

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Paclitaxel Pliva 6 mg/ml

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedna bočica s 5 ml sadrži 30 mg paklitaksela.

Jedna bočica s 16,7 ml sadrži 100 mg paklitaksela.

Jedna bočica s 25 ml sadrži 150 mg paklitaksela.

Jedna bočica s 50 ml sadrži 300 mg paklitaksela.

Za pomoćne sastojke vidjeti 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistra, bezbojna ili blijedožuta, viskozna tekućina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### *Karcinom jajnika*

U prvoj liniji hemoterapije karcinoma jajnika, Paclitaxel Pliva je, u kombinaciji s cisplatinom, indiciran u liječenju bolesnica s uznapredovalim karcinomom jajnika ili s rezidualnom bolesti (>1 cm) nakon inicijalne laparotomije.

U drugoj liniji hemoterapije karcinoma jajnika, Paclitaxel Pliva je indiciran za liječenje metastatskog karcinoma jajnika nakon neuspjeha standardnoga liječenja koje je uključivalo platinu.

##### *Karcinom dojke*

Paclitaxel Pliva je indiciran u adjuvantnome liječenju bolesnica s čvor-pozitivnim karcinomom dojke i to nakon liječenja antraciklinom i ciklofosamidom (AC). Adjuvantno liječenje Paclitaxel Plivaom treba smatrati alternativom produlženju liječenja AC-om.

Paclitaxel Pliva je indiciran za početno liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke i to: ili u kombinaciji s antraciklinom u bolesnica za koje je terapija antraciklinom primjerena ili u kombinaciji s trastuzumabom u bolesnica s određenim imunohistochemijski prekomjerno izraženim (stepen +3) receptorom 2 za humani epidermalni faktora rast (HER-2) za koje terapija antraciklinom nije primjerena (vidi 4.4. i 5.1.).

Paclitaxel Pliva je kao monoterapija indiciran za liječenje metastatskog karcinoma dojke u bolesnica u kojih nije bila uspješna ili za nju uopšte nisu bili kandidati, standardna terapija koja sadrži antraciklin.

##### *Uznapredovali karcinom nemalih ćelija pluća*

Paclitaxel Pliva je u kombinaciji s cisplatinom indiciran za liječenje karcinoma nemalih ćelija pluća (NSCLC) i to u onih bolesnika koji nisu kandidati za mogući kurativni hirurški zahvat i/ili radioterapiju.

#### *Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om*

Paclitaxel Pliva je indiciran za liječenje bolesnika s uznapredovalim Kaposijevim sarkomom (KS) povezanim s AIDS-om kod kojih je bilo bezuspješno prethodno lipozomalno antraciklinsko liječenje.

Ograničeni broj podataka o djelotvornosti podržava tu indikaciju, a sažetak relevantnih studija prikazan je u odjeljku 5.1.

#### **4.2. Doziranje i način davanja**

Svi bolesnici prije početka terapije sa Paclitaxel Pliva moraju primiti kortikosteroide, antihistamine i antagoniste H2 (predmedikacija).

<b>Lijek</b>	<b>Doza</b>	<b>Primjena prije Paclitaxel Pliva</b>
deksametazon	20 mg oralno* ili iv.	oralna primjena: približno 12 i 6 sati ili iv. primjena: 30 do 60 min.
difenhidramin**	50 mg iv.	30 do 60 minuta
cimetidin ili ranitidin	300 mg iv. 50 mg iv.	30 do 60 minuta

\*8-20 mg za KS bolesnike

\*\*ili ekvivalentni antihistamin, npr. klorfeniramin

Paclitaxel Pliva se mora davati preko tzv. in-line filtera s mikroporoznom membranom  $\leq 0.22 \mu\text{m}$  (vidi 6.6.).

#### *Prva linija hemoterapije karcinoma jajnika*

Iako se ispituju i drugi režimi liječenja, preporučuje se kombinacija paklitaksela i cisplatine. Prema trajanju infuzije, preporučuju se dvije doze paklitaksela: paklitaksel u dozi od  $175 \text{ mg/m}^2$  daje se intravenski tokom 3 sata, nakon čega slijedi cisplatina u dozi od  $75 \text{ mg/m}^2$  svaka tri nedelje ili paklitaksel u dozi od  $135 \text{ mg/m}^2$  koji se daje u 24-satnoj infuziji, nakon čega slijedi doza cisplatine od  $75 \text{ mg/m}^2$  i to s 3-nedeljno stankom između ciklusa (vidi 5.1.).

#### *Druga linija hemoterapije karcinoma jajnika*

Preporučena doza paklitaksela iznosi  $175 \text{ mg/m}^2$  i daje se tokom 3 sata. Između pojedinih ciklusa mora biti stanke od 3 nedelje.

#### *Adjuvantna hemoterapija karcinoma dojke*

Preporučena doza paklitaksela iznosi  $175 \text{ mg/m}^2$ , daje se tokom 3 sata svaka 3 nedelje u 4 ciklusa, a nakon terapije AC-om.

#### *Prva linija hemoterapije karcinoma dojke*

Kad se uzima u kombinaciji s doksorubicinom ( $50 \text{ mg/m}^2$ ), paklitaksel se mora primijeniti 24 sata nakon doksorubicina. Preporučena doza paklitaksela iznosi  $220 \text{ mg/m}^2$  i daje se intravenski tokom 3 sata, s 3 nedelje stanke između pojedinih ciklusa (vidi 4.5. i 5.1.).

Kad se uzima u kombinaciji s trastuzumabom, preporučena je doza paklitaksela  $175 \text{ mg/m}^2$ . Daje se intravenski tokom 3 sata, sa stankom od 3 nedelje između pojedinih ciklusa (vidi 5.1.). S infuzijom

paklitaksela može se započeti dan nakon prve doze trastuzumaba ili odmah nakon sljedeće doze trastuzumaba ako je bolesnica prethodnu dozu trastuzumaba dobro podnijela (za detaljnije informacije o primjeni trastuzumaba vidjeti u Rezimeu karakteristika lijeka trastuzumaba).

#### *Druga linija hemoterapije karcinoma dojke*

Preporučena doza paklitaksela iznosi  $175 \text{ mg/m}^2$  i daje se tokom 3 sata, s 3 nedelje stanke između pojedinih ciklusa.

#### *Liječenje uznapredovalog NSCLC*

Preporučena doza paklitaksela iznosi  $175 \text{ mg/m}^2$  i daje se tokom 3 sata nakon doze od  $80 \text{ mg/m}^2$  cisplatine, s 3 nedelje stanke između pojedinih ciklusa.

#### *Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om*

Preporučena doza paklitaksela iznosi  $100 \text{ mg/m}^2$  i daje se 3-satnom intravenskom infuzijom svaka dva nedelje.

Svaka sljedeća doza paklitaksela daje se u skladu s profilom podnošljivosti svakog pojedinog bolesnika.

Paklitaxel se ne smije ponovno propisati sve dok broj neutrofila ne bude  $\geq 1,500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1,000/\text{mm}^3$  za bolesnike s Kaposijevim sarkomom), a broj trombocita  $\geq 100,000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75,000/\text{mm}^3$  za bolesnike s Kaposijevim sarkomom). Bolesnicima kojima se razvila jaka neutropenija (broj neutrofila  $< 500/\text{mm}^3$  za  $\geq 7$  dana) ili jaka periferna neuropatija, sljedeće doze moraju se smanjiti za 20% (25% bolesnicima s Kaposijevim sarkomom) (vidi 4.4.).

