

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ATAXIL
6 mg/ml
koncentrat za rastvor za infuziju
paklitaksel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVI SASTAV

1 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 6 mg aktivne supstance paklitaksel.
ATAXIL 30 mg/5 ml sadrži 30 mg paklitaksel u 5 ml koncentrata.
ATAXIL 100 mg/16,7 ml sadrži 100 mg paklitaksel u 16,7 ml koncentrata.
ATAXIL 300 mg/50 ml sadrži 300 mg paklitaksel u 50 ml koncentrata.

Pomoćne supstance poznatog dejstva:

Etanol, bezvodni	394,7 mg
Makroglicerol ricinoleat	527,3 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.
Bistri, bezbojni do blijedo žuti, blago viskozni koncentrovani rastvor za infuziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karcinom jajnika: prva linija hemoterapije kod karcinoma jajnika, ATAXIL je indiciran za liječenje pacijentica sa uznapredovalim ili rezidualnim tumorom (>1 cm) nakon inicijalne laparotomije, u kombinaciji sa cisplatinom.

Druga linija hemoterapije kod karcinoma jajnika, ATAXIL je indiciran za liječenje metastatskog karcinoma jajnika nakon neuspjeha standardnog liječenja lijekovima koji sadrže platinu.

Karcinom dojke: adjuvantno liječenje, ATAXIL je indiciran za liječenje pacijentica sa karcinomom dojke sa pozitivnim limfnim čvorovima, nakon liječenja antraciklinima i ciklofosamidom (AC). Adjuvantno liječenje paklitakselom koristi se kao alternativa produženom AC liječenju.

ATAXIL je indiciran za početno liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke, ili u kombinaciji sa antraciklinima kod bolesnika kod kojih je liječenje antraciklinima prikladno, ili u kombinaciji sa trastuzumabom kod bolesnica sa prenatlaženom ekspresijom HER2 na nivou 3+, što je utvrđeno imunohistohemijski i za koje liječenje antraciklinima nije prikladno. (vidjeti poglavlja 4.4. i 5.1).

Kao monoterapija, ATAXIL je indiciran za liječenje metastatskog karcinoma dojke kod pacijentica kod kojih nije uspjelo standardno liječenje antraciklinima ili koje nisu bile kandidati za isto liječenje.

Uznapredovali karcinom pluća ne-malih stanica: Paklitaksel je u kombinaciji sa cisplatinom indiciran u liječenju karcinoma pluća ne-malih stanica kod bolesnika koji nisu kandidati za potencijalno kurativni hirurški zahvat i/ili zračenje.

Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om: ATAXIL je indiciran za liječenje bolesnika s uznapredovalim Kaposijevim sarkomom (KS) povezanim s AIDS-om nakon neuspjelog prethodnog liječenja liposomalnim antraciklinima.

Podaci o djelotvornosti koji podržavaju ovu indikaciju su ograničeni, a sažetak relevantnih studija prikazan je u poglavlju 5.1.

4.2. Doziranje i način primjene

ATAXIL se smije primijeniti isključivo pod nadzorom kvalificiranog onkologa u jedinicama specijaliziranim za primjenu citotoksičnih tvari (vidjeti poglavlje 6.6).

Prije primjene paklitakselu svi bolesnici moraju primiti premedikaciju koja se sastoji od kortikosteroida, antihistaminika i antagonista H₂ receptora, npr.:

Lijek	Doza	Primjena prije paklitaksela
deksametazon	20 mg oralno* ili i.v.	Za oralnu primjenu: otprilike 12 ili 6 sati ili za i.v. primjenu: 30 do 60 minuta
difenhidramin**	50 mg i.v.	30 do 60 minuta
cimetidin ili ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 do 60 minuta

*8-20 mg za bolesnike sa Kaposijevim sarkomom

** ili ekvivalentni antihistaminik, npr. hlorfeniramin.

Za instrukcije o razblaživanju lijeka prije primjene, pogledajte poglavlje 6.6. ATAXIL se mora davati intravenski preko tzv. in-line filtera sa mikroporoznom membranom $\leq 0.22 \mu\text{m}$ (vidjeti poglavlje 6.6).

Prva linija hemoterapije karcinoma jajnika: iako se ispituju i drugi režimi liječenja, preporučuje se kombinacija paklitaksela i cisplatina. Ovisno o trajanju infuzije, preporučuju se dvije doze paklitaksela: paklitaksel u dozi od 175 mg/m^2 daje se intravenski tokom 3 sata, nakon čega slijedi cisplatin u dozi od 75 mg/m^2 svake tri sedmice, ili paklitaksel u dozi od 135 mg/m^2 koji se daje u 24-satnoj infuziji, nakon čega slijedi doza cisplatina od 75 mg/m^2 u intervalima od 3 sedmice (vidjeti poglavlje 5.1).

Druga linija hemoterapije karcinoma jajnika: preporučena doza paklitaksela iznosi 175 mg/m^2 i daje se tokom 3 sata u intervalima od 3 sedmice.

Adjuvantna hemoterapija karcinoma dojke: preporučena doza paklitaksela iznosi 175 mg/m^2 , daje se tokom 3 sata, svake 3 sedmice u 4 ciklusa, a nakon AC terapije.

Prva linija hemoterapije karcinoma dojke: kada se koristi u kombinaciji sa doksorubicinom (50 mg/m^2), paklitaksel se mora primijeniti 24 sata nakon doksorubicina. Preporučena doza paklitaksela iznosi 220 mg/m^2 i daje se intravenski tokom 3 sata, sa 3 sedmice pauze između svakog ciklusa (vidjeti poglavlja 4.5. i 5.1).

Kada se koristi u kombinaciji sa trastuzumabom, preporučena doza paklitaksela iznosi 175 mg/m^2 . Daje se intravenski tokom 3 sata, sa pauzom od 3 sedmice između svakog ciklusa (vidjeti poglavlje 5.1). Sa infuzijom paklitaksela može se započeti dan nakon prve doze trastuzumaba, ili odmah nakon slijedećih doza trastuzumaba, ako je bolesnik prethodnu dozu trastuzumaba dobro podnio (za detaljnije informacije o primjeni trastuzumaba vidjeti Sažetak karakteristika lijeka trastuzumaba).

Druga linija hemoterapije karcinoma dojke: preporučena doza paklitaksela iznosi 175 mg/m^2 i daje se tokom 3 sata, sa 3 sedmice pauze između pojedinačnih ciklusa.

Liječenje uznapredovalog karcinoma pluća ne-malih stanica (NSCLC): preporučena doza paklitaksela iznosi 175 mg/m^2 i daje se tokom 3 sata, nakon čega slijedi primjena 80 mg/m^2 cisplatina, sa 3 sedmice pauze između svakog ciklusa.

Liječenje Kaposijevog sarkoma povezanog sa AIDS-om: preporučena doza paklitaksela iznosi 100 mg/m^2 i daje se u 3-satnoj intravenskoj infuziji svake dvije sedmice.

Svaka slijedeća doza paklitaksela daje se u skladu sa individualnom podnošljivošću bolesnika. Paklitaksel se ne smije ponovo dati sve dok broj neutrofila ne bude $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ za bolesnike sa Kaposijevim sarkomom), a broj trombocita $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ za bolesnike sa Kaposijevim sarkomom). Bolesnicima kod kojih se razvila teška neutropenija (broj neutrofila $< 500/\text{mm}^3$ tokom 7 dana ili duže) ili teška periferna neuropatija, slijedeće doze moraju se smanjiti za 20% (25% bolesnicima sa Kaposijevim sarkomom) (vidjeti poglavlje 4.4).

