

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paclitaxel Ebewe 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 6 mg paklitaxelu.

Jedna lahvička o obsahu 5 ml obsahuje 30 mg paklitaxelu.

Jedna lahvička o obsahu 16,7 ml obsahuje 100 mg paklitaxelu.

Jedna lahvička o obsahu 25 ml obsahuje 150 mg paklitaxelu.

Jedna lahvička o obsahu 50 ml obsahuje 300 mg paklitaxelu.

Jedna lahvička o obsahu 100 ml obsahuje 600 mg paklitaxelu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Glyceromakrogol-ricinoleát (522,4 mg/ml), bezvodý ethanol (401,7 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Paclitaxel Ebewe 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom ovaria: V primární léčbě karcinomu ovaria je Paclitaxel Ebewe v kombinaci s cisplatinou indikován u pacientek s pokročilým stádiem onemocnění nebo s reziduálním nádorem (> 1 cm) po předchozí laparotomii.

V sekundární léčbě karcinomu ovaria je Paclitaxel Ebewe indikován k léčbě metastazujícího ovariálního karcinomu po selhání standardní léčby s cisplatinou.

Karcinom prsu: Při karcinomu prsu s metastázami do uzlin k adjuvantní léčbě, navazující na léčbu antracyklinem a cyklofosfamidem (AC). Adjuvantní léčbu paklitaxelem je potřeba považovat za alternativu k prodloužené AC léčbě.

Paklitaxel je indikován pro iniciační léčbu pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu buď v kombinaci s antracykliny u pacientek, které jsou pro tuto léčbu vhodné, nebo v kombinaci s trastuzumabem u pacientek, které podle imunohistochemických vyšetření vylučují nadměrné množství HER-2 (lidského epidermálního růstového faktoru receptoru 2) při hladině 3+ a pro něž není antracyklin vhodný (viz body 4.4 a 5.1).

Paklitaxel v monoterapii je indikován k léčbě metastazujícího karcinomu prsu u pacientek, u nichž selhala léčba antracyklinem, nebo u pacientek, pro něž není léčba obsahující antracyklin vhodná.

Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic: Paklitaxel je indikován v kombinaci s cisplatinou k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u pacientů, pro které není vhodný chirurgický výkon a/nebo radioterapie.

Kaposiho sarkom sdružený s AIDS: Paklitaxel je indikován k léčbě pokročilého Kaposiho sarkomu (KS) sdruženého s AIDS u pacientů, u nichž selhala předchozí terapie s lipozomálním antracyklinem.

K použití v této indikaci jsou k dispozici jen omezené údaje, souhrn relevantních studií je uveden v bodě 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Před podáním přípravku Paclitaxel Ebewe je nutné všechny pacienty premedikovat kortikosteroidy, antihistaminiky a H₂ antagonisty, např.:

Léčivo	Dávka	Doba podání před Paklitaxelem
Dexametazon	20 mg perorálně* nebo i.v.	Pro perorální podání: zhruba 12 a 6 hodin. Pro i.v. podání: 30 až 60 minut.
Difenhydramin**	50 mg i.v.	30 až 60 minut
Cimetidin nebo Ranitidin	300 mg i.v. nebo 50 mg i.v.	30 až 60 minut

* 8-20 mg pro pacienty s KS

**nebo odpovídající antihistaminikum, např. chlorfenyramin

Paclitaxel Ebewe se má aplikovat přes „in-line“ mikroporézní membránu, velikost pórů $\leq 0.22 \mu\text{m}$ (viz bod 6.6).

Primární léčba karcinomu ovaria: Ve stadiu výzkumů jsou sice již i jiné léčebné režimy, v současnosti se však doporučuje kombinovaná léčba paklitaxelem a cisplatinou. Podle délky infuze se při léčbě paklitaxelem doporučuje dvojitý typ dávkování: 175 mg/m² paklitaxelu aplikovat intravenózně po dobu 3 hodin, následně pak podat cisplatinu 75 mg/m² každé 3 týdny, nebo 135 mg/m² podat v 24 hodinové infuzi, následně pak cisplatinu 75 mg/m² s třítydenními intervaly mezi jednotlivými léčebnými cykly (viz také bod 5.1).

Sekundární chemoterapie karcinomu ovaria: Doporučuje se dávka 175 mg/m² paklitaxelu podávaná intravenózně po dobu 3 hodin s 3-týdenními intervaly mezi léčebnými cykly.

Adjuvantní chemoterapie karcinomu prsu: Doporučuje se dávka 175 mg/m² paklitaxelu podávaná ve 4 cyklech intravenózně po dobu 3 hodin s 3-týdenními intervaly mezi léčebnými cykly, navazující na AC léčbu.

Primární chemoterapie karcinomu prsu: Používá-li se kombinovaná léčba s doxorubicinem (50 mg/m²), má se paklitaxel podat 24 hodin po doxorubicinu. Doporučuje se dávka 220 mg/m² paklitaxelu podávaná intravenózně po dobu 3 hodin s 3-týdenními intervaly mezi léčebnými cykly (viz body 4.5 a 5.1).

Používá-li se kombinovaná léčba s trastuzumabem, doporučuje se dávka 175 mg/m² paklitaxelu podávaná intravenózně po dobu 3 hodin s 3-týdenními intervaly mezi léčebnými cykly (viz bod 5.1). Infuzi paklitaxelu lze zahájit v den následující po podání první dávky trastuzumabu, anebo okamžitě po dalších dávkách trastuzumabu, jestliže pacientka předchozí dávku trastuzumabu dobře tolerovala (podrobné informace o trastuzumabu viz v příslušném Souhrnu údajů o přípravku Herceptin).

Sekundární léčba karcinomu prsu: Doporučuje se dávka 175 mg/m² paklitaxelu podávaná intravenózně po dobu 3 hodin s 3-týdenními intervaly mezi léčebnými cykly.

Léčba pokročilého NSCLC: Doporučuje se podat 175 mg/m² paklitaxelu intravenózně po dobu 3 hodin, následně pak podat cisplatinu 80 mg/m² s 3-týdenními intervaly mezi léčebnými cykly.

Léčba KS spojeného s AIDS: Doporučuje se podat 100 mg/m² paklitaxelu intravenózně po dobu 3 hodin s dvoutýdenními intervaly mezi léčebnými cykly.

Další dávky paklitaxelu se mají podávat v závislosti na snášenlivosti jednotlivých pacientů.

Podání paklitaxelu se nemá opakovat, dokud počet neutrofilů nedosáhne $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ u pacientů s KS) a počet krevních destiček není $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ u pacientů s KS). Pacientům, u nichž se vyskytne těžká neutropenie (počet neutrofilů $< 500/\text{mm}^3$ během ≥ 7 dnů) nebo těžká periferní neuropatie, je potřeba snížit dávku v následujících léčebných cyklech o 20 % (25 % pro pacienty s KS) (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater: Pro pacienty s mírnými až středně závažnými poruchami funkce jater nejsou k dispozici dostatečné údaje k doporučení na úpravu dávky (viz body 4.4 a 5.2). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nemají být paklitaxelem léčeni.