#### *Bolesnici s narušenom funkcijom jetre*

Nema dovoljno podataka na kojima bi se temeljile preporuke za promjenu doze bolesnicima s blago do umjereno narušenom funkcijom jetre (vidi 4.4. i 5.2.). Bolesnici s teško narušenom funkcijom jetre ne smiju se liječiti paklitakselom.

### *4.3. Kontraindikacije*

Paclitaxel Pliva je kontraindikovan u bolesnika s teškom preosjetljivošću na paklitaxel ili na bilo koji pomoćni sastojak, posebno makroglicerol ricinoleat (vidi 4.4.).

Uzimanje Paclitaxel Pliva kontraindikovano je tokom trudnoće i dojenja (vidi 4.6.), a ne smiju ga primati ni bolesnici s početnim vrijednostima neutrofila  $< 1,500/\text{mm}^3$  ( $< 1,000/\text{mm}^3$  za bolesnike s Kaposijevim sarkomom).

Paclitaxel Pliva je kontraindikovan i onim bolesnicima s Kaposijevim sarkomom koji istovremeno imaju teške, nekontrolisane infekcije.

### *4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi*

Paclitaxel Pliva se mora davati pod nadzorom ljekara koji ima iskustva u primjeni lijekova protiv zloćudnih tumora. Budući da može doći do značajnih reakcija preosjetljivosti, mora biti dostupna i primjerena potporna oprema.

Bolesnik prethodno mora primiti kortikosteroide, antihistamine i antagoniste H2 receptora (vidi 4.2.).

Paclitaxel Pliva se mora dati prije cisplatina kad se ta dva lijeka uzimaju u kombinaciji (vidi 4.5.).

Značajne reakcije preosjetljivosti karakterišu dispnea i hipotenzija koje zahtijevaju liječenje, a angioedem i generalizirana urtikarija izbijaju u <1% bolesnika koji paklitaksela prime nakon predmedikacije. Te reakcije vjerojatno posreduje histamin. U slučaju teških reakcija preosjetljivosti, treba odmah prekinuti infuziju Paclitaxel Pliva, uvesti simptomatsku terapiju, a bolesnika se više ne smije izlagati lijeku.

Supresija koštane srži (primarna neutropenija) je toksičnost koja ovisi o dozi. Treba uvesti česti nadzor krvne slike. Bolesnicima ne treba ponovno davati lijek dok se broj neutrofila na vrati na  $\geq 1,500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1,000/\text{mm}^3$  za bolesnike s Kaposijevim sarkomom), a broj trombocita na  $\geq 100,000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75,000/\text{mm}^3$  za bolesnike s Kaposijevim sarkomom). U studiji Kaposijeva sarkoma glavnina bolesnika primala je G-CSF (faktor koji potiče rast granulocita).

Teški poremećaji srčane provodljivosti rijetko su prijavljeni kad se paklitaxel uzimao kao monoterapija. Ako se kod bolesnika razviju značajni poremećaji provodljivosti tokom primjene Paclitaxel Pliva, potrebno je uvesti primjerenu terapiju i neprestani nadzor rada srca tokom svake sljedeće doze Paclitaxel Pliva. Hipotenzija, hipertenzija i bradikardija zabilježene su tokom primjene paklitaksela. Bolesnici obično nemaju simptoma i nije im potrebna posebna terapija. Preporučuje se česti nadzor vitalnih znakova, poglavito tokom prvoga sata infuzije Paclitaxel Pliva. Teški kardiovaskularni događaji primijećeni su češće u bolesnika s NSCLC-om nego u bolesnika s karcinomom dojke ili jajnika. Jedan slučaj zatajivanja srca povezan s paklitaxelom zabilježen je u kliničkoj studiji Kaposijeva sarkoma povezanog s AIDS-om.

Kad se Paclitaxel Pliva uzima u kombinaciji s doksorubicinom ili trastuzumabom za inicijalno liječenje metastatskog karcinoma dojke, pažnju treba obratiti nadzoru funkcije srca. Kad su bolesnice kandidati za liječenje Paclitaxel Plivaom u tim kombinacijama, moraju na početku obaviti pregled srca koji uključuje istoriju bolesti, fizikalni pregled, EKG, ehokardiogram i/ili MUGA (od engl. Multiple Gated Acquisition). Rad srca treba nadzirati i tokom primanja terapije (npr. svaka tri mjeseca). Nadzor može pomoći u otkrivanju bolesnika u kojih se razvija poremećaj rada srca, pa zaduženi ljekar pri donošenju odluke glede učestalosti kontrole ventrikularne funkcije, mora pomno ocijeniti ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) kumulativnu propisanu dozu antraciklina. Kad rezultati pregleda pokazuju pogoršanje srčane funkcije, čak i asimptomatsko, zaduženi ljekar mora pomno ocijeniti kliničku korist daljnje terapije u odnosu spram mogućega srčanoga oštećenja, uključujući i ono ireverzibilno. Ako se propiše daljnje liječenje, nadzor rada srca mora biti češći (npr. svakih 1 do 2 ciklusa). Za više detalja vidjeti rezimee karakteristika lijekova trastuzumaba i doksorubicina.

Iako je česta pojava periferne neuropatije, rijedak je razvoj teških simptoma. U rijetkim slučajevima se preporučuje smanjenje doze za 20% (25% za bolesnike s Kaposijevim sarkomom) u svim sljedećim ciklusima Paclitaxel Pliva. U bolesnika s NSCLC-om i u prvoj liniji liječenja bolesnica s karcinomom jajnika, primjena je Paclitaxel Pliva u 3-satnoj infuziji i kombinaciji s cisplatinom rezultovala s većom incidencom teške neurotoksičnosti nego kad su se paklitaxel i ciklofosfamid davali kao monoterapija, a nakon toga je slijedilo davanje cisplatine.

Bolesnici s narušenom funkcijom jetre mogu biti izloženi većem riziku od nastanka toksičnosti, posebno mijelosupresije III. i IV. stepena. Nema dokaza da se toksičnost Paclitaxel Pliva povećava kad se daje kao 3-satna infuzija bolesnicima s blago narušenom funkcijom jetre. Kad se Paclitaxel Pliva daje u infuziji koja traje duže, uočena je povećana mijelosupresija u bolesnika s umjereno do teško narušenom funkcijom jetre. Bolesnike treba pomno nadzirati zbog razvoja duboke mijelosupresije (vidi 4.2.). Nema dovoljno podataka kako bi se preporučila promjena doze za bolesnike s blago do umjereno narušenom funkcijom jetre (vidi 5.2.). Nema dostupnih podataka niti

za bolesnike s teškom holestazom. Bolesnici s teško narušenom funkcijom jetre ne smiju se liječiti paklitakselom.

Budući da Paclitaxel Pliva sadrži etanol (396 mg/ml), pažnju treba obratiti mogućim efektima na CNS i drugim efektima.

Paclitaxel Pliva sadrži makrogolglicerol ricinoleat koji može izazvati teške alergijske reakcije.

Posebnu pažnju treba obratiti kako bi se izbjegla intra-arterijska primjena paklitaksela, jer su u ispitivanjima lokalne podnošljivosti na životinjama primijećene teške reakcije tkiva nakon intra-arterijske primjene.

Pseudomembranozni kolitis rijetko je prijavljivan, a uključivao je i slučajeve kod bolesnika koji nisu istovremeno primali antibiotike. Tu reakciju treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi slučajeva teškoga i perzistentnoga proljeva do kojega dolazi tokom ili kratko nakon davanja Paclitaxel Pliva. Paclitaxel Pliva u kombinaciji sa zračenjem pluća, bez obzira na redoslijed, može doprinijeti razvoju intersticijskoga pneumonitisa.