Bolesnici sa oštećenom funkcijom jetre: nema dovoljno podataka za preporuku doziranja kod bolesnika sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti poglavlja 4.4. i 5.2). Bolesnici sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne smiju se liječiti paklitakselom.

Primjena u pedijatriji: paklitaksel se ne preporučuje kod djece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o djelotvornosti i sigurnosti.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na paklitaksel ili na bilo koju pomoćnu supstancu lijeka, koja je navedena u poglavlju 6.1, posebno polioksiletilirano ricinusovo ulje (vidjeti poglavlje 4.4)
- kod pacijenata čiji je broj neutrofila prije početka terapije $<1500/\text{mm}^3$ ($<1,000/\text{mm}^3$ kod pacijenata sa Kaposijevim sarkomom)
- u periodu dojenja (vidjeti poglavlje 4.6)
- kod bolesnika sa Kaposijevim sarkomom koji istovremeno imaju ozbiljne, nekontrolisane infekcije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

ATAXIL treba primjenjivati uz nadzor ljekara koji ima iskustva sa upotrebom hemoterapijskih agenasa u liječenju tumora. Obzirom da se mogu javiti značajne reakcije preosjetljivosti, mora biti dostupna odgovarajuća potporna oprema.

Zbog mogućnosti ekstravazacije, savjetuje se pažljivo praćenje mjesta infuzije zbog moguće infiltracije tokom primjene lijeka.

Prije primjene paklitaksela bolesnici moraju primiti premedikaciju koja se sastoji od kortikosteroida, antihistaminika i antagonista H_2 receptora (vidjeti poglavlje 4.2).

Kada se upotrebljava u kombinaciji, paklitaksel se mora primijeniti prije cisplatina (vidjeti poglavlje 4.5).

Značajne reakcije preosjetljivosti

Značajne reakcije preosjetljivosti, praćene dispnejom i hipotenzijom koje zahtijevaju liječenje, angioedemom i generalizovanom urtikarijom, zabilježene su kod $<1\%$ bolesnika koji su primali paklitaksel nakon odgovarajuće premedikacije. Ove su reakcije vjerovatno posredovane histaminom. U slučaju teških reakcija preosjetljivosti, infuziju paklitaksela potrebno je odmah prekinuti, započeti primjenu simptomatskog liječenja, a bolesnik ne smije ponovo primiti paklitaksel.

Supresija koštane srži

Supresija koštane srži (prvenstveno neutropenija) oblik je toksičnosti koji ograničava dozu. Tokom liječenja paklitakselom potrebno je učestalo pratiti krvnu sliku. Paklitaksel se ne smije ponovo primijeniti dok se broj neutrofila ne oporavi na nivo $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ za bolesnike sa KS), a broj trombocita na nivo $\geq 100000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ za bolesnike sa KS). U kliničkom ispitivanju Kaposijevog sarkoma, većina bolesnika je primala faktor stimulacije kolonije granulocita (G-CSF).

Oštećenje jetre

Bolesnici sa oštećenom funkcijom jetre mogu imati povećan rizik od toksičnosti, naročito mijelosupresije III i IV stepena. Ne postoje dokazi o povećanoj toksičnosti paklitaksela kada se daje kao trosatna infuzija bolesnicima sa blagim poremećajem jetrene funkcije. Kada se paklitaksel primjenjuje u dugotrajnoj infuziji, može se opaziti jače izražena mijelosupresija kod bolesnika sa umjereno do teško oštećenom jetrenom funkcijom. Bolesnici se moraju pažljivo nadzirati radi mogućeg razvoja ozbiljne mijelosupresije (vidjeti poglavlje 4.2).

Nisu dostupni adekvatni podaci da bi se preporučila promjena doziranja kod bolesnika sa blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre (vidjeti poglavlje 5.2).

Nema dostupnih podataka za bolesnike sa teškomolestazom prije početka liječenja. Bolesnici sa teškim oštećenjem jetre se ne smiju liječiti paklitakselom.

Teške smetnje srčane provodljivosti

Teške smetnje srčane provodljivosti rijetko su prijavljene kod bolesnika liječenih samo paklitakselom. Ukoliko se tokom primjene paklitaksela kod bolesnika razviju značajne smetnje provodljivosti, potrebno je primijeniti odgovarajuće liječenje te tokom daljnje primjene paklitaksela kontinuirano pratiti funkciju srca. Tokom primjene paklitaksela, primijećene su hipotenzija, hipertenzija i bradikardija, koje su obično asimptomatske i uglavnom ne zahtijevaju liječenje. Preporučuje se učestalo praćenje vitalnih znakova, naročito tokom prvog sata primjene infuzije paklitaksela. Ozbiljna kardiovaskularna neželjena dejstva češće se primjećuju kod bolesnika sa karcinomom pluća ne-malih stanica, nego kod bolesnika sa karcinomom dojke ili jajnika. U kliničkom ispitivanju Kaposijevog sarkoma (oblik vezan uz AIDS) opisan je jedan slučaj zatajenja srca povezan sa paklitakselom.

Kada se paklitaksel upotrebljava u kombinaciji sa doksorubicinom ili trastuzumabom za inicijalno liječenje metastatskog karcinoma dojke, potrebno je pažljivo praćenje funkcije srca. U slučaju da su bolesnici kandidati za liječenje paklitakselom u navedenoj kombinaciji, potrebno je učiniti početnu

procjenu kardijalnog statusa, uključujući anamnezu, fizikalni pregled, EKG, ultrazvuk srca i/ili MUGA scan. Tokom liječenja (npr. svaka tri mjeseca) potrebno je nastaviti pratiti funkciju srca. Praćenje može pomoći u identifikaciji bolesnika koji razvijaju poremećaj funkcije srca i ordinirajući ljekari moraju pažljivo procijeniti kumulativnu dozu primijenjenog (mg/m^2) antraciklina, prilikom donošenja odluke o učestalosti kontrolne procjene funkcije ventrikula. Ukoliko se na pregledu uoči pogoršanje srčane funkcije, pa čak i asimptomatsko, ordinirajući ljekar mora pažljivo procijeniti kliničku korist nastavka liječenja u odnosu na mogućnost nastanka oštećenja srca, uključujući i potencijalno ireverzibilno oštećenje. U slučaju nastavka liječenja, potrebna je češća kontrola srčane funkcije (npr. svakih 1-2 ciklusa). Više detalja može se naći u Sažetku karakteristika lijeka za trastuzumab ili doksorubicin.

Periferna neuropatija

Iako je pojava periferne neuropatije česta, razvoj teških simptoma je rijedak. U teškim slučajevima preporučuje se smanjenje doze paklitaksela u svim slijedećim ciklusima za 20% (25% za bolesnike sa KS). U liječenju bolesnika sa karcinomom pluća ne-malih stanica i pacijenata sa karcinomom ovarijske primjena paklitaksela u prvoj liniji hemoterapije u 3-satnoj infuziji u kombinaciji sa cisplatinom rezultirala je većom učestalošću teške neurotoksičnosti, u odnosu na monoterapiju paklitakselom i u odnosu na kombinaciju ciklofosfamida i cisplatina.