Pediatriká populace: Paclitaxel se nedoporučuje používat u dětí mladších 18 let vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikace

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

Paklitaxel je kontraindikován v období těhotenství a kojení.

Paklitaxel se nesmí používat u pacientů s výchozím počtem neutrofilů $< 1\,500/\text{mm}^3$ ($< 1\,000/\text{mm}^3$ pro pacienty s KS).

U pacientů s KS je paklitaxel také kontraindikován při současně probíhajících vážných nezvládnutých infekcích.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Paklitaxel má být podáván pod dohledem lékaře se zkušenostmi s podáváním protinádorové chemoterapie. Protože se může vyskytnout vážná reakce hypersenzitivity, musí být v dosahu odpovídající podpůrná zařízení (přístroje).

Vzhledem k možnosti extravazace je vhodné pozorně sledovat místo infuze kvůli možné infiltraci při podávání léků.

Pacienti musí být premedikováni kortikosteroidy, antihistaminiky a H₂ antagonisty (viz bod 4.2).

Paklitaxel musí být při kombinované léčbě s cisplatinou podán jako první (viz bod 4.5).

Významné hypersenzitivní reakce: U < 1 % pacientů léčených paklitaxelem se po příslušné premedikaci vyskytl angioneurotický edém a generalizovaná kopřivka, charakterizované dušností a hypotenzí vyžadující léčbu. Tyto reakce jsou pravděpodobně zprostředkovány histaminem. Při závažné hypersenzitivní reakci je potřeba okamžitě ukončit infuzi paklitaxelu, zahájit symptomatickou léčbu a nepokračovat v následujících léčebných cyklech.

Útlum kostní dřeně (primární neutropenie) představuje hlavní toxický projev limitující dávkování. Je proto potřeba zajistit častou kontrolu krevního obrazu. Podání paklitaxelu se nemá opakovat, dokud počet neutrofilů nedosáhne $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ pro pacienty s KS) a počet krevních destiček je $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ pro pacienty s KS). V klinické studii s pacienty s KS dostávala většina pacientů stimulační faktor pro kolonie granulocytů (G-CSF).

Závažné abnormality vedení vzruchů v srdci byly při monoterapii paklitaxelem hlášeny zřídka. Jestliže se u pacientů vyskytnou vážné poruchy vedení během podávání paklitaxelu (např. AV blok, ventrikulární

tachykardie), musí se zahájit vhodná terapie a během následujícího léčebného cyklu paklitaxelem musí být pacient nepřetržitě monitorován.

V průběhu podávání paklitaxelu byla pozorována hypotenze, hypertenze a bradykardie; pacienti jsou většinou asymptomatictí a obecně nevyžadují léčbu. Doporučuje se častá kontrola vitálních funkcí, zejména během první hodiny infuze paklitaxelu. Závažné kardiovaskulární příhody byly zjištěny častěji u pacientů s NSCLC než u pacientek s karcinomem prsu nebo ovaria. V klinické studii pacientů s AIDS-KS byl hlášen jediný případ srdečního selhání v souvislosti s paklitaxelem.

Používá-li se paklitaxel v kombinaci s doxorubicinem nebo trastuzumabem při počáteční léčbě metastatického karcinomu prsu, musí se věnovat pozornost sledování srdeční funkce. Pacienti, kteří jsou kandidáty pro léčbu paklitaxelem v této kombinaci, se musejí podrobit vstupnímu vyšetření srdce zahrnujícímu anamnézu, fyzikální vyšetření, elektrokardiogram (EKG), echokardiogram a/nebo MUGA-sken (vícenásobný akviziční sken). Srdeční funkce se musí během léčby dále sledovat (tzn. každé tři měsíce). Sledování pomůže identifikovat pacienty, u nichž se rozvíjí porucha srdeční činnosti a ošetřující lékař má při rozhodování o frekvenci sledování komorových funkcí pečlivě stanovit kumulativní dávku (mg/m^2) podávaného antracyklinu. Jakmile vyšetření ukáže zhoršení srdeční funkce, a to i asymptomatické, je třeba, aby ošetřující lékař pečlivě vyhodnotil klinický přínos další léčby ve vztahu k možnému poškození srdce včetně poškození nevratného. Pokud se rozhodne pokračovat v léčbě, je vhodné zajistit častější kontrolu srdeční funkce (např. každé 1-2 cykly). Podrobnější informace viz SPC pro trastuzumab nebo doxorubicin.

Periferní neuropatie se sice objeví často, závažné příznaky se však vyvinou vzácně. Ve vážných případech se doporučuje snížení dávky o 20 % (25 % u pacientů s KS) pro všechny další léčebné cykly paklitaxelu. U pacientů s NSCLC a u pacientek s karcinomem ovaria léčených primárně paklitaxelem mělo jeho podání formou 3-hodinové infuze v kombinaci s cisplatinou za následek zvýšený výskyt závažné neurotoxicity ve srovnání s monoterapií paklitaxelem a (nebo) cyklofosfamidem s následným podáním cisplatinu.

Pacienti s poruchami funkce jater mohou být vystaveni zvýšenému riziku toxicity, zejména ve formě dřeňového útlumu stupně III-IV. Nejsou žádné důkazy o tom, že by se toxicita paklitaxelu zvýšila, podává-li se přípravek formou 3-hodinové infuze pacientům s mírnou poruchou funkce jater. Podává-li se paklitaxel formou déle trvající infuze, může se u pacientů se středně závažným až velmi závažným poškozením jater vyvinout výraznější útlum kostní dřeně.

Pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda u nich nevzniká výrazná deprese kostní dřeně (viz bod 4.2). K doporučení změny dávkování u pacientů s mírnými až středně závažnými poruchami funkce jater nejsou k dispozici dostatečné údaje (viz bod 5.2).

Pro pacienty se závažnou výchozí cholestázou nejsou k dispozici žádné údaje. Pacienti se závažnými poruchami funkce jater se paklitaxelem léčit nemají.

Vzhledem k tomu, že paklitaxel obsahuje ethanol (401,7 mg/ml), je třeba uvážit možný vliv na centrální nervový systém a další účinky.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat tomu, aby nedošlo k intraarteriálnímu podání paklitaxelu, protože ve studiích místní snášenlivosti na zvířatech intraarteriální aplikace přípravku vyvolala závažné tkáňové reakce.

Pseudomembranózní kolitida byla hlášena vzácně, a to včetně případů, kdy se pacienti současně neléčili antibiotiky. Tuto reakci je třeba uvážit při diferenciální diagnostice závažného nebo setrvávajícího průjmu, vzniklého během podávání paklitaxelu nebo krátce po něm.

Paklitaxel může v kombinaci s ozařováním plic (bez ohledu na sled léčby) podporovat vznik **intersticiální pneumonitidy**.

U pacientů s KS je **závažná mukozitida** vzácná. Dojde-li k vážným reakcím, má se dávka paklitaxelu snížit o 25 %.

