterých nebude možná standardní terapie zahrnující antracykliny.

Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic: V kombinaci s cisplatinou je Paclitaxel Kabi indikován k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u pacientů, u nichž nelze provést potenciálně léčebný chirurgický výkon a/nebo radiační terapii.

Kaposiho sarkon spojený s AIDS: Paclitaxel Kabi je indikován k léčbě pacientů s pokročilým Kaposiho sarkomem (KS) v rámci AIDS, u kterých selhala předchozí terapie liposomálními antracykliny.

Tato indikace je podpořena omezenými údaji o účinnosti. Přehled relevantních studií je uveden v bodu 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Paclitaxel smí být podáván pod dohledem kvalifikovaného onkologa na specializovaných odděleních pro podávání cytostatik (viz bod 6.6).

Před podáním paklitaxelu musí být všichni pacienti premedikováni kortikosteroidy, antihistaminiky a H₂-agonisty, např.:

Léčivý přípravek	Dávka	Podání před paklitaxelem
Dexametazon	20 mg perorálně* nebo i.v.	Perorální podání: přibližně 12 a 6 hodin, nebo i.v. podání: 30 až 60 min
Difenylhydramin**	50 mg i.v.	30 až 60 min
Cimetidin nebo Ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 až 60 min

* 8–20 mg pro pacienty s KS

** nebo ekvivalentní antihistaminikum, např. chlorfeniramin

Paclitaxel Kabi musí být před použitím naředěn (viz bod 6.6) a má být podán pouze intravenózně.

Paclitaxel Kabi má být aplikován přes in-line filtr s mikroporézní membránou ≤ 0,22 μm (viz bod 6.6).

Primární chemoterapie karcinomu ovaria: ačkoli jsou zkoušeny i jiné dávkovací režimy, je doporučen režim kombinace paklitaxelu a cisplatiny. Podle doby trvání infuze jsou doporučeny dvě dávky paklitaxelu: paklitaxel 175 mg/m² podávaný intravenózně po dobu 3 hodin následovaný cisplatinou v dávce 75 mg/m² každé tři týdny nebo paklitaxel 135 mg/m² jako 24hodinová infuze následovaná cisplatinou 75 mg/m², s 3týdenním intervalem mezi cykly (viz bod 5.1).

Sekundární chemoterapie karcinomu ovaria: doporučená dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podávaná po dobu 3 hodin, s 3týdenním intervalem mezi cykly.

Adjuvantní chemoterapie karcinomu prsu: doporučená dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podávaná po dobu 3 hodin každé 3 týdny po dobu 4 cyklů, s následnou AC terapií.

Primární chemoterapie karcinomu prsu: pokud je používán v kombinaci s doxorubicinem (50 mg/m²), paklitaxel má být podán za 24 hodin po doxorubicinu. Doporučená dávka paklitaxelu je 220 mg/m² podávaná intravenózně po dobu 3 hodin s 3týdenním intervalem mezi cykly (viz bod 4.5 a 5.1). Pokud je používán v kombinaci s trastuzumabem, je doporučená dávka paklitaxelu 175 mg/m², podávaná intravenózně po dobu 3 hodin s 3týdenním intervalem mezi cykly (viz bod 5.1). Infuzí Paclitaxelu Kabi lze začít následující den po první dávce trastuzumabu nebo okamžitě po následných

dávkách trastuzumabu, pokud byla předešlá dávka trastuzumabu dobře tolerována (pro detailní dávkování trastuzumabu viz Souhrn údajů o přípravku pro Herceptin).

Sekundární chemoterapie karcinomu prsu: doporučená dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podávaná po dobu 3 hodin, s 3týdenním intervalem mezi cykly.

Léčba pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC): doporučená dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podávaná po dobu 3 hodin, s následným podáním cisplatiny 80 mg/m², s 3týdenním intervalem mezi cykly.

Léčba KS u AIDS: doporučená dávka paklitaxelu je 100 mg/m² podaná jako 3hodinová intravenózní infuze každé 2 týdny. Následné dávky Paclitaxelu Kabi mají být podávány podle individuální tolerance pacienta.

Paclitaxel Kabi nemá být znovu podáván, dokud není počet neutrofilů $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacientů s KS) a počet krevních destiček $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ u pacientů s KS). Pacienti, u kterých se vyskytne závažná neutropenie (počet neutrofilů $< 500/\text{mm}^3$ po dobu týdne nebo déle) nebo závažná periferní neuropatie, mají v následujících cyklech dostávat dávku redukovanou o 20 % (25 % u pacientů s KS) (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí (do 18 let) nebyla stanovena. Proto se léčba paklitaxelem u dětí nedoporučuje.

Pacienti s poruchou funkce jater

Pro doporučení úpravy dávkování u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici dostatečné údaje (viz bod 4.4 a 5.2). Pacienti se závažnou poruchou jaterní funkce nemají být léčeni paklitaxelem.

Způsob podání

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, zejména na glyceromakrogol-ricinoleát (polyoxyetylovaný ricinový olej) (viz bod 4.4).

Paklitaxel nemá být podáván pacientům s výchozím počtem neutrofilů $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ u pacientů s KS).

Z pacientů s KS je Paclitaxel Kabi kontraindikován také u pacientů se současnými závažnými neovladatelnými infekcemi.

Paklitaxel je během kojení kontraindikován (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Paclitaxel Kabi má být podáván pod dohledem lékaře se zkušenostmi s používáním protinádorových chemoterapeutik. Protože se mohou vyskytnout významné reakce z přecitlivělosti, má být dostupné odpovídající podpůrné vybavení.

Vzhledem k možnému výskytu extravazace se doporučuje pozorně sledovat místo vpichu injekce z důvodu možné infiltrace během podávání léku. Pacienti musí být premedikováni kortikosteroidy, antihistaminiky a H₂-antagonisty (viz bod 4.2). Paclitaxel Kabi je třeba podat před cisplatinou, pokud se používají v kombinaci (viz bod 4.5).

Významné alergické reakce charakterizované dušností a hypotenzí vyžadující léčbu, angioedémem a generalizovanou urtikárií se vyskytly u < 1 % pacientů, kteří dostávali paklitaxel po řádné premedikaci. Tyto reakce jsou pravděpodobně zprostředkované histaminem. V případě těžkých reakcí z hypersenzitivitivy je třeba okamžitě přerušit infuzi paklitaxelu, začít se symptomatickou terapií a v budoucnu takovému pacientovi léčivý přípravek nepodávat.

Útlum kostní dřeně (v první řadě neutropenie) je toxicita limitující dávku. Je třeba zavést časté monitorování krevního obrazu. Pacienti nemají být znovu léčeni, dokud se počet neutrofilů nevrátí na $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacientů s KS) a počet krevních destiček na $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ u pacientů s KS). V KS klinické studii dostávala většina pacientů faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF).