Posebnu pažnju treba obratiti na izbjegavanje *intraarterijske primjene* paklitaksela, budući da su u eksperimentima koji su ispitivali lokalnu podnošljivost na životinjama, zabilježene teške reakcije tkiva nakon intraarterijske primjene.

Paklitaksel u kombinaciji sa zračenjem pluća može, bez obzira na vremenski redoslijed, doprinijeti razvoju *intersticijskog pneumonitisa*.

Budući da paklitaksel sadrži etanol (396 mg/ml), treba razmotriti moguće efekte na CNS i druge efekte.

Pseudomembranozni kolitis

Pseudomembranozni kolitis je rijetko zabilježen, uključujući slučajeve bolesnika koji nisu istovremeno liječeni antibioticima. Ovu neželjenu reakciju treba imati na umu u diferencijalnoj dijagnozi slučajeva teškog ili perzistirajućeg proliva koji se javlja tokom ili kratko nakon liječenja paklitakselom.

Kod bolesnika sa KS rijetko se može javiti *teški mukozitis*. Ukoliko se pojave teške reakcije, potrebno je smanjiti dozu paklitaksela za 25%.

ATAXIL sadrži 50%-tni etanol (alkohol),

do 1973 mg u ATAXIL 30 mg/5 ml, što odgovara 50 ml piva, ili 20,8 ml vina po dozi.

do 6591 mg u ATAXIL 100 mg/16,7 ml, što odgovara 167 ml piva, ili 69,6 ml vina po dozi.

do 19 735 mg u ATAXIL 300 mg/50 ml, što odgovara 500 ml piva, ili 208,4 ml vina po dozi.

Ovaj lijek može biti štetan za pacijente koji boluju od alkoholizma. Ovo treba uzeti u obzir kod trudnica ili dojilja, djece i visoko-rizične skupine pacijenata sa oštećenjem jetre ili epilepsijom.

ATAXIL sadrži 527,3 mg makrogolglicerol ricinoleata (polioksiletilirano ricinusovo ulje) u svakom ml, koje može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U prvoj liniji hemoterapije karcinoma jajnika, paklitaksel se prema preporučenoj šemi liječenja mora primijeniti prije cisplatina. Kada se paklitaksel primjenjuje prije cisplatina, sigurnosni profil paklitaksela jednak je onom koji je prijavljen za paklitaksel u monoterapiji. Kada se paklitaksel primjenjivao nakon cisplatina, mijelosupresija je bila jače izražena, a klirens paklitaksela smanjen za oko 20%. Bolesnici liječeni paklitakselom i cisplatinom mogu imati povećan rizik zatajenja bubrega u poređenju sa cisplatinom u monoterapiji kod ginekoloških karcinoma.

Pošto se eliminacija doksorubicina i njegovih aktivnih metabolita može smanjiti kada se paklitaksel i doksorubicin daju u kratkom vremenskom razmaku, paklitaksel u početnom liječenju metastatskog raka dojke treba primijeniti 24 sata nakon doksorubicina (vidjeti 5.2).

Metabolizam paklitaksela je djelimično kataliziran izoenzimima CYP2C8 i CYP3A4 citohroma P450 (vidjeti poglavlje 5.2). Stoga je u nedostatku farmakokinetičkih ispitivanja interakcije lijekova potreban oprez kod istovremene primjene paklitaksela i lijekova za koje je poznato da inhibiraju ili CYP2C8 ili CYP3A4 (npr. eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir i nelfinavir), jer se toksičnost paklitaksela može povećati zbog veće izloženosti paklitakselu. Ne preporučuje se istovremena primjena paklitaksela sa lijekovima za koje se zna da su induktori ili

CYP2C8 ili CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin), jer može biti smanjena djelotvornost zbog niže izloženosti paklitakselu.

Klinička ispitivanja su pokazala da metabolizam paklitaksela posredovan CYP2C8, do 6 α -hidroksipaklitaksela, predstavlja glavni metabolički put kod ljudi. Istovremena primjena ketokonazola, poznatog snažnog inhibitora CYP3A4, ne inhibira eliminaciju paklitaksela kod pacijenata; dakle, oba lijeka mogu se davati zajedno bez podešavanja doze.

Premedikacija cimetidinom ne utiče na klirens paklitaksela.

Klinička ispitivanja kod bolesnika sa KS, koji su istovremeno uzimali više lijekova, pokazuju da je sistemski klirens paklitaksela značajno niži u prisutnosti nelfinavira i ritonavira, ali ne i u prisutnosti indinavira. Nema dostupnih odgovarajućih podataka o interakcijama sa drugim inhibitorima proteaze. Posljedično, paklitaksel treba primjenjivati sa oprezom kod bolesnika koji istovremeno primaju inhibitore proteaze.

Vakcinacija sa živom vakcinom kod pacijenta koji uzima paklitaksel može dovesti do teške infekcije. Odgovor antitijela pacijenta na vakcine može se smanjiti. Zbog toga bi trebalo izbjegavati imunizaciju živih virusnih vakcina tokom terapije. Preporučuje se upotreba živih virusnih vakcina sa oprezom nakon zaustavljanja hemoterapije i vakcinacija ne prije tri mjeseca od posljednje doze hemoterapije. Trebalo bi izbjeći korištenje živih vakcina i tražiti pojedinačne specijalističke savjete.

Povećan je rizik od smrtonosne sistemske bolesti vakcinacije uz istovremenu primjenu živih vakcina. Žive vakcine se ne preporučuju kod pacijenata sa imunosupresijom.

4.6. Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni paklitaksela kod trudnica. Pokazano je da paklitaksel izaziva embriotoksičnost i fetalnu toksičnost kod zečeva, kao i da smanjuje plodnost kod pacova. Kao i drugi citotoksični lijekovi, paklitaksel može uzrokovati oštećenje ploda te se ne smije koristiti tokom trudnoće, osim ako je zbog kliničkog stanja primjena lijeka neophodna. Žene u generativnoj dobi koje primaju paklitaksel treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću te da odmah obavijeste svog ljekara ako zatrudne.

Plodnost

Bolesnici oba spola u reproduktivnoj dobi, kao i njihovi partneri, moraju koristiti odgovarajuće metode kontracepcije tokom, i najmanje 6 mjeseci nakon liječenja paklitakselom.

Bolesnicima muškog spola preporučuje se da potraže savjet o kriokonzervaciji sperme prije liječenja, zbog mogućnosti neplodnosti.

Dojenje

Primjena paklitaksela tokom dojenja je kontraindicirana (vidjeti poglavlje 4.3). Nije poznato izlučuje li se paklitaksel u mlijeko kod ljudi. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije se pokazalo da ATAXIL utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Međutim, treba imati u vidu da ATAXIL sadrži alkohol (vidjeti poglavlja 4.4. i 6.1).

4.8 Neželjena dejstva

Ako drugačije nije naznačeno, slijedeće informacije se odnose na cjelukupnu bazu podataka o sigurnosti, prikupljene na 812 bolesnika sa solidnim tumorima koji su tokom kliničkih studija liječeni paklitakselom u monoterapiji. Kako je populacija bolesnika sa Kaposijevim sarkomom vrlo specifična, na kraju poglavlja prikazani su podaci iz jedne kliničke studije sa 107 takvih bolesnika.

Učestalost i težina neželjenih dejstava, ako drugačije nije naznačeno, su uglavnom slične kod bolesnika koji primaju paklitaksel za liječenje karcinoma jajnika, karcinoma dojke ili karcinoma pluća ne-malih stanica (NSCLC). Dob nije imala jasnog uticaja ni na jedan od zabilježenih toksičnih efekata.