U bolesnika s Kaposijevim sarkomom teški mukozistis je rijedak. Ako izbije teška reakcija, dozu Paclitaxel Pliva treba smanjiti za 25%.

#### ***4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija***

Na klirens Paclitaxel Pliva ne utiče predmedikacija cimetidinom.

Preporučeni režim primjene Paclitaxel Pliva u prvoj liniji hemoterapije karcinoma ovarija upućuje da se Paclitaxel Pliva daje prije cisplatina. Kad se Paclitaxel Pliva daje prije cisplatina, profil je neškodljivosti Paclitaxel Pliva konzistentan s izvješćima koja se odnose na monoterapijsku primjenu. Kad se je Paclitaxel Pliva primjenjivao nakon cisplatina, bolesnice su pokazivale izrazitiju mijelosupresiju, a klirens Paclitaxel Pliva smanjio se za približno 20%. Bolesnice s ginekološkim karcinomima koji se liječe Paclitaxel Plivaom i cisplatinom mogu, u usporedbi s monoterapijom cisplatinom, imati povećani rizik od zatajavanja bubrega.

Kad se Paclitaxel Pliva i doksorubicin daju u kratkom razmaku, može se smanjiti eliminacija doksorubicina i njegovih metabolita. Stoga se Paclitaxel Pliva u inicijalnom liječenju metastatskog karcinoma dojke mora primijeniti 24 sata nakon primjene doksorubicina (vidi 5.2.).

Paclitaxel Pliva se jednim dijelom metaboliše pomoću izoenzima CYP2C8 i CYP3A4 iz porodice citohroma P450 (vidi 5.2.). Kliničke su studije pokazale da je metaboličko pretvaranje Paclitaxel Pliva u 6 $\alpha$ -hidroksipaklitaksel pomoću CYP2C8 glavni metabolički put u ljudi. Istovremena primjena ketokonazola, poznatog snažnog inhibitora CYP3A4 ne koči eliminaciju paklitaksela u bolesnika. Oba se ta lijeka mogu primijeniti istovremeno bez prilagođavanja doze. Nema dovoljno drugih podataka koji bi ukazivali na mogućnost interakcija između paklitaksela i drugih supstrata/inhibitora CYP3A4. Stoga se s oprezom moraju istovremeno primjenjivati paklitaksel i lijekovi za koje se zna da koči (npr. eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil) ili induciraju (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) ili CYP2C8 ili CYP3A4.

Ispitivanja bolesnika s Kaposijevim sarkomom, koji su istovremeno uzimali više različitih lijekova, ukazuju da je sistemski klirens Paclitaxel Pliva bio značajno manji kad su se istovremeno uzimali nelfinavir i ritonavir. To se nije odnosilo na indinavir. Nije dostupno dovoljno informacija o

interakcijama s drugim inhibitorima proteaze. Paclitaxel Pliva se, stoga, s oprezom mora davati bolesnicima koji istovremeno primaju inhibitore proteaze.

#### **4.6. Trudnoća i dojenje**

##### *Trudnoća*

Paklitaxel je pokazao embriotoksičnost i fetotoksičnost u kunića te je smanjivao fertilitnost u štakora. Nema informacija o uzimanju paklitaxela u vrijeme trudnoće. Kao što je slučaj i s ostalim citotoksičnim lijekovima, Paclitaxel Pliva može oštetiti plod. Stoga je njegova primjena u trudnoći kontraindikovana. Bolesnicama treba savjetovati da tokom liječenja izbjegavaju trudnoću, a ako se to dogodi, da o tome odmah obavijeste svoga ljekara.

##### *Dojenje*

Nije poznato izlučuje li se Paclitaxel Pliva u humano mlijeko. Primjena Paclitaxel Pliva tokom dojenja je kontraindikovana. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja.

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama**

Paclitaxel Pliva ne utiče na sposobnost upravljanja vozilom i mašinama. Treba, ipak, držati na umu da pripravak sadrži alkohol (vidi 4.4. i 6.1.).

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Ako drukčije nije naznačeno, sljedeće se informacije odnose na podatke iz baze o ukupnoj neškodljivosti koji su prikupljeni na 812 bolesnika sa solidnim tumorima koji su tokom kliničkih studija primali monoterapiju Paclitaxel Pliva. Kako je populacija bolesnika s Kaposijevim sarkomom vrlo specifična, na kraju odjeljka prikazani su podaci iz jedne kliničke studije sa 107 takvih bolesnika.

Učestalost i težina neželjenih dejstava, ako drukčije nije naznačeno, općenito su slične u bolesnika koji primaju Paclitaxel Pliva za liječenje karcinoma jajnika, karcinoma dojke ili NSCLC. Ni na jednu primijećenu toksičnost nije jasno utjecala dob.

Najčešće značajno neželjeno dejstvo bila je supresija koštane srži. Teška neutropenija (<500 ćelija/mm<sup>3</sup>) pojavila se u 28% bolesnika, ali nije bilo febrilnih epizoda. Samo je 1% bolesnika imao tešku neutropeniju ≥ 7 dana.

Trombocitopenija je zabilježena u 11% bolesnika. Boj trombocita <50,000/mm<sup>3</sup> barem jedanput tokom studije imalo je 3% bolesnika. Anemija je primijećena u 64% bolesnika, ali je teški oblik (Hb <5 mmol/l) imalo samo 6% bolesnika. Na učestalost i težinu anemije uticale su početne vrijednosti hemoglobina.

Čini se da se neurotoksičnost, uglavnom periferna neuropatija, javljala češće i imala teži oblik pri 3-satnoj infuziji doze od 175 mg/m<sup>2</sup> (85% bolesnika imalo je neurotoksične učinke, od čega 15% teške) nego pri 24-satnoj infuziji doze od 135 mg/m<sup>2</sup> (25% bolesnika imalo je perifernu neuropatiju, od čega 3% tešku) kad se paklitaxel davao u kombinaciji s cisplatinom. U bolesnika s NSCLC-om i karcinomom jajnika koji su paklitaxel primali tokom 3 sata, a nakon toga cisplatin, očigledan je porast incidence teške neurotoksičnosti. Do periferne neuropatije može doći nakon prvog ciklusa i ona se može povećavati povećanjem izloženosti paklitaxelu. U nekoliko slučajeva periferna je neuropatija bila razlogom prestanka davanja lijeka. Senzorni simptomi obično su se poboljšavali ili su nestali tokom nekoliko mjeseci po prekidu davanja paklitaxela. Postojeća neuropatija, etiološki povezana s prethodnim liječenjem, nije kontraindikacija za liječenje paklitaxelom.

Artralgija ili mijalgija javljale su se u 60% bolesnika, s teškim oblicima u 13% bolesnika.

Značajne reakcije preosjetljivosti s mogućim fatalnim ishodom (hipotenzija koja zahtijeva terapiju, angioedem, respiratorni distres za koji je nužna bronhodilatacijska terapija ili generalizirana urtikarija) pojavile su se u 2 (<1%) bolesnika. Manje reakcije preosjetljivosti imalo je 34% bolesnika (17% u svim ciklusima). Te manje reakcije, uglavnom naleti vrućine i osip, nisu zahtijevale terapijsku intervenciju niti su priječile nastavak terapije paklitakselom.

