

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TAXOL pro inj.
6 mg/ml
Koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje paclitaxelum 6 mg.
Paclitaxelum, 30 mg v 1 lahvičce po 5 ml (6 mg/ml), 100 mg v 1 lahvičce po 16,7 ml (6 mg/ml), 150 mg v 1 lahvičce po 25 ml (6 mg/ml) nebo 300 mg v 1 lahvičce po 50 ml (6 mg/ml).

Pomocné látky se známým účinkem: bezvodý ethanol 396 mg/ml a glyceromakrogol-1750-ricinoleát

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok
Popis přípravku: čirý, bezbarvý nebo lehce nažloutlý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom ovaria:

- při primární léčbě karcinomu ovaria je TAXOL indikován u pacientek v pokročilém stadiu choroby anebo s residuem nádorové tkáně větším než 1 cm po předchozí laparotomii. V těchto případech se podává v kombinaci s cisplatinou.
- při sekundární léčbě karcinomu ovaria se TAXOL používá k terapii metastazujícího karcinomu ovaria po selhání standardní terapie léky obsahujícími platinu.

Karcinom prsu:

TAXOL se používá:

- k iniciální léčbě metastazujícího karcinomu prsu nebo karcinomu v pokročilém stadiu buď v kombinaci s antracyklinem u pacientek, pro které je tato léčba vhodná, a/nebo v kombinaci s trastuzumabem u pacientek s nadměrnou expresí receptoru HER-2 na úrovni 3+ podle imunohistochemického vyšetření či u pacientek, pro které antracyklin není vhodný (viz body 4.4 a 5.1).
- jako samostatný lék při léčbě metastazujícího karcinomu prsu po selhání předcházející standardní antracyklinové terapie nebo u pacientek, pro které není tato standardní léčba vhodná.
- k adjuvantní léčbě karcinomu prsu u pacientek s metastázami do uzlin po předcházející antracyklinové a cyklofosfamidové (AC) terapii. Adjuvantní léčba přípravkem TAXOL má být považována za alternativu k rozšířené AC terapii.

Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic:

TAXOL je indikován v kombinaci s cisplatinou u pacientů, u nichž primárně nelze provést radikální způsob léčby (chirurgický výkon nebo ozáření).

Kaposiho sarkom související s AIDS:

TAXOL je indikován pro léčbu pacientů s pokročilým Kaposiho sarkomem (KS) u nemocných s AIDS, u kterých selhala předchozí liposomální antracyklinová terapie.

Data podporující účinnost léčby v této indikaci jsou omezená. Souhrn relevantních studií je uveden v bodě 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Před vlastním zahájením léčby přípravkem TAXOL je nutné každému pacientovi podat premedikaci kortikosteroidů, H₁-antihistaminik a H₂-antagonistů.

Je třeba podat:

- **20 mg dexamethasonu** (nebo ekvivalentní dávku jiného glukokortikoidu) přibližně 12 hodin a pak ještě přibližně 6 hodin před podáním přípravku TAXOL perorálně, nebo 30 až 60 min předem intravenózně. U Kaposiho sarkomu činí tato dávka 8-20 mg.

- **50 mg difenhydraminu** (nebo ekvivalentní dávku jiného H₁ antihistaminika) 30 až 60 minut před podáním přípravku TAXOL intravenózně

- **300 mg cimetidinu nebo 50 mg ranitidinu** (H₂ – antagonisté) rovněž 30 až 60 minut před podáním přípravku TAXOL intravenózně.

Instrukce k ředění přípravku před infuzí viz bod 6.6. TAXOL se podává intravenózně ve formě infuze, za použití filtru v infuzní soupravě (mikroporézní filtr s póry nejvýše 0,22 µm, viz bod 6.6).

Primární chemoterapie karcinomu ovaria:

I přesto, že se zkoušejí další dávkovací schémata, doporučuje se podávat TAXOL s cisplatinou. Podle délky podávání infuze doporučujeme dvě dávky přípravku TAXOL a to TAXOL 175 mg/m² podaný i.v. v průběhu 3 hodin s následným podáním cisplatinu v dávce 75 mg/ m² každé tři týdny a nebo TAXOL 135 mg/m², infundované po dobu 24 hodin s následným podáním cisplatinu v dávce 75 mg/m², a s třítydenním odstupem mezi jednotlivými cykly (viz bod 5.1).

Sekundární chemoterapie karcinomu ovaria:

Doporučená dávka přípravku TAXOL je 175 mg/m² infundovaná po dobu 3 hodin, s třítydenním odstupem mezi jednotlivými cykly.

Adjuvantní chemoterapie karcinomu prsu:

Doporučená dávka přípravku TAXOL je 175 mg/m² infundovaná i.v. po dobu 3 hodin každé tři týdny, čtyři cykly, v návaznosti na AC terapii.

Primární chemoterapie karcinomu prsu:

Při použití v kombinaci s doxorubicinem (50 mg/m²) se má TAXOL aplikovat 24 hodin po podání doxorubicinu. Doporučená dávka přípravku TAXOL je 220 mg/m² podávaná i.v. po dobu 3 hodin s třítydenním odstupem mezi jednotlivými cykly (viz bod 4.5 a 5.1).