Značajne reakcije preosjetljivosti sa mogućim fatalnim ishodom (hipotenzija koja zahtijeva terapiju, angioedem, respiratorni distres koji zahtijeva bronhodilatacijsku terapiju ili generalizirana urtikarija) pojavile su se kod 2 (<1%) bolesnika. Blaže reakcije preosjetljivosti imalo je 34% bolesnika (17% svih ciklusa). Te blaže reakcije, uglavnom crvenilo i osip, nisu zahtijevale liječenje niti su spriječile nastavak terapije paklitakselom.

Najčešće značajno neželjeno dejstvo bila je *supresija koštane srži*. Teška neutropenija (<500 ćelija/mm³) pojavila se kod 28% bolesnika, ali nije bila povezana sa febrilnim epizodama. Samo 1%

bolesnika je imalo tešku neutropeniju ≥ 7 dana. Trombocitopenija je zabilježena kod 11% bolesnika. Broj trombocita $<50\ 000/\text{mm}^3$ barem jedanput tokom studije, imalo je 3% bolesnika. Anemija je zabilježena kod 64% bolesnika, ali je teški oblik (Hgb $<5\ \text{mmol/l}$) imalo samo 6% bolesnika. Na učestalost i težinu anemije uticale su početne vrijednosti hemoglobina.

Čini se da se *neurotoksičnost*, i to uglavnom *periferna neuropatija*, javljala češće i imala teži oblik pri 3-satnoj infuziji doze od $175\ \text{mg}/\text{m}^2$ (85% bolesnika imalo je neurotoksične efekte, od čega 15% teške), nego pri 24-satnoj infuziji doze od $135\ \text{mg}/\text{m}^2$ (25% bolesnika imalo je perifernu neuropatiju, od čega 3% tešku), kada se paklitaksel davao u kombinaciji sa cisplatinom. Kod bolesnika sa karcinomom pluća ne-malih stanica i karcinomom jajnika koji su paklitaksel primali tokom 3 sata, a nakon toga cisplatin, zabilježen je očigledan porast incidence teške neurotoksičnosti. Do periferne neuropatije može doći nakon prvog ciklusa i ona se može pogoršati povećanjem izloženosti paklitakselu. U nekoliko slučajeva periferna neuropatija je bila razlog prestanka davanja lijeka. Senzorni simptomi obično su se poboljšavali ili su nestali tokom nekoliko mjeseci po prekidu primjene paklitaksela. Postojeće neuropatije, uzokovane prethodnim liječenjem, nisu kontraindikacija za liječenje paklitakselom.

Artralgija ili *mijalgija* javljale su se kod 60% bolesnika, a teški oblici kod 13% bolesnika.

Reakcije na mjestu primjene tokom intravenske primjene mogu dovesti do lokaliziranog edema, boli, eritema i induracije. Ponekad, ekstravazacija može rezultirati celulitisom. Zabilježeno je odvajanje i/ili ljuštenje kože, ponekad povezano sa ekstravazacijom. Može doći i do gubitka boje kože. Rijetko je zabilježena ponovna pojava kožnih reakcija na mjestu prethodne ekstravazacije, i to nakon davanja paklitaksela na drugom mjestu, tzv. «recall». Trenutno nije poznato specifično liječenje reakcija koje su posljedica ekstravazacije.

U nekim slučajevima početak reakcije na mjestu primjene se javila ili tokom produžene infuzije ili 7-10 dana nakon primjene.

Alopecija je uočena kod 87% bolesnika liječenih paklitakselom i pojavila se naglo. Izraženi gubitak kose $\geq 50\%$ očekuje se kod većine bolesnika kod kojih se pojavila alopecija.

Prijavljena je pojava diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), često povezana sa sepsom ili višestrukim zatajenjem organa.

U tabeli ispod navedena su neželjena dejstva povezana sa monoterapijom paklitaksela u obliku 3-satne infuzije kod bolesnika sa metastatskom bolešću (812 bolesnika u kliničkim ispitivanjima), a prijavljena su nakon stavljanja lijeka u promet*.

Učestalost neželjenih dejstava definiše se na slijedeći 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 ($< 1/10\,000$). Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasa organskih sistema	Učestalost	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Vrlo često	infekcija (uglavnom infekcije urinarnog trakta i infekcije gornjih disajnih puteva), sa prijavljenim slučajevima smrtnog ishoda
	Manje često Rijetko	septički šok sepsa*, peritonitis*, pneumonija*
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Vrlo često	mijelosupresija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, leukopenija, krvarenje
	Rijetko	febrilna neutropenija*
	Vrlo rijetko	akutna mijeloidna leukemija*, sindrom mijelodisplazije*
Poremećaji imunog sistema	Vrlo često	blaže reakcije preosjetljivosti (uglavnom crvenilo i osip)
	Manje često	značajne reakcije preosjetljivosti koje zahtijevaju liječenje (npr., hipotenzija, angioneurotski edem, respiratorni distres, generalizirana urtikarija, zimica, bol u leđima, bol u prsištu, tahikardija, bol u truhu, bol u ekstremitetima, znojenje i hipertenzija)
	Rijetko	anafilaktičke reakcije*
	Vrlo rijetko	anafilaktički šok*

Poremećaj metabolizma i prehrane	Vrlo rijetko Nije poznato	anoreksija sindrom tumorne lize*
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	stanje konfuzije*
Poremećaji nervnog sistema	Vrlo često Rijetko Vrlo rijetko	neurotoksičnost (uglavnom: periferna neuropatija) motorna neuropatija (sa manjom distalnom slabošću)* grand mal napadi*, autonomna neuropatija (rezultira paralitičkim ileusom i ortostatskom hipotenzijom)*, encefalopatija*, konvulzije*, omaglica*, ataksija*, glavobolja*
Poremećaji oka	Vrlo rijetko Nije poznato	poremećaji očnog živca i/ili vida (scintilirajući skotomi)*, uglavnom kod bolesnika koji su primili doze veće od propisanih makularni edem*, fotopsija*, stakleni floaters*
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko*	gubitak sluha*, ototoksičnost*, tinitus*, vrtoglavica*
Srčani poremećaji	Često Manje često Rijetko Vrlo rijetko	bradikardija infarkt miokarda, AV blok i sinkopa, kardiomiopatija, asimptomatska ventrikularna tahikardija, tahikardija sa bigeminijom zatajenje srca fibrilacija atrijska*, supraventrikularna tahikardija*
Vaskularni poremećaji	Vrlo često Manje često Vrlo rijetko Nije poznato	hipotenzija tromboza, hipertenzija, tromboflebitis šok* flebitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Rijetko Vrlo rijetko	respiratorno zatajenje*, plućna embolija*, plućna fibroza*, intersticijska pneumonija*, dispneja*, pleuralni izliv* kašalj*
Gastrointestinalni poremećaji	Vrlo često Rijetko Vrlo rijetko	mučnina, povraćanje, proliv, upala sluznice opstrukcija crijeva*, perforacija crijeva*, ishemični kolitis*, pankreatitis* mezenterička tromboza*, pseudomembranozni kolitis*, neutropenijski kolitis*, ascites*, ezofagitis*, konstipacija*
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko*	nekroza jetre*, hepatička encefalopatija* (obje sa prijavljenim slučajevima smrtnog ishoda)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često Često Rijetko Vrlo rijetko Nije poznato	alopecija prolazne i blage promjene na koži i noktima pruritus*, osip*, eritem* Stevens-Johnson-ov sindrom*, epidermalna nekroliza*, multiformni eritem*, ekfolijativni dermatitis*, urtikarija*, oniholiza (bolesnici koji primaju lijek moraju zaštititi šake i stopala od sunca)* skleroderma
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Vrlo često Nije poznato	artralgija, mijalgija sistemski lupus erythematosus*