Těžké abnormality srdeční vodivosti byly hlášeny při monoterapii paklitaxelem vzácně. Pokud se u pacienta během podávání paklitaxelu objeví významné převodní poruchy, má být aplikovaná příslušná léčba a během následné terapie paklitaxelem má být prováděno průběžné monitorování srdeční činnosti. Během podávání paklitaxelu byla pozorována hypotenze, hypertenze a bradykardie; pacienti byli zpravidla asymptomatictí a jejich stav nevyžadoval léčbu. Doporučuje se časté monitorování vitálních funkcí, zvláště během první hodiny infuze paklitaxelu. Závažné kardiovaskulární příhody byly pozorovány častěji u pacientů s NSCLC než u pacientů s karcinomem prsu či ovaria. Jeden případ srdečního selhání spojeného s paklitaxelem byl zjištěn v AIDS-KS klinické studii.

Pokud je paklitaxel používán v kombinaci s doxorubicinem nebo trastuzumabem pro počáteční léčbu metastazujícího karcinomu prsu, je třeba zaměřit pozornost na monitorování funkce srdce. Pacienti vhodní pro léčbu paklitaxelem v těchto kombinacích mají podstoupit výchozí vyšetření srdce zahrnující anamnézu, fyzikální vyšetření, EKG, echokardiogram a/nebo Multiple Gated Acquisition (MUGA) sken. Funkce srdce má být dále během léčby monitorována (např. každé tři měsíce). Monitorování může pomoci rozpoznat pacienty, u kterých se objeví srdeční dysfunkce, a ošetřující lékaři mají při rozhodování o frekvenci hodnocení ventrikulární funkce pozorně vyhodnotit kumulativní dávku (mg/m^2) podaného antracyklinu. Pokud vyšetření ukáže zhoršení funkce srdce, a to i asymptomatické, ošetřující lékaři mají pečlivě zhodnotit klinický přínos další léčby oproti možnosti vyvolání poškození srdce, včetně potenciálně ireverzibilního poškození. Pokud je podávána další léčba, monitorování funkce srdce má být častější (např. každé 1–2 cykly). Pro více podrobností viz Souhrn údajů o přípravku pro Herceptin nebo doxorubicin.

Přestože výskyt **periferní neuropatie** je častý, rozvoj závažných symptomů je vzácný. V těžkých případech se doporučuje snížit dávku paklitaxelu ve všech následných cyklech o 20 % (25 % u pacientů s KS). U pacientů s NSCLC a u pacientek s karcinomem ovaria v primární terapii mělo podání paklitaxelu tří-hodinovou infuzí v kombinaci s cisplatinou za následek častější výskyt závažné neurotoxicity než podání samotného paklitaxelu i cyklofosfamidu s následným podáním cisplatinou.

Zvláštní opatření je zapotřebí, aby se zabránilo intraarteriální aplikaci paklitaxelu, protože ve studiích lokální snášenlivosti u zvířat byly po intraarteriální aplikaci paklitaxelu pozorovány těžké tkáňové reakce.

Paklitaxel v kombinaci s ozařováním plic, bez ohledu na jejich chronologické pořadí, může přispět ke vzniku *intersticiální pneumonitidy*.

Pacienti s poruchou funkce jater mohou být vystaveni zvýšenému riziku toxicity, zejména myelosupresi stupně 3–4. Neexistují žádné důkazy o tom, že by se toxicita paklitaxelu zvýšila, podá-li se formou 3hodinové infuze pacientům s mírnou poruchou funkce jater. Při podání paklitaxelu v delší infuzi lze pozorovat zvýšenou myelosupresi u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. Pacienti mají být pečlivě sledováni, zda u nich nedochází k rozvoji výrazné myelosuprese (viz bod 4.2). Pro doporučení úpravy dávkování u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici dostatečné údaje (viz bod 5.2).

O pacientech s těžkou počáteční cholestázou nejsou k dispozici žádné údaje. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nemají být paklitaxelem léčeni.

Pseudomembranózní kolitida byla hlášena vzácně, zahrnujíc případy u pacientů, kteří nebyli současně léčeni antibiotiky. Tuto reakci je nutné diferenciálně diagnosticky odlišit od případů těžkých či trvalých průjmů vyskytujících se během nebo krátce po terapii paklitaxelem.

Paklitaxel vykazoval teratogenní, embryotoxické a mutagenní účinky v mnoha experimentálních systémech.

Z toho důvodu sexuálně aktivní pacientky a pacienti ve fertilním věku a/nebo jejich partneři mají používat antikoncepční prostředky během léčby a až 6 měsíců po léčbě paklitaxelem (viz bod 4.6). U nádorů s pozitivními hormonálními receptory je hormonální antikoncepce kontraindikovaná.

U pacientů s KS se vzácně objevuje *závažná mukositida*. Pokud se vyskytnou závažné reakce, dávka paklitaxelu má být snížena o 25 %.

Tento léčivý přípravek obsahuje 393 mg alkoholu (ethanolu) v 1 ml, což odpovídá 39,3 % w/v. Množství alkoholu v 52,5 ml tohoto léčivého přípravku odpovídá 515,8 ml piva nebo 206,3 ml vína.

Je škodlivý pro osoby trpící alkoholismem. To je nutno vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, u dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Protože je tento léčivý přípravek obvykle podáván pomalu po dobu 3 hodin, mohou být účinky alkoholu sníženy.

Dávka 52,5 ml tohoto léčivého přípravku podaná dospělému s hmotností 70 kg vede k expozici 295 mg/kg ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi (BAC) přibližně o 50 mg/100 ml.

Tento léčivý přípravek obsahuje glyceromakrogol-ricinoleát, který může vyvolat závažné alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání s léky obsahujícími např. propylenglykol nebo ethanol může vést k akumulaci ethanolu a vyvolávat nežádoucí účinky, zejména u malých dětí s nízkou nebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Doporučený způsob podání paklitaxelu v primární chemoterapii karcinomu ovaria je podat paklitaxel před cisplatinou. Podává-li se paklitaxel před cisplatinou, je bezpečnostní profil paklitaxelu shodný s profilem hlášeným pro léčbu samotným přípravkem. V případě podání paklitaxelu po cisplatině se u pacientek objevila výraznější myelosuprese a snížení clearance paklitaxelu o přibližně 20 %. Pacientky léčené paklitaxelem a cisplatinou mohou vykazovat vyšší riziko selhání ledvin v porovnání se samotnou cisplatinou u gynekologických nádorů.

Protože eliminace doxorubicinu a jeho aktivních metabolitů může být při podání paklitaxelu a doxorubicinu krátce po sobě snížena, paklitaxel má být v počáteční léčbě metastazujícího karcinomu prsu podán za 24 hodin po doxorubicinu (viz bod 5.2).