Při kombinaci s trastuzumabem je doporučená dávka přípravku TAXOL 175 mg/m² podávaná i.v. po dobu 3 hodin s třítydenním odstupem mezi jednotlivými cykly (viz bod 5.1). Infuze přípravku TAXOL může začít den po první dávce trastuzumabu nebo bezprostředně po jeho dalších dávkách, pokud byla tato léčba dobře snášena (přesné údaje o dávkování trastuzumabu jsou uvedeny v jeho souhrnu údajů o přípravku).

Sekundární chemoterapie karcinomu prsu:

Doporučená dávka přípravku TAXOL je 175 mg/m² infundovaná i.v. po dobu 3 hodin, s třítydenním odstupem mezi jednotlivými cykly.

Terapie pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic:

Doporučená dávka přípravku TAXOL je 175 mg/m² infundovaná po dobu 3 hodin s následným podáním cisplatinu v dávce 80 mg/m² s třítydenním odstupem mezi jednotlivými cykly.

Terapie Kaposiho sarkomu souvisejícího s AIDS:

Doporučená dávka přípravku TAXOL je 100 mg/m² podaná v 3hodinové infuzi každé dva týdny.

Další dávky přípravku TAXOL se mají upravit podle individuální snášenlivosti pacienta.

TAXOL se nesmí podat, dokud počet neutrofilů nedosahuje $\geq 1\,500$ buněk/mm³ ($\geq 1\,000$ /mm³ u pacientů s KS) a dokud počet trombocytů nedosahuje $\geq 100\,000$ trombocytů/mm³ ($\geq 75\,000$ u pacientů s KS). Pacientům, u nichž došlo k těžké neutropenii (< 500 neutrofilů/mm³ po dobu ≥ 7 dní nebo delší) a/nebo k těžké periferní neuropatii, se při opakované aplikaci dávka sníží o 20 % (25 % u pacientů s KS), (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater: adekvátní údaje týkající se doporučeného dávkování u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou nejsou dostupné (viz body 4.4 a 5.2). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nemají být paklitaxelem léčeni.

Pediatrická populace

Léčba přípravkem TAXOL se nedoporučuje u dětí mladších než 18 let z důvodů chybějících dat o jeho bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikace

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

TAXOL by neměl být užíván u pacientů s bazální hladinou neutrofilů $< 1\,500$ /mm³ ($< 1\,000$ neutrofilů/mm³ u pacientů s KS).

TAXOL je kontraindikován v těhotenství a při kojení (viz bod 4.6).

TAXOL je také kontraindikován u KS pacientů trpících souběžnými závažnými a těžko kontrolovatelnými infekcemi.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

TAXOL se smí podávat pouze pod dohledem zkušeného lékaře, kvalifikovaného pro podávání cytostatik. Protože se mohou vyskytovat výrazné reakce z přecitlivělosti, musí být dosažitelné podpůrné vybavení.

Vzhledem k možnému výskytu extravazace se doporučuje pečlivě monitorovat místo vpichu injekce z důvodu možné infiltrace během podávání léku.

Každému pacientovi se před vlastním podáním přípravku TAXOL musí podat premedikace kortikosteroidy, antihistaminiky a H₂-antagonisty (viz bod 4.2).

Pokud se TAXOL podává v kombinaci s cisplatinou, je třeba aplikovat cisplatinu až po infuzi přípravku TAXOL (viz bod 4.5).

Výrazné reakce z přecitlivělosti charakterizované jako dyspnoe a hypotenze vyžadující terapii, angioedém a generalizovaná urtikarie, se vyskytly u méně než 1 % pacientů, kterým byl podán TAXOL po přiměřené premedikaci. Tyto reakce jsou patrně zprostředkovány histaminem. V případě těžké reakce z přecitlivělosti je třeba okamžitě přerušit infuzi, zahájit symptomatickou terapii a v budoucnu již TAXOL u tohoto pacienta nepodávat.

U pacientů s poruchou jaterních funkcí je zvýšené riziko toxicity, zvláště myelosuprese stupně 3-4. Není známo, že by se toxicita přípravku TAXOL zvýšila, je-li podáván v 3hodinové infuzi pacientům s mírně patologickou funkcí jater. Když se infuze přípravku TAXOL podává déle, může dojít ke zvýšení myelosuprese u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou jaterních funkcí. Pacienti musí být pečlivě monitorováni vzhledem k vývoji těžké myelosuprese (viz bod 4.2). Nejsou dostupné adekvátní údaje týkající se doporučeného dávkování u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou

jaterních funkcí (viz bod 5.2). Údaje o pacientech s těžkou cholestázou nejsou dostupné. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nemají být paklitaxelem léčeni.

Útlum kostní dřeně (především neutropenie) představuje hlavní toxický projev limitující dávkování. Je třeba často monitorovat krevní obraz. Další dávka přípravku TAXOL se nesmí podat, dokud počet neutrofilů opět nedosáhne alespoň $1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1\,500$ buněk/ mm^3 , $\geq 1\,000/mm^3$ u pacientů s KS) a počet trombocytů $100 \times 10^9/l$ ($\geq 100\,000$ trombocytů/ mm^3 , $\geq 75\,000/mm^3$ u pacientů s KS). V klinických studiích s KS většina pacientů užívala faktor stimulující granulocytové kolonie (G-CSF).