Paklitaxel Ebewe obsahuje glyceromakrogol-ricinoleát a ethanol Tento léčivý přípravek obsahuje glyceromakrogol-ricinoleát, který může způsobit těžké alergické reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje 401,7 mg alkoholu (ethanolu) v jednom ml. Množství alkoholu v 1 ml tohoto léčivého přípravku odpovídá 10 ml piva nebo 4 ml vína.

Škodlivé pro pacienty závislé na alkoholu.

Má být vzato v úvahu u dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo epilepsií.

Dávka 396 mg tohoto léčivého přípravku podaná dospělému s tělesnou hmotností 70 kg vede k expozici 379 mg/kg ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi přibližně o 63 mg/100 ml.

Pro porovnání, u dospělého, který vypije sklenici vína nebo 500 ml piva, je koncentrace alkoholu v krvi přibližně 50 mg/100 ml. Protože je tento léčivý přípravek obvykle podáván pomalu déle než 3 hodiny, mohou být účinky alkoholu sníženy.

Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může změnit účinky jiných léků.

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

Množství alkoholu v tomto přípravku může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Premedikace cimetidinem nemá vliv na clearance paklitaxelu.

V doporučeném dávkovacím režimu paklitaxelu v primární léčbě chemoterapie karcinomu ovaria se paklitaxel podává vždy před cisplatinou. Podá-li se před cisplatinou, odpovídá bezpečnostní profil paklitaxelu profilu hlášenému pro použití paklitaxelu samotného. Podání paklitaxelu po cisplatině má za následek výraznější depresi kostní dřeně a zhruba 20 % snížení clearance paklitaxelu. U pacientek léčených v gynekologických indikacích paklitaxelem a cisplatinou se může vyskytnout zvýšené riziko výskytu selhání ledvin v porovnání s monoterapií cisplatinou.

Pokud jsou paklitaxel a doxorubicin podány v krátkém časovém odstupu, může se snížit eliminace doxorubicinu a jeho aktivních metabolitů; proto se má paklitaxel v primární léčbě metastazujícího karcinomu prsu podat 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.

Jak vyplývá ze studií u pacientů s KS, kteří užívali současně více léčivých přípravků, byla systémová clearance paklitaxelu významně nižší za přítomnosti nelfinaviru a ritonaviru, ale nikoli indinaviru. Dostatečné informace o interakci s jinými inhibitory proteázy nejsou k dispozici. Proto se má pacientům na současné terapii s inhibitory proteázy paklitaxel podávat opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné informace o použití paklitaxelu u těhotných žen. Bylo prokázáno, že paklitaxel je embryotoxický a fetotoxický u králíků a snižuje fertilitu u potkanů. Stejně jako jiné cytotoxické léčivé

přípravky by paklitaxel mohl poškodit plod, je-li podán těhotné ženě. Proto paklitaxel nemá být během těhotenství užíván, pokud to není nezbytně nutné. Ženy ve fertilním věku je nutno upozornit, aby se během léčby paklitaxelem vyvarovaly otěhotnění, a aby v případě otěhotnění ihned informovaly svého ošetřujícího lékaře.

Kojení

Paklitaxel je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3 kontraindikace). Není známo, zda se paklitaxel vylučuje do mateřského mléka. Kojení se v průběhu léčby paklitaxelem musí přerušit.

Fertilita

Pacientky a pacienti ve fertilním věku, a/nebo jejich partneři mají nejméně 6 měsíců po ukončení léčby paklitaxelem používat účinnou antikoncepci.

Pacienti mužského pohlaví se mají poradit ohledně zmrazení spermií před léčbou paklitaxelem vzhledem k možnosti neplodnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebylo prokázáno, že léčba paklitaxelem ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje. Je však třeba vzít v úvahu, že Paclitaxel Ebewe obsahuje alkohol (viz body 4.4 a 6.1).

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud není uvedeno jinak, vztahuje se následující diskuse na celkovou bezpečnostní databázi 812 pacientů se solidními tumory, léčenými v klinických studiích paklitaxelem v monoterapii. Vzhledem k tomu, že populace s KS je velmi specifická, je na konci této části připojena samostatná kapitola vycházející z klinické studie u 107 pacientů.

Pokud není uvedeno jinak, jsou frekvence a stupeň závažnosti nežádoucích účinků celkově podobné u pacientů s karcinomem vaječníků, prsu a nemalobuněčným karcinomem plic, užívajících paklitaxel. Žádné z hlášených toxických účinků nebyly specificky ovlivněny věkem.

Nejčastější významný nežádoucí účinek byl **útlum kostní dřene**. Závažná neutropenie (< 500 buněk/mm³) se vyskytla u 28 % pacientů, ale nebyla spojena s febrilními epizodami. Pouze u 1 % pacientů se projevila závažná neutropenie po dobu ≥ 7 dnů. Trombocytopenie byla hlášena u 11 % pacientů. 3 % pacientů měla nejnižší hladinu počtu destiček $< 50\,000$ /mm³ nejméně jednou během studie. Anémie byla zjištěna u 64 % pacientů, ale byla závažná (Hb < 5 mmol/l) pouze u 6 % pacientů. Výskyt a závažnost anémie jsou závislé na výchozích hodnotách hemoglobinu.

Neurotoxická, zejména **periferní neuropatie**, se vyskytovala častěji a byla závažnější po tříhodinové infuzi 175 mg/m² (neurotoxická u 85 %, vážná u 15 %) než po 24-hodinové infuzi 135 mg/m² (periferní neuropatie u 25 %, vážná u 3 %), jestliže byl paklitaxel kombinován s cisplatinou. U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic a u pacientek s karcinomem vaječníků, léčených paklitaxelem podávaným po dobu 3 hodin a pak cisplatinou, je výrazně zvýšen výskyt závažné neurotoxicity. Periferní neuropatie může vzniknout po prvním léčebném cyklu a může se zhoršit po další expozici paklitaxelu. Periferní neuropatie byla v několika případech důvodem k zastavení léčby paklitaxelem. Sensorické příznaky se obvykle zlepšily nebo zcela vymizely během několika měsíců po ukončení léčby paklitaxelem. Předchozí neuropatie, vzniklé následkem předchozí léčby, nejsou kontraindikací terapie paklitaxelem. Dále bylo prokázáno, že periferní neuropatie může přetrvávat déle než 6 měsíců po vysazení paklitaxelu.

Artralgie či myalgie se vyskytly u 60 % pacientů a byly závažné u 13 % pacientů.

Významná hypersenzitivní reakce, potenciálně fatální (definovaná jako hypotenze vyžadující léčbu, angioneurotický edém, dýchací potíže vyžadující bronchodilatační terapii, nebo generalizovaná urtikarie) se vyskytla u dvou pacientů (< 1 %). Celkem 34 % pacientů (17 % všech léčebných cyklů) mělo lehčí hypersenzitivní reakce. Tyto lehčí reakce se projevily zejména zčervenáním a vyrážkami, které nevyžadovaly léčebný zásah ani nebránily pokračování léčby paklitaxelem.

