

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paclimedac 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje paclitaxelum 6 mg.

Jedna 5 ml injekční lahvička obsahuje paclitaxelum 30 mg.

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

Jedna 50 ml injekční lahvička obsahuje paclitaxelum 300 mg.

Jedna 100 ml injekční lahvička obsahuje paclitaxelum 600 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Glyceromakrogol-ricinoleát 527 mg/ml

Bezvodý ethanol 395 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Přípravek Paclimedac je čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý viskózní roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom vaječníku

Pro první linii léčby karcinomu vaječníku, paclitaxel je indikován ve spojení s cisplatinou u pacientů s pokročilým stádiem nemoci nebo s reziduálním nádorem (> 1 cm) po laparotomii.

Pro druhou linii léčby karcinomu vaječníku, je paclitaxel indikován pro léčbu metastatického karcinomu vaječníku po selhání standardní terapie preparáty s obsahem platiny.

Karcinom prsu:

Jako pomocná léčba je paclitaxel indikován v léčbě pozitivních uzlin karcinomu prsu po léčbě antracyklinem a cyklofosfamidem (AC). Pomocnou léčbu paclitaxelem je třeba chápat jako alternativu prodloužené léčby AC.

Paclitaxel je indikován jako počáteční léčba lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu, buď v kombinaci s antracyklinem u pacientů, u nichž je léčba antracyklinem vhodná, nebo v kombinaci s trastuzumabem u pacientů, u kterých je na základě imunohistochemických metod stanovena nadměrná exprese HER-2 na úrovni 3+ a u pacientů, u kterých není vhodná léčba antracyklinem (viz body 4.4 a 5.1).

Paclitaxel je indikován jako jediné činidlo v léčbě metastatického karcinomu prsu u pacientů, u kterých selhala standardní terapie antracyklinem, nebo u kterých není vhodná léčba antracyklinem.

Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic

Paklitaxel, v kombinaci s cisplatinou, je indikován pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u pacientů, u kterých se nepočítá s kurativním operačním zákrokem nebo radioterapií.

Kaposiho sarkom související s AIDS

Paklitaxel je indikován pro léčbu pacientů s pokročilým Kaposiho sarkomem (KS) souvisejícím s AIDS, u kterých dříve selhala terapie lipozomálním antracyklinem.

Omezené údaje o účinnosti podporují tuto indikaci: souhrn relevantních studií je uveden v bodu 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Všichni pacienti musí být před léčbou paklitaxelem premedikováni kortikosteroidy, antihistaminiky a antagonisty H₂, např.

Lék	Dávka	Podání před paklitaxelem
dexamethason	20 mg orálně* nebo i.v.	Orální podávání: asi 12 a 6 hodin nebo pro podávání i.v.: 30 až 60 minut
difenhydramin**	50 mg i.v.	30 až 60 minut
cimetidin	300 mg i.v.	30 až 60 minut
<u>nebo</u>		
ranitidin	50 mg i.v.	30 až 60 minut

* 8-20 mg u pacientů s KS

** ekvivalentní množství antihistaminika (např. chlorfeniraminu)

Způsob podání

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

První linie léčby karcinomu vaječníku

Ačkoliv byly zkoušeny jiné režimy dávkování, doporučuje se režim kombinace paklitaxelu a cisplatin. V závislosti na trvání infuze se doporučují dvě dávky paklitaxelu: paklitaxel 175 mg/m² podáváno intravenózně po dobu tří hodin, následováno cisplatinou v dávce 75 mg/m² v třítydenních intervalech, nebo paklitaxel 135 mg/m², jako 24hodinová infuze, následován cisplatinou 75 mg/m², s třítydenním intervalem mezi léčebnými cykly (viz bod 5.1).

Druhá linie léčby karcinomu vaječníku

Doporučená dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podávaná po dobu tří hodin, s třítydenním intervalem mezi léčebnými cykly.

Pomocná chemoterapie karcinomu prsu

Doporučená dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podávaná po dobu tří hodin, s třítydenním intervalem během 4 léčebných cyklů, po léčbě AC.

První linie léčby karcinomu prsu

Jestliže se paklitaxel používá v kombinaci s doxorubicinem (50 mg/m²), má být paklitaxel podáván 24 hodin po doxorubicinu. Doporučená dávka paklitaxelu je 220 mg/m² podávaná intravenózně po dobu tří hodin, s třítýdenním intervalem mezi léčebnými cykly (viz body 4.5 a 5.1). V kombinaci s trastuzumabem je doporučená dávka paklitaxelu 175 mg/m² podávaná intravenózně po dobu tří hodin, s třítýdenním intervalem mezi léčebnými cykly (viz bod 5.1). V kombinaci s trastuzumabem může infuze paklitaxelu začít jeden den po první dávce trastuzumabu, nebo přímo po následující dávce trastuzumabu, jestliže byla předešlá dávka trastuzumabu dobře snášena (podrobné informace o dávkování viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab).

Druhá linie léčby karcinomu prsu

Doporučená dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podávaná po dobu tří hodin, s třítýdenním intervalem mezi léčebnými cykly.

Léčba pokročilého NSCLC

Doporučená dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podávaná po dobu tří hodin, následovaná cisplatinou 80 mg/m², s třítýdenním intervalem mezi léčebnými cykly.

Léčba KS souvisejícího s AIDS

Doporučená dávka paklitaxelu je 100 mg/m² podávaná jako 3hodinová intravenózní infuze každé dva týdny.

Následující dávky paklitaxelu by se měly podávat podle snášenlivosti jednotlivého pacienta.

Podávání paklitaxelu se nesmí opakovat, dokud počet neutrofilů není $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ u pacientů s KS) a dokud počet trombocytů není $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ u pacientů s KS). Jestliže se u pacientů rozvine závažná neutropenie (neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$ po dobu sedmi dnů nebo více) nebo závažná periferní neuropatie, má být dávkování v následujícím léčebném cyklu sníženo o 20 % (o 25 % u pacientů s KS) (viz bod 4.4).

Pacienti s poškozením jater

K dispozici jsou pouze neúplné údaje týkající se doporučené úpravy dávkování u pacientů s lehkým až středně těžkým poškozením jater (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti se závažným poškozením jater nemají být paklitaxelem léčeni.

Pediatrická populace

Používání paklitaxelu není doporučováno u dětí a dospívajících do 18 let, protože jeho bezpečnost a účinnost nebyla stanovena.