Těžké poruchy srdeční conductivity se objevily po podání samotného přípravku TAXOL vzácně. Pokud se vyvinou v průběhu aplikace přípravku TAXOL výrazné poruchy vedení, je třeba zahájit přiměřenou terapii a průběžně monitorovat srdeční funkce při dalším podávání přípravku TAXOL. V průběhu podávání přípravku byla pozorována hypotenze, hypertenze a bradykardie; pacienti jsou obvykle asymptomatictí a obecně nevyžadují terapii. U přípravku TAXOL se zejména v průběhu první hodiny infuze doporučuje časté monitorování základních životních funkcí. Vážné kardiovaskulární poruchy se objevily častěji u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic než u nemocných s karcinomem prsu anebo ovaria. Ojedinelý případ selhání srdce ve vztahu k paklitaxelu byl zjištěn v průběhu klinické studie AIDS - KS.

Při podávání přípravku TAXOL v kombinaci s doxorubicinem nebo trastuzumabem v průběhu úvodní léčby metastazujícího karcinomu prsu se musí pečlivě monitorovat srdeční funkce. U pacientek indikovaných k této kombinované terapii je potřebné provést vyšetření srdce včetně anamnézy, celkového fyzikálního vyšetření, EKG, echokardiogramu nebo vyšetření zobrazovací metodou MUGA. Funkce srdce se pak mají monitorovat i v průběhu léčby např. v tříměsíčních intervalech. Monitorování pomůže identifikovat pacienty s vyvíjející se kardiální dysfunkcí, přičemž lékaři musí pečlivě posoudit kumulativní dávku podávaných antracyklinů (mg/m^2), které mohou ovlivnit ventrikulární funkce. V případě nálezu i asymptomatické kardiální dysfunkce je třeba pečlivě posoudit klinický přínos další léčby z hlediska možnosti poškození srdce, včetně ireverzibilních změn (např. každý 1 až 2 cykly). Přesné údaje jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro trastuzumab nebo doxorubicin.

Periferní neuropatie jsou sice časté, ale těžké změny se vyvinou zřídka. V závažných případech se doporučuje snížit všechny další dávky přípravku TAXOL o 20 % (o 25 % u pacientů s KS). U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic a karcinomem ovaria, kteří byli léčeni primárně 3hodinovou infuzí přípravku TAXOL v kombinaci s cisplatinou, byla pozorována zvýšená incidence těžké neurotoxicity v porovnání s podáváním samotného přípravku TAXOL a cyklofosfamidu s následným podáním cisplatinou.

Při aplikaci přípravku TAXOL je třeba předcházet intraarteriální aplikaci, protože studie lokální snášenlivosti u zvířat prokázaly těžké tkáňové reakce po tomto způsobu podání.

Vzácně byla zaznamenána **pseudomembranózní kolitida**, a to zvláště u pacientů, kteří nebyli současně léčeni antibiotiky. Tuto možnost je třeba zvážit při diferenciální diagnóze těžkých nebo přetrvávajících průjmů během léčby přípravkem TAXOL nebo těsně po jejím skončení.

TAXOL v kombinaci s ozařováním plic může přispět ke vzniku **intersticiální pneumonitidy** bez ohledu na časový sled obou zákroků.

U pacientů s KS se vzácně vyskytuje **těžká mukozitida**. V tom případě je nezbytné zredukovat dávkování paklitaxelu o 25 %.

Přípravek obsahuje glyceromakrogol-1750-ricinoleát, který může způsobit těžké alergické reakce. Tento přípravek obsahuje 396 mg alkoholu v 1 ml. Množství alkoholu v tomto přípravku může měnit účinky dalších léků. Množství alkoholu v tomto přípravku může snížit pozornost při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při primární léčbě karcinomu ovaria se doporučuje podat TAXOL před aplikací cisplatinou. V takovém případě zůstává míra bezpečnosti přípravku TAXOL (resp. frekvence a závažnost jeho nežádoucích účinků) aplikací cisplatinou nezměněna (je shodná jako u samostatného podání). Jestliže se však TAXOL aplikuje až po cisplatině, objevuje se těžší útlum kostní dřeně a clearance paklitaxelu je snížena asi o 20 %.

U pacientů léčených přípravkem TAXOL a cisplatinou je zvýšené riziko selhání ledvin v porovnání se samotnou cisplatinou podávanou při gynekologických nádorech.

Vylučování doxorubicinu a jeho aktivních metabolitů může být sníženo v případě, že se paklitaxel a doxorubicin podávají následně po sobě. Proto se má TAXOL v iniciální léčbě metastazujícího karcinomu prsu podávat 24 hodin po doxorubicinu (viz bod 5.2).

Metabolismus paklitaxelu je částečně katalyzován izoenzymy CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450. Proto se vzhledem k neexistenci farmakokinetických studií lékových interakcí doporučuje opatrnost při podávání paklitaxelu současně s léky, o nichž je známo, že inhibují CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. ketokonazol a jiná imidazolová antimykotika, erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sachinavir, indinavir a nelfinavir), neboť toxicita paklitaxelu může být zvýšena vzhledem k vyšší expozici paklitaxelu. Podávání paklitaxelu současně s léky, o nichž je známo, že jsou induktory buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) se nedoporučuje, protože účinnost paklitaxelu může být narušena při nižší expozici paklitaxelu.

Clearance paklitaxelu neovlivňuje premedikace cimetidinem.