Reakce v místě vpichu při nitrožilním podání mohou způsobit lokalizovaný edém, bolestivost, zčervenání kůže a induraci; extravazát může také způsobit celulitidu. Bylo hlášeno olupování a/nebo šupinatění kůže, občas ve vztahu k extravazaci. Může se objevit také změna zbarvení kůže. V ojedinělých případech byl hlášen opakovaný výskyt kožních reakcí v místě předchozí extravazace po podání paklitaxelu na jiné místo. V současné době není známa žádná specifická léčba krvácivých reakcí.

V některých případech k nástupu reakce v místě vpichu injekce došlo buď během déle trvající infuze, nebo se zpožděním po týdnu až 10 dnech.

V tabulce uvedené níže je seznam nežádoucích účinků různé závažnosti, vzniklých v souvislosti s monoterapií paklitaxelem, podávaným formou tříhodinové infuze pacientům s metastázami (812 pacientů léčených v klinických studiích) a hlášených během sledování bezpečnosti* (surveillance) paklitaxelu po jeho uvedení na trh. Ty mohou být přisuzovány paklitaxelu bez ohledu na léčebný režim.

Frekvence nežádoucích účinků, uvedených níže, je definována podle této konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100, < 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000, < 1/100$); vzácné ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$); velmi vzácné ($< 1/10,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností.

Infekce a infestace:	<i>Velmi časté:</i> Infekce (zejména močových cest a horních cest dýchacích) s dokumentovanými případy s letálním zakončením. <i>Méně časté:</i> Septický šok. <i>Vzácné*:</i> Pneumonie, peritonitida, sepse.
Poruchy krve a lymfatického systému:	<i>Velmi časté:</i> Deprese kostní dřeně, neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, krvácení. <i>Vzácné*:</i> febrilní neutropenie. <i>Velmi vzácné*:</i> Akutní myeloidní leukémie, myelodysplastický syndrom.
Poruchy imunitního systému:	<i>Velmi časté:</i> Lehčí hypersenzitivní reakce (hlavně zčervenání a vyrážka). <i>Méně časté:</i> Závažné hypersenzitivní reakce vyžadující léčbu (např. hypotenze, angioedém, dyspnoe, generalizovaná urtikarie, zimnice, bolest v zádech, bolest na hrudi, tachykardie, bolest v břiše, bolest končetin, pocení a hypertenze). <i>Vzácné*:</i> Anafylaktické reakce. <i>Velmi vzácné*:</i> Anafylaktický šok.
Poruchy metabolismu a výživy:	<i>Velmi vzácné*:</i> Anorexie. <i>Není známo:</i> Syndrom nádorového rozpadu*.
Psychiatrické poruchy:	<i>Velmi vzácné*:</i> Stav zmatenosti.
Poruchy nervového systému:	<i>Velmi časté:</i> Neurotoxická (zejména periferní neuropatie***). <i>Vzácné*:</i> Motorická neuropatie (s následnou lehčí slabostí končetin). <i>Velmi vzácné*:</i> Autonomní neuropatie (s následným paralytickým ileem a ortostatickou hypotenzí),

	záchvaty grand mal, křeče, encefalopatie, závratě, bolest hlavy, ataxie.
Poruchy oka:	<i>Velmi vzácné*</i> : Poruchy zrakového nervu a/nebo vizuální poruchy (scintilující skotom), zejména u pacientů, kteří dostali dávky vyšší než doporučené. <i>Není známo</i> : Makulární edém*, fotopsie*, sklivcové plovoucí zákalky*.
Poruchy ucha a labyrintu:	<i>Velmi vzácné*</i> : Ototoxicita, ztráta sluchu, tinitus, závratě.
Srdeční poruchy:	<i>Časté</i> : Bradykardie. <i>Méně časté</i> : Kardiomyopatie, asymptomatická ventrikulární tachykardie, tachykardie s bigemií, AV blok a synkopa, infarkt myokardu. <i>Vzácné</i> : Srdeční selhání. <i>Velmi vzácné*</i> : Fibrilace síní, supraventrikulární tachykardie.
Cévní poruchy:	<i>Velmi časté</i> : Hypotenze. <i>Méně časté</i> : Hypertenze, trombóza, tromboflebitida. <i>Velmi vzácné*</i> : Šok. <i>Není známo</i> : Flebitida*, byla hlášena diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC), často spojená se sepsí nebo multiorgánovým selháním.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:	<i>Vzácné*</i> : Dušnost, pleurální výpotek, intersticiální pneumonie, fibróza plic, plicní embolie, selhání dýchání. <i>Velmi vzácné*</i> : Kašel.
Gastrointestinální poruchy:	<i>Velmi časté</i> : Nevolnost, zvracení, průjem, záněty sliznice. <i>Vzácné</i> : Střevní obstrukce, perforace střeva, ischemická kolitida, pankreatitida. <i>Velmi vzácné*</i> : Mezenterická trombóza, pseudomembranózní kolitida, ezofagitida, zácpa, ascites, neutropenická kolitida.
Poruchy jater a žlučových cest:	<i>Velmi vzácné*</i> : Jaterní nekróza, jaterní encefalopatie (obojí s hlášenými případy s letálním zakončením).
Poruchy kůže a podkožní tkáň:	<i>Velmi časté</i> : Alopecie**. <i>Časté</i> : Přechodné a mírné změny nehtů a kůže. <i>Vzácné*</i> : Svědění, vyrážka, erytém. <i>Velmi vzácné*</i> : Stevens-Johnsonův syndrom, epidermální nekrolýza, multifonní erytém, exfoliativní dermatitida, urtikarie, onycholýza (léčení pacienti mají na ruku a nohu používat ochranu před sluncem). <i>Není známo</i> : Sklerodermie*, syndrom palmoplantární erytrodysestezie*.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	<i>Velmi časté:</i> Artralgie, myalgie. <i>Není známo:</i> Systémový lupus erythematosus*.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:	<i>Časté:</i> Reakce v místě injekce (včetně lokálního edému, bolestivosti, erytému, indurace, občas extravazace způsobila celulitidu, fibrózu nebo nekrózu kůže). <i>Vzácné*:</i> Slabost, horečka, dehydratace, edém, malátnost.
Vyšetření:	<i>Časté:</i> Závažné zvýšení AST (SGOT), závažné zvýšení aktivity alkalické fosfatázy. <i>Méně časté:</i> Závažné zvýšení hodnot bilirubinu. <i>Vzácné*:</i> Zvýšení koncentrace kreatininu v krvi.

* Hlášený v poregistračním sledování paklitaxelu.

** Alopecie: 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.

*** Může přetrvávat déle než 6 měsíců po vysazení paklitaxelu.

U pacientek s karcinomem prsu, které dostávaly paklitaxel v adjuvantní léčbě po AC, se častěji než u pacientek léčených pouze AC vyskytla neurosenzorická toxicita, hypersenzitivní reakce, artralgie/myalgie, anémie, infekce, horečka, nauzea/zvracení a průjem. Přesto frekvence výskytu těchto účinků odpovídala situaci při použití paklitaxelu v monoterapii, jak je popsáno výše.