4.3 Kontraindikace

Paklitaxel je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, zejména pak na glyceromakrogol-ricinoleát (viz bod 4.4). Paklitaxel je kontraindikován během kojení (viz bod 4.6), a nesmí ho používat pacienti se základními neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ ($< 1 \times 10^9/l$ u pacientů s KS).

U KS je paklitaxel rovněž kontraindikován u pacientů se souběžnou, závažnou, nezvladatelnou infekcí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Paklitaxel má být podáván pod dohledem lékaře se zkušenostmi v používání cytostatické léčby. Je třeba mít připravené příslušné vybavení k zajištění neodkladné péče v případě závažné reakce přecitlivělosti.

Vzhledem k možnosti extravazace se doporučuje důkladně monitorovat místo infuze s ohledem na možnou infiltraci během podání léčivého přípravku.

Před vlastní léčbou paklitaxelem musí být pacienti premedikováni kortikosteroidy, antihistaminiky a H₂ antagonisty (viz bod 4.2).

Paklitaxel je třeba užít *před* cisplatinou, pokud se používá v kombinaci (viz bod 4.5).

Závažné reakce přecitlivělosti charakterizované dušností a hypotenzí vyžadující léčbu, angioedémem a generalizovanou urtikárií se objevily u < 1 % pacientů léčených paklitaxelem s adekvátní premedikací. Tyto reakce pravděpodobně souvisejí s histaminem. Po prvním příznaku závažné reakce přecitlivělosti je třeba okamžitě přerušit infuzi paklitaxelu. Je třeba zahájit symptomatickou léčbu a pacienti nemají již být léčeni paklitaxelem.

Myelosuprese (zejména neutropenie) je toxicita omezující dávku. Během léčby paklitaxelem je třeba často sledovat krevní obraz. Pacient nemá být léčen, dokud počet neutrofilů není $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ u pacientů s KS) a dokud počet trombocytů není $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ u pacientů s KS). V klinických studiích s KS dostávala většina pacientů růstové faktory G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor).

Závažné poruchy vedení srdečního vzruchu byly vzácně hlášeny po léčbě paklitaxelem jako jediným agens. Jestliže se u pacientů vyvine zřetelná porucha srdeční kondukce během léčby s paklitaxelem, je třeba zahájit vhodnou léčbu a během následné léčby paklitaxelem je třeba nepřetržitě sledovat srdeční činnost. Během podávání paklitaxelu byla zjištěna hypotenze, hypertenze a bradykardie; pacienti jsou obvykle asymptomatictí a většinou nevyžadují žádnou léčbu. Doporučuje se časté sledování vitálních znaků, zejména během první hodiny infuze paklitaxelu. Závažné kardiovaskulární příhody jsou častější u pacientů s NSCLC, než u pacientů s karcinomem prsu nebo plic. V klinické studii AIDS-KS byl pozorován jeden případ selhání srdce v souvislosti s přípravkem paklitaxel.

Jestliže se paklitaxel používá v kombinaci s doxorubicinem nebo trastuzumabem pro počáteční léčbu metastatického karcinomu prsu, je třeba věnovat zvláštní pozornost monitorování srdeční činnosti. Pacienti, u kterých se uvažuje o léčbě paklitaxelem v takových kombinacích musí podstoupit základní vyšetření srdce, včetně lékařské anamnézy, klinického vyšetření, EKG, echokardiogramu, a/nebo MUGA skenu. Srdeční činnost se musí sledovat po celou dobu léčby (např. každé tři měsíce). Monitorování může pomoci rozpoznat pacienty, u kterých se vytváří srdeční dysfunkce a ošetřující lékař musí při rozhodování o četnosti vyšetření ventrikulární funkce pečlivě vyhodnotit kumulativní dávku (mg/m²) antracyklinu. Jestliže vyšetření signalizuje zhoršení srdeční činnosti, a to i asymptomatické, ošetřující lékař musí pečlivě vyhodnotit klinické přínosy další léčby v souvislosti s možností způsobení poškození srdeční funkce, včetně možného nevratného poškození. Jestliže je podávána další léčba, musí být monitorování srdeční činnosti prováděno častěji (např. každý 1.-2. léčebný cyklus). Další informace viz Souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab nebo doxorubicin.

Ačkoliv se často objevuje **periferní neuropatie**, vznik závažných symptomů je vzácný. V závažných případech se doporučuje pro všechny následující léčebné cykly s paklitaxelem snížení dávek o 20 % (25 % u pacientů s KS). Závažná neurotoxicita se objevuje častěji u pacientů s NSCLC a karcinomem vaječniku podstupujících chemoterapii první linie s paklitaxelem podávaným jako tříhodinovou infuzi v kombinaci s cisplatinou, než u pacientů, kteří dostávají samotný paklitaxel nebo cyklofosfamid následovaný cisplatinou.

U pacientů s poškozením jater může být riziko toxicity větší, zejména u myelosuprese stupně III-IV. Neexistují údaje o tom, že by bylo riziko toxicity paklitaxelu vyšší, když se podává jako 3hodinová infuze pacientům s mírně abnormální funkcí jater. Jestliže je podáván paklitaxel v infuzi trvající déle, lze pozorovat nárůst myelosuprese u pacientů se středně těžkým až těžkým poškozením jater. Pacienti musí být pečlivě pozorováni, pokud jde o vznik závažné myelosuprese (viz bod 4.2). K dispozici jsou pouze neúplné údaje, co se týče doporučené úpravy dávkování u pacientů s lehkým až středně těžkým poškozením jater (viz bod 5.2).

Nejsou k dispozici údaje o pacientech se závažnou cholestázou na počátku. Pacienti se závažným poškozením jater nesmí být paklitaxelem léčeni.

Jelikož přípravek Paclimedac obsahuje ethanol (395 mg/ml), je třeba počítat s CNS a dalšími vlivy.

Je třeba dávat pozor, aby paklitaxel nebyl podáván **arteriálně**, neboť v lokálních studiích snášenlivosti na zvířatech byly pozorovány závažné reakce tkání při arteriálním podávání.

Byly hlášeny vzácné případy **pseudomembranózní kolitidy**. Pseudomembranózní kolitida se vyskytla i u pacientů, kterým nebyla podávána doprovodná léčba antibiotiky. Tuto reakci je třeba brát do úvahy při stanovování diferenciální diagnózy případů závažného nebo perzistujícího průjmu vyskytujícího se během nebo krátce po ukončení léčby paklitaxelem.