Reakcije na mjestu davanja tokom intravenske primjene mogu dovesti do lokaliziranog edema, boli, eritema i otvrdnuća tkiva. Ponekad ekstravazacija može za rezultat imati celulitis. Zabilježeno je ljuštenje kože, što je ponekad bilo povezano s ekstravazacijom. Može doći i do promjene boje kože. Ponovno izbijanje kožnih reakcija na mjestu gdje se prethodno dogodila ekstravazacija i to nakon davanja paklitaksela na drugome mjestu, tzv. «recall», rijetko je zabilježeno. Dosad se ne zna za moguće specifično liječenje reakcija nakon ekstravazacije.

U donjoj tablici nabrojena su neželjena dejstva, bez obzira na njihovu jačinu, koje su bile povezane s monoterapijom paklitaksela u obliku 3-satne infuzije u bolesnika s metastazama (u kliničkim ispitivanjima liječeno je 812 bolesnika) i neželjena dejstva koja su prijavljena u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište (vidi \*\*).

Učestalost neželjenih dejstava određivala se na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10,000$ ).

<b>Infekcije i infestacije</b>	<i>Vrlo često:</i> infekcija <i>Manje često:</i> septički šok <i>Rijetko*:</i> pneumonija, sepsa
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	<i>Vrlo često:</i> mijelosupresija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, leukopenija <i>Rijetko*:</i> febrilna neutropenija <i>Vrlo rijetko*:</i> akutna mijeloidna leukemija, mijelodisplazijski sindrom
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>	<i>Vrlo često:</i> manje reakcije preosjetljivosti (uglavnom naleti vrućine i osip) <i>Manje često:</i> značajne reakcije preosjetljivosti za koje je potrebno liječenje (npr., hipotenzija, angioneurotski edem, respiratorni distres, generalizirana urtikarija, prehlada i krstobolja) <i>Rijetko*:</i> anafilaktičke reakcije <i>Vrlo rijetko*:</i> anafilaktički šok
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	<i>Vrlo rijetko*:</i> anoreksija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	<i>Vrlo rijetko*:</i> stanja konfuzije
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	<i>Vrlo često:</i> neurotoksičnost (uglavnom: periferna neuropatija) <i>Rijetko*:</i> motorička neuropatija (s manjom distalnom slabošću) <i>Vrlo rijetko*:</i> neuropatije autonomnog sistema (za rezultat imaju paralitički ileus i ortostatsku hipotenziju), epileptički napadi, konvulzije, encefalopatija, vrtoglavica, glavobolja, ataksija

<b>Poremećaji oka</b>	<i>Vrlo rijetko*</i> : smetnje očnoga živca i/ili poremećaji vida (skotomi), posebno u bolesnika koji su primili doze veće od propisanih
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	<i>Vrlo rijetko*</i> : ototoksičnost, gubitak sluha, tinitus, vertigo
<b>Srčani poremećaji</b>	<i>Često</i> : bradikardija <i>Manje često</i> : kardiomiopatija, asimptomatska ventrikularna tahikardija, tahikardija s ektopičnom kontrakcijom, AV blok i sinkopa, infarkt miokarda <i>Vrlo rijetko*</i> : atrijske fibrilacije, supraventrikularna tahikardija
<b>Krvožilni poremećaji</b>	<i>Vrlo često</i> : hipotenzija <i>Manje često</i> : hipertenzija, tromboza, tromboflebitis <i>Vrlo rijetko*</i> : šok
<b>Poremećaji respiratornog sistema, prsišta i sredoprsja</b>	<i>Rijetko*</i> : dispnea, pleuralni izljev, intersticijska pneumonija, plućna fibroza, plućna embolija, respiratorno zatajivanje <i>Vrlo rijetko*</i> : kašalj
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>	<i>Vrlo često</i> : mučnina, povraćanje, proljev, upale sluznice <i>Vrlo rijetko*</i> : opstrukcija debelog crijeva, perforacija debelog crijeva, ishemijski kolitis, mezenterijska tromboza, pseudomembranozni kolitis, ezofagitis, konstipacija, ascites, pankreatitis
<b>Poremećaji jetre i žući</b>	<i>Vrlo rijetko*</i> : nekroza jetre, hepatička encefalopatija
<b>Poremećaji kože i potkožnoga tkiva</b>	<i>Vrlo često</i> : alopecija <i>Često</i> : prolazne i blage promjene na koži i noktima <i>Rijetko*</i> : pruritus, osip, eritem <i>Vrlo rijetko*</i> : Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroliza, erythema multiforme, ekfolijativni dermatitis, urtikarija, onholiza (bolesnici koji primaju lijek moraju zaštititi ruke i stopala od sunčeva svjetla)
<b>Poremećaji muskulao-skeletnog sistema i vezivnog tkiva</b>	<i>Vrlo često</i> : artralgija, mijalgija
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	<i>Često</i> : reakcije na mjestu davanja (uključujući lokalizirani edem, bol, eritem, otvrdnuća, te u slučaju ekstravazacije celulitis) <i>Rijetko*</i> : astenija, pireksija, dehidracija, edem
<b>Laboratorijske pretrage</b>	<i>Često</i> : veliko povećanje vrijednosti AST (SGOT) te alkalne fosfataze <i>Manje često</i> : veliko povećanje vrijednosti bilirubina <i>Rijetko*</i> : povećanje vrijednosti serumskoga kreatinina

Bolesnice s karcinom dojke koje su primale paklitaksel kao adjuvantnu terapiju nakon AC-a imale su veći broj neurosenzornih toksičnih učinaka, reakcija preosjetljivosti, artralgija/mijalgija, anemija, infekcija, temperature, mučnina/povraćanja i proljeva nego bolesnice koje su primale samo AC. Učestalost tih neželjenih dejstava bila je, međutim, u skladu profilu koji se javljao u monoterapiji paklitakselom kako je prikazano u gornjoj tablici.



### *Kombinovano liječenje*

Sljedeće informacije proistekle su iz dva velika klinička ispitivanja prve linije hemoterapije karcinoma jajnika (paklitaksel + cisplatina: preko 1.050 bolesnica), dva klinička ispitivanja faze III prve linije liječenja metastatskoga raka dojke: jednoga u kojemu se ispitivala kombinacija s doksorubicinom (paklitaksel + doksorubicin: 267 bolesnica) i drugoga u kojemu se ispitivala kombinacija s trastuzumabom (planirana analiza podskupine paklitaksel + trastuzumab: 188 bolesnica) te dva klinička ispitivanja faze III s liječenjem uznapredovaloga NSCLC (paklitaksel + cisplatin: više od 360 bolesnika) (vidi 5.1.).

Kad se davao kao trosatna infuzija u prvoj liniji hemoterapije karcinoma jajnika, neurotoksičnost, artralgiya/mijalgija i preosjetljivost bili su češći i jači u bolesnica koje su primale paklitaksel te nakon njega cisplatinu nego u bolesnica koje su primale ciklofosfamid i nakon toga cisplatinu. Čini se da je mijelosupresija bila manje česta i manje teška kad su bolesnice primale paklitaksel kao trosatnu infuziju te nakon toga cisplatinu, nego kad su primale ciklofosfamid i nakon toga cisplatinu.