Studie u pacientů s KS, kteří používali vícečetnou konkomitantní léčbu, naznačují, že systémová clearance paklitaxelu byla signifikantně nižší za přítomnosti nelfinaviru a ritonaviru, ale nebyla ovlivněna za přítomnosti indinaviru. Dostupné jsou jen nedostatečné informace o interakcích s jinými proteázovými inhibitory. Proto se má paklitaxel podávat u pacientů léčených těmito inhibitory velmi opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o použití paklitaxelu u těhotných žen nejsou k dispozici. Paklitaxel vykázal u králíků embryotoxické a fetotoxické účinky, u potkanů snižoval fertilitu. Stejně jako jiné cytotoxické léky, může užívání přípravku TAXOL během těhotenství způsobit poškození plodu. Z tohoto důvodu je paklitaxel v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Ženy ve fertilním věku, které používají paklitaxel, se mají těhotenství vyvarovat, a pokud by k tomu případně došlo, ihned o tom informovat lékaře. Ženy i muži ve fertilním věku, včetně jejich partnerů/partnerek, mají používat účinnou antikoncepci ještě alespoň 6 měsíců po ukončení léčby paklitaxelem. Muži se mají poradit o možném zmrazení spermií před léčbou paklitaxelem z důvodu hrozící neplodnosti.

Kojení

Není známo, zda se paklitaxel vylučuje mateřským mlékem. TAXOL je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3). Kojení musí být v průběhu léčby přerušeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není prokázáno, že by paklitaxel snižoval schopnost vykonávat tyto činnosti. Nicméně je třeba počítat s tím, že TAXOL obsahuje alkohol (viz body 4.4 a 6.1).

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud není uvedeno jinak, následující údaje jsou převzaty z databáze celkové bezpečnosti zahrnující 812 pacientů se solidními nádory léčenými samotným paklitaxelem v klinických studiích. Protože populace pacientů s KS je velmi specifická, speciální část věnovaná výsledkům klinické studie 107 pacientů s KS je prezentována na konci tohoto bodu.

Četnost a závažnost nežádoucích účinků je zhruba stejná u pacientů, kteří TAXOL dostávají k léčbě karcinomu plic, karcinomu ovaria nebo karcinomu prsu. Pozorované toxické účinky nebyly jednoznačně ovlivněny věkem.

Výrazné reakce přecitlivělosti, případně s velice vážnými následky (definovanými jako hypotenze vyžadující terapii, angioneurotický edém, respirační tíseň vyžadující podání bronchodilatací, generalizovaná urtikarie) se objevily u 2 pacientů (<1 %). U 34 % pacientů (tj. v 17 % veškerých provedených cyklů) se vyvinuly méně významné reakce přecitlivělosti, zejména zarudnutí a exantém, které nevyžadovaly terapii ani nebránily v pokračování léčby přípravkem TAXOL.

Nejčastějším nežádoucím účinkem **byl útlum kostní dřeně. Těžká neutropenie** (tj. < 500 buněk/mm³) se vyskytla u 28 % pacientů, nebyla však spojena s horečnatými stavy. Pouze u 1 % pacientů těžká neutropenie setrvala po 7 dní anebo déle. **Trombocytopenie** vznikla u 11 % pacientů, u 3 % dosáhl pokles počtu trombocytů alespoň jednou během studie na hodnotu < 50 000 trombocytů/mm³. **Anémie** se sice projevila u 64 % pacientů, závažná (koncentrace Hb < 5 mmol/l) však byla jen u 6 %. Incidence a závažnost anémie má zřetelnou závislost na výchozích hodnotách hemoglobinu před zahájením terapie.

Neurotoxicita, především periferní neuropatie projevující se častěji a závažněji při dávkování 175 mg/m² v 3hodinové infuzi (neurotoxicita v 85 %, v 15 % těžká) než při dávkování 135 mg/m² ve 24hodinové infuzi (periferní neuropatie ve 25 %, ve 3 % závažná) při kombinaci přípravku TAXOL s cisplatinou. U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic a ovariálním karcinomem léčených přípravkem TAXOL v 3hodinové infuzi s následným podáním cisplatinou byl výskyt závažné neurotoxicity zřetelně vyšší. V některých případech byla periferní neuropatie příčinou přerušení léčby přípravkem TAXOL. Senzorické příznaky se obvykle zlepšily nebo vymizely po několikaměsíčním přerušení aplikace přípravku TAXOL. Preexistující neuropatie, vzniklé po jiném předchozím léčení, nepředstavují kontraindikaci terapie přípravkem TAXOL.

Artralgie nebo **myalgie** se vyskytly u 60 % pacientů, závažné byly u 13 % nemocných.

Lokální reakce v místě injekce se mohou v průběhu infuze projevit jako místní edém, bolestivost, erytém a indurace; příležitostně extravazace s následnou celulitidou a diskolorace kůže. Odlupování nebo drolení kůže bylo rovněž zaznamenáno, někdy ve vztahu k extravazaci. Vzácně byly zaznamenány případy lokální reakce v místě předchozí extravazace po podání přípravku TAXOL do jiného místa, tzv. "recall". Specifická terapie extravazací není v současné době známa.

V některých případech se lokální reakce v místě injekce projevily buď během déletrvající infuze, nebo až se zpožděním od 7 do 10 dnů.

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

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

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky související s podáváním samotného přípravku TAXOL ve formě 3hodinové infuze pacientům s metastazujícími nádory (812 pacientů léčených v rámci klinických studií).