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	reakcije na mjestu primjene (uključujući lokalizirani edem, bol, eritem, induraciju; povremeno, ekstravazacija koja može dovesti do celulitisa, fibroze i nekroze kože)
	Rijetko	pireksija*, dehidracija*, astenija*, edem*, malaksalost*
Laboratorijske pretrage	Često Manje često Rijetko	izraziti porast AST (SGOT) i alkalne fosfataze izraziti porast bilirubina porast vrijednosti serumskog kreatinina*

* zabilježeno nakon stavljanja lijeka u promet

Bolesnici sa karcinomom dojke koji su primali paklitaksel kao adjuvantnu terapiju nakon AC liječenja, imali su veći broj neurosenzornih toksičnih učinaka, reakcija preosjetljivosti, artralgijska/mijalgija, anemije, infekcije, vrućice, mučnine/povraćanja i proliva, nego bolesnici koji su primali samo AC. Međutim, učestalost tih neželjenih dejstava bila je u skladu sa primjenom paklitaksela u monoterapiji, kako je prikazano u tabeli iznad.

Kombinovano liječenje

Slijedeće informacije odnose se na dvije velike kliničke studije prve linije hemoterapije karcinoma jajnika (paklitaksel + cisplatin: preko 1.050 bolesnica); dvije kliničke studije faze III prve linije liječenja metastatskog karcinoma dojke: jednog u kojem se ispitala kombinacija sa doksorubicinom (paklitaksel + doksorubicin: 267 bolesnica) i drugog u kojem se ispitala kombinacija sa trastuzumabom (planirana analiza podskupine paklitaksel + trastuzumab: 188 bolesnica) te dvije kliničke studije faze III u liječenju uznapredovalog karcinoma pluća ne-malih stanica (paklitaksel + cisplatin: više od 360 bolesnika) (vidjeti poglavlje 5.1).

Kada se davao kao trosatna infuzija u prvoj liniji hemoterapije karcinoma jajnika, neurotoksičnost, artralgijska/mijalgija i preosjetljivost bili su češći i teži kod bolesnica koje su primale paklitaksel, a potom cisplatin nego kod bolesnica koje su primale ciklofosamid i potom cisplatin. Čini se da je mijelosupresija bila manje česta i manje teška kad su bolesnice primale paklitaksel kao trosatnu infuziju te nakon toga cisplatin, nego kada su primale ciklofosamid i potom cisplatin.

U prvoj liniji hemoterapije metastatskog karcinoma dojke su neutropenija, anemija, periferna neuropatija, artralgijska/mijalgija, astenija, vrućica i proliv zabilježeni češće i u težem obliku kada se paklitaksel (220 mg/m²) primjenjivao kao 3-satna infuzija 24 sata nakon doksorubicina (50 mg/m²), u poređenju sa standardnom FAC terapijom (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosamid 500 mg/m²). Čini se da su mučnina i povraćanje bili manje česti i manje teški kod režima paklitaksel (220 mg/m²)/doksorubicin (50 mg/m²) nego kod standardnog FAC režima. Primjena kortikosteroida je možda pridonijela smanjenju učestalosti i težine mučnine i povraćanja u režimu paklitaksel/doksorubicin.

Kada se paklitaksel primjenjivao kao 3-satna infuzija u kombinaciji sa trastuzumabom u prvoj liniji liječenja bolesnika sa metastatskim karcinomom dojke, slijedeće neželjene reakcije (bez obzira jesu li bile povezane sa paklitakselom ili trastuzumabom), prijavljene su češće nego što je to bio slučaj u monoterapiji paklitakselom: zatajenje srca (8% vs. 1%), infekcije (46% vs 27%), zimica (42% vs. 4%), vrućica (47% vs. 23%), kašalj (42% vs. 22%), osip (39% vs. 18%), artralgijska (37% vs. 21%), tahikardija (12% vs. 4%), proliv (45% vs 30%), hipertenzija (11% vs. 3%), epistaksa (18% vs. 4%), akne (11% vs. 3%), herpes simplex (12% vs. 3%), slučajne ozljede (13% vs. 3%), nesanicna (25% vs.13%), rinitis (22% vs. 5%), sinusitis (21% vs. 7%) i reakcije na mjestu primjene (7% vs. 1%). Neke od ovih razlika u učestalosti mogu biti uzrokovane povećanim brojem i trajanjem liječenja sa kombinacijom paklitaksel/trastuzumab, u poređenju sa monoterapijom paklitakselom. Teški događaji opisani su u sličnim postocima za paklitaksel/trastuzumab kao i za monoterapiju paklitakselom.

Kada se doksorubicin primjenjivao u kombinaciji sa paklitakselom u metastatskom karcinomu dojke, *poremećaj srčane kontrakcije* (≥ 20%-tno smanjenje istisne frakcije lijeve komore) zabilježen je kod 15% bolesnica, naspram 10% pri standardnom FAC protokolu.

Kongestivno zatajenje srca zabilježeno je kod <1% u obje grupe studije, paklitaksel/doksorubicin i standardnom FAC protokolu. Primjena trastuzumaba u kombinaciji sa paklitakselom kod bolesnika, koji su se prethodno liječili antraciklinima, rezultirala je povećanjem učestalosti i težine *srčane disfunkcije*, u poređenju sa bolesnicima koji su primali paklitaksel u monoterapiji (NYHA razred I/II 10%

vs. 0%; NYHA razred III/IV 2% vs. 1%), i rijetko je bilo povezano sa smrtnim ishodom (vidi Sažetak karakteristika lijeka za trastuzumab). Izuzev tih rijetkih slučajeva, bolesnici su imali dobar odgovor na primijenjeno liječenje.

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

Kaposijev sarkom povezan s AIDS-om

Na temelju rezultata kliničkog ispitivanja koje je uključivalo 107 bolesnika, osim hematoloških i jetrenih neželjenih dejstava, učestalost i težina ostalih neželjenih dejstava uglavnom je bila slična kod bolesnika sa Kaposijevim sarkomom i bolesnika koji primaju monoterapiju paklitaksela za druge solidne tumore.

Poremećaji krvnog i limfnog sistema: supresija koštane srži bila je glavna toksičnost koja ograničava dozu. Neutropenija je najvažnije hematološko neželjeno dejstvo. Tokom prvog ciklusa liječenja, teška neutropenija (<500 ćelija/mm³) se javila kod 20% bolesnika. Tokom cijelog razdoblja liječenja teška neutropenija je primijećena kod 39% bolesnika. Neutropenija je trajala > 7 dana u 41%, a 30 do 35 dana kod 8% bolesnika. Unutar 35 dana došlo je do oporavka kod svih praćenih bolesnika. Incidencija neutropenije 4. stepena koja je trajala ≥ 7 dana iznosila je 22%.

Febrilna neutropenija povezana sa paklitakselom, prijavljena je kod 14% bolesnika u 1,3% ciklusa liječenja. Tokom primjene paklitaksela dogodile su se 3 epizode sepse (2,8%), povezane sa uzimanjem lijeka koje su imale fatalan ishod.