Kombinovaná léčba

Následující diskuse se zabývá dvěma rozsáhlými studiemi primární chemoterapie karcinomu vaječníků (paklitaxel + cisplatina: více než 1050 pacientů); dvěma studiemi ve fázi III, v nichž se léčil v primární léčbě metastazující karcinom prsu: jedna zkoumající kombinaci s doxorubicinem (paklitaxel + doxorubicin: 267 pacientů), druhá zkoumající kombinaci s trastuzumabem (plánovaná analýza podskupiny paklitaxel + trastuzumab: 188 pacientů) a dvěma studiemi ve fázi III, v nichž se léčil pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (paklitaxel + cisplatina: více než 360 pacientů) (viz bod 5.1).

Při podání formou tříhodinové infuze během primární chemoterapie karcinomu vaječníků byly neurotoxicita, artralgie/myalgie a hypersenzitivita hlášeny častěji a jako vážnější u pacientů, kteří se léčili paklitaxelem a následně cisplatinou, než u pacientů, kteří byli léčeni cyklofosfamidem a následně cisplatinou. Ve srovnání s cyklofosfamidem s následnou cisplatinou se myelosuprese vyskytla méně často a byla méně vážná po podání paklitaxelu formou tříhodinové infuze, po níž byla podána cisplatina.

Při podání paklitaxelu (220 mg/m^2) tříhodinovou infuzí následovanou po 24 hodinách infuzí doxorubicinu (50 mg/m^2) byl v primární léčbě metastatického karcinomu prsu výskyt neutropenie, anémie, periferní neuropatie, artralgie/myalgie, astenie, horečky a průjmu častější a průběh závažnější než při podání standardní FAC léčby ($5\text{-FU } 500 \text{ mg/m}^2$, doxorubicin 50 mg/m^2 , cyklofosfamid 500 mg/m^2). Při léčbě paklitaxelem (220 mg/m^2) a doxorubicinem (50 mg/m^2) se méně často a s menší závažností vyskytla nauzea a zvracení než u standardního FAC režimu. K menší četnosti výskytu a menší závažnosti nauzey a zvracení mohlo přispět použití kortikosteroidů ve skupině pacientů léčených kombinací paklitaxel/doxorubicin.

Při podání paklitaxelu formou 3-hodinové infuze v kombinaci s trastuzumabem v primární léčbě pacientek s metastazujícím karcinomem prsu byly (bez ohledu na souvislost s paklitaxelem nebo trastuzumabem) častěji než při podání paklitaxelu v monoterapii hlášeny tyto příhody: srdeční selhání (8 % oproti 1 %), infekce (46 % oproti 27 %), zimnice (42 % oproti 4 %), horečka (47 % oproti 23 %), kašel (42 % oproti 22 %), vyrážka (39 % oproti 18 %), artralgie (37 % oproti 21 %), tachykardie (12 % oproti 4 %), průjem (45 % oproti 30 %), hypertenze (11 % oproti 3 %), epistaxe (18 % oproti 4 %), akné (11 % oproti 3 %), herpes simplex (12 %

oproti 3 %), náhodný úraz (13 % oproti 3 %), nespavost (25 % oproti 13 %), rinitida (22 % oproti 5 %), sinusitida (21 % oproti 7 %) a reakce v místě vpichu (7 % oproti 1 %). Některé z těchto rozdílů v četnosti mohou být způsobeny vyšším počtem léčebných cyklů a delší léčbou při použití kombinace paklitaxelu/trastuzumabu ve srovnání s paklitaxelem v monoterapii. Pro kombinaci paklitaxelu/trastuzumabu ve srovnání s paklitaxelem v monoterapii byly vážné příhody hlášeny v podobných poměrných hodnotách.

Při podání doxorubicinu v kombinaci s paklitaxelem u metastatického karcinomu prsu byl pozorován výskyt **abnormalit srdeční kontraktility** (≥ 20 % snížení ejekční frakce levé komory) u 15 % pacientek proti 10 % při standardní FAC léčbě. **Městnavé srdeční selhání** bylo pozorováno v < 1 % případů jak ve skupině léčené kombinací paklitaxel/doxorubicin, tak ve skupině léčené standardně FAC. Při podání trastuzumabu v kombinaci s paklitaxelem pacientkám, které podstoupily předchozí léčbu antracykliny, byla hlášena zvýšená frekvence a zvýšená závažnost **srdeční dysfunkce** ve srovnání s pacientkami, které se léčily paklitaxelem samotným (NYHA třída I/II 10 % proti 0 %; NYHA třída III/IV 2 % oproti 1 %) a vzácně byla spojena s úmrtím (viz Souhrn údajů o přípravku trastuzumab). Ve všech případech, kromě těchto vzácných výjimek, pacientky na léčbu reagovaly příznivě.

Radiační pneumonitida byla hlášena u pacientek na současné radioterapii.

Kaposiho sarkom sdružený s AIDS

Podle klinické studie zahrnující 107 pacientů byla kromě nežádoucích hematologických a hepatálních účinků (viz níže) frekvence a závažnost nežádoucích účinků celkem podobná u pacientů s KS a pacientů léčených paklitaxelem v monoterapii pro jiné solidní tumory.

Poruchy krve a lymfatického systému: Útlum kostní dřeně představoval hlavní toxický účinek limitující dávku. Nejdůležitější hematologický toxický účinek byla neutropenie. V průběhu prvního léčebného cyklu se závažná neutropenie (< 500 buněk/ mm^3) vyskytla u 20 % pacientů. Během celého léčebného období byla závažná neutropenie pozorována u 39 % pacientů. Neutropenie setrvala po > 7 dnů u 41 % a po 30-35 dnech u 8 % pacientů. U všech sledovaných pacientů odezněla do 35 dnů. Neutropenie stupně 4 trvající ≥ 7 dnů se vyskytla ve 22 %.

Febrilní neutropenie spojená s paklitaxelem byla hlášena u 14 % pacientů a v 1,3 % léčebných cyklů. V souvislosti s podáváním paklitaxelu se vyskytly 3 septické příhody (2,8 %), které vedly k úmrtí.

Trombocytopenie byla zjištěna u 50 % pacientů a u 9 % pacientů byla závažná ($< 50\,000$ buněk/ mm^3). Pouze u 14 % pacientů došlo k poklesu počtu destiček pod $75\,000$ buněk/ mm^3 , a to nejméně jednou během léčby. Krvácivé příhody spojené s paklitaxelem byly hlášeny u < 3 % pacientů, ale tyto hemoragie byly lokalizované.

Anemie (Hb < 110 g/l) byla pozorována u 61 % pacientů a u 10 % byla závažná (Hb < 8 g/dl). Transfuze červených krvinek byla nutná u 21 % pacientů.