U prvoj liniji hemoterapije metastatskog karcinoma dojke češće su zabilježene neutropenija, anemija, periferna neuropatija, artralgiya/mijalgija, astenija, temperatura i proljev i one su imale teži oblik kad se paklitaksel ( $220 \text{ mg/m}^2$ ) primjenjivao kao 3-satna infuzija 24 sata nakon doksorubicina ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) nego što je to bio slučaj pri standardnoj FAC terapiji ( $5\text{-FU } 500 \text{ mg/m}^2$ , doksorubicin  $50 \text{ mg/m}^2$ , ciklofosfamid  $500 \text{ mg/m}^2$ ). Čini se da su mučnina i proljev bili manje česti i manje teški u režimu paklitaksel ( $220 \text{ mg/m}^2$ ) / doksorubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) nego u standardnom FAC režimu. Primjena kortikosteroida vjerojatno je pridonijela smanjenju stope učestalosti i težine mučnine i povraćanja u grani ispitivanja kojim se ispitivao režim paklitaksel /doksorubicin.

Kad se paklitaksel u 3-satnoj infuziji davao u kombinaciji s trastuzumabom u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim karcinomom dojke, sljedeće pojave (bez obzira jesu li bile povezane s paklitakselom ili trastuzumabom) prijavljene su češće nego što je to bio slučaj u monoterapiji paklitakselom: zatajivanje srca (8% vs. 1%), infekcije (46% vs. 27%), prehlade (42% vs. 4%), temperatura (47% vs. 23%), kašalj (42% vs. 22%), osip (39% vs. 18%), artralgiya (37% vs. 21%), tahikardija (12% vs. 4%), proljev (45% vs. 30%), hipertonija (11% vs. 3%), epistaksa (18% vs. 4%), akne (11% vs. 3%), herpes simplex (12% vs. 3%), slučajne ozljede (13% vs. 3%), nesanica (25% vs. 13%), rinitis (22% vs. 5%), sinusitis (21% vs. 7%) i reakcije na mjestu injektiranja (7% vs. 1%). Neke se od ovih razlika mogu pripisati povećanom broju bolesnika koji su primali kombinaciju paklitaksel/trastuzumab i dužini njihova liječenja u uporedbi s monoterapijom paklitakselom. Teški slučajevi zabilježeni su u podjednakim stopama s paklitaksel /trastuzumabom i u monoterapiji paklitakselom.

Kad se doksorubicin davao u kombinaciji s paklitakselom u metastatskom karcinomu dojke, poremećaj srčane kontraktilnosti ( $\geq 20\%$ -tno smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke) primijećen je u 15% bolesnica spram 10% pri standardnom FAC režimu. Kongestivno srčano zatajivanje primijećeno je u <1% u obje grane ispitivanja, paklitaksel /doksorubicin i standardnom FAC režimu. Primjena trastuzumaba u kombinaciji s paklitakselom u bolesnica koje su se prethodno liječile antraciklinima rezultirala je povećanjem učestalosti i težine srčane disfunkcije, u usporedbi s bolesnicima koje su uzimale paklitaksel kao jedini lijek (NYHA razred I/II 10% vs. 0%; NYHA razred III/IV 2% vs. 1%), ali je rijetko to bilo povezano sa smrtnim ishodom (vidi Rezime karakteristika lijeka za trastuzumab). Izuzev tih nekoliko rijetkih slučajeva, bolesnice su odgovorile na uvedene medicinske postupke.

Radijacijski pneumonitis zabilježen je u bolesnika koji su istovremeno primali radioterapiju.

### *Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om*

Na temelju rezultata kliničke studije koja je uključivala 107 bolesnika, učestalost i težina neželjenih dejstava općenito je slična u bolesnika s Kaposijevim sarkomom i bolesnika koji primaju monoterapiju paklitaksela za druge solidne tumore. To se ne donosi na hematološke i jetrene neželjene učinke (vidi dolje).

#### *Poremećaji krvnog i limfnog sistema*

Supresija koštane srži bila je glavno neželjeno dejstvo koje je zavisilo o dozi. Neutropenija je najvažnija hematološka toksična pojava. Tokom prvog ciklusa liječenja teška se neutropenija (<500 ćelija/mm<sup>3</sup>) javila u 20% bolesnika. Tokom cijelog razdoblja liječenja teška je neutropenija primijećena u 39% bolesnika. Neutropenija je trajala > 7 dana u 41%, a 30 do 35 dana u 8% bolesnika. Problem je razriješen u roku od 35 dana u svih bolesnika koji su praćeni. Incidenca neutropenije 4. stepena koja je trajala ≥ 7 dana iznosila je 22%.

Neutropenija s temperaturom, povezana s paklitakselom, prijavljena je kod 14% bolesnika u 1,3% ciklusa liječenja. Tokom primjene paklitaksela bile su 3 epizode sepse (2,8%), povezane s uzimanjem lijeka, koje su imale fatalan ishod.

Trombocitopenija je primijećena u 50% bolesnika, a teški oblik (<50,000 ćelija/mm<sup>3</sup>) imalo je 9% bolesnika. Samo u 14% bolesnika broj trombocita pao je na <75,000 ćelija/mm<sup>3</sup>, barem jedanput tokom liječenja. Krvarenje povezano s uzimanjem paklitaksela zabilježeno je u <3% bolesnika, ali su te epizode bile lokalizovane.

Anemija (Hb < 11 g/dL) je primijećena u 61% bolesnika, a težak oblik (Hb <8 g/dL) imalo je 10% bolesnika. Transfuzija eritrocitnog koncentrata bila je potrebna u slučaju 21% bolesnika.

#### *Hepatobilijarni poremećaji*

Od bolesnika (>50% uzimalo je inhibitore proteaze) s normalnim početnim vrijednostima jetrenih pokazatelja, u 28% povećale su se vrijednosti bilirubina, u 43% alkalne fosfataze, a u 44% AST (SGOT). Za svaki od ovih pokazatelja, porast je imao težak oblik u 1% bolesnika.

### **4.9. Predoziranje**

Nije poznat antidot za predoziranje Paclitaxonom. Moguće komplikacije predoziranja bile bi primarno supresija koštane srži, perifera neurotoksičnost i mukozitis.

## **5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE**

### **5.1. Farmakodinamičke osobine**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici/taksani  
ATK kod: L01CD01

Paklitaksel je antimikrotubularno sredstvo koje pospješuje stvaranje mikrotubula iz polimeriziranih molekula tubulina i stabilizuje mikrotubule sprječavajući depolimerizaciju. Ta stabilnost rezultira inhibicijom normalne dinamičke reorganizacije mreže mikrotubula, ključne za vitalnu međufazu i mitoznu funkciju ćelije. Osim toga, paklitaksel podstiče stvaranje abnormalnih snopova mikrotubula tokom ćelijskog ciklusa i umnožava zrakaste strukture mikrotubula tokom mitoze.

U prvoj liniji hemoterapije karcinoma jajnika, sigurnost i djelotvornost paklitaksela ocjenjivala se tokom dva velika, randomizirana, kontrolirana (ciklofosamid 750 mg/m<sup>2</sup> / cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup>) klinička ispitivanja. U kliničkome ispitivanju *Intergroup* (BMS CA139-209), više od 650 bolesnica s

primarnim karcinomom jajnika II<sub>b-c</sub>, III ili IV primile su najviše 9 ciklusa paklitaksela (175 mg/m<sup>2</sup> tokom 3 h), a nakon toga cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) ili kontrolni lijek. U drugom velikom ispitivanju (GOG-111/B-MS CA139-022) ocjenjivali su se rezultati najviše 6 ciklusa paklitaksela (135 mg/m<sup>2</sup> tokom 24 sata), nakon kojega je slijedila cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) ili kontrolni lijek u više od 400 bolesnica s primarnim karcinomom jajnika III/IV stepena, s > 1 cm rezidualne bolesti nakon laparotomije ili s udaljenim metastazama. Iako ta dva različita doziranja paklitaksela nisu međusobno izravno upoređivana, u oba su ispitivanja bolesnice liječene paklitakselom u kombinaciji s cisplatinom imale značajno veći postotak terapijskoga odgovora, duže vrijeme do napredovanja bolesti i duže vrijeme preživljavanja pri usporedbi sa standardnom terapijom. Povećana neurotoksičnost, artralgijska/mijalgija, ali i smanjena mijelosupresija, primijećeni su u bolesnica s uznapredovalim karcinomom jajnika koje su primale paklitaksel/cisplatin u 3-satnoj infuziji i to pri usporedbi s bolesnicama koje su primale ciklofosfamid/cisplatin.