Trombocitopenija je primijećena kod 50% bolesnika, a teški oblik (< 50 000 ćelija/mm³) imalo je 9% bolesnika. Samo kod 14% bolesnika broj trombocita pao je na < 75 000 ćelija/mm³, barem jedanput tokom liječenja.

Epizode krvarenja povezane sa uzimanjem paklitaksela, zabilježene su kod < 3% bolesnika, ali su hemoragijske epizode bile lokalizovane.

Anemija (Hgb < 11 g/dl) je primijećena kod 61% bolesnika, a težak oblik (Hgb < 8 g/dl) imalo je 10% bolesnika. Transfuzija eritrocita bila je potrebna kod 21% bolesnika.

Poremećaji jetre i žuči: među bolesnicima (> 50% uzimalo je inhibitore proteaze) sa normalnom početnom jetrenom funkcijom, kod 28% povećale su se vrijednosti bilirubina, kod 43% alkalne fosfataze, a kod 44% AST (SGOT). Za svaki od ovih parametara, porast je imao težak oblik kod 1% bolesnika.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nije poznat antidot za predoziranje paklitakselom. U slučaju predoziranja, pacijenta treba pažljivo pratiti. Liječenje bi trebalo biti usmjereno prema glavnim očekivanim toksičnim učincima kao što su: supresija koštane srži, periferna neurotoksičnost i mukozitis. Predoziranje u pedijatrijskoj populaciji može biti povezano sa akutnom toksičnošću etanola.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastični agensi (taksani)

ATC oznaka: L01CD01.

Paklitaksel je antimikrotubularni lijek koji pospješuje stvaranje mikrotubula iz tubulinskih dimera i stabilizuje mikrotubule sprječavajući depolimerizaciju. Ta stabilnost rezultira inhibicijom normalne dinamičke reorganizacije mreže mikrotubula, ključne za vitalnu interfazu i mitotičku funkciju stanice. Uz to, paklitaksel potiče stvaranje abnormalnih skupina ili "snopova" mikrotubula tokom cijelog staničnog ciklusa, te mnogostrukih mikrotubularnih astra tokom mitoze.

Karcinom jajnika

U prvoj liniji hemoterapije karcinoma jajnika, sigurnost i djelotvornost paklitaksela ocjenjivala se tokom dva velika, randomizirana, kontrolisana (ciklofosamid 750 mg/m² + cisplatin 75 mg/m²) klinička ispitivanja. U kliničkom ispitivanju Intergroup (BMS CA139-209), više od 650 bolesnica sa primarnim karcinomom jajnika II_{b-c}, III ili IV primile su najviše 9 ciklusa paklitaksela (175 mg/m² tokom 3 h), a nakon toga cisplatin (75 mg/m²) ili kontrolni lijek. U drugom ispitivanju (GOG-111/B-MS CA139-022) ocjenjivali su se rezultati najviše 6 ciklusa paklitaksela (135 mg/m² tokom 24 sata), nakon kojeg je slijedio cisplatin (75 mg/m²) ili kontrolni lijek kod više od 400 bolesnica sa primarnim karcinomom jajnika III/IV stepena, sa >1 cm rezidualne bolesti nakon laparotomije ili sa udaljenim metastazama. Iako ta dva različita doziranja paklitaksela nisu međusobno direktno upoređivana, u oba ispitivanja bolesnice liječene paklitakselom u kombinaciji sa cisplatinom, imale su značajno veći postotak terapijskog odgovora, duže vrijeme do napredovanja bolesti i duže vrijeme preživljavanja, u poređenju sa standardnom terapijom. Povećana neurotoksičnost, artralgija/mijalgija, ali i smanjena mijelosupresija, primijećeni su kod bolesnica sa uznapredovalim karcinomom jajnika koje su primale paklitaksel/cisplatin u 3-satnoj infuziji, u poređenju sa bolesnicama koje su primale ciklofosamid/cisplatin.

Karcinom dojke

U adjuvantnom liječenju karcinoma dojke, 3121 bolesnica sa karcinomom dojke sa pozitivnim limfnim čvorovima, primala je adjuvantnu terapiju paklitakselom ili nije primala hemoterapiju nakon 4 ciklusa doksorubicina i ciklofosamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Srednje vrijeme praćenja bilo je 69 mjeseci. Ukupno gledajući, paklitaksel je značajno, za 18%, smanjio rizik recidiva bolesti u odnosu na bolesnice koje su primale samo AC protokol (p=0,0014), te smanjio rizik od smrtnog ishoda za 19% (p=0,0044), u odnosu na bolesnice koje su primale samo AC protokol. Retrospektivna analiza pokazuje terapijsku korist u svim podskupinama bolesnica. Kod bolesnica sa receptor-negativnim/nepoznatim tumorima, smanjenje rizika recidiva bolesti bio je 28% (95% CI: 0,59-0,86). U skupini bolesnica sa receptor-pozitivnim tumorom, smanjenje rizika recidiva bolesti iznosilo je 9% (95% CI: 0,78-1,07). Međutim, dizajnom studije nije bilo predviđeno ispitivanje efekta produžene AC terapije na duže od 4 ciklusa. Na osnovu rezultata samo ove studije ne može se isključiti da je do primijećenih efekata dijelom došlo zbog razlike u trajanju hemoterapije između dvije grupe (4 ciklusa AC; AC + 8 ciklusa paklitaksela). Stoga se adjuvantno liječenje paklitakselom mora smatrati alternativom produženoj AC terapiji.

U drugom velikom kliničkom ispitivanju sličnog dizajna, ispitivalo se adjuvantno liječenje karcinoma dojke sa pozitivnim limfnim čvorovima. Randomizirano je 3060 bolesnica koje su primile ili nisu primile 4 ciklusa paklitaksela u dozi koja je bila veća od 225 mg/m² nakon 4 ciklusa AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Srednje vrijeme praćenja bilo je 64 mjeseca i u tom su razdoblju bolesnice koje su primale paklitaksel imale značajno smanjenje rizika recidiva bolesti (17%), u odnosu na bolesnice koje su primale samo AC (p=0,006). Terapija paklitakselom bila je povezana i sa smanjenjem rizika smrtnog ishoda za 7% (95%CI: 0,78-1,12). Sve analize podskupina pokazale su prednost na strani paklitaksela. U ovoj se studiji bolesnicama sa receptor-pozitivnim tumorom smanjio rizik recidiva bolesti za 23% (95% CI: 0,6-0,92); u skupini s receptor-negativnim tumorom smanjenje rizika recidiva 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, kontrolisana klinička ispitivanja otvorenog tipa faze III.