Poruchy jater a žlučových cest: Mezi pacienty (> 50 % užívalo inhibitory proteázy) s normální výchozí funkcí jater mělo 28 % zvýšenou hladinu bilirubinu, 43 % zvýšenou aktivitu alkalické fosfatázy a 44 % vzestup AST (SGOT). Závažné zvýšení každého z těchto ukazatelů se vyskytlo 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

V současné době není proti paklitaxelu známo antidotum. V případě předávkování má být pacient pečlivě sledován. Léčba má být zaměřena na hlavní očekávané toxicity, mezi které patří deprese kostní dřeně, periferní neurotoxicita a mukozitida.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika (taxany).

ATC kód: L01CD01

Paklitaxel je antimikrotubulové agens, které podporuje tvorbu mikrotubulů z tubulinových dimerů a stabilizuje mikrotubuly tím, že brání depolymerizaci. Díky této stabilizaci se potlačuje normální dynamická reorganizace mikrotubulové sítě, což je nezbytné pro vitální buněčné funkce v interfázi a v mitóze. Kromě toho paklitaxel indukuje vznik abnormálního uspořádání a shluků mikrotubulů během celého buněčného cyklu a mnohonásobné hvězdicovité seskupení mikrotubulů během mitózy.

Karcinom ovaria:

Bezpečnost a účinnost paklitaxelu byly hodnoceny ve dvou velkých randomizovaných kontrolovaných studiích (srovnání s léčbou cyklofosfamidem 750 mg/m² + cisplatinou 75 mg/m²) při primární léčbě karcinomu vaječníků. V meziskupinové studii (BMS CA 139-209) bylo více než 650 pacientkám s primárním karcinodem vaječníků ve stadiu IIb-c, III nebo IV podáno maximálně 9 léčebných cyklů paklitaxelu (175 mg/m² během 3-hodinového intervalu) s následným podáním cisplatinou (75 mg/m²), nebo dostaly kontrolní léčivo. V jiné velké studii (GOG 111/BMS CA139-022) bylo použito maximálně 6 léčebných cyklů paklitaxelu (135 mg/m² během 24-hodinové infuze) v kombinaci s cisplatinou (75 mg/m²), nebo kontrolní léčba; studie se zúčastnilo více než 400 pacientek s primárním karcinodem vaječníků ve stadiu III nebo IV a reziduálním nádorem > 1 cm po provedení laparotomie, nebo se vzdálenými metastázami. Výsledky dvojího různého dávkování nebyly sice srovnávány přímo, ale v obou studiích měly pacientky léčené paklitaxelem a cisplatinou významně vyšší stupeň odezvy, pozdější začátek dalšího vývoje nemoci a delší dobu přežití než pacientky se standardní léčbou. U pacientek s karcinodem vaječníků, jimž byla podána 3-hodinová infuze paklitaxelu/cisplatinou, se neurotoxicita a artralgie/myalgie vyskytla častěji, ale myelosuprese méně často než u pacientek léčených cyklofosfamidem/cisplatinou. Úroveň závažné toxicity byla u obou skupin srovnatelná.

Karcinom prsu:

V adjuvantní léčbě karcinomu prsu postihujícího i lymfatické uzliny bylo léčeno 3121 pacientek s adjuvantní terapií léčené paklitaxelem, anebo chemoterapeutiky zpočátku léčeny nebyly; dále pak následovaly čtyři léčebné cykly s doxorubicinem a cyklofosfamidem (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Průměrná doba dalšího sledování byla 69 měsíců. Celkově měly pacientky léčené paklitaxelem v porovnání s pacientkami léčenými pouze AC signifikantně o 18 % sníženo riziko relapsu onemocnění (p=0,0014) a signifikantně o 19 % bylo také sníženo riziko úmrtí (p=0,0044). Retrospektivní analýzy ukazují přínos léčby ve všech podskupinách pacientek. U pacientek s nádory s negativním nálezem hormonálních receptorů nebo s nádory neznámé etiologie bylo riziko relapsu onemocnění sníženo o 28 % (95% IS: 0,59-0,86) (95% IS = interval spolehlivosti). V podskupině pacientek s nádory s pozitivním nálezem hormonálních receptorů bylo riziko relapsu onemocnění sníženo o 9 % (95% IS: 0,78-1,07). Studie se však nezabývala sledováním prodloužené AC terapie po 4 cyklech léčby. Proto, vzhledem k plánu této studie, nelze vyloučit, že pozorovaný účinek může být částečně způsoben rozdílnou délkou chemoterapie mezi dvěma rameny studie (AC 4 cykly; AC + paklitaxel 8 cyklů). Adjuvantní terapie paklitaxelem proto má být považována za alternativu k prodloužené terapii AC.

V druhé velké klinické studii s obdobným plánem, sledující adjuvantní léčbu karcinomu prsu zasahujícího i lymfatické uzliny bylo randomizováno 3060 pacientek, které buď byly, nebo nebyly léčeny ve 4 cyklech vyšší dávkou 225 mg/m² paklitaxelu a následně pak 4 cykly AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270). Po sledování průměrně po dobu 64 měsíců se u pacientek léčených paklitaxelem signifikantně projevilo snížení rizika relapsu onemocnění o 17 % v porovnání se skupinou léčenou pouze AC (p=0,0006); léčba paklitaxelem byla

také spojena se snížením rizika úmrtí o 7 % (95% IS: 0,78-1,12). Všechny analýzy podskupin ukázaly přínos ve skupině léčené paklitaxelem. V této studii vykázaly pacientky s hormonálně pozitivními nádory snížení opětovného výskytu onemocnění o 23 % (95% IS: 0,6-0,92); ve skupině pacientek s hormonálně negativními nádory bylo snížení relapsu onemocnění o 10 % (95% IS: 0,7-1,11).

Při primární léčbě metastatického karcinomu prsu byla účinnost a bezpečnost paklitaxelu zhodnocena ve dvou pilotních randomizovaných kontrolovaných otevřených studiích ve fázi III.

První studie (BMS CA 139-278) srovnává kombinovanou léčbu bolusem doxorubicinu (50 mg/m²) s následným podáním paklitaxelu (tříhodinová infuze 220 mg/m²) (AT) po 24 hodinách se standardní léčbou FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m²), přičemž v obou případech byla léčba aplikována v osmi 3týdenních cyklech. Do této studie bylo zahrnuto 267 pacientek s metastazujícím karcinomem prsu, které buď nebyly předlčeny chemoterapií nebo dostávaly jen chemoterapii bez antracyklinů v adjuvantní léčbě. Výsledky ukázaly signifikantní rozdíl v čase dogrese u pacientek léčených AT v porovnání s pacientkami léčenými FAC (8,2 proti 6,2 měsíců; p=0,029). Střední doba přežití byla také lepší u skupiny léčené kombinací paklitaxel/doxorubicin proti FAC (23,0 proti 18,3 měsíců; p=0,004). 44 % pacientek ze skupiny AC a 48 % pacientek ze skupiny FAC bylo následně léčeno chemoterapií, která zahrnovala taxany v 7 %, resp. 50 % případů. Celková míra příznivé odpovědi na léčbu byla také lepší v AT skupině v porovnání s FAC (68 % proti 55 %). Plná odezva na léčbu byla pozorována u 19 % pacientek ze skupiny léčené kombinací paklitaxel/doxorubicin v porovnání s 8 % u pacientů ze skupiny FAC. Všechny výsledky účinnosti léčby byly následně potvrzeny zaslepenou nezávislou kontrolou.