Paklitaxel může v kombinaci s radioterapií plic bez ohledu na chronologické pořadí přispívat ke vzniku **intersticiální pneumonitidy**.

U pacientů s KS je **závažná mukozitida** vzácná. Jestliže nastanou závažné reakce, dávku paklitaxelu je třeba snížit o 25 %.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Clearance paklitaxelu není ovlivněna premedikací cimetidinem.

Doporučuje se podávat paklitaxel *před* cisplatinou v léčbě první linie ovariálního karcinomu paklitaxelem. Jestliže je paklitaxel podáván *před* cisplatinou, bezpečnostní profil paklitaxelu je konzistentní s profilem hlášeným pro používání jednoho činidla. Když se paklitaxel podává *po* cisplatině, u pacientů se objevuje závažná myelosuprese a clearance paklitaxelu snižena o asi 20 %. Pacienti, kteří jsou léčeni paklitaxelem a cisplatinou, mohou mít zvýšené riziko poškození ledvin, jak bylo pozorováno v léčbě gynekologického karcinomu samotnou cisplatinou.

Vylučování doxorubicinu a jeho aktivních metabolitů se může snížit, když se podává paklitaxel a doxorubicin brzy po sobě, a z tohoto důvodu má být paklitaxel jako počáteční léčba metastatického karcinomu prsu, podáván až po 24 hodinách 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.

Studie u pacientů KS, kterým bylo podáváno více léčivých přípravků současně, naznačují, že systémová clearance paklitaxelu je výrazně nižší v přítomnosti nelinaviru a ritonaviru, ale nikoli s indinavirem. O interakci s jinými inhibitory proteázy jsou k dispozici pouze nedostatečné údaje. Z toho plyne, že je třeba opatrnosti při podávání paklitaxelu u pacientů léčených inhibitory proteázy jako doprovodnou terapií.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bylo prokázáno, že paklitaxel má embryotoxický a fetotoxický účinek u králíků, a snižuje fertilitu u potkanů. Neexistují informace o používání paklitaxelu těhotnými ženami. Jako u jiných cytotoxických léčivých přípravků, může paklitaxel v léčbě těhotných žen způsobit fetální poškození. Proto se paklitaxel nesmí používat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Ženy ve fertilním věku mají být upozorněny, aby zamezily otěhotnění během léčby paklitaxelem, a že musí informovat ošetřujícího lékaře bezodkladně, jakmile otěhotní.

Sexuálně aktivní ženy a muži ve fertilním věku a/nebo jejich partneři mají používat antikoncepci po dobu alespoň 6 měsíců po léčbě paklitaxelem.

Kojení

Není známo, zda se paklitaxel vylučuje do lidského mateřského mléka. Podávání přípravku Paclimedac je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Kojení musí být během léčby přípravkem Paclimedac přerušeno.

Fertilita

Bylo prokázáno, že paklitaxel snižuje fertilitu u potkanů.

Muži se mají poradit ohledně kryokonzervace spermatu před započtením léčby paklitaxelem kvůli možné neplodnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebylo prokázáno, že by paklitaxel ovlivňoval tuto schopnost. Avšak paklitaxel obsahuje alkohol (viz body 4.4 a 6.1). Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být snížena vzhledem k obsahu alkoholu v léčivém přípravku.

4.8 Nežádoucí účinky

Není-li uvedeno jinak, následující popis odkazuje na soubornou databázi 812 pacientů se solidními nádory léčenými monoterapií paklitaxelem v klinických studiích.

Jelikož populace s KS je velmi specifická, je na konci tohoto bodu prezentovaná speciální kapitola pojednávající o výsledcích klinické studie se 107 pacienty.

Není-li uvedeno jinak, výskyt a četnost hlášených nežádoucích účinků byl obvykle podobný u pacientů dostávajících paklitaxel k léčbě karcinomu prsu nebo vaječníku, nebo NSCLC. Žádná s pozorovaných toxicit nebyla jednoznačně ovlivněna věkem.

Nejčastější závažnou nežádoucí reakcí byla **myelosuprese**. Závažná neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) byla pozorována u 28 % pacientů, nebyla však spojena s horečnatými stavy. Pouze 1 % pacientů mělo závažnou neutropenii po dobu ≥ 7 dní. **Trombocytopenie** byla pozorována u 11 % pacientů. 3 % pacientů mělo počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$ alespoň jednou během studie. **Anémie** byla pozorována u 64 % pacientů, avšak závažná ($Hb < 5$ mmol/l) pouze u 6 % pacientů. Výskyt a závažnost anémie souvisí s výchozími hodnotami hemoglobinu.

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

Neurotoxicita, zejména **periferní neuropatie** se vyskytla častěji a v závažnější míře při 3hodinové infuzi 175 mg/m^2 (85 % neurotoxicit, 15 % závažných) než při 24hodinové infuzi 135 mg/m^2 (25 % periferní neuropatie, 3 % závažné) kdy se paklitaxel kombinoval s cisplatinou. Existuje výrazný nárůst výskytu závažné neurotoxicity u pacientů s NSCLC a karcinomem vaječníku, kterým se podává 3hodinová infuze paklitaxelu následovaná cisplatinou. Periferní neuropatie se může objevit během prvního léčebného cyklu a může se zhoršit s narůstající expozicí paklitaxelem. Periferní neuropatie v některých případech způsobuje přerušení léčby paklitaxelem. Sensorické symptomy se zlepšují nebo zeslábnují během několika měsíců po přerušení léčby paklitaxelem. Dřívější neuropatie, která byla následkem první léčby, není kontraindikací pro léčbu paklitaxelem.

Artralgie nebo myalgie byly shledány u 60 % pacientů a závažná byly u 13 % pacientů.

Závažné reakce přecitlivělosti s možným fatálním výsledkem (definováno jako hypotenze vyžadující léčbu, angioedém, dýchací obtíže vyžadující bronchodilatační léčbu, nebo generalizovaná kopřivka) byly pozorovány u 2 pacientů (< 1 % pacientů). 34 % pacientů (17 % všech léčebných cyklů) zaznamenalo mírné reakce přecitlivělosti. Tyto mírné reakce, většinou zčervenání a vyrážka, nevyžadovaly léčbu ani nebránily pokračování léčby paklitaxelem.

Reakce v místě vpichu během intravenózního podání může vést k lokálnímu otoku, bolesti, erytému a zatvrdnutí. Extravazace může mít někdy za následek celulitidu. Bylo hlášeno popraskání nebo loupání kůže, někdy v souvislosti s extravazací. Může se též objevit změna barvy kůže. Existují vzácné zprávy o kožních reakcích (tzv. „recall fenomén“) v místech předchozích extravazací po podání paklitaxelu v odlišném místě. K dnešnímu dni není známa specifická léčba extravazací.