Metabolismus paklitaxelu je částečně katalyzován izoenzymy CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450. Proto se vzhledem k neexistenci farmakokinetických studií lékových interakcí doporučuje opatrnost při podávání paklitaxelu současně s léky, o nichž je známo, že inhibují CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. ketokonazol a jiná imidazolová antimykotika, erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sachinavir, indinavir a nelfinavir), neboť toxicita paklitaxelu může být zvýšena

vzhledem k vyšší expozici paklitaxelu. Podávání paklitaxelu současně s léky, o nichž je známo, že jsou induktory buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) se nedoporučuje, protože účinnost paklitaxelu může být narušena při nižší expozici paklitaxelu.

Clearance paklitaxelu neovlivňuje premedikace cimetidinem.

Studie u pacientů s KS, kteří užívali současně mnohočetnou medikaci, naznačují, že systémová clearance paklitaxelu byla signifikantně nižší v přítomnosti nelfinaviru a ritonaviru, ale nikoliv indinaviru. Údaje o interakcích s jinými inhibitory proteáz jsou nedostatečné. Pacientům, kteří současně dostávají inhibitory proteáz, má být paklitaxel proto podáván s opatrností.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití paklitaxelu u těhotných žen. Předpokládá se, že paklitaxel může způsobovat vrozené vady, je-li podáván během těhotenství. Paklitaxel vykazoval embryotoxické a fetotoxické účinky u králíků a snižoval fertilitu u potkanů. Stejně jako jiné cytotoxické léčivé přípravky může paklitaxel poškodit plod, je-li podán těhotné ženě. Proto paklitaxel nemá být během těhotenství používán, pokud to není nezbytně nutné. Paklitaxel rovněž nemá být používán u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou formu antikoncepce, pokud to klinický stav pacientky nevyžaduje.

Ženy ve fertilním věku mají používat účinnou antikoncepci během léčby paklitaxelem a po dobu alespoň 6 měsíců po jejím ukončení.

Mužům léčených paklitaxelem se nedoporučuje počít dítě během a až 6 měsíců po ukončení léčby.

Kojení

Paklitaxel je v období kojení kontraindikován (viz bod 4.3). Není známo, zda se paklitaxel vylučuje do mateřského mléka u člověka. Studie na zvířatech prokázaly přechod paklitaxelu do mléka (viz bod 5.3). Kojení má být v průběhu léčby přerušeno.

Fertilita

Paklitaxel vyvolal infertilitu u samců potkanů (viz bod 5.3). Není známo, zda je toto relevantní pro člověka. Z důvodu možného rizika trvalé neplodnosti se pacientům před léčbou paklitaxelem doporučuje zvážit možnost zmrazení spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není prokázáno, že by paklitaxel snižoval schopnost vykonávat tyto činnosti. Nicméně je třeba mít na paměti, že tento přípravek obsahuje alkohol (viz body 4.4 a 6.1).

Schopnost řídit a/nebo obsluhovat stroje může být snížena z důvodu obsahu alkoholu v tomto léčivém přípravku.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud není uvedeno jinak, následující diskuse se odkazuje na souhrnnou bezpečnostní databázi s 812 pacienty se solidními tumory, kteří byli léčeni samotným paklitaxelem v klinických studiích. Vzhledem k tomu, že populace pacientů s KS je velmi specifická, je na konci této kapitoly zařazena zvláštní kapitola založená na klinické studii se 107 pacienty.

Frekvence a závažnost nežádoucích účinků je, pokud není zmíněno jinak, obecně podobná u pacientů dostávajících paklitaxel k léčbě karcinomu ovaria, karcinomu prsu či NSCLC. Žádná z pozorovaných toxicit nebyla jasně ovlivněna věkem.

Těžká reakce z přecitlivělosti s potenciálně fatálním koncem (definovaná jako hypotenze vyžadující léčbu, angioedém, respirační tíseň vyžadující léčbu bronchodilátatory nebo generalizovaná urtikarie) se vyskytla u dvou (< 1 %) pacientů. U třiceti čtyř procent pacientů (17 % všech cyklů) se objevily mírné reakce z přecitlivělosti. Tyto mírné reakce, hlavně zčervenání a vyrážka, nevyžadovaly léčebnou intervenci ani přerušeni léčby paklitaxelem.

Nejčastější významný nežádoucí účinek byl **útlum kostní dřeně**. Těžká neutropenie (< 500 buněk/mm³) se vyskytla u 28 % pacientů, ale nebyla spojena s febrilními epizodami. Pouze 1 % pacientů mělo závažnou neutropenii po dobu ≥ 7 dnů.

Trombocytopenie byla hlášena u 11 % pacientů. Tři procenta pacientů měla nejnižší počet destiček < 50 000/mm³ nejméně jednou během trvání studie. **Anémie** byla pozorována u 64 % pacientů, ale závažná (Hb < 5 mmol/l) byla pouze u 6 % pacientů. Výskyt a závažnost anémie jsou spojené s výchozím stavem hemoglobinu.

Neurotoxicita, zejména **periferní neuropatie**, se ukázala častější a závažnější při podání 175 mg/m² formou 3hodinové infuze (85 % neurotoxicita, 15 % závažná) než u 135 mg/m² 24hodinové infuze (25 % periferní neuropatie, 3 % závažná), při podávání paklitaxelu v kombinaci s cisplatinou. U pacientů s NSCLC a pacientek s karcinomem ovaria, kterým byl paklitaxel podáván po dobu 3 hodin a následován cisplatinou, je zřejmý nárůst výskytu těžké neurotoxicity. Periferní neuropatie se může vyskytnout po prvním cyklu a může se zhoršovat se vzrůstající expozicí paklitaxelu. Periferní neuropatie byla v několika případech důvodem k přerušeni léčby paklitaxelem. Dále bylo prokázáno, že periferní neuropatie může přetrvávat déle než 6 měsíců po vysazení paklitaxelu. Senzorické symptomy se obvykle zlepšily nebo vymizely do několika měsíců po přerušeni léčby paklitaxelem. Pre-existující neuropatie způsobené předchozí léčbou nejsou kontraindikací léčby paklitaxelem.

Artralgie nebo **myalgie** postihla 60 % pacientů a závažná byla u 13 % pacientů.

Reakce v místě vpichu během intravenózní aplikace mohou vést k lokalizovanému otoku, bolesti, erytému a induraci; příležitostně může extravazace způsobit celulitidu. Bylo hlášeno narušení a/nebo olupování kůže, někdy spojené s extravazací. Může se též vyskytnout změna zbarvení kůže. Opětovný výskyt kožní reakce v místě předchozí extravazace po podání paklitaxelu do jiného místa, tj. takzvaná “odezva”, byl hlášen vzácně. Na extravazální reakce dosud není známá žádná specifická léčba.

V některých případech se reakce v místě vpichu vyskytly buď během dlouhé doby infuze nebo za týden až 10 dní po jejím ukončení.

Alopecie byla pozorována u 87 % pacientů a její začátek byl náhlý. U většiny pacientů, u nichž se vyskytne alopecie, se předpokládá výrazná ztráta ≥ 50 % vlasů.

Byla hlášena diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC), často spojená se sepsí nebo multiorgánovým selháním.

V tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí účinky spojené s podáváním samotného paklitaxelu v tříhodinové infuzi u metastatických stavů (812 pacientů léčených v klinických studiích) a nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Ty mohou být přisuzovány paklitaxelu bez ohledu na léčebný režim.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následující konvence:

velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000); velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace	Velmi časté: infekce (hlavně močových cest a horních cest dýchacích) s ohlášenými případy úmrtí Méně časté: septický šok Vzácné*: sepse, peritonitida, pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté: myelosuprese, neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, krvácení Vzácné*: febrilní neutropenie Velmi vzácné*: akutní myeloidní leukemie, myelodysplastický syndrom Není známo*: Diseminovaná intravaskulární koagulopatie
Poruchy imunitního systému	Velmi časté: méně závažné reakce přecitlivělosti (převážně zarudnutí a vyrážka) Méně časté: výrazné reakce přecitlivělosti vyžadující léčbu (např. hypotenze, angioneurotický edém, respirační tíseň, generalizovaná urtikarie, zimnice, bolesti zad a hrudi, tachykardie, bolest břicha, bolest končetin, pocení a hypertenze) Vzácné*: anafylaktické reakce Velmi vzácné*: anafylaktický šok
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné*: anorexie Není známo*: syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné*: stav zmatenosti
Poruchy nervového systému	Velmi časté: neurotoxická (převážně periferní neuropatie [#]) Vzácné*: motorická neuropatie (s výslednou méně závažnou distální slabostí) Velmi vzácné*: záchvaty grand mal, autonomní neuropatie (projevující se paralytickým ileem a ortostatickou hypotenzí), encefalopatie, křeče, závratě, ataxie, bolest hlavy
Poruchy oka	Velmi vzácné*: poruchy zrakového nervu a/nebo zraku (scintilační skotom) zejména u pacientů léčených vyššími dávkami, než jsou doporučené Není známo*: makulární edém, fotopsie, sklivcové plovoucí zákalky
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné*: ztráta sluchu, ototoxicita, tinnitus, vertigo
Srdeční poruchy	Časté: bradykardie Méně časté: infarkt myokardu, AV blok a synkopa, kardiomyopatie, asymptomatická ventrikulární tachykardie, tachykardie s bigemií Velmi vzácné*: fibrilace síní, supraventrikulární tachykardie Vzácné: srdeční selhání
Cévní poruchy	Velmi časté: hypotenze Méně časté: trombóza, hypertenze, tromboflebitida Velmi vzácné*: šok Není známo*: flebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné*: respirační selhání, plicní embolie, plicní fibróza, intersticiální pneumonie, dyspnoe, pleurální výpotek Velmi vzácné*: kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté: průjem, zvracení, nauzea, zánět sliznic Vzácné*: střevní neprůchodnost, perforace střev, ischemická kolitida, pankreatitida Velmi vzácné*: mesenterická trombóza, pseudomembranózní kolitida, neutropenická kolitida, ascites, ezofagitida, zácpa
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné*: jaterní nekróza, hepatoencefalopatie (s hlášenými případy úmrtí u obou)
	Velmi časté: alopecie

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: přechodné a mírné změny na nehtech a kůži Vzácné*: pruritus, vyrážka, erytém Velmi vzácné*: Stevensův-Johnsonův syndrom, epidermální nekrolýza, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, urtikarie, onycholýza (pacienti mají během léčby nosit ochranné pomůcky proti slunečnímu záření na ruku a nohou) Není známo*: sklerodermie, syndrom palmoplantární erytrodysesezie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté: artralgie, myalgie Není známo*: systémový lupus erythematodes
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: reakce v místě vpichu (včetně lokalizovaného edému, bolesti, erytému, indurace, občas může extravazace vyústit až do celulitidy, kožní fibróza a nekróza) Vzácné*: horečka, dehydratace, astenie, edém, malátnost
Vyšetření	Časté: výrazné zvýšení hladin AST (SGOT) a výrazné zvýšení hladin alkalické fosfatázy Méně časté: výrazné zvýšení bilirubinu Vzácné*: zvýšení kreatininu v krvi

* Hlášený v peregistračním sledování paklitaxelu.

Může přetrvávat déle než 6 měsíců po vysazení paklitaxelu

U pacientů s karcinomem prsu, kteří dostávali paklitaxel jako adjuvantní léčbu po AC, se častěji vyskytovala neurosenzorická toxicita, hypersenzitivní reakce, artralgie/myalgie, anémie, infekce, horečka, nevolnost/zvracení a průjem než u pacientů, kteří dostávali samotnou AC. Nicméně frekvence těchto účinků byla konzistentní s podáváním samotného paklitaxelu, jak je zmíněno výše.

Kombinovaná léčba

Následující diskuse se týká dvou velkých studií s primární chemoterapií karcinomu ovaria (paklitaxel + cisplatina: více než 1050 pacientek); dvou studií fáze III na primární léčbu metastazujícího karcinomu prsu: jedna zkoumající kombinaci s doxorubicinem (paklitaxel + doxorubicin: 267 pacientů), další zkoumající kombinaci s trastuzumabem (plánovaná analýza podskupiny paklitaxel + trastuzumab: 188 pacientů) a dvou studií fáze III na léčbu pokročilého NSCLC (paklitaxel + cisplatina: více než 360 pacientů) (viz bod 5.1).

Po podání tříhodinovou infuzí v rámci primární chemoterapie karcinomu ovaria byla hlášena neurotoxicita, artralgie/myalgie a hypersenzitivita jako častější a závažnější u pacientek léčených paklitaxelem a následně cisplatinou než u pacientek léčených cyklofosfamidem a následně cisplatinou. Myelosuprese se vyskytovala méně často a byla méně závažná u paklitaxelu podávaného tříhodinovou infuzí a následně cisplatinou než u cyklofosfamidu následovaného cisplatinou.

V rámci primární chemoterapie metastazujícího karcinomu prsu byla hlášena neutropenie, anémie, periferní neuropatie, artralgie/myalgie, astenie, horečka a průjem častěji a s větší závažností, když byl paklitaxel (220 mg/m²) podáván jako 3hodinová infuze za 24 hodin po doxorubicinu (50 mg/m²), ve srovnání se standardní FAC terapií (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m²). Nevolnost a zvracení se zdály být méně časté a méně závažné u režimu paklitaxel (220 mg/m²) / doxorubicin (50 mg/m²) ve srovnání s standardním FAC režimem. Užívání kortikosteroidů možná přispělo k nižší frekvenci a závažnosti nevolnosti a zvracení ve větvi paklitaxel/doxorubicin.