Frekvence výskytu níže uvedených nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). Nežádoucí účinky popsané jaké "není známo" byly hlášeny během postmarketingového sledování přípravku TAXOL. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté Méně časté Vzácné	infekce (hlavně močových cest a horních cest dýchacích) s ohlášenými případy úmrtí septický šok seps [*] , peritonitida [*] , pneumonie [*]
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté Vzácné Velmi vzácné	myelosuprese, neutropenie, anémie, trombocytopenie, leukopenie, krvácení febrilní neutropenie [*] akutní myeloidní leukemie [*] , myelodysplastický syndrom [*]
Poruchy imunitního systému	Velmi časté Méně časté Vzácné Velmi vzácné	méně závažné reakce přecitlivělosti (zarudnutí, exantém) výrazné reakce přecitlivělosti vyžadující léčbu (např. hypotenze, angioneurotický edém, respirační tíseň, generalizovaná urtikarie, zimnice, bolest zad a hrudníku, tachykardie, bolest břicha, bolest končetin, pocení a hypertenze) anafylaktická reakce [*] anafylaktický šok [*]
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné Není známo	anorexie syndrom nádorového rozpadu [*] (TLS)
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné	zmatenost [*]
Poruchy nervového systému	Velmi časté Vzácné Velmi vzácné	neurotoxicita (hlavně periferní neuropatie) motorická neuropatie (s výslednou méně závažnou distální slabostí) [*] záchvaty grand mal [*] , autonomní neuropatie (projevující se paralytickým ileem a ortostatickou hypotenzí) [*] , encefalopatie [*] , křeče [*] , závratě [*] , ataxie [*] , bolest hlavy [*]
Poruchy oka	Velmi vzácné Není známo	poruchy zrakového nervu nebo zraku (scintilační skotom) [*] hlavně u pacientů léčených vyššími dávkami, než jsou doporučené makulární edém [*] , fotopsie [*] , zakalení sklivce [*]
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné	ztráta sluchu [*] , ototoxicita [*] , tinitus [*] , vertigo [*]
Srdeční poruchy	Časté Méně časté Vzácné Velmi vzácné	bradykardie infarkt myokardu, AV blok a synkopa, kardiomyopatie, asymptomatická ventrikulární tachykardie, tachykardie s bigemií selhání srdce fibrilace síní [*] , supraventrikulární tachykardie [*]
Cévní poruchy	Velmi časté Méně časté Velmi vzácné Není známo	hypotenze trombóza, hypertenze, tromboflebitida šok [*] flebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné Velmi vzácné	respirační selhání [*] , plicní embolie [*] , plicní fibróza [*] , intersticiální pneumonie [*] , dyspnoe [*] , pleurální výpotek [*] kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	průjem, zvracení, nauzea, zánět sliznic

	Vzácné Velmi vzácné	střevní obstrukce*, perforace střev*, ischemická kolitida*, pankreatitida* mezenterická trombóza*, pseudomembranózní kolitida*, neutropenická kolitida*, ascites*, ezofagitida*, zácpa*
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné*	jaterní nekróza* a hepatoencefalopatie* (s hlášenými případy úmrtí u obou)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté Časté Vzácné Velmi vzácné Není známo	alopecie přechodné a mírné změny na nehtech a kůži pruritus*, vyrážka*, erytém* Stevens-Johnsonův syndrom*, epidermální nekrolýza*, erythema multiforme*, exfoliativní dermatitida*, urtikarie*, onycholýza (pacient má během terapie nosit ochranné pomůcky proti slunečnímu záření na ruku a nohu)* sklerodermie*, kožní lupus erythematodes*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté Není známo	artralgie, myalgie systémový lupus erythematodes*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté Vzácné	reakce v místě vpichu (lokalizovaný edém, bolest, erytém, indurace, občas může extravazace vyústit až do celulitidy, kožní fibróza a nekróza) horečka*, dehydratace*, astenie*, edém*, malátnost*
Vyšetření	Časté Méně časté Vzácné	výrazné zvýšení hodnot AST (SGOT) a alkalické fosfatázy výrazné zvýšení hodnot bilirubinu zvýšení hodnot kreatininu v krvi*

* jak bylo hlášeno v postmarketingovém sledování

U pacientů s karcinomem prsu užívajících TAXOL jako adjuvantní léčbu po předcházející AC terapii byla zaznamenána neurosenzorická toxicita, hypersenzitivní reakce, artralgie/myalgie, anémie, infekce, horečka, nauzea, zvracení a průjem častěji než u pacientek používajících samotnou AC léčbu. Frekvence těchto nežádoucích reakcí je však shodná s použitím samotného přípravku TAXOL tak, jak bylo uvedeno v předchozí části.

Kombinovaná léčba

Následující údaje jsou převzaty ze dvou rozsáhlých studií primární chemoterapie karcinomu ovaria (TAXOL + cisplatina: více než 1050 pacientek), ze dvou studií fáze III primární léčby metastazujícího karcinomu prsu: jedna testovaná kombinace s doxorubicinem (TAXOL + doxorubicin: 267 pacientek); druhá testovaná kombinace s trastuzumabem (TAXOL + trastuzumab: 188 pacientek) a ze dvou studií fáze III léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (TAXOL+ cisplatina: více než 360 pacientů) (viz bod 5.1).

V primární léčbě karcinomu ovaria formou 3hodinové infuze přípravku TAXOL s následným podáním cisplatinu se vyskytla neurotoxicita, artralgie, myalgie a hypersenzitivita častěji a byla závažnějšího charakteru než u pacientek léčených cyklofosfamidem s následným podáním cisplatinu. Myelosuprese se zdála být méně častá a méně závažná při léčbě přípravkem TAXOL ve formě 3hodinové infuze s následným podáním cisplatinu v porovnání s léčbou cyklofosfamidem s následným podáním cisplatinu.