V některých případech došlo ke vzniku reakce v místě vpichu během dlouhé infúze nebo s odstupem týdne až 10 dnů.

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.

Tabulka níže znázorňuje nežádoucí účinky, které provázejí samostatnou léčbu paklitaxelem podávaným jako 3hodinová infuze u metastatických onemocnění (812 pacientů léčených v klinických hodnoceních) a nežádoucí účinky hlášené v postmarketingovém sledování* paklitaxelu.

Výskyt nežádoucích účinků je popsán níže a definován podle následujících pravidel: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace	<i>velmi časté</i> : infekce (hlavně infekce močových cest a infekce horních cest dýchacích) s hlášenými případy fatálních následků. <i>méně časté</i> : septický šok <i>vzácné</i> : sepse,* peritonitida*, pneumonie*
---------------------	---

Poruchy krve a lymfatického systému	<i>velmi časté:</i> myelosuprese, neutropenie, anémie, trombocytopenie, leukopenie, krvácení <i>vzácné:</i> febrilní neutropenie* <i>velmi vzácné:</i> akutní myeloidní leukemie*, myelodysplastický syndrom* <i>není známo:</i> diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)
Poruchy imunitního systému	<i>velmi časté:</i> mírné reakce přecitlivělosti (většinou zčervenání a vyrážka) <i>méně časté:</i> výrazné reakce přecitlivělosti vyžadující léčbu (např. hypotenze, angioneurotický edém, dýchací obtíže, generalizovaná kopřivka, mrazení, bolest zad, bolest na hrudi, tachykardie, abdominální bolest, bolest v končetinách, diaforéza 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 (většinou periferní neuropatie) <i>vzácné:</i> motorická neuropatie (následkem toho menší distální slabost)* <i>velmi vzácné:</i> křeče typu grand mal*, autonomní neuropatie (následkem toho paralytický ileus a ortostatická hypotenze)*, encefalopatie*, křeče*, závratě*, ataxie*, bolest hlavy*
Poruchy oka	<i>velmi vzácné:</i> poruchy optického nervu a/nebo poruchy vidění (jiskřící skotomy)*, zejména u pacientů, kteří dostávají vyšší dávky, než je doporučeno <i>není známo:</i> makulární edém*, fotopsie*, sklivcové plovoucí zákalý*
Poruchy ucha a labyrintu	<i>velmi vzácné:</i> ztráta sluchu*, ototoxicita*, tinnitus*, vertigo*
Srdeční poruchy	<i>časté:</i> bradykardie <i>méně časté:</i> infarkt myokardu, AV blok a synkopa, kardiomyopatie, asymptomatická ventrikulární tachykardie, tachykardie s extrasystolou <i>vzácné:</i> srdeční selhání <i>velmi vzácné:</i> fibrilace síní*, supraventrikulární tachykardie*
Cévní poruchy	<i>velmi časté:</i> hypotenze <i>méně časté:</i> trombóza, hypertenze, tromboflebitida <i>velmi vzácné:</i> šok* <i>není známo:</i> flebitis*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>vzácné:</i> respirační selhání*, plicní embolie*, plicní fibróza*, intersticiální pneumonie*, dyspnoe*, pleurální výpotek* <i>velmi vzácné:</i> kašel*
Gastrointestinální poruchy	<i>velmi časté:</i> průjem, zvracení, nauzea, mukozitida <i>vzácné:</i> střevní obstrukce*, perforace střeva*, ischemická kolitida*, pankreatitida* <i>velmi vzácné:</i> mesenterická trombóza*, pseudomembranózní kolitida*, neutropenická kolitida*, ascites*, ezofagitida*, zácpa*
Poruchy jater a žlučových cest	<i>velmi vzácné:</i> hepatická nekróza*, hepatická encefalopatie* (oboje s hlášeným případem fatálního následku)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>velmi časté:</i> alopecie <i>časté:</i> přechodné, mírné změny na nehtech a kůži <i>vzácné:</i> svědění*, vyrážka*, erytém* <i>velmi vzácné:</i> Stevens-Johnsonův syndrom*, epidermální nekrolýza*, erythema multiforme*, exfoliativní dermatitida*, urtikarie*, onycholýza* (pacienti podstupující léčbu se musí na rukou a nohou chránit před sluncem) <i>není známo:</i> sklerodermie*

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, bolesti, erytému, zatvrdnutí, občas extravazace, které mohou vést ke vzniku celulitidy, kožní fibrózy a kožní nekrózy) <i>vzácné</i> : pyrexie*, dehydratace*, astenie*, edém*, malátnost*
Vyšetření	<i>časté</i> : závažná elevace AST (SGOT), závažná elevace alkalické fosfatázy <i>méně časté</i> : závažná elevace bilirubinu <i>vzácné</i> : zvýšení krevního kreatininu*

Pacienti s karcinomem prsu, kteří dostávají paklitaxel jako podpůrnou léčbu po AC zaznamenali neurotoxicitu, alergické reakce, artralgiu/myalgiu, anemii, infekci, horečku, nauzeu/zvracení a průjem častěji ve srovnání s pacienty, kteří dostávají pouze samotný přípravek AC. Frekvence těchto nepříznivých reakcí byla konzistentní jako při používání samotného paklitaxelu, jak je popsáno výše.

Kombinovaná léčba

Následující popis odkazuje na dvě velké studie chemoterapie první linie karcinomu vaječníku (paklitaxel + cisplatina: více než 1 050 pacientek), dvě studie fáze III první linie léčby metastatického karcinomu prsu, jedna sledující kombinaci s doxorubicinem (paklitaxel + doxorubicin: 267 pacientek), druhá sledující kombinaci s trastuzumabem (plánovaná analýza podskupiny paklitaxel + trastuzumab: 188 pacientek) a dvě studie fáze III léčby pokročilého NSCLC (paklitaxel + cisplatina: více než 360 pacientek) (viz bod 5.1).

Neurotoxicita, artralgie/myalgie a přecitlivělost byly hlášeny častěji a byly závažnější u pacientů, kterým byl podáván paklitaxel v 3hodinové infuzi a potom cisplatina v první linii chemoterapie karcinomu vaječníku, než u těch, kteří byli léčeni cyklofosfamidem a následně cisplatinou. Myelosuprese se objevovala méně často a v menším stupni při 3hodinové infuzi paklitaxelu následované cisplatinou ve srovnání s cyklofosfamidem následovaným cisplatinou.