U adjuvantnome liječenju karcinoma dojke, 3121 bolesnica s karcinomom dojke s pozitivnim čvorovima primala je adjuvantnu terapiju paklitakselom ili nije primala hemoterapiju nakon 4 ciklusa doksorubicina i ciklofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Medijan praćenja bio je 69 mjeseci. Ukupno gledajući, paklitaksel je značajno, za 18%, smanjio rizik ponovnoga izbijanja bolesti u odnosu na bolesnice koje su primale samo AC (p=0,0014) i rizik od smrti, za 19%, (p= 0,0044) u odnosu na bolesnice koje su primale samo AC. Retrospektivna analiza pokazuje terapijsku korist u svim podskupinama bolesnica. U bolesnica s receptor-negativnim/nepoznatim tumorima, smanjenje rizika od ponovnog izbijanja bolesti bio je 28% (95% CI: 0,59-0,86). U skupini bolesnica s receptor-pozitivnim tumorom, smanjenje rizika od povrata bolesti iznosilo je 9% (95 CI: 0,78-1,07). Nacrtom studije, međutim, nije bilo predviđeno ispitivanje učinka prodlužene terapije AC-om (duže od 4 ciklusa). Na temelju rezultata samo ove studije ne može se isključiti da je do primijećenih učinaka dijelom došlo zbog razlike u trajanju hemoterapije u dvije grane ispitivanja (4 ciklusa AC; 8 ciklusa AC + paklitaksel). Stoga se adjuvantno liječenje paklitakselom mora smatrati alternativom produženoj AC terapiji.

U drugom velikom kliničkom ispitivanju, jednakoga nacrta, ispitivalo se adjuvantno liječenje karcinoma dojke s pozitivnim čvorovima. Randomizirano je 3060 bolesnica koje su primile ili nisu primile 4 ciklusa paklitaksela u dozi koja je bila veća od 225 mg/m<sup>2</sup> nakon 4 ciklusa AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Medijan praćenja bio je 64 mjeseca i u tom su razdoblju bolesnice koje su primale paklitaksel imale značajno smanjenje rizika od povrata bolesti (17%) u odnosu na bolesnice koje su primale samo AC (p=0,006). Terapija paklitakselom bila je povezana i sa smanjenjem rizika od smrti za 7% (95%CI: 0,78-1,12). Sve analize podskupina ukazivale su na prednosti grane ispitivanja s paklitakselom. U ovoj se studiji bolesnicama s receptor-pozitivnim tumorom smanjio rizik od povrata bolesti za 23% (95% CI: 0,6-0,92); u skupini s receptor-negativnim tumorom smanjenje rizika od povrata bolesti iznosilo je 10% (95%CI: 0,7-1,11).

Djelotvornost i sigurnost paklitaksela u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma dojke ocjenjivana je tokom dva ključna, randomizirana, kontrolirana klinička ispitivanja faze III. U prvoj studiji (BMS CA139-278) uspoređivali su se kombinacija doksorubicina u bolusu (50 mg/m<sup>2</sup>) čemu je nakon 24 sata slijedilo davanje paklitaksela.

(220 mg/m<sup>2</sup> u 3-satnoj infuziji) i standardni režim FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>). Oba režima imala su po 8 ciklusa i primjenjivala su se svake 3 nedelje. U randomiziranu studiju bilo je uključeno 267 bolesnica s metastatskim karcinomom dojke, koje nisu prethodno primale hemoterapiju ili su primale samo adjuvantnu ne-antraciklinsku hemoterapiju. Rezultati su pokazali značajnu razliku u vremenu do progresije bolesti u bolesnica koje su primale AT pri usporedbi s bolesnicama koje su primale FAC (8,2 prema 6,2 mjeseci; p=0,029). Medijan preživljavanja bio je, pri usporedbi s FAC-om (18,3 mjeseca), u prilog režima paklitaksel/doksorubicin (23,0 prema 18,3 mjeseci; p=0,004). U granama ispitivanja AT i FAC 44%, odnosno 48% bolesnica primalo je dalju hemoterapiju koja je uključivala taksane u 7%, odnosno 50%

slučajeva. Ukupni postotak terapijskoga odgovora bio je takođe značajno veći u AT grani nego u FAC grani (68% prema 55%). Potpuni odgovor uočen je u 19% bolesnica u ispitivačkoj grani paklitaksel/doksorubicin, odnosno u 8% bolesnica u FAC grani. Sve rezultate koji su se odnosili na djelotvornost naknadno su potvrđeni jednom nezavisnom, slijepom recenzijom.

Djelotvornost i sigurnost kombinacije paklitaksela i trastuzumaba ocjenjivala se u drugom ispitivanju u planiranoj analizi podskupine (bolesnice s metastatskim karcinomom dojke koje su prethodno adjuvantno primale antracikline) studije HO648g. Nije dokazana djelotvornost trastuzumaba u kombinaciji s paklitakselom u bolesnica koje nisu prethodno adjuvantno primale antracikline. Kombinacija trastuzumaba (4 mg/kg udarna doza, potom 2 mg/kg nedeljno) i paklitaksela (175 mg/m<sup>2</sup>) u 3-satnoj infuziji, svaka 3 nedelje, uspoređivala se s monoterapijom paklitakselom (175 mg/m<sup>2</sup>) u 3-satnoj infuziji, svaka 3 nedelje, u 188 bolesnica s metastatskim karcinomom dojke s prekomjerno izraženim HER2 (imunohistohemijski 2+ ili 3+) koje su se prethodno liječile antraciklinima. Paklitaksel se davao svaka 3 nedelje tokom najmanje 6 ciklusa, dok se trastuzumab davao svaki nedelje sve do pojave znakova napredovanja bolesti. Rezultati studije pokazali su značajnu prednost primjene kombinacije paklitaksela/trastuzumaba u odnosu na monoterapiju paklitakselom i to u vremenu do napredovanja bolesti (6,9 prema 3,0 mjeseci), postotku terapijskoga odgovora (41% prema 17%) i trajanju terapijskoga odgovora (10,5 prema 4,5 mjeseci). Najznačajniji primijećeni toksični učinak kombinacije paklitaksel /trastuzumab bili su poremećaji rada srca (vidi 4.8.).

Liječenje uznapređovalog NSCLC paklitakselom 175 mg/m<sup>2</sup> te nakon toga cisplatinom 80 mg/m<sup>2</sup> ocjenjivani su u dvije studije faze III (367 bolesnika liječena su režimima koji su uključivali paklitaksel). Oba ispitivanja bila su randomizirana, u jednome se kao uporedni lijek primala cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup>, a u drugome tenipozid 100 mg/m<sup>2</sup> nakon čega je slijedila cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> (367 bolesnika primalo je uporedni lijek). Rezultati oba ispitivanja bili su slični. Razlika u smrtnosti, kao primarnom studijskom cilju, nije bila značajna između režima koji je sadržio paklitaksel i uporednog lijeka (medijan vremena preživljavanja bio je 8,1 i 9,5 mjeseci za režime koji su sadržili paklitaksel, a 8,6 i 9,9 mjeseci za uporedne lijekove). Isto tako, u vremenu bez znakova napredovanja bolesti nije među režimima bilo značajne razlike. Značajna prednost očitovala se u postotku kliničkoga odgovora. Rezultati pokazatelja kvalitete života ukazuju na prednost režima koji sadržiju paklitaksel glede gubitka apetita i daju jasan dokaz inferiornosti režima koji sadržiju paklitaksel glede periferne neuropatije (p<0,008).