V průběhu primární chemoterapie metastazujícího karcinomu prsu se vyskytla neutropenie, anémie, periferní neuropatie, artralgie/myalgie, astenie, horečka a průjem častěji a s větší intenzitou, než když se 3hodinová infuze přípravku TAXOL (220 mg/m²) podávala 24 hodin po doxorubicinu (50 mg/m²) v porovnání se standardní FAC terapií (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m²). Nauzea a zvracení se vyskytly méně často a byly méně závažné v režimu TAXOL (220 mg/m²) / doxorubicin (50 mg/m²) v porovnání se standardním FAC režimem. Použití kortikoidů může snižovat četnost a závažnost nauzei a zvracení při použití kombinace TAXOL /doxorubicin.

Při podávání přípravku TAXOL v kombinaci s trastuzumabem ve formě 3hodinové infuze v primární léčbě pacientek s metastazujícím karcinomem prsu se objevily následující nežádoucí účinky (bez ohledu na vztah k oběma přípravkům) častěji než při podání samotného přípravku TAXOL: Selhání srdce (8 % vs. 1 %), infekce (46 % vs. 27 %), zimnice (42 % vs. 4 %), horečka (47 % vs. 23 %), kašel (42 % vs. 22 %), exantém (39 % vs. 18 %), artralgie (37 % vs. 21 %), tachykardie (12 % vs. 4 %), průjem (45 % vs. 30 %), hypertonie (11 % vs. 3 %), epistaxe (18 % vs. 4 %), akné (11 % vs. 3 %), herpes simplex (12 % vs. 3 %), náhodné poranění (13 % vs. 3 %), nespavost (25 % vs. 13 %), rýma (22 % vs. 5 %), sinusitida (21 % vs. 7 %) a reakce v místě vpichu (7 % vs. 1 %). Některé rozdíly ve frekvenci výskytu nežádoucích účinků mohou být způsobené rozdílnou délkou léčby a vyšším počtem pacientek léčených kombinací TAXOL/trastuzumab v porovnání s aplikací samotného přípravku TAXOL. Poměr výskytu závažných reakcí při použití kombinace obou přípravků byl podobný jako při léčbě samotným přípravkem TAXOL.

Při podávání doxorubicinu v kombinaci s přípravkem TAXOL u metastazujícího karcinomu prsu byly pozorovány abnormality srdeční kontrakce (≥ 20 % snížení ejekční frakce levé komory) u 15 % pacientů ve srovnání s 10 % pacientů léčených ve standardním FAC režimu. Městnavé srdeční selhání bylo pozorováno u < 1 % pacientů v obou ramenech paklitaxel/doxorubicin a ve standardním FAC rameni.

Podávání trastuzumabu v kombinaci s přípravkem TAXOL pacientům, kteří byli v minulosti léčeni antracyklinem, vedlo k vyšší frekvenci a závažnosti výskytu srdečních dysfunkcí ve srovnání s pacienty léčenými pouze paklitaxelem (NYHA třída I/II 10 % ve srovnání s 0 %; NYHA třída III/IV 2 % ve srovnání s 1 %) a vzácně souviselo s fatálním průběhem (viz souhrn údajů o přípravku trastuzumab). S výjimkou těchto vzácných případů pacienti odpovídali na léčbu přiměřeně.

Radiační pneumonitida se vyskytla u pacientů současně léčených radioterapií.

Kaposiho sarkom související s AIDS

Podle klinické studie zahrnující 107 pacientů je u pacientů s Kaposiho sarkomem kromě hematologických a hepatálních nežádoucích účinků (viz níže) frekvence a závažnost nežádoucích účinků obecně podobná jako u pacientů léčených paklitaxelem v monoterapii u jiných solidních nádorů.

Poruchy krve a lymfatického systému: hlavním limitujícím faktorem toxické dávky byl útlum kostní dřeně. Neutropenie je nejdůležitější hematologická toxicita. V průběhu prvního terapeutického cyklu byla těžká neutropenie (< 500 buněk/ mm^3) pozorována u 20 % pacientů. V průběhu celého období léčby byla těžká neutropenie pozorována u 39 % pacientů. Neutropenie byla přítomna během > 7 dní u 41 % a během 30-35 dní u 8 % pacientů. U všech sledovaných pacientů byla pozorována během 35 dní. Incidence neutropenie stupně 4 přetrvávající déle než 7 dní byla 22 %.

Febrilní neutropenie ve vztahu k paklitaxelu se vyskytla u 14 % pacientů a u 1,3 % léčebných cyklů. V průběhu podávání paklitaxelu byly zaznamenány 3 fatální septické epizody (2,8 %) vztahující se k podávání tohoto léku.

Trombocytopenie byla pozorována u 50 % pacientů a těžká ($< 50\,000$ buněk/ mm^3) byla u 9 % pacientů. Pouze u 14 % pacientů poklesl v průběhu léčby počet trombocytů pod $75\,000$ buněk/ mm^3 nejméně jednou. Krvácivé stavy se ve vztahu k paklitaxelu vyskytly u < 3 % pacientů, ale epizody krvácení byly pouze lokalizované.

Anémie (Hb < 11 g/dl) byla pozorována u 61 % pacientů a těžká anémie (Hb < 8 g/dl) u 10 % pacientů. Nutnost krevních transfúzí si vyžadoval stav 21 % pacientů.