V první linii chemoterapie metastatického karcinomu prsu byly neutropenie, anemie, periferní neuropatie, artralgie/myalgie, astenie, horečka a průjem více závažné a častější, když byl podán paklitaxel (220 mg/m²) jako 3hodinová infuze 24 hodin po podání doxorubicinu (50 mg/m²) v porovnání se standardní léčbou FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m²). Nauzea a zvracení se vyskytly méně často a v méně závažné formě při režimu paklitaxel (220 mg/m²) / doxorubicin (50 mg/m²) v porovnání se standardním režimem FAC. Užívání kortikosteroidů zřejmě přispělo k menšímu výskytu a menší závažnosti nauzey a zvracení ve skupině paklitaxel/doxorubicin.

Když byl paklitaxel podáván s trastuzumabem jako 3hodinová infuze v první linii léčby pacientů s metastatickým karcinomem prsu, byly hlášeny následující případy častěji než při léčbě paklitaxelem v monoterapii (bez ohledu na vztah k paklitaxelu nebo trastuzumabu): srdeční selhání (8 % vs 1 %), infekce (46 % vs 27 %), mrazení (42 % vs 4 %), horečka (47 % vs 23 %), kašel (42 % vs 22 %), vyrážka (39 % vs 18 %), artralgie (37 % vs 21 %), tachykardie (12 % vs 4 %), průjem (45 % vs 30 %), hypertonus (11 % vs 3 %), krvácení z nosu (18 % vs 4 %), akne (11 % vs 3 %), herpes simplex (12 % vs 3 %), náhodné úrazy (13 % vs 3 %), nespavost (25 % vs 13 %), rinitida (22 % vs 5 %), sinusitida (21 % vs 7 %) a reakce v místě injekce (7 % vs 1 %). Některé tyto rozdíly v četnosti je třeba přičítat většímu počtu a délce léčebných cyklů kombinace paklitaxelu / trastuzumabu v porovnání s monoterapií paklitaxelem. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny v podobné míře pro paklitaxel / trastuzumab a monoterapii paklitaxelem.

Při podávání doxorubicinu v kombinaci s paklitaxelem u metastatického karcinomu prsu byla pozorována **abnormální srdeční kontrakce** (≥ 20 % redukce podílu výkonu levé komory) u 15 % pacientů v porovnání s 10 % pacientů léčených standardními režimy FAC. **Městnavé srdeční selhání** bylo pozorováno u < 1 % v obou terapiích paklitaxel/doxorubicin i standardní FAC. Podávání trastuzumabu v kombinaci s paklitaxelem u pacientů dříve léčených antracykliny prokázalo zvýšený počet a závažnost **srdeční dysfunkce** v porovnání s monoterapií paklitaxelem (NYHA třída I/II: 10 % vs 0 %; NYHA třída III/IV: 2 % vs 1 %) a je zřídka spojována s úmrtím (viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab). Kromě těchto vzácných případů, byla odpověď na příslušnou medicínskou léčbu u všech pacientů adekvátní.

Radiační pneumonitida byla hlášena u pacientů, kteří dostávali současně radioterapii.

Kaposiho sarkom související s AIDS:

Kromě hematologických a hepatických nežádoucích účinků (viz níže), je obvykle četnost a závažnost nežádoucích účinků podobná u pacientů s KS a u pacientů léčených paklitaxelem v monoterapii na jiné solidní nádory, vycházejí z klinické studie zahrnující 107 pacientů.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Myelosuprese je hlavní toxicita omezující dávku. Neutropenie je nejdůležitější hematologická toxicita. Během počáteční léčby se objevila závažná neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) u 20 % pacientů. Po celou dobu léčby byla pozorována závažná neutropenie u 39 % pacientů. Neutropenie po dobu > 7 dní byla pozorována u 41 % pacientů a po dobu 30-35 dní u 8 % pacientů. Během 35 dní zmizela neutropenie u všech vyšetřovaných pacientů. Výskyt neutropenie stupně 4, která trvala ≥ 7 dní byl u 22 %.

Neutropenická horečka v souvislosti s paklitaxelem byla hlášena u 14 % pacientů a u 1,3 % léčebných cyklů. Během léčby paklitaxelem se vyskytly 3 fatální septické epizody (2,8 %), které souvisely s léčivým přípravkem.

Trombocytopenie byla pozorována u 50 % pacientů a byla závažná ($< 50 \times 10^9/l$) v 9 % případů. Pouze u 14 % byl zaznamenán pokles počtu trombocytů $< 75 \times 10^9/l$, nejméně jednou během léčby. Epizody krvácení související s paklitaxelem byly hlášeny u < 3 % pacientů, ale krvácení bylo lokalizováno.

Anemie (Hb < 11 g/dl) byla pozorována u 61 % pacientů a závažná (Hb < 8 g/dl) byla v 10 % případů. Transfuze erytrocytů byla potřeba u 21 % pacientů.

Poruchy jater a žlučových cest:

U pacientů (u > 50 % užití inhibitor proteázy) s normální výchozí funkcí jater, byl ve 28 % zvýšený bilirubin, ve 43 % zvýšená alkalická fosfatáza a ve 44 % zvýšené AST (SGOT). Pro každý z těchto parametrů bylo zvýšení závažné v 1 % případů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Není známo antidotum při předávkování paklitaxelem. V případě předávkování má být pacient důkladně sledován. Léčba se má zaměřit na primárně očekávané toxicity, které zahrnují případy myelosuprese, periferní neurotoxicity a mukositudu.

Pediatrická populace

Předávkování u pediatrických pacientů může souviset s akutní toxicitou ethanolu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Rostlinné alkaloidy a jinápřírodní léčiva, taxany,
Kód ATC: L01C D01

Mechanismus účinku

Paklitaxel je nové antimikrotubulární činidlo, které podporuje shromažďování mikrotubulů z dimerů tubulinu a stabilizuje mikrotubuly prevencí před depolymerizací. Tato stabilita má za následek inhibici normální dynamické opětovné organizace sítě mikrotubulů, která je nezbytná pro vitální mezifázi a mitotické buněčné funkce. Dále paklitaxel indukuje abnormální pole nebo svazky mikrotubulů během buněčného cyklu a rozmanité hvězdice mikrotubulů během mitózy.