Djelotvornost i sigurnost paklitaksela u liječenju Kaposijeva sarkoma povezanog s AIDS-om ispitivan je u jednoj neupoređnoj studiji bolesnika s KS koji su se prethodno primali sistemsku hemoterapiju. Primarni je studijski cilj bio najbolji tumorski odgovor. Od 107 bolesnika, 63 smatralo se rezistentnim na liposomalne antracikline. Smatralo se da ta skupina čini populaciju ključne djelotvornosti. Sveukupni postotak uspješnosti terapije (potpuni/djelomični odgovor) nakon 15 ciklusa liječenja bio je 57% (granice pouzdanosti CI 44-70%) u bolesnika koji su bili rezistentni na liposomalne antracikline. Više od 50% odgovora očitovalo se nakon 3 ciklusa. Stopa odgovora bolesnika rezistentnih na liposomalne antracikline bila je usporediva s bolesnicima koji nikad nisu primali inhibitor proteaze (55,6%) i onima koji su se liječili jednim od njih barem 2 mjeseca prije liječenja paclitaxelom (60,9%). Medijan vremena do napredovanja bolesti u ispitivanoj populaciji bio je 468 dana (95% CI 257-NE). Medijan preživljavanja nije se mogao izračunati, ali je donja granica pouzdanosti uz 95% sigurnosti bila 617 dana u ispitivanoj podskupini bolesnika.

## ***5.2. Farmakokinetičke osobine***

Nakon intravenske primjene, paklitaksel pokazuje dvofazno smanjenje koncentracije u plazmi.

Farmakokinetika paklitaksela određivana je nakon 3-satne i 24-satne infuzije doza od 135 mg/m<sup>2</sup> i 175 mg/m<sup>2</sup>. Srednja vrijednost terminalnoga poluvremena procjenjuje se u rasponu od 3,0 do 52,7 sati. Srednja vrijednost ukupnog tjelesnog klirensa, non-compartmentally derived, kretao se u rasponu od 11,6 do 24,0 l/hr/m<sup>2</sup>. Čini se da se ukupni tjelesni klirens smanjuje s porastom koncentracije paklitaksela u plazmi. Srednje vrijednosti volumena raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže bile su u rasponu od 198 do 688 l/m<sup>2</sup>, što ukazuje na ekstenzivnu ekstravaskularnu distribuciju i/ili vezanje za tkivo. U 3-satnoj je infuziji povećanje doze rezultiralo farmakokinetikom koja nije bila linearna. Povećanje doze za 30%, s 135 mg/m<sup>2</sup> na 175 mg/m<sup>2</sup>, rezultiralo je povećanjem najviše serumske koncentracije za 75%, a AUC-a za 81%.

Nakon intravenske doze od 100 mg/m<sup>2</sup> koju je u obliku 3-satne infuzije primilo 19 bolesnika s Kaposijevim sarkomom, srednja vrijednost C<sub>max</sub> iznosila je 1.530 ng/ml (raspon 761-2.860 ng/ml), a prosječna vrijednost AUC-a 5.619 ng.hr/ml (raspon 2.609-9.428 ng.hr/ml). Klirens je bio 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (raspon 11-38), a volumen distribucije 291 l/m<sup>2</sup> (raspon 121-638). Terminalni eliminacijski poluživot bio je u prosjeku 23,7 sati (raspon 12-33).

Pri sistemskoj izloženosti paklitakselu minimalne su bile varijabilnosti među bolesnicima. Nije bilo dokaza o akumulaciji paklitaksela tokom više terapijskih ciklusa.

*In vitro* ispitivanja kod ljudi pokazala su da je 89-98% lijeka vezano za serumske proteine. Prisustvo cimetidina, ranitidina, deksametazona ili difenhidramina ne utiče na stepen vezivanja paklitaksela za proteine.

Još nije u potpunosti rasvijetljena dispozicija paklitaksela u ljudi. Srednje vrijednosti kumulativnog oporavka nepromijenjenog lijeka u urinu bile su u rasponu od 1,3 do 12,6% doze, što ukazuje na ekstenzivni klirens izvan bubrega. Jetreni metabolizam i bilijarni klirens vjerojatno su glavni mehanizmi dispozicije paklitaksela. Izgleda da se paklitaksel metabolizira pomoću enzima iz sistema citohroma P450. Nakon primjene radioaktivno obilježenog paklitaksela, prosječno se 26% radioaktivnosti izlučivalo u stolici u obliku 6a-hidroxi-paklitaksela, 2% u obliku 3'-p-hidroksi-paklitaksela i 6% u obliku 6a-3'-p-dihidroksi-paklitaksela. Stvaranje tih hidroksiliranih metabolita katalizirano je pomoću CYP2C8, CYP3A4, odnosno CYP2C8 i CYP3A4 zajedno.

Učinak narušene funkcije jetre i bubrega na dispoziciju paklitaksela u obliku 3-satne infuzije nije se do sada formalno ispitivao. Farmakokinetički pokazatelji koji su uočeni u jednog bolesnika na dijalizi, koji je primio 3-satnu infuziju paklitaksela u dozi od 135 mg/m<sup>2</sup> bili su u rasponu koji su određeni za bolesnike kojima nije potrebna dijaliza.

U kliničkim ispitivanjima u kojima su se istovremeno davali paklitaksel i doksorubicin bila je produžena distribucija i eliminacija doksorubicina i njegovih metabolita. Ukupna izloženost plazme doksorubicinu bila je za 30% veća kad se paklitaksel davao neposredno nakon doksorubicina nego kad je između davanja dva lijeka bila stanka od 24 sata.

Prije primjene Paclitaxel Pliva u kombinaciji s drugim lijekovima, pregledajte rezimee karakteristika cisplatine ili trastuzumaba za dodatne informacije o primjeni tih lijekova.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti**

Karcinogeni potencijal paklitaksela još nije ispitan. Usprkos tome, a na temelju farmakodinamičkog mehanizma njegova djelovanja, paklitaksel je potencijalno karcinogen i genotoksičan agens. Paklitaksel se pokazao *in vitro* i *in vivo* mutagenim na eksperimentalnim modelima sisavaca.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

etanol bezvodni (396 mg/ml)  
citratna kiselina bezvodna (E330)  
makrogol glicerol ricinoleat.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Makrogolglicerolricinoleat može dovesti do oslobađanja DEHP [di-(2-etilheksilftalat) iz plastificiranih, polivinilhloridnih (PVC) spremnika u mjeri koja se povećava s vremenom i koncentracijom. Stoga se za pripravu, čuvanje i primjena razrijeđenog paklitaksela treba upotrebljavati oprema koja ne sadrži PVC.

### **6.3. Rok upotrebe**

*Neotvorene bočice*  
2 godine

*Nakon otvaranja, a prije razrjeđivanja*

Hemijska i fizička stabilnost dokazana je 28 dana na temperaturi do 25°C i to uz višestruko uvlačenje igle i izvlačenje sadržaja.