V druhé významné studii byla účinnost a bezpečnost kombinace paklitaxelu a Herceptinu (trastuzumab) hodnocena plánovanou podskupinovou analýzou (pacientky s metastazujícím karcinomem prsu, které v předchozí léčbě užívaly jako adjuvans antracykliny) v rámci studie HO648g. Účinnost Herceptinu v kombinaci s paklitaxelem u pacientek, které nedostaly předchozí adjuvantní léčbu antracykliny, nebyla prokázána. Kombinace trastuzumabu (úvodní dávka 4 mg/kg, poté týdně 2 mg/kg) a paklitaxelu (175 mg/m²) v 3hodinové infuzi podané každé tři týdny se srovnávala s paklitaxelem podávaným v monoterapii (175 mg/m²) 3hodinovou infuzí každé tři týdny 188 pacientkám s metastazujícím karcinomem prsu, které vylučovaly nadměrné množství HER2 (2+ nebo 3+, měřeno imunohistochemicky) a které byly předtím léčeny antracykliny. Paklitaxel se podával každé tři týdny v nejméně šesti léčebných cyklech, trastuzumab se aplikoval jednou týdně až dogrese nemoci. Studie prokázala významné výhody kombinace paklitaxelu/trastuzumabu, pokud jde o interval dogrese (6,9 oproti 3,0 měsícům), stupeň odezvy (41 % oproti 17 %) a trvání odezvy (10,5 oproti 4,5 měsícům) ve srovnání se samotným paklitaxelem. Nejvýznamnější toxický účinek při kombinaci paklitaxelu/trastuzumabu byla srdeční dysfunkce (viz bod 4.8).

Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic:

Při léčbě pokročilého NSCLC byla kombinace 175 mg/m² paklitaxelu a 80 mg/m² cisplatinu zkoumána ve dvou studiích fáze III (367 pacientů léčených paklitaxelem). Obě studie byly randomizované. V jedné ze studií dostávala kontrolní skupina cisplatinu (100 mg/m²) a v druhé 100 mg/m² teniposidu s následným podáním 80 mg/m² cisplatinu (367 pacientů v kontrolní skupině). Obě studie měly podobné výsledky. Mezi léčbou paklitaxelem a kontrolní léčbou nebyly žádné významné rozdíly v mortalitě, primárních výsledcích (střední doba přežití ve skupinách na paklitaxelu byla 8,1 a 9,5 měsíce, zatímco v kontrolních skupinách byla 8,6 a 9,9 měsíce). Mezi oběma léčbami nebyly zjištěny ani významné rozdíly doby dogrese nemoci. Významné výhody byly zjištěny v klinické odezvě. Studie kvality života svědčí pro to, že výhodou léčebných kúr s paklitaxelem je menší ztráta chuti k jídlu, ale zároveň ukazují, že nevýhodou je vyšší výskyt periferní neuropatie (p<0,008).

Kaposiho sarkom sdružený s AIDS:

Při léčbě KS spojeného s AIDS byla účinnost a bezpečnost paklitaxelu vyšetřována v nekomparativní studii pacientů s pokročilým KS léčených předtím systémovou chemoterapií. Primárním výstupem studie byla nejlepší odezva nádoru. Z celkového počtu 107 pacientů se jich 63 považovalo za rezistentní proti liposomálním antracyklinům. Tato podskupina se v účinnosti považovala za základní skupinu pacientů. Celková míra úspěchu (úplná/částečná odezva) u pacientů rezistentních proti liposomálním antracyklinům byla po 15 cyklech 57 % (95% IS 44-70 %). U více než 50 % pacientů byla tato odezva zřejmá po prvních 3 cyklech. Stupeň odezvy u pacientů rezistentních proti liposomálním antracyklinům byl srovnatelný s pacienty, kteří nikdy neužívali inhibitor proteázy (55,6 %) a pacienty, kteří dostali jeden nejméně 2 měsíce před léčbou

paklitaxelem (60,9 %). Střední doba do progresu byla u základní skupiny pacientů rovná 468 dnům (95% IS 257 nehodnotitelných). Střední dobu přežití nebylo možné vypočítat, ale u základní skupiny pacientů byla v 95 % méně než 617 dnů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatická koncentrace paklitaxelu po nitrožilním podání bifázicky klesá.

Farmakokinetika paklitaxelu byla zjišťována po 3- a 24hodinové infuzi dávek 135 a 175 mg/m². Střední terminální poločas byl 3,0 až 52,7 hodin a střední nekompartmentově odvozená hodnota celkové tělesné clearance byla 11,6 až 24,0 l/h/m²; celková tělesná clearance se snižovala se zvýšením koncentrací v plazmě. Střední distribuční objem v rovnovážném stavu byl 198 až 688 l/m², což svědčí o rozsáhlé extravaskulární distribuci a/nebo vázání v tkáních. Zvýšení dávek při 3hodinové infuzi mělo za následek nelineární farmakokinetiku. Při zvýšení dávky o 30 % z 135 mg/m² na 175 mg/m² se C_{max} zvýšila o 75 % a AUC_{0-∞} o 81 %.

Po intravenózním podání 100 mg/m² 3hodinovou infuzí 19 pacientům s KS byla C_{max} 1 530 ng/ml (rozmezí 761-2860 ng/ml) a střední AUC 5619 ng/h/ml (rozmezí 2609 – 9428 ng/h/ml). Clearance byla 20,6 l/h/m² (rozmezí 11-38) a distribuční objem byl 291 l/m² (rozmezí 121-638). Terminální eliminační poločas byl v průměru 23,7 hodiny (rozmezí 12-33).

Bylo zjištěno, že intraindividuální systémová expozice paklitaxelu u jednotlivých pacientů kolísala jen minimálně. Kumulace paklitaxelu při opakovaných léčebných kurzech nebyly zjištěny.

In vitro studie vazby na sérové proteiny ukazují, že 89-98 % paklitaxelu je vázáno na proteiny. Cimetidin, ranitidin, dexametazon či difenhydramin vazbu paklitaxelu na proteiny neovlivnily.

Distribuce a metabolismus paklitaxelu u člověka nebyly plně objasněny. Kumulativní vylučování nezměněného paklitaxelu v moči je v průměru 1,3 % až 12,6 % dávky, což svědčí o rozsáhlé extrarenální clearance. Metabolismus v játrech a biliární clearance asi představují hlavní mechanismus eliminace paklitaxelu. Paklitaxel se primárně metabolizuje účinkem enzymů systému cytochromu P450. V průměru 26 % radioaktivně označené dávky paklitaxelu bylo vyloučeno stolicí ve formě 6alfa-hydroxypaklitaxelu, 2 % ve formě 3'p-dihydroxypaklitaxelu a 6 % ve formě 6α-3'p-dihydroxypaklitaxelu. Vznik těchto hydroxylovaných metabolitů katalyzuje CYP2C8, resp. jak izoenzym 2C8, tak i 3A4. Účinky renální či hepatální insuficience na eliminaci paklitaxelu po 3hodinové infuzi nebyly zjišťovány. Při podání dávek 135 mg/m² paklitaxelu ve formě 3hodinové infuze ležely hodnoty farmakokinetických parametrů u hemodialyzovaného pacienta v rozsahu hodnot nalezených u nedialyzovaných pacientů.