Poruchy jater a žlučových cest

Mezi pacienty (více než v 50 % užívajících inhibitory proteáz) s normální jaterní funkcí mělo 28 % zvýšenou hladinu bilirubinu, 43 % zvýšenou hladinu alkalické fosfatázy a 44 % zvýšenou hladinu AST. U každého 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

Proti předávkování přípravkem TAXOL není dosud známo antidotum. V případě předávkování by měl být pacient pečlivě sledován. Útlum krvetvorby, periferní neurotoxické účinky a slizniční záněty lze považovat za hlavní projevy případné intoxikace, na něž by měla být léčba zaměřena. Předávkování u pediatrických pacientů může být spojeno s akutní toxicitou ethanolu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, taxany, ATC kód: L01CD01

Mechanismus účinku

Paklitaxel je antimikrotubulární agens, které podporuje tvorbu mikrotubulů z tubulinových dimérů. Vytvořené mikrotubuly stabilizuje tím, že inhibuje jejich depolymerizaci. Výsledkem této stabilizace je inhibice normální dynamické reorganizace mikrotubulární sítě, která je nezbytná pro interfázi a mitotickou funkci buněk. Paklitaxel také způsobuje abnormální uspořádání mikrotubulů v průběhu buněčného životního cyklu a vede ke vzniku mnohočetných mikrotubulárních pseudoaster při mitóze.

Karcinom ovária

V primární chemoterapii karcinomu ovaria byla účinnost a bezpečnost přípravku TAXOL hodnocena ve dvou velkých randomizovaných a kontrolovaných studiích (vs. cyklofosamid 750 mg/m² /cisplatina 75 mg/m²). Ve studii BMS CA 139-209 bylo více než 650 pacientek s primárním ovariálním karcinomem ve stadiu II b-c, III nebo i.v. léčených přípravkem TAXOL 175 mg/m²/3 hod. s následným podáním cisplatinou (75 mg/m²) nebo kontrolního léku v maximálně devíti léčebných cyklech. Druhá velká studie (GOG-111/BMS CA 139-022) zahrnující více než 400 pacientek s primárním karcinomem ovaria ve stadiu III/IV s reziduálním nálezem > 1 cm po laparatomii nebo se vzdálenými metastázami, hodnotila maximálně 6 cyklů terapie přípravkem TAXOL (135 mg/m² v průběhu 24 hod.) s následným podáním cisplatinou (75 mg/m²) nebo kontrolního léku. I přesto, že oba terapeutické režimy podávání paklitaxelu nebyly přímo srovnávané, pacientky léčené kombinací paklitaxel / cisplatina vykazovaly vyšší míru odpovědi, delší dobu do progresu a delší přežití ve srovnání se standardní léčbou.

Zvýšená neurotoxicita, artralgie/myalgie, ale snížená myelosuprese byly nalezeny u pacientek s pokročilým karcinomem ovaria léčených tříhodinovou infuzí přípravku paklitaxel/cisplatina v porovnání s pacientkami léčenými kombinací cyklofosamid/cisplatina.

Karcinom prsu

V průběhu adjuvantní léčby karcinomu prsu bylo 3 121 pacientek s pozitivním nálezem v uzlinách buď adjuvantně léčeno přípravkem TAXOL, nebo byly bez chemoterapie po předchozích čtyřech cyklech léčby doxorubicinem a cyklofosamidem (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Průměrná délka sledování byla 69 měsíců. Celkově vykazovaly pacientky léčené paklitaxelem významné snížení rizika opakování choroby o 18% v poměru k pacientkám užívajícím samotnou AC léčbu (p=0,0014) a také signifikantní snížení rizika úmrtí o 19% (p= 0,0044). Retrospektivní analýzy ukázaly prospěch ve všech podskupinách pacientek. U pacientek s hormonální receptor negativními nádory či s hormonální receptor neznámými nádory byla zaznamenána 28% redukce rizika rekurence onemocnění (95% CI: 0,59-0,86). V podskupině pacientek s hormonální receptor pozitivními nádory bylo 9% riziko rekurence onemocnění (95% CI: 0,78-1,07). Studie však nestudovala vliv rozšířené AC léčby po více než čtyřech cyklech. Na bázi této studie samotné není vyloučeno, že pozorovaný účinek může být zčásti způsoben rozdílným průběhem chemoterapie mezi dvěma rameny (AC 4 cykly; AC + TAXOL

8 cyklů). Proto se má adjuvantní léčba přípravkem TAXOL považovat za alternativu k rozšířené AC terapii.

Ve druhé velké klinické studii adjuvantního uzlinově pozitivního karcinomu prsu s podobným průběhem bylo randomizováno 3 060 pacientek, kterým byl podáván resp. nepodáván TAXOL ve čtyřech cyklech ve vyšší dávce 225/mg/m² po předcházejících čtyřech cyklech AC terapie (NSABP B-28, BMS CA 139-270). Průměrná doba sledování byla 64 měsíců. Během ní měly pacientky užívající paklitaxel signifikantně o 17 % nižší riziko recurence onemocnění ve srovnání s pacientkami, které užívaly samotnou AC terapii (p=0,006); léčba paklitaxelem byla také spojena se 7 % snížením rizika úmrtí (95% CI: 0,78-1,12). Všechny analýzy podskupin upřednostňovaly režim s paklitaxelem. V této studii měly pacientky s hormonální receptor pozitivními nádory snížené riziko recurence onemocnění o 23 % (95% CI: 0,6-0,92); v podskupině pacientek s hormonální receptor negativními nádory bylo riziko recurence onemocnění sníženo o 10% (95% CI:0,7-1,11).