Klinická účinnost a bezpečnost

V první linii chemoterapie karcinomu vaječníku byla bezpečnost a účinnost paklitaxelu hodnocena ve dvou hlavních, randomizovaných, kontrolovaných (vs cyklofosamid 750 mg/m²/cisplatin 75 mg/m²) studiích. Ve studii B-MS CA 139-209 dostávalo 650 pacientů s primárním karcinomem vaječníku, stádia II_{b-c}, III nebo IV maximálně 9 léčebných cyklů paklitaxelu (175 mg/m² po dobu 3 hodin) následovaných cisplatinou (75 mg/m²) nebo kontrolou. Druhá hlavní studie (GOG-111/B-MS CA 139-022) vyhodnocovala maximálně 6 běhů buď paklitaxelu (135 mg/m² po dobu 24 hodin) následovaných cisplatinou (75 mg/m²) nebo kontrolou u více než 400 pacientů s primární rakovinou vaječníku stádia III/IV, s > 1 cm reziduální nemoci po laparotomii nebo s distantními metastázami. Zatímco dva různé způsoby dávkování paklitaxelu nebyly porovnávány přímo navzájem, v obou studiích měli pacienti léčení paklitaxelem v kombinaci s cisplatinou výrazně vyšší míru odezvy, delší dobu do progresu a delší dobu přežití v porovnání se standardní terapií. Zvýšená neurotoxicita, artralgie/myalgie, ale snížená myelosuprese byla pozorována u pacientek s pokročilou rakovinou vaječníku, kterým byla podávána tříhodinová infuze paklitaxelu/cisplatinu ve srovnání s pacientkami, které dostávaly cyklofosamid/cisplatinu.

V adjuvantní léčbě karcinomu prsu bylo léčeno 3 121 pacientů s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami adjuvantní paklitaxelovou terapií nebo žádnou chemoterapií po 4 cyklech doxorubicinu a cyklofosamidu (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Průměrná doba sledování byla 69 měsíců. Celkově pacienti léčení paklitaxelem měli výrazné snížení až o 18 % v riziku relapsu onemocnění oproti pacientům, kteří dostávali pouze samotné AC (p = 0,0014), a výrazné snížení až o 19 % v riziku úmrtí (p = 0,0044) ve srovnání s pacienty používajícími samotné AC. Retrospektivní analýza prokázala přínos u všech podskupin pacientů. U pacientů s nádory negativními na hormonový receptor/s neznámými nádory bylo snížení rizika relapsu 28 % (95 % CI: 0,59-0,86). U podskupiny pacientů s nádory pozitivními na hormonový receptor bylo snížení rizika relapsu 9 % (95 % CI: 0,78-1,07). Avšak provedení studie nezkoumalo účinnost prodloužené terapie s AC až na 4 cykly. Na základě této jedné studie nelze vyloučit, že pozorované účinky mohou být bodečně z důvodu různé doby trvání chemoterapie mezi těmito dvěma větvemi (AC 4 cykly; AC + paklitaxel 8 cyklů). Z tohoto důvodu je třeba chápat adjuvantní léčbu paklitaxelem jako alternativu k prodloužené léčbě s AC.

Ve druhé velké klinické studii adjuvantní léčby rakoviny prsu s pozitivními uzlinami podobného provedení bylo randomizováno 3060 pacientů, kteří používali nebo nepoužívali 4 cykly paklitaxelu v nejvyšší dávce 225 mg/m² a potom 4 cykly AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Při průměrné době sledování 64 měsíců bylo u pacientů léčených paklitaxelem zaznamenáno výrazné snížení rizika o 17 % co se týče relapsu onemocnění v porovnání s pacienty, kteří dostávali samotné AC (p = 0,006); léčba paklitaxelem vedla ke snížení rizika úmrtí o 7 % (95 % CI: 0,78-1,12). Všechny analýzy podskupin zvyhodňovaly větev s paklitaxelem. Ve studii pacientů s nádory pozitivními na hormonový receptor bylo snížení rizika relapsu 23 % (95 % CI: 0,6-0,92), u podskupiny pacientů s nádory negativními na hormonový receptor bylo snížení rizika relapsu 10 % (95 % CI: 0,7-1,11).

V první linii léčby metastatické rakoviny prsu byla hodnocena bezpečnost a účinnost léčby ve dvou pivotních, randomizovaných, kontrolovaných, nezaslepených studiích fáze III.

V první studii (BMS CA139-278), byla porovnáována kombinace bolus doxorubicin (50 mg/m²) následovaný po 24 hodinách paklitaxelem (220 mg/m² 3-hodinovou infuzí) (AT), oproti standardním režimům FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m²), obě léčby podávané každé tři týdny v 8 cyklech. Do této randomizované studie bylo zařazeno 267 pacientů s metastatickou rakovinou prsu, kteří nedostávali chemoterapii nebo pouze chemoterapii bez antracyklinu v adjuvantním nastavení. Výsledky prokázaly signifikantní rozdíl v době progresu u pacientů dostávajících AT v porovnání k těm, kteří obdrželi FAC (8,2 vs 6,2 měsíců; p = 0,029). Průměrná doba přežití byla ve prospěch léčby paklitaxelem/doxorubicinem vs. FAC (23,0 vs 18,3 měsíců; p = 0,004). Ve větvi s AT a FAC 44 % , resp. 48 % obdrželo následnou chemoterapii, která obsahovala taxany v 7 % resp. 50 % . Celková míra odezvy byla rovněž výrazně vyšší u větve AT v porovnání s větví FAC (68 % vs 55 %).

Kompletní odezva byla pozorována u 19 % pacientů větve paklitaxel/doxorubicin vs 8 % pacientů větve FAC. Všechny výsledky účinnosti byly následně potvrzeny nezávislým zaslepeným posudkem.