Při podávání paklitaxelu 3hodinovou infuzí v kombinaci s trastuzumabem v rámci primární léčby pacientů s metastazujícím karcinomem prsu byly následující události (bez ohledu na spojitost s paklitaxelem nebo trastuzumabem) hlášeny mnohem častěji než u samotného paklitaxelu: srdeční selhání (8 % vs 1 %), infekce (46 % vs 27 %), zimnice (42 % vs 4 %), horečka (47 % vs 23 %), kašel (42 % vs 22 %), vyrážka (39 % vs 18 %), artralgie (37 % vs 21 %), tachykardie (12 % vs 4 %), průjem (45 % vs 30 %), hypertonie (11 % vs 3 %), epistaxe (18 % vs 4 %), akné (11 % vs 3 %), herpes simplex

(12 % vs 3 %), náhodné poranění (13 % vs 3 %), nespavost (25 % vs 13 %), rinitida (22 % vs 5 %), sinusitida (21 % vs 7 %) a reakce v místě vpichu (7 % vs 1 %).

Některé z těchto rozdílů frekvencí mohou být způsobené zvýšeným počtem a delší dobou trvání kombinovaných terapií paklitaxel/trastuzumab vs samotný paklitaxel. Závažné události byly hlášeny v podobných četnostech u kombinace paklitaxel/trastuzumab jako u samotného paklitaxelu.

Při podávání doxorubicinu v kombinaci s paklitaxelem u metastazujícího karcinomu prsu byly pozorovány **abnormality srdeční kontrakce** (≥ 20 % snížení ejekční frakce levé komory) u 15 % pacientů vs. 10 % na standardním FAC režimu. **Městnavé srdeční selhání** bylo pozorováno u < 1 % u větve paklitaxel/doxorubicin i větve na standardní FAC. Podávání trastuzumabu v kombinaci s paklitaxelem pacientům, kteří byli předtím léčeni antracykliny, vedlo ke zvýšené frekvenci a závažnosti **srdeční dysfunkce** ve srovnání s pacienty léčenými samotným paklitaxelem (NYHA třída I/II 10 % vs 0 %; NYHA třída III/IV 2 % vs 1 %) a vzácně bylo spojené s úmrtím (viz Souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab). Ve všech případech kromě těchto vzácných případů pacienti odpovídali na příslušnou léčbu.

Radiační pneumonitida byla hlášena u pacientů podstupujících současně radioterapii.

Kaposiho sarkom spojený s AIDS

Podle klinické studie zahrnující 107 pacientů byla kromě hematologických a hepatálních nežádoucích účinků (viz níže) celkově frekvence a závažnost nežádoucích účinků u pacientů s KS podobná účinkům hlášeným u pacientů s jinými solidními tumory, kteří byli léčeni paklitaxelem v monoterapii.

Poruchy krve a lymfatického systému: suprese kostní dřeně byla hlavní toxicitou limitující dávkou. Nejdůležitější hematologickou toxicitou je neutropenie. Závažná neutropenie (< 500 buněk/mm³) se vyskytla u 20 % pacientů po prvním léčebném cyklu. Během celkové doby léčby byla závažná neutropenie pozorována u 39 % pacientů. Neutropenie byla přítomna > 7 dnů u 41 % a po 30–35 dnů u 8 % pacientů. U všech sledovaných pacientů neutropenie do 35 dnů zmizela. Výskyt neutropenie 4. stupně trvající ≥ 7 dnů byl 22 %.

Febrilní neutropenie spojená s paklitaxelem byla hlášena u 14 % pacientů a v 1,3 % léčebných cyklech. Během aplikace paklitaxelu se vyskytly tři septické příhody (2,8 %), které byly spojené s tímto léčivým přípravkem, a byly smrtelné.

Trombocytopenie byla zjištěna u 50 % pacientů a byla závažná ($< 50\,000$ buněk/mm³) u 9 %. Pouze u 14 % se objevil nejméně jednou během léčby pokles počtu krevních destiček $< 75\,000$ buněk/mm³. Stav s krvácením spojené s paklitaxelem byly hlášeny u < 3 % pacientů, ale tyto hemoragické epizody byly lokalizované.

Anémie (Hb < 11 g/dl) byla pozorována u 61 % pacientů a byla závažná (Hb < 8 g/dl) u 10 %. Transfuzi červených krvinek vyžadovalo 21 % pacientů.

Poruchy jater a žlučových cest: Z pacientů (> 50 % na inhibitech proteázy) s normální výchozí funkcí jater mělo 28 % zvýšený bilirubin, 43 % zvýšenou alkalickou fosfatázu a 44 % zvýšenou AST (SGOT). U všech z těchto parametrů bylo zvýšení závažné v 1 % případů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Specifické antidotum paklitaxelu dosud není známo. V případě předávkování má být pacient pečlivě monitorován. Léčba má být zaměřena na hlavní projevy případné intoxikace, mezi které patří útlum krvetvorby, periferní neurotoxické účinky a slizniční záněty.

Pediatrická populace

Předávkování u dětských pacientů může být spojeno s akutní ethanolovou toxicitou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika (Rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, taxany).
ATC kód: L01CD01.

Paklitaxel je antimikrotubulární léčivá látka, které podporuje seskupování mikrotubulů z tubulinových dimerů a stabilizuje mikrotubuly tím, že zabraňuje jejich depolymerizaci. Tato stabilita vede k inhibici normální dynamické reorganizace mikrotubulární sítě nezbytné pro vitální interfázové a mitotické buněčné funkce. Paklitaxel navíc indukuje abnormální uspořádání svazků mikrotubulů během buněčného cyklu a vede ke vzniku mnohočetných mikrotubulárních aster během mitózy.

Karcinom ovaria

V rámci primární chemoterapie karcinomu ovaria byla hodnocena účinnost a bezpečnost paklitaxelu ve dvou velkých randomizovaných kontrolovaných studiích (vs. cyklofosfamid 750 mg/m²/cisplatina 75 mg/m²). Ve studii Intergroup (BMS CA139-209) užívalo více než 650 pacientek s primárním karcinomem ovaria ve stádiu II_{b-c}, III či IV maximálně 9 léčebných cyklů paklitaxelu (175 mg/m² po dobu 3 hodin) s následnou cisplatinou (75 mg/m²) nebo kontrolním vzorkem. Ve druhé velké studii (GOG-111/BMS CA139-022) se hodnotilo maximálně 6 léčebných cyklů paklitaxelu (135 mg/m² po dobu 24 hodin) s následnou cisplatinou (75 mg/m²) vůči kontrolnímu vzorku u více než 400 pacientek s primárním karcinomem ovaria ve stádiu III/IV, se zbytkovým nádorem > 1 cm po provedení laparotomie nebo se vzdálenými metastázami. Obojí dávkování paklitaxelu nebylo sice srovnáváno přímo mezi sebou, avšak v obou studiích měli pacientky léčené paklitaxelem v kombinaci s cisplatinou významně vyšší rychlost odezvy, delší čas do progresu a delší dobu přežívání ve srovnání se standardní terapií. U pacientek s pokročilým karcinomem ovaria, které dostávaly 3hodinovou infuzi paklitaxelu/cisplatinu, byla ve srovnání s pacientkami, které dostávaly cyklofosfamid/cisplatinu, zjištěna vyšší neurotoxicita, artralgie/myalgie, avšak nižší myelosuprese.