S mikrobiološkoga stanovišta, koncentrat za rastvor za infuziju se nakon prvoga otvaranja može čuvati najviše 28 dana i to na temperaturi nižoj od 25°C. Svako drugo vrijeme i način čuvanja je odgovornost korisnika.

*Nakon razrjeđivanja*

Hemijska i fizička stabilnost rastvora pripremljenog za infuziju dokazana je 27 sati na temperaturi od 25°C kad je kao rastvor za infuziju korištena mješavina 0,9%-tnog (9 mg/ml) natrijum hlorida i 5%-tnog (50 mg/ml) rastvora glukoze za infuziju, 5%-tni (50 mg/ml) rastvor glukoze za infuziju ili Ringerov rastvor za infuziju s 5% glukoze (50 mg/ml).

Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora za infuziju dokazana je 14 dana pri temperaturi od 5°C i 25°C kad je kao rastvor za infuziju korišten 5%-tni (50 mg/ml) rastvor glukoze za infuziju ili 0,9%-tni (9 mg/ml) rastvor za infuziju natrijum hlorida.

Mikrobiološka stabilnost rastvora pripremljenog za infuziju dokazana je 27 sati na temperaturi od 25°C. Svakao drugo vrijeme i način čuvanja je odgovornost korisnika.

### **6.4. Posebne mjere čuvanja lijeka**

Nema posebnih uslova čuvanja.  
Za razrijeđene rastvora vidjeti 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)**

Bezbojna staklena bočica s gumenim (bromobutil) čepom prevučeni teflonom i aluminijskim prstenom s plastičnim (PP) poklopcem.

Bočice s 5 ml, 16.7 ml, 25 ml i 50 ml.

## **6.6.Uputstvo za upotrebu/rukovanje**

### *Rukovanje*

Kao što je slučaj i s ostalim antineoplastičnim lijekovima, s Paclitaxel Plivaom treba rukovati oprezno. Razrjeđivanje treba provoditi obučeno osoblje u aseptičnim uslovima i u za to predviđenom prostoru. Osoblje mora nositi zaštitne rukavice. Treba izbjegavati kontakt s kožom i sluznicom. U slučaju kontakta s kožom, taj dio kože treba oprati sapunom i vodom. Primijećeni su žarenje, opekotine i crvenilo. U slučaju dodira sa sluznicom, potrebno je temeljno ispiranje vodom. U slučaju udisanja lijeka, primijećeni su dispnea, bol u grudima, crvenilo grla i mučnina.

Ako se neotvorene bočice pohranjuju u hladnjak ili smrzavaju, može se stvoriti talog koji se uklanja laganim protresanjem bočice kad se postigne sobna temperatura. To ne utiče na kvalitetu proizvoda. Ako, pak, rastvor ostane zamućena ili ako preostane taloga, bočicu treba baciti.

Nakon višekstrukog uvlačenja igle i izvlačenja pripravka, bočice zadržavaju fizičku, hemijsku i mikrobiološku stabilnost do 28 dana na temperaturi od 25°C. Svakao drugo vrijeme i način čuvanja je odgovornost korisnika.

Tzv. *Chemo-Dispensing Pin* ili slični šiljati nastavci ne smiju se koristiti jer mogu oštetiti čep na bočici i time prouzrokovati gubitak sterilnosti lijeka.

### Priprema rastvora za intravensku primjenu

Paclitaxel Pliva se prije infuzije mora razrijediti u 9 mg/ml (0,9%) rastvora natrijum hlorida za infuziju, u 50 mg/ml (5%) rastvora glukoze za infuziju, u mješavini 9 mg/ml (0,9%) rastvora natrijum hlorida za infuziju i 50 mg/ml (5%) rastvora glukoze za infuziju ili u Ringerovom rastvoru za infuziju koja sadrži 50 mg/ml (5%) glukoze i to aseptičnom tehnikom. Konačna koncentracija mora biti u rasponu od 0,3 do 1,2 mg/ml.

Za mikrobiološku, hemijsku i fizičku stabilnost razrijeđenog rastvora vidjeti 6.3.

Nakon pripreme, rastvor može ponekad biti zamućena, čemu je razlog sredstvo za formulaciju. To se ne može ukloniti filtracijom. Paclitaxel Pliva treba davati kroz in-line filter s mikroporoznom membranom  $\leq 0.22 \mu\text{m}$ . Značajan gubitak snage učinka nije primijećen nakon simulirane primjene rastvora kroz iv. tubu s in-line filterom.

Rijetko je prijavljena pojava taloga za vrijeme infuzije paklitaksela. To se obično događalo pri kraju 24-satne infuzije. Iako razlog stvaranja taloga dosada nije rasvijetljen, vjerojatno je to povezano sa superzasićenjem razrijeđenog rastvora. Kako bi se smanjila mogućnost taloženja, Paclitaxel Pliva treba primijeniti što je moguće prije nakon razrjeđivanja te treba izbjegavati prejako protresanje i vibracije. Setovi za infuziju moraju se pažljivo isprati prije infuzije. Tokom infuzije protok i izgled rastvora se treba redovno nadzirati te zaustaviti infuziju ako se pojavi talog.

Kako bi se izloženost bolesnika DEHP-u [di-(2-etilheksilftalat) iz plastificiranih, polivinilhloridnih (PVC) materijala smanjila na najmanju moguću mjeru, razrijeđeni se rastvori paklitaksela moraju čuvati u bočicama od stakla ili polipropilena ili plastičnim vrećicama od polipropilena ili poliolefina te davati kroz infuzijske setove od polietilena. Upotreba fillterskih uređaja koji imaju kratki ulazni i/ili izlazni dio od plastificiranog PVC-a nije rezultirala značajnim otpuštanjem tvari DEHP.

### *Način primjene*

Paclitaxel Pliva se daje infuzijom u venu i to traje 3 do 24 sata. Ako ljekar ne odluči drukčije, davanje Paclitaxel Pliva ponavlja se svake dvije do tri nedelje.

Lijekom je potrebno rukovati u skladu s pravilnikom o načinu rukovanja lijekovima koji sadrže citotoksične supstancije

#### *Odlaganje*

Sav pribor koji se koristio u pripremi i primjeni Paclitaxel Pliva ili je na bilo koji način bio u dodiru s lijekom, mora se ukloniti u skladu s lokalnim uputstvima za odlaganje citotoksičnih spojeva. Neiskorišteni lijek uklanja se u skladu s propisima za zbrinjavanje opasnog otpada.

#### **6.7. Način i mjesto izdavanja**

Lijek se primjenjuje u stacionarnim zdravstvenim ustanovama.

#### **7. Proizvođač gotovog lijeka:**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Hrvatska

#### **Nositelj odobrenja**

PLIVA d.o.o. Sarajevo,

Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

#### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA**

Paclitaxel Pliva 6 mg/ml, 5ml: 05-37-999/08, 12.02.2008. i 11/1.02-500.3-55-1/08 , 30.08.2008.

Paclitaxel Pliva 6 mg/ml, 16,7 ml: 05-37-1000/08, 12.02.2008. i 11/1.02-500.3-55-2/08 , 30.08.2008.

Paclitaxel Pliva 6mg/ml, 25 ml 05-37-1001/08, 12.02.2008. i 11/1.02-500.3-55-3/08 , 30.08.2008.

Paclitaxel Pliva 6mg/ml, 50 ml 05-37-1002/08, 12.02.2008. i 11/1.02-500.3-55-4/08 , 30.08.2008.

#### **9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2010