V druhé pivotní studii byla hodnocena bezpečnost a účinnost paklitaxelu a trastuzumabu v plánované analýze podskupiny (pacienti s metastatickou rakovinou prsu, kteří dříve dostávali adjuvantní antracykliny) studie HO648g. Účinnost trastuzumabu v kombinaci s paklitaxelem u pacientů, kteří nedostávali adjuvantní antracykliny, nebyla potvrzena. Byla porovnáována kombinace trastuzumabu (4 mg/kg zátěžová dávka, potom 2 mg/kg týdně) a paklitaxelu (175 mg/m²) 3hodinová infuze, každé tři týdny s léčbou samotným paklitaxelem (175 mg/m²) 3hodinová infuze, každé tři týdny u celkem 188 pacientů s metastatickou rakovinou prsu s nadměrnou expresí HER-2 (2+ nebo 3+ měřeno imunohistochemií), kteří byli předtím léčeni antracykliny. Paklitaxel byl podáván každé tři týdny v alespoň šesti bězích, zatímco trastuzumab byl podáván týdně až do progresu onemocnění. Studie prokázala výrazný zisk pro pacienty používajícími kombinaci paklitaxelu/trastuzumabu v následujících parametrech - doba do progresu (6,9 vs 3 měsíce), míra odezvy (41 % vs 17 %) a trvání odezvy (10,5 vs 4,5 měsíců) v porovnání se samotným paklitaxelem. Nejzávažnější toxicita pozorovaná u kombinace paklitaxel/trastuzumab byla srdeční dysfunkce (viz bod 4.8).

Ve dvou studiích fáze III (367 pacientů v režimech obsahujících paklitaxel) byla hodnocena léčba pokročilého NSCLC, paklitaxelem 175 mg/m² následovaným cisplatinou 80 mg/m². Obě byly randomizované studie, jedna srovnávala s léčbou cisplatinou 100 mg/m², druhá používala teniposid 100 mg/m² následovaný cisplatinou 80 mg/m² jako komparátor (367 pacientů na komparátoru). Výsledky obou studií byly podobné. U hlavního výsledku, vlivu na mortalitu, nebyl výrazný rozdíl mezi režimy obsahujícími paklitaxel a komparátor (průměrná doba přežití 8,1 a 9,5 měsíců u režimů s obsahem paklitaxelu, 8,6 a 9,9 měsíců u komparátorů). Podobně nebyl žádný výrazný rozdíl mezi léčbami v přežití bez progresu. Výrazný přínos byl pokud jde o klinickou míru odezvy. Výsledky hodnocení kvality života naznačují přínos režimů obsahujících paklitaxel z hlediska ztráty chuti a poskytuje jasný důkaz horší jakosti režimů obsahujících paklitaxel z hlediska periferní neuropatie (p < 0,008).

V léčbě KS souvisejícího s AIDS byla zkoumána bezpečnost a účinnost paklitaxelu ve studii bez komparátoru u pacientů s pokročilým KS, léčených dříve systémovou chemoterapií. Primárním cílem hodnocení byla nejlepší odpověď nádoru. Ze 107 pacientů bylo 63 považováno za rezistentní na liposomální antracykliny. Má se za to, že tato podskupina tvoří jádro účinné populace. Celková míra úspěšnosti (kompletní/bodečná odezva) po 15 cyklech léčby byla 57 % (CI 44 – 70 %) u pacientů rezistentních na liposomální antracykliny. Přes 50 % odezvy bylo zřetelné už po prvních 3 cyklech. U pacientů rezistentních na liposomální antracykliny byla míra odpovědi srovnatelná s pacienty, kteří nikdy neobdrželi inhibitor proteázy (55,6 %) a s těmi, kteří dostávali jeden alespoň 2 měsíce před léčbou paklitaxelem (60,9 %). Průměrná doba do progresu v populaci byla 468 dní (95 % CI 257-NE). Průměrná doba přežití nemohla být vypočtena, ale méně než hranice 95 % byla 617 dní v populaci.

5.2 Farmakinetické vlastnosti

Distribuce

Po intravenózním podání vykazuje paklitaxel bifázický pokles v koncentracích plazmy.

In vitro studie vazby na protein lidského séra ukazují, že 89 - 98 % léčivého přípravku se navázalo. Přítomnost cimetidinu, ranitidinu, dexamethasonu nebo difenhydraminu neovlivňuje vazbu paklitaxelu na proteiny.

Průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu kolísá od 198 do 688 l/m², což naznačuje extenzivní extravaskulární distribuci a/nebo tkáňovou vazbu.

Intraindividuální variabilita v systémové expozici paklitaxelu byla minimální. Nebyl žádný důkaz o akumulaci paklitaxelu během více léčebných cyklů.

Biotransformace

Metabolismus a distribuce paklitaxelu nebyla u lidí zcela objasněna. Průměrné hodnoty kumulativní urinární návratnosti nezměněného léčivého přípravku kolísaly od 1,3 do 12,6 % dávky, což ukazuje na extenzivní nerenální clearance. Hepatální metabolismus a biliární clearance mohou být základním mechanismem dispozice paklitaxelu. Zdá se, že paklitaxel je metabolizován zejména enzymy cytochromu P450. Po podání radioaktivně značeného paklitaxelu bylo průměrně 26 % radioaktivity vyloučeno stolicí jako 6 α -hydroxypaklitaxel, 2 % jako 3'-p-hydroxy-paklitaxel a 6 % jako 6 α -3'-p-dihydroxy-paklitaxel. Tvorba těchto hydroxylovaných metabolitů je katalyzována CYP2C8, -3A4 a oběma zároveň -2C8 a -3A4, platí retrospektivně.

Eliminace

Farmakokinetické vlastnosti paklitaxelu se stanovovaly po 3- a 24hodinových infuzích v dávkách 135 mg/m² a 175 mg/m². Průměrný konečný poločas rozpadu kolísá mezi 3 až 52,7 hodinami a průměrné, odvozené hodnoty celkové tělesné clearance se pohybovaly, od 11,6 do 24 l/hod/m²; celková tělesná clearance se pravděpodobně snižuje s vyššími plazmatickými koncentracemi paklitaxelu.

Linearita/nelinearita

U 3hodinové infuze měly zvyšující se dávky za následek nelineární farmakokinetiku. U zvýšení dávky o 30 % z 135 mg/m² na 175 mg/m² se hodnoty maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) a plochy pod křivkou ($AUC_{0-\infty}$) zvýšily o 75 % resp. 81 %.

Farmakokinetika u pacientů s Kaposiho sakromem

Po intravenózní dávce 100 mg/m² podané v 3hodinové infuzi 19 pacientům s KS, průměrná hodnota C_{max} byla 1,530 ng/ml (rozpětí 761 -2,860 ng/mL) a průměr AUC 5,619 ng/h/ml (rozpětí 2,609-9,428 ng/ h/ml). Clearance byla 20,6 l/h/m² (rozpětí 11 -38 l/h/m²) a distribuční objem byl 291 l/m² (rozpětí 121-638 l/m²). Konečný poločas eliminace byl v průměru 23,7 hodin (rozpětí 12-33 hod).