Karcinom prsu

V rámci adjuvantní léčby karcinomu prsu bylo 3121 pacientů s karcinomem prsu rozšířeným do lymfatických uzlin léčeno adjuvantní terapií paklitaxelem nebo žádnou chemoterapií následně po čtyřech cyklech doxorubicinu a cyklofosfamidu (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Další sledování trvalo průměrně 69 měsíců. Souhrnně došlo u pacientů užívajících paklitaxel k významnému snížení rizika návratu onemocnění o 18 % ve srovnání s pacienty dostávajícími samotnou AC (p = 0,0014) a k významnému snížení rizika úmrtí o 19 % (p = 0,0044) vzhledem k pacientům dostávajícím samotnou AC. Retrospektivní analýzy ukázaly benefit u všech podskupin pacientů. U pacientů s hormon-negativními/neznámými tumory bylo snížení rizika návratu onemocnění 28 % (95 % CI: 0,59 – 0,86). U podskupiny pacientů s hormon-pozitivními tumory bylo snížení rizika návratu onemocnění 9 % (95 % CI: 0,78 – 1,07).

Nicméně podle designu studie se nezkoumal účinek prodloužené AC terapie nad 4 cykly. Není možné vyloučit na základě této samotné studie, že pozorované účinky by mohly vznikat částečně díky rozdílu

v délce trvání chemoterapie mezi těmito dvěma větvemi (AC 4 cykly; AC + paklitaxel 8 cyklů). Proto lze adjuvantní léčbu přípravkem Paclitaxel Kabi považovat za alternativní k prodloužené AC terapii.

Ve druhé rozsáhlé klinické studii na adjuvantní léčbu karcinomu prsu rozšířeného do lymfatických uzlin s podobným designem bylo 3060 pacientů náhodně rozděleno tak, aby dostali či nedostali 4 cykly paklitaxelu ve vyšší dávce 225 mg/m² následně po čtyřech cyklech AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Při průměrné době sledování 64 měsíců bylo u pacientů dostávajících paklitaxel významně (o 17 %) sníženo riziko návratu onemocnění oproti pacientům, kteří dostávali samotnou AC (p = 0,006); léčba paklitaxelem byla spojena se snížením rizika úmrtí o 7 % (95 % CI: 0,78 – 1,12). Analýzy všech podskupin upřednostnily větev s paklitaxelem. V této studii měli pacienti s hormon-pozitivním tumorem snížené riziko návratu onemocnění o 23 % (95 % CI: 0,6 – 0,92); u podskupiny pacientů s hormon-negativním tumorem bylo riziko návratu onemocnění sníženo o 10 % (95 % CI: 0,7 – 1,11).

V rámci primární léčby metastazujícího karcinomu prsu byla účinnost a bezpečnost paklitaxelu hodnocena ve dvou pivotních randomizovaných kontrolovaných otevřených studiích fáze III. V první studii (BMS CA139-278) byla porovnávána kombinace bolusového doxorubicinu (50 mg/m²) s následným podáním paklitaxelu (220 mg/m² 3hodinovou infuzí) za 24 hodin (AT) se standardním FAC režimem (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m²), obojí podávané každé tři týdny po dobu osmi cyklů. V této randomizované studii bylo zahrnuto 267 pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, kteří buď předtím nedostávali žádnou chemoterapii nebo pouze chemoterapii bez antracyklinů jako adjuvantní terapii. Výsledky ukázaly významný rozdíl v době do progresu u pacientů dostávajících AT ve srovnání s těmi, kteří dostávali FAC (8,2 vs. 6,2 měsíců; p = 0,029). Průměrná doba přežití byla ve prospěch paklitaxelu/doxorubicinu oproti FAC (23,0 vs. 18,3 měsíců; p = 0,004). Ve větvi léčené AT dostávalo následnou chemoterapii 44 %, která zahrnovala taxany v 7 %; ve větvi léčené FAC dostávalo následnou chemoterapii 48 %, zahrnující taxany v 50 %. Celková rychlost odpovědi byla také významně vyšší u AT větve v porovnání s FAC větvi (68 % vs. 55 %). Úplné odpovědi byly pozorovány u 19 % pacientů z větve paklitaxel/doxorubicin vs. 8 % pacientů z FAC větve. Všechny výsledky týkající se účinnosti byly následně potvrzeny zaslepeným nezávislým posouzením.

Ve druhé pivotní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost kombinace paklitaxelu a Herceptinu prostřednictvím plánované analýzy podskupiny (pacienti s metastazujícím karcinomem prsu, kteří dříve dostávali antracykliny jako adjuvantní léčbu) studie HO648g. Účinnost Herceptinu v kombinaci s paklitaxelem nebyla u pacientů, kteří předtím nedostávali adjuvantní léčbu antracykliny, potvrzena. Kombinace trastuzumabu (4 mg/kg úvodní dávka, pak 2 mg/kg týdně) a paklitaxelu (175 mg/m²) v 3hodinové infuzi podávané každé tři týdny, byla porovnávána s 3hodinovou infuzí samotného paklitaxelu (175 mg/m²) podávanou každé 3 týdny u 188 pacientů s metastazujícím karcinomem prsu s nadměrnou expresí HER2 (2+ nebo 3+ dle imunohistochemického měření), kteří byly předtím léčeni antracykliny. Paklitaxel byl podáván každé tři týdny po dobu nejméně šesti cyklů, zatímco trastuzumab byl podáván jednou týdně do progresu onemocnění. Studie ukázala významný prospěch kombinace paklitaxel/trastuzumab oproti samotnému paklitaxelu ve smyslu času do progresu (6,9 vs. 3,0 měsíce), rychlosti odpovědi (41 % vs. 17 %) a délky trvání odpovědi (10,5 vs. 4,5 měsíce). Nejzávažnější toxicita pozorovaná u kombinace paklitaxel/trastuzumab byla srdeční dysfunkce (viz bod 4.8).

Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic

V léčbě pokročilého NSCLC byl hodnocen paklitaxel 175 mg/m² následovaný cisplatinou 80 mg/m² ve dvou studiích fáze III (367 pacientů v režimech zahrnujících paklitaxel). Obě studie byly randomizované, jedna srovnávala paklitaxel s léčbou cisplatinou 100 mg/m², ve druhé byl použit jako komparátor teniposid 100 mg/m² následovaný cisplatinou 80 mg/m² (367 pacientů na komparátoru). Výsledky obou studií byly podobné. Co se týče mortality jako primárního výsledku, nebyl mezi režimem zahrnujícím paklitaxel a komparátorem žádný významný rozdíl (střední doby přežití 8,1 a 9,5 měsíců u režimů zahrnujících paklitaxel, 8,6 a 9,9 měsíců v kontrolní skupině). Podobně nebyl zjištěn významný rozdíl mezi léčbami, co se týče přežívání bez progresu. Byl zde však významný přínos ve smyslu rychlosti klinické odpovědi. Výsledky sledující kvalitu života naznačují přínos režimů zahrnujících paklitaxel ve smyslu ztráty chutě k jídlu a poskytují jasný důkaz o horším postavení režimů zahrnujících paklitaxel, co se týče periferní neuropatie (p < 0,008).