V klinických studiích, v nichž byl podáván současně paklitaxel a doxorubicin, byla distribuce a eliminace doxorubicinu a jeho metabolitů prodloužena. Pokud se paklitaxel podal ihned po doxorubicinu, bylo celkové množství paklitaxelu v plazmě o 30 % vyšší než při jeho podání až za 24 hodin po doxorubicinu.

Před použitím paklitaxelu v kombinacích s dalšími léčivými látkami, prosím, přečtěte Souhrn údajů o přípravcích cisplatinu, doxorubicinu nebo trastuzumabu pro informaci o použití těchto látek.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenní potenciál paklitaxelu nebyl sledován. Vzhledem k farmakodynamickému mechanismu účinku je však paklitaxel pravděpodobně potenciální karcinogen.

Bylo zjištěno, že paklitaxel má mutagenní účinek jak *in vitro*, tak *in vivo* na studované systémy savců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glyceromakrogol-ricinoleát
Bezvodý ethanol

6.2 Inkompatibilita

Glyceromakrogol-ricinoleát může způsobit vyluhování di-(2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP) z nádob vyrobených z měkčeného polyvinylchloridu (PVC) v množství vzrůstajícím s časem a koncentrací. Proto má příprava, uchování a podávání naředěného přípravku Paclitaxel Ebewe 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok probíhat v zařízeních neobsahujících 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

Lahvičky před otevřením
3 roky.

Po otevření před naředěním

Chemická a fyzikální stabilita po prvním použití a následujících opakovaných vpíchnutích jehly a odebrání přípravku byla prokázána po dobu 28 dní při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po otevření uchováván po dobu maximálně 28 dní při teplotě 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 25 °C a při teplotách 2 až 8 °C.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Injekční lahvička před otevřením: Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

O uchovávání naředěného přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná lahvička typu I (se zátkou z butylpryže) obsahující 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml nebo 100 ml roztoku.

1, 5 nebo 10 lahviček je baleno s ochranným plastovým přebalem (Onco-Safe nebo smršťovací folie) nebo bez něho v papírové krabici. Onco-Safe ani smršťovací folie nepřicházejí do kontaktu s léčivým přípravkem a poskytují dodatečnou ochranu při transportu, čímž je zajištěna vyšší míra ochrany pro zdravotnický personál.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zacházení:

Jako u všech antineoplastických látek je třeba při manipulaci s paklitaxelem postupovat opatrně.

Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku je nutno upozornit, aby se vyvarovaly styku s cytotoxickými látkami.

Ředění má provádět vyškolený personál za aseptických podmínek v určených prostorách. Je třeba použít vhodné ochranné rukavice. Je nutno vyvarovat se styku paklitaxelu s kůží a sliznicemi. V případě kontaktu s kůží se musí postižené místo důkladně umýt mýdlem a vodou. Po místním styku s přípravkem bylo pozorováno mravenčení, pálení a zčervenání. V případě kontaktu se sliznicemi je třeba je důkladně opláchnout vodou. Po vdechnutí byla hlášena dušnost, bolest na prsou, pálení v krku a nauzea.

Pokud jsou neotevřené lahvičky zmrazeny, může se vytvořit precipitát, který se rozpustí po mírném protřepání nebo i bez něho, když roztok dosáhne pokojové teploty. Kvalita přípravku tím není ovlivněna. Jestliže roztok zůstal zakalený nebo jestli obsahuje nerozpuštěnou sraženinu, je nutné obsah lahvičky zlikvidovat.

Po opakovaných vpíchnutích jehly a odběrech přípravku si lahvičky zachovávají mikrobiologickou, chemickou a fyzikální stabilitu po dobu 28 dní při teplotě 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

Příprava k nitrožilnímu podání: Před infuzí musí být paklitaxel zředěn za použití aseptických postupů v 0,9% roztoku chloridu sodného na injekci nebo v 5% roztoku glukosy na injekci nebo v 5% roztoku glukosy na injekci a 0,9% roztoku chloridu sodného na injekci na konečnou koncentraci 0,3 až 1,2 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita roztoku připraveného pro infuzi byla prokázána při 5 °C a 25 °C po dobu 48 hodin, pokud byl přípravek naředěn 5% roztokem glukosy na injekci, a po dobu 48 hodin, pokud byl naředěn 0,9% roztokem chloridu sodného na injekci. Z mikrobiologického hlediska se má naředěný přípravek použít okamžitě. Nepoužije-li se okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím spadají pod odpovědnost uživatele a normálně by neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a zaručených aseptických podmínek.

Po naředění je přípravek určen k jednorázovému použití.

Při přípravě se může objevit v roztoku slabý zákal, který se připisuje složení vehikula a který není možné odstranit filtrací. Infuzní roztok se má podávat přes vložený filtr s mikroporézní membránou s velikostí pórů ≤ 0,22 µm. Po simulovaném podání roztoku i.v. hadičkou s vloženým filtrem nebylo zjištěno žádné významné snížení účinnosti.

Během infuzí paklitaxelu byla vzácně hlášena precipitace obvykle ke konci 24hodinového infuzního intervalu. Příčina této precipitace sice nebyla objasněna, je však pravděpodobně způsobena přesycením naředěného roztoku. Ke snížení rizika precipitace se má paklitaxel použít co nejdříve po naředění a je třeba se vyvarovat silného třepání, třesení a protřepávání. Infuzní soupravu je třeba před zahájením infuze důkladně propláchnout. Infuzní roztok se má během infuze pravidelně kontrolovat a při vzniku sraženin je třeba infuzi zastavit.

Aby se minimalizovalo riziko expozice pacienta DEHP, který se může uvolňovat z infuzních vaků, setů a jiných lékařských zařízení z měkčeného PVC, má se naředěný Paclitaxel Ebewe uchovávat v lahvích neobsahujících PVC (sklo, polypropylen) nebo plastových vacích (polypropylen, polyolefin) a má se podávat infuzními sety z polyethylenu. Při použití filtračních zařízení s krátkými vstupními a/nebo výstupními hadičkami z měkčeného PVC nedošlo k významnému uvolňování DEHP.

Likvidace: Všechn materiál použitý k ředění, podávání nebo jiným způsobem přicházející do styku s paklitaxelem se musí zlikvidovat v souladu s místními předpisy pro manipulaci s cytostatickými látkami.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ebewe Pharma Ges.m.b.H.NfG. KG, Mondseestraße 11, 4866 Unterach am Attersee, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/391/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 10. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 9. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 5. 2023