- U prvoj studiji (BMS CA139-278) upoređena je kombinacija doksorubicina u bolusu (50 mg/m²), praćena davanjem paklitaksela nakon 24 sata (220 mg/m² u 3-satnoj infuziji) (AT) sa standardnim protokolom FAC (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosamid 500 mg/m²). Oba protokola imala su po 8 ciklusa i primjenjivala su se svake 3 sedmice. U ovom randomiziranom ispitivanju bilo je uključeno 267 bolesnika sa metastatskim karcinomom dojke, koji nisu prethodno primili hemoterapiju ili su primili samo adjuvantnu ne-antraciklinsku hemoterapiju. Rezultati su

pokazali značajnu razliku u vremenu do progresije bolesti kod bolesnika koji su primali AT u poređenju sa bolesnicima koji su primali FAC (8,2 naspram 6,2 mjeseci; $p=0,029$). Srednja vrijednost preživljavanja bila je povoljnija kod kombinacije paklitaksel/doksorubicin naspram FAC (23,0 naspram 18,3 mjeseci; $p= 0,004$). U krakovima studije gdje su se davali AT i FAC, 44%, odnosno 48% bolesnika primalo je daljnju hemoterapiju koja je uključivala taksane u 7%, odnosno 50% slučajeva. Ukupni postotak terapijskog odgovora bio je također značajno veći u AT skupini nego u FAC skupini (68% prema 55%). Potpuni odgovor uočen je kod 19% bolesnika u skupini paklitaksel/doksorubicin, odnosno kod 8% bolesnika u FAC skupini. Svi rezultati koji su se odnosili na djelotvornost naknadno su potvrđeni neovisnim, slijepim pregledom.

- U drugom ključnom ispitivanju, djelotvornost i sigurnost kombinacije paklitaksela i trastuzumaba ocjenjivala se u planiranoj analizi podskupine (bolesnici sa metastatskim karcinomom dojke koji su prethodno adjuvantno primali antracikline) studije HO648g.

Nije dokazana djelotvornost trastuzumaba u kombinaciji s paklitakselom kod bolesnika koji nisu prethodno adjuvantno primali antracikline. Kombinacija trastuzumaba (4 mg/kg udarna doza, potom 2 mg/kg sedmično) i paklitaksela (175 mg/m²) u 3-satnoj infuziji, svake 3 sedmice, upoređivala se sa monoterapijom paklitakselom (175 mg/m²) u 3-satnoj infuziji, svake 3 sedmice, kod 188 bolesnika sa metastatskim karcinomom dojke koji su imali naglašenu ekspresiju HER2 receptora (imunohistohemijski 2+ ili 3+), koji su prethodno liječeni antraciklinima. Paklitaksel se primjenjivao svake 3 sedmice tokom najmanje 6 ciklusa, dok se trastuzumab davao svake sedmice 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), stopi terapijskog odgovora (41% prema 17%) i trajanju terapijskog odgovora (10,5 prema 4,5 mjeseci). Najznačajniji primijećeni toksični učinak kombinacije paklitaksel/trastuzumab bio je poremećaj funkcije srca (vidjeti poglavlje 4.8.).

Uznapredovali karcinom pluća ne-malih stanica (NSCLC)

Liječenje uznapredovalog NSCLC paklitakselom 175 mg/m² te nakon toga cisplatinom 80 mg/m² ocjenjivani su u dva ispitivanja faze III (367 bolesnika liječena su paklitakselom). Oba ispitivanja bila su randomizirana. U jednom se kao uporedni lijek primao cisplatin 100 mg/m², a u drugom tenipozid 100 mg/m², nakon čega je slijedio cisplatin 80 mg/m² (367 bolesnika bilo je u uporednoj skupini). Rezultati oba ispitivanja bili su slični. Nije utvrđena značajna razlika, ako se kao primarni cilj promatra mortalitet, između protokola koji su sadržavali paklitaksel i onih koji su sadržavali upoređujući lijek (srednja vrijednost preživljavanja 8,1 i 9,5 mjeseci na protokolu koji sadrži paklitaksel, 8,6 i 9,9 mjeseci na protokolu koji sadrži upoređujuće lijekove). Slično tome, nije postojala značajna razlika između različitih vrsta liječenja u vremenu do pojave progresije bolesti. Utvrđena je značajna korist u stopi kliničkog odgovora. Rezultati pokazatelja kvalitete života ukazuju na prednost protokola koji sadržavaju paklitaksel obzirom na gubitak apetita, ali daju jasan dokaz inferiornosti protokola koji sadržavaju paklitaksel u smislu periferne neuropatije ($p<0,008$).

Kaposijev sarkom (oblik vezan uz AIDS)

Djelotvornost i sigurnost paklitaksela u liječenju Kaposijeva sarkoma povezanog s AIDS-om ispitivan je u ne-komparativnoj studiji bolesnika sa uznapredovalim KS, koji su prethodno primali sistemsku hemoterapiju. Primarna mjera ishoda bila je 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/djelimični odgovor) nakon 15 ciklusa liječenja bio je 57% (CI 44-70%) kod bolesnika koji su bili rezistentni na liposomalne antracikline. Više od 50% odgovora bilo je vidljivo nakon prva 3 ciklusa. Stopa odgovora bolesnika rezistentnih na liposomalne antracikline bila je uporediva sa bolesnicima koji nikad nisu primali inhibitor proteaze (55,6%) i onima koji su primili barem jedan, najmanje 2 mjeseca prije liječenja paklitakselom (60,9%). Srednje vrijeme do napredovanja bolesti u ispitivanoj populaciji bio je 468 dana (95% CI 257 - nije procijenjiv). Medijan preživljavanja nije se mogao izračunati, ali je donja granica od 95% bila 617 dana u ključnoj ispitivanoj skupini bolesnika.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

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

Farmakokinetika paklitaksela određena je nakon 3-satne i 24-satne infuzije u dozama od 135 mg/m² i 175 mg/m². Srednja vrijednost poluvremena iznosila je od 3,0 do 52,7 sati, a srednja vrijednost ukupnog tjelesnog klirensa, neraspodijeljenog po pojedinim odjeljcima, iznosila je od 11,6 do 24,0 l/hr/m². Čini se da se ukupni tjelesni klirens smanjuje sa porastom koncentracije paklitaksela u plazmi. Srednje vrijednosti volumena raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže bile su u rasponu od 198 do 688 l/m², što ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju i/ili vezanje za tkivo. Kod 3-satne infuzije povećanje doze rezultiralo je nelinearnom farmakokinetikom. Povećanje doze za 30%, sa 135 mg/m² na 175 mg/m², rezultiralo je povećanjem najviše serumske koncentracije (C_{max}) za 75%, a AUC_{0→∞} za 81%.

Nakon intravenske doze od 100 mg/m² koju je u obliku 3-satne infuzije primilo 19 bolesnika sa Kaposijevim sarkomom, srednja vrijednost C_{max} iznosila je 1.530 ng/ml (raspon 761-2.860 ng/ml), a prosječna vrijednost AUC 5.619 ng.hr/ml (raspon 2.609-9.428 ng.hr/ml). Klirens je iznosio 20,6 l/h/m² (raspon 11-38), a volumen distribucije 291 l/m² (raspon 121-638). Terminalno poluvrijeme eliminacije bilo je u prosjeku 23,7 sati (raspon 12-33).

Varijacije u sistemskoj izloženosti paklitakselu kod istih bolesnika bile su minimalne. 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 vezanja paklitaksela za proteine.

Još nije u potpunosti razjašnjena raspodjela paklitaksela kod ljudi. Srednje vrijednosti za kumulativno izlučivanje nepromijenjenog paklitaksela u urinu bilo je u rasponu od 1,3 do 12,6% doze, što ukazuje na opsežan klirens izvan bubrega. Jetreni metabolizam i bilijarni klirens vjerovatno su glavni mehanizmi dispozicije (raspodjele) paklitaksela. Čini se da se paklitaksel uglavnom metabolizira pomoću enzima citohroma P450.