Kaposiho sarkom spojený s AIDS

Při léčbě KS spojeného s AIDS byla účinnost a bezpečnost paklitaxelu hodnocena v jediné nesrovnávací studii u pacientů s pokročilým KS, kteří byli předlčeni systémovou chemoterapií. Primárním cílovým parametrem byla nejlepší odpověď nádoru. Ze 107 pacientů byla u 63 zjištěna rezistence vůči liposomálnímu antracyklinu. Tato podskupina je považována za populaci základní účinnosti. Celková míra úspěšnosti (kompletní/částečná odpověď) po 15 cyklech léčby byla u pacientů rezistentních na liposomální antracykliny 57 % (CI 44–70 %). Více než polovina odpovědí byla patrná po prvních 3 cyklech. U pacientů s rezistencí na liposomální antracykliny byly rychlosti odpovědi srovnatelné s pacienty, kteří nikdy neužívali inhibitor proteázy (55,6 %), a s těmi, kteří jej užívali nejméně 2 měsíce před léčbou paklitaxelem (60,9 %). Střední čas do progresu byl u základní populace 468 dnů (95 % CI 257–NE). Střední doba přežívání nemohla být vypočítána, ale dolní mez 95 % intervalu spolehlivosti byla u základní populace 617 dnů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po nitrožilním podání paklitaxel vykazuje bifázický pokles plazmatických koncentrací.

Farmakokinetika paklitaxelu byla určena po 3 a 24 hodinové infuzi v dávkách 135 a 175 mg/m². Odhady průměrného terminálního poločasu se pohybují od 3,0 do 52,7 hodin a průměrné hodnoty celkové tělesné clearance, neodvozené od kompartmentů, se pohybovaly od 11,6 do 24,0 l/hod/m²; celková tělesná clearance se jevila jako snižující se s vyšší plazmatickou koncentrací paklitaxelu. Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu se pohyboval v rozmezí od 198 do 688 l/m², což ukazuje na rozsáhlou extravazální distribuci a/nebo vazbu v tkáních. Při 3hodinové infuzi vedou zvyšující se dávky k nelineární farmakokinetice. Při 30% zvýšení dávky z 135 mg/m² na 175 mg/m² se hodnota C_{max} zvýšila o 75 % a hodnota AUC_∞ o 81 %.

Po intravenózní dávce 100 mg/m² podané ve formě 3hodinové infuze 19 pacientům s KS byla střední C_{max} 1530 ng/ml (rozmezí 761–2860 ng/ml) a střední AUC činila ng.hod/ml (rozmezí 2609–9428 ng.hod/ml). Clearance byla 20,6 l/hod/m² (rozmezí 11–38) a distribuční objem byl 291 l/m² (rozmezí 121–638). Terminální eliminační poločas byl průměrně 23,7 hod (rozmezí 12–33).

Rozdíly mezi pacienty byly při systémové expozici paklitaxelu minimální. Nebyla prokázána kumulace paklitaxelu při mnohočetných léčebných cyklech.

In vitro studie vazebnosti na bílkoviny lidského séra naznačily, že 89–98 % léčivé látky je vázáno. Přítomnost cimetidinu, ranitidinu, dexamethasonu nebo difenylhydraminu neovlivnily vazbu paklitaxelu na proteiny.

Vylučování paklitaxelu nebylo u lidí plně objasněno. Střední hodnoty kumulativního množství nezměněné látky nalezené v moči se pohybovaly od 1,3 do 12,6 % dávky, což ukazuje na rozsáhlou extrarenální clearance. Jaterní metabolismus a biliární clearance mohou být hlavním mechanismem vylučování paklitaxelu. Paklitaxel se zdá být metabolizován primárně enzymy cytochromu P 450. Po podání radioizotopově označeného paklitaxelu se radioaktivita vyloučila ve stolici průměrně z 26 % ve formě 6 α -hydroxypaklitaxelu, průměrně ze 2 % ve formě 3'-p-hydroxypaklitaxelu a průměrně z 6 % ve formě 6 α -3'-p-hydroxypaklitaxelu. Tvorba těchto hydroxylovaných metabolitů je katalyzována prostřednictvím CYP2C8 v případě 6 α -hydroxypaklitaxelu, CYP3A4 v případě 3'-p-hydroxypaklitaxelu a oběma CYP2C8 i CYP3A4 v případě 6 α -3'-p-hydroxypaklitaxelu. Vliv poruchy ledvin nebo jater na vylučování paklitaxelu po 3hodinové infuzi nebyl formálně zkoumán. Farmakokinetické parametry získané od jednoho pacienta podstupujícího hemodialýzu, který dostal 3hodinovou infuzi paklitaxelu 135 mg/m², byly v rozsahu hodnot definovaných pro nedialyzované pacienty.

V klinických studiích, kde byl paklitaxel podáván současně s doxorubicinem, byla distribuce a eliminace doxorubicinu a jeho metabolitů prodloužena. Celková plazmatická expozice doxorubicinu byla o 30 % vyšší při podání paklitaxelu ihned po doxorubicinu, než když byl mezi nimi 24hodinový interval.

Pro používání Paclitaxelu Kabi v kombinaci s dalšími přípravky se prosím informujte v Souhrnu údajů o přípravku pro cisplatinu, doxorubicin nebo trastuzumab o používání těchto léčivých přípravků.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál paklitaxelu nebyl studován. Nicméně podle publikované literatury je paklitaxel na základě svého farmakodynamického mechanismu účinku potenciálně kancerogenní a genotoxický při klinických dávkách. Paklitaxel byl prokazatelně mutagenní v testech na savčích buňkách *in vitro* i *in vivo*.

U paklitaxelu byla také pozorována embryotoxicita a fetotoxicita u králíků a pokles fertility u potkanů.