Při primární léčbě metastazujícího karcinomu prsu byla účinnost a bezpečnost přípravku TAXOL sledována ve dvou pivotních, randomizovaných, kontrolovaných a otevřených studiích fáze III.

- V první studii (BMS CA 139-278) byla porovnávána kombinace bolusu doxorubicinu (50 mg/m²) podaného 24 hod. po aplikaci paklitaxelu (220 mg/m² v 3 hod. infuzi) (AT) se standardním FAC režimem (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m²), přičemž byly oba režimy podávány každé tři týdny po dobu 8 cyklů. Do této randomizované studie bylo zařazeno 267 pacientek s metastazujícím karcinomem prsu, které buď neužívaly chemoterapii, nebo užívaly pouze neantracyklinovou léčbu jako adjuvantní. Výsledky ukázaly signifikantní rozdíl v délce doby do progresu u pacientek užívajících AT režim v porovnání s FAC režimem (8,2 měsíců v porovnání se 6,2 měsíci; p=0,029). Doba přežívání byla vyšší u režimu paklitaxel/doxorubicin (AT) v porovnání s režimem FAC (23,0 měsíců v porovnání s 18,3 měsíců; p=0,004). V AT terapeutickém režimu užívalo 44 % pacientek následnou chemoterapii, která v 7 % zahrnovala taxany, v FAC režimu užívalo následnou chemoterapii 48 % pacientek a taxany byly do terapie zahrnuty v 50 %. Celkový poměr odpovědi byl rovněž signifikantně vyšší v AT režimu než v FAC režimu (68 % vs. 55 %). V režimu paklitaxel/doxorubicin byla úplná odpověď 19 % ve srovnání s 8 % odpovědi v režimu FAC. Všechny výsledky účinnosti byly postupně potvrzené nezávislým zaslepeným hodnocením.
- Ve druhé pivotní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost kombinace přípravků TAXOL a Herceptin v plánované analýze podskupiny studie HO648g (pacientky s metastazujícím karcinomem prsu, které byly léčeny v předcházející adjuvantní terapii antracykliny). Účinnost přípravku Herceptin v kombinaci s paklitaxelem u pacientek, které nebyly léčené předcházející adjuvantní terapií antracykliny, nebyla prokázána. Kombinace trastuzumabu (úvodní dávka 4 mg/kg, poté 2 mg/kg týdně) a paklitaxelu (175 mg/m²) v tříhodinové infuzi každé tři týdny byla porovnávána s léčbou samotným paklitaxelem (175 mg/m²) v tříhodinové infuzi každé tři týdny u 188 pacientek s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se projevila výrazná exprese HER2 (2+ nebo 3+ podle imuno-histochemického vyšetření) a které již absolvovaly léčbu antracykliny. TAXOL byl podáván každé tři týdny minimálně v šesti cyklech, zatímco trastuzumab byl podáván jedenkrát týdně až do progresu onemocnění. Studie ukázala výrazný přínos kombinace paklitaxel/trastuzumab s ohledem na dobu do progresu (6,9 měsíců vs. 3měsíce), míru odpovědi na léčbu (41 % vs. 17 %) a délku trvání odpovědi (10,5 měsíců vs. 4,5 měsíce) ve srovnání s podáváním samotného paklitaxelu. Mezi nejvýznamnější případy toxicity vyskytující se při podávání kombinace paklitaxel/trastuzumab patřila srdeční dysfunkce (viz bod 4.8).

Nemalobuněčný karcinom plic

Při léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic bylo hodnoceno podávání přípravku TAXOL v dávce 175 mg/m² s následným podáním cisplatinou 80 mg/m² ve dvou klinických studiích fáze III u 367 pacientů s NSCLC. Obě studie byly randomizované, v jednom případě byla porovnávána uvedená léčba cisplatinou 100 mg/m², v druhém případě léčba teniposidem 100 mg/m² s následným podáním cisplatinou 80 mg/m² (367 pacientů v porovnávané skupině). Výsledky byly v obou případech podobné. U primárního parametru mortality nebyly nalezeny významné rozdíly mezi režimem zahrnujícím paklitaxel a porovnávaným léčebným režimem (medián přežití 8,1 a 9,5 měsíců při režimu s paklitaxelem a 8,6 a 9,9 měsíců v porovnávané skupině). Ani u ukazatelů přežití bez progresu nebyly

zjištěny významné rozdíly mezi oběma způsoby léčby. V oblasti míry odpovědi na léčbu byl zaznamenán významný přínos. Výsledky ukazatelů kvality života poukazují na to, že léčba paklitaxelem méně snižuje chuť k jídlu a vykazuje nižší výskyt periferní neuropatie ($p < 0,008$).

Kaposiho sarkom související s AIDS

V léčbě KS souvisejícího s AIDS byla účinnost a bezpečnost paklitaxelu hodnocena v nesrovnávací studii u pacientů s pokročilým KS dříve léčených systémovou chemoterapií. Výsledným primárním ukazatelem byla nejlepší nádorová odpověď. Ze 107 pacientů bylo 63 rezistentních na liposomální antracykliny. Tato podskupina je považována za základ populace vhodné pro terapii. Celkový poměr úspěšnosti (úplná/částečná