Približno 26,2 % i 6% radioaktivno obilježeno paklitaksela izlučivalo se fecesom u obliku 6 α -hidroksipaklitaksela, 3'-p-hidroksipaklitaksela, i 6 α -3'-p-dihidroksipaklitaksela. Stvaranje 6 α -hidroksipaklitaksela katalizira CYP2C8, 3'-p-hidroksipaklitaksela CYP3A4, a stvaranje 6 α -3'-p-dihidroksipaklitaksela kataliziraju zajedno CYP2C8 i CYP3A4. Efekat oštećene funkcije jetre i bubrega na raspodjelu paklitaksela nakon 3-satne infuzije nije formalno ispitan. Farmakokinetički parametri dobijeni od jednog bolesnika na hemodijalizi, koji je primio 3-satnu infuziju paklitaksela u dozi od 135 mg/m², bili su slični vrijednostima kod nedijaliziranih bolesnika.

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

Za primjenu paklitaksela u kombinaciji sa drugim lijekovima, pogledajte Sažetke karakteristika lijekova cisplatin, doksorubicin ili trastuzumab za podatke o primjeni tih lijekova.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karcinogeni potencijal paklitaksela još nije ispitan. Međutim, na osnovu farmakodinamičkog mehanizma njegovog djelovanja, paklitaksel je potencijalno karcinogen i genotoksičan agens. Paklitaksel se pokazao mutagenim u *in vitro* i *in vivo* eksperimentalnim modelima sisavaca.

Paklitaksel se takođe pokazao kao embriotoksičan i fetotoksičan kod zečeva, te da smanjuje plodnost kod pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Etanol, bezvodni

Makrogolglicerol ricinoleat

Citratna kiselina

6.2. Inkompatibilnosti

Makrogolglicerol ricinoleat može dovesti do oslobađanja DEHP [di-(2-etilheksil)ftalat] iz plastificiranih, polivinilhloridnih (PVC) spremnika u mjeri koja se povećava sa vremenom i koncentracijom. Stoga se za pripremu, čuvanje i primjenu razrijeđenog paklitaksela treba upotrebljavati oprema koja ne sadrži PVC.

6.3. Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati neotvorene bočice na sobnoj temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakovanju.

Razrijeđeni rastvor se ne smije čuvati u frižideru. Kada se čuva na temperaturi od 25°C, rastvor se treba upotrijebiti u roku od 27 sati; nakon ovog vremenskog perioda sav neiskorišteni lijek se treba baciti.

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Bezbojna staklena bočica (staklo Tip I) zatvorena sa gumenim (bromobutil) čepom prevučeni teflonom od 20 mm i aluminijskim zatvaračem sa zelenim plastičnim flip-off poklopcem.

Bočica od 8 ml sadrži 5 ml koncentrata za rastvor za infuziju.

Bočica od 25 ml sadrži 16,7 ml koncentrata za rastvor za infuziju.

Bočica od 50 ml sadrži 50 ml koncentrata za rastvor za infuziju.

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

ATAXIL je citotoksični antikancerogeni lijek sa kojim treba oprezno rukovati.

Osoblje mora uvijek koristiti zaštitne rukavice prilikom korištenja bočica koje sadrže paklitaksel.

Razrijeđivanje treba provoditi obučeno osoblje u aseptičnim uslovima i u za to predviđenom prostoru.

Treba poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se izbjegao kontakt sa kožom i sluznicom. U slučaju kontakta lijeka ATAXIL sa kožom, taj dio kože treba oprati sapunom i vodom. U slučaju dodira sa sluznicom, potrebno je temeljno ispiranje vodom. Primijećeni su žarenje, opekline i crvenilo nakon lokalnog izlaganja lijeku. U slučaju udisanja lijeka, zabilježena je dispneja, bol u prsima, crvenilo očiju, crvenilo grla i mučnina.

S obzirom na mogućnost ekstravazacije, preporučljivo je da pažljivo pratite mjesto primjene infuzije zbog moguće infiltracije prilikom davanja lijeka.

Ataxil treba davati kroz in-line filter s mikroporoznom membranom $\leq 0.22 \mu\text{m}$. Upotreba filterskih uređaja koji imaju kratki ulazni i/ili izlazni dio od plastificiranog PVC-a nije rezultirala značajnim otpuštanjem supstance DEHP.

ATAXIL se prije infuzije mora razrijediti u 0,9% rastvoru natrijum hlorida za injekciju, 5% rastvoru glukoze za injekciju, u mješavini 0,9% rastvora natrijum hlorida za injekciju i 5% rastvora glukoze za injekciju ili u Ringerovom rastvoru koji sadrži 5% glukoze i to aseptičnom tehnikom. Konačna koncentracija mora biti u rasponu od 0,3 do 1,2 mg/ml.

Nakon pripreme, rastvor može ponekad biti zamućen, čemu je razlog sredstvo za formulaciju. Lijek 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.

Rastvore ATAXIL-a treba pripremiti i čuvati u staklenim, polipropilenskim ili poliolefin kontejnerima. Trebaju se koristiti setovi za primjenu koji ne sadrže PVC, kao što su oni koji su obloženi polietilenom.

Rastvori su fizički i hemijski stabilni do 27 sati na sobnoj temperaturi (otprilike 25°C) i sobnim uslovima svjetlosti; infuziju treba primijeniti u ovom vremenskom periodu. Zabilježeni su rijetki slučajevi precipitacije nakon infuzije koja traje duže od preporučena 3 sata. Treba izbjegavati prekomjernu agitaciju, vibraciju ili mućkanje jer mogu potaknuti precipitaciju. Setove za infuziju treba temeljno ispirati pomoću kompatibilnog razblaživača prije upotrebe.

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

Lijekom je potrebno rukovati i ukloniti ga u skladu sa propisima o načinu rukovanja i uklanjanja antikancerogenih lijekova.

Da biste smanjili rizik od izloženosti kože, uvijek nosite nepropusne rukavice prilikom rukovanja bočicama koje sadrže rastvor ATAXIL-a. Ovo uključuje sve aktivnosti rukovanja u kliničkim ustanovama, apotekama, skladištima i kućnim zdravstvenim ustanovama, uključujući i prilikom raspakovanja i inspekcije, transporta u okviru objekta, te pripreme i primjene doze.

Neiskorišteni lijek uklanja se u skladu sa lokalnim propisima za zbrinjavanje opasnog otpada.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište):

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekpres Cad. No:1
34303 Küçükçekmece/İSTANBUL
Turska
Tel: +90 212 692 92 92
Fax: +90 212 697 00 24

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet):

Deva Holding A.Ş.
Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi,
Karaağaç Mah.,
Fatih Bulvarı, No: 26
Kapaklı/Tekirdağ
Turska
Tel :+90 282 758 1771
Fax :+90 282 758 1770

NOSILAC DOZOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:

Unifarm d.o.o.
Novo Naselje bb, Bistarac,
75 300 Lukavac
Bosna i Hercegovina
Tel: + 387 35 369 880
Fax: + 387 35 369 875
www.unifarm.ba

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

ATAXIL, koncentrat za rastvor za infuziju, 300 mg/ 50 ml: 04-07.3-1-6253-5/18 od 02.09.2019.
ATAXIL, koncentrat za rastvor za infuziju, 100 mg/ 16,7 ml: 04-07.3-1-6254-5/18 od 02.09.2019.
ATAXIL, koncentrat za rastvor za infuziju, 30 mg/ 5 ml: 04-07.3-1-6255-5/18 od 02.09.2019.