Nežádoucí účinky na samčí pohlavní orgány byly pozorovány při nízkých dávkách a poškození samčí a samičí fertility bylo pozorováno při toxických dávkách. Embryo-fetální toxicita projevující se intrauterinní mortalitou, zvýšenou resorpcí a zvýšeným úmrtím plodu byla u potkanů a králíků pozorována při toxických dávkách pro matku. Teratogenní účinky byly pozorovány u králíků při dávkách nižších, než jsou dávky toxické pro matku. U potkanů byla pozorována omezená exkrece paklitaxelu do mateřského mléka. Paklitaxel se nevykazoval mutagenní účinky, avšak ve studiích *in vitro* a *in vivo* způsoboval chromozomové aberace. Kancerogenní potenciál paklitaxelu nebyl studován. Opožděné neurotoxické účinky byly pozorovány histopatologicky po opakované dávce, přičemž tyto nežádoucí účinky přetrvávaly nebo odezněly pouze částečně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol
Glyceromakrogol-ricinoleát
Kyselina citronová bezvodá (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Polyoxyetylovaný ricinový olej (glyceromakrogol-ricinoleát) může způsobovat uvolňování DEHP (di-(2-ethylhexyl)ftalátu) z obalů z měkčeného polyvinylchloridu (PVC) v hladinách, které vzrůstají s časem a s koncentrací. Proto má probíhat příprava, uchovávání a podávání naředěného paklitaxelu s použitím vybavení, které neobsahuje PVC.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvička před otevřením
2 roky

Po otevření před naředěním

Chemická a fyzikální stabilita po prvním použití a následujících opakovaných vstupech jehly a odebrání přípravku byla prokázána po dobu 28 dní při 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C při naředění 5% roztokem glukózy, 0,9% roztokem chloridu sodného, 5% glukózy v Ringerově roztoku nebo 5% roztokem glukózy/0,9% roztokem chloridu sodného.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Nepoužije-li se okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Po naředění je roztok určen pouze k jednorázovému podání.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněné injekční lahvičky třídy I s chlorbutylovou nebo brombutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým víčkem a plastovým odtrhovacím krytem obsahují 30 mg/100 mg/150 mg/300 mg/600 mg paklitaxelu v 5 ml/16,7 ml/25 ml/50 ml/100 ml roztoku.

Balení obsahuje 1 nebo 5 skleněných injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zacházení s přípravkem:

Jako u všech antineoplastických látek je při manipulaci s paklitaxelem zapotřebí opatrnosti. Naředění má být provedeno za aseptických podmínek odborným personálem na místě k tomu určeném. Je třeba použít vhodné ochranné rukavice. Je třeba zabránit styku s kůží a sliznicemi. Pokud dojde ke kontaktu s kůží, potřísněné místo se má omýt vodou s mýdlem. Po topické expozici bylo pozorováno píchání, pálení a zčervenání. Pokud dojde ke kontaktu se sliznicemi, je třeba je řádně opláchnout vodou. Po inhalaci byla hlášena dyspnoe, bolest na hrudi, pálení v krku a nevolnost.

Při uchovávání neotevřených injekčních lahviček v chladničce může vzniknout sraženina, která se po ohřátí na pokojovou teplotu rozpustí i bez protřepání, případně po mírném protřepání lahvičky. Kvalita léčivého přípravku tím není ovlivněna. Jestliže roztok zůstává i nadále zkalený nebo se v něm objeví nerozpustná sraženina, je nutno injekční lahvičku zlikvidovat.

Při opakovaném vpichu jehly a odebrání přípravku si injekční lahvičky zachovávají mikrobiologickou, chemickou a fyzikální stabilitu po dobu až 28 dní při teplotě 25 °C. Jiná doba a podmínky jsou na zodpovědnosti uživatele.

Chemo dispensing pin deviceTM (set pro aplikaci cytostatik) nebo podobná zařízení s hroty se nemají používat, protože mohou způsobit rozpad uzávěru injekční lahvičky a tím vyvolat ztrátu sterilní integrity.

Příprava k i.v. podání:

Před infuzním podáním musí být paklitaxel asepticky naředěn 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy v Ringerově roztoku anebo roztokem 5% glukózy/0,9% chloridu sodného do konečné koncentrace 0,3–1,2 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita připraveného roztoku pro infuzi byla prokázána po dobu 24 hodin při 25 °C po naředění přípravku 5% roztokem glukózy, 0,9% roztokem chloridu sodného, 5% roztokem glukózy v Ringerově roztoku, a roztokem 5% glukózy/0,9% chloridu sodného.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou na zodpovědnosti uživatele, ale neměly by být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/naředění neprobíhalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Po naředění je roztok určen pouze k jednorázovému použití.

Při přípravě mohou roztoky vykazovat zakalení, které je připisováno vehikulu lékové formy, a které nelze odstranit filtrací. Paclitaxel Kabi se má aplikovat s použitím in-line filtru s mikroporézní membránou o velikosti pórů $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Při simulovaném podání roztoku hadičkami pro i.v. podání, které obsahovaly in-line filtr, nedošlo k významné ztrátě účinnosti.

Vzácně byla hlášena precipitace paklitaxelu během infuzního podání, obvykle ke konci podání 24hodinové infuze. Ačkoliv příčina této precipitace nebyla objasněna, je pravděpodobně spojená s přesycením naředěného roztoku. Aby se omezilo riziko precipitace, má být Paclitaxel Kabi použit co nejdříve po naředění a má se předejít přílišnému míchání, otřesům nebo třepání. Infuzní sety se mají před použitím řádně propláchnout. Během infuze má být pravidelně kontrolován vzhled roztoku a při výskytu precipitace se má infuze zastavit.

Aby se minimalizovala expozice pacientů DEHP, který se může uvolňovat z infuzních sáčků, setů a jiných lékařských nástrojů z měkčeného PVC, je třeba uchovávat roztoky naředěného paklitaxelu v lahvích neobsahujících PVC (skleněné, polypropylenové) nebo v plastových sáčcích (polypropylenových, polyolefinových), a podávat jej prostřednictvím aplikačních setů potažených polyethylenem. Používání filtračních zařízení (např. IVEX-2), které obsahují krátké přívodní a/nebo odvodní hadičky z měkčeného PVC, nevedlo k významnému uvolňování DEHP (viz bod 6.2).

Pokyny pro ochranu osob zacházejících s přípravkem Paclitaxel Kabi

1. Je třeba používat ochrannou komoru a nosit ochranné rukavice a plášť. Není-li k dispozici ochranná komora, je třeba používat roušku a ochranné brýle.
2. Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět nesmí zacházet s tímto přípravkem.
3. Otevřené nádoby jako injekční lahvičky a infuzní lahve a použité kanyly, stříkačky, katétry, hadičky a zbytky cytostatik je třeba považovat za nebezpečný odpad a musí být zničeny podle místních pokynů pro zacházení s NEBEZPEČNÝM ODPADEM.
4. V případě vylití dodržujte následující pokyny: - noste ochranný oděv - rozbité sklo musí být shromážděno a umístěno v nádobě pro NEBEZPEČNÝ ODPAD - kontaminované povrchy musí být řádně opláchnuty velkým množstvím studené vody - opláchnuté povrchy je nutné pečlivě osušit a materiál použitý na osušení musí být zlikvidován jako NEBEZPEČNÝ ODPAD
5. V případě kontaktu paklitaxelu s pokožkou, je nutné postiženou oblast opláchnout velkým množstvím tekoucí vody a potom umýt mýdlem a vodou. V případě kontaktu se sliznicemi, je třeba postiženou oblast umýt vodou. Jestliže se objeví jakékoliv nepříjemné pocity, obraťte se na lékaře.
6. V případě kontaktu paklitaxelu s očima, omyjte je důkladně velkým množstvím studené vody. obraťte se ihned na očního lékaře.

Likvidace:

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/410/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 5. 2009

Datum prodloužení registrace: 27. 2. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 8. 2022