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Efekt renální nebo hepatické dysfunkce na dispozici paklitaxelu po 3hodinové infuzi nebyl formálně zjišťován. Farmakokinetické vlastnosti získané u jednoho pacienta podstupujícího hemodialýzu, který dostával 3hodinovou infuzi paklitaxelu 135 mg/m² byly v rámci rozpětí, které bylo definováno u nedialyzovaných pacientů (viz bod 4.2).

Paklitaxel v kombinaci s jinými léčivými přípravky

V klinických studiích, kde byl paklitaxel podáván současně s doxorubicinem byla distribuce a eliminace doxorubicinu a jeho metabolitů prodloužena. Celková plazmatická expozice doxorubicinem byla o 30 % vyšší, když byl po paklitaxelu podán bezprostředně doxorubicin, než když byl mezi léčivými přípravky 24hodinový interval (viz bod 4.5).

Informace o používání paklitaxelu v kombinaci s jinými terapiemi naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro cisplatinu, doxorubicin nebo trastuzumab.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenní potenciál paklitaxelu nebyl předmětem studií. Avšak je možné, že paklitaxel je vzhledem ke svému mechanismu účinku karcinogenní a genotoxický. Bylo prokázáno, že paklitaxel je mutagenní v testovacích systémech na savcích *in vitro* a *in vivo*.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glyceromakrogol-ricinoleát

Bezvodý ethanol

Kyselina citronová

6.2 Inkompatibility

Glyceromakrogol-ricinoleát může mít za následek vylučování DEHP (di-(2-ethylhexyl)ftalát) z polyvinylchloridových (PVC) nádob při hladinách, které stoupají s časem a koncentrací. Proto se při přípravě, skladování a podávání naředěného přípravku Paclimedac musí používat zařízení, které neobsahuje PVC.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička 3 roky

Po otevření

Z mikrobiologického, chemického a fyzikálního hlediska by měl být přípravek uchovávan maximálně po dobu 28 dnů při teplotě 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

Po rozředění

Naředěný roztok pro infuzi je chemicky a fyzikálně stabilní po dobu až 72 hodin při teplotě 25 °C. Naředěné roztoky se nemají uchovávat v chladničce (viz bod 6.6).

Z mikrobiologického hlediska je třeba zředěný produkt použít okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněné injekční lahvičky typu I (se zátkou z bromobutylové pryže potaženou PTFE) obsahující 30 mg, 100 mg, 300 mg nebo 600 mg paklitaxelu v 5 ml, 16,7 ml, 50 ml nebo 100 ml roztoku.

Každá injekční lahvička je balena v krabičce odděleně. K dispozici je také vícečetné balení s 10 krabičkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Postupujte podle platných místních pokynů pro manipulaci s chemoterapeutickými látkami.

Manipulace: Jako u všech chemoterapeutických látek je při manipulaci s přípravkem Paclimedac třeba zachovávat opatrnost. Ředění musí provádět vyškolený personál ve zvlášť k tomu určených prostorách za aseptických podmínek. Musí se používat vhodné ochranné rukavice. Je třeba dbát bezpečnostních opatření, aby nedošlo ke kontaktu s kůží nebo sliznicí. V případě kontaktu s kůží, omyjte oblast vodou a mýdlem. Po potřísnění bylo pozorováno brnění a pocity pálení a zarudnutí pokožky. V případě kontaktu se sliznicí, opláchněte okamžitě vodou. Po vdechnutí byla hlášena dušnost, bolest na hrudi, pálení v krku a nauzea.

Uchovávání neotevřených injekčních lahviček v chladničce může vést ke sraženinám, které se rozpustí při pokojové teplotě za mírného protřepání nebo i bez protřepání. Kvalita přípravku není ovlivněna. Injekční lahvičky se musí zlikvidovat, jestliže roztok zůstane zakalený nebo se v něm utvoří sraženiny, které se nedají rozpustit.

Po opakovaných vstupech jehly a odebrání přípravku zůstává přípravek v injekční lahvičce mikrobiálně, chemicky a fyzikálně stabilní až 28 dní při teplotě 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

Použití Chemo-Dispensing Pin nebo hrotu se nedoporučuje, neboť by se mohla poškodit zátky a došlo by tak ke ztrátě sterility.

Příprava roztoku pro infuzi: před přípravou infuze musí být paklitaxel naředěn za aseptických podmínek. Paklitaxel se ředí 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy nebo 5% glukózou a 0,9 % roztokem chloridu sodného nebo Ringerovým roztokem a 5% glukózou na koncentraci 0,3 - 1,2 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita naředěné infuze při teplotě 25 °C je 72 hodin.

Z mikrobiologického hlediska je třeba produkt použít okamžitě. Jestliže není použit okamžitě, za podmínky a dobu uchování před použitím zodpovídá uživatel.

Po naředění se roztok může zakalit. Zákal je způsoben vehikulem a nedá se odstranit filtrací. Paklitaxel se podává infuzí přes in-line filtr s mikropórní membránou s průměrem otvorů ne větším než 0,22 µm. Testování infuzního systému s použitím in-line filtru neodhalilo žádné významné ztráty účinnosti.

Byly hlášeny vzácné případy sraženin během infuze paklitaxelu, obvykle na konci 24-hodinové infuze. I když příčina sraženin není známá, lze předpokládat, že je to na základě možného přesycení roztoku. Aby se snížilo riziko tvorby sraženin, musí se paklitaxel použít co nejrychleji po naředění a je třeba zamezit nadměrné vibraci a třesení. Před použitím je třeba infuzní sety řádně propláchnout. Během infuze se musí často kontrolovat vzhled roztoku a objeví-li se sraženiny, je třeba infuzi ukončit.

Aby se minimalizovala expozice pacientů DEHP (di-(2-ethylhexyl)ftalát), který se může vylučovat z PVC infuzních vaků, setů a dalšího zdravotnického vybavení, má být naředěný roztok paklitaxelu uchováván v lahvích bez PVC (skleněných, polypropylenových) nebo v plastových nádobách (polypropylen, polyolefin) a podáván v infuzních setech s polyethylenovými hadičkami. Filtry (např. Ivex-2[®]) s krátkými vstupy a výstupy z PVC nevedly k významnému vylučování DEHP.

Likvidace: Všechny předměty potřebné k přípravě, podání, nebo které jinak přišly do kontaktu s paklitaxelem musí být zlikvidovány v souladu s místními předpisy likvidace chemoterapeutických látek.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/597/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26.09.2007
Datum posledního prodloužení registrace: 30.01.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

01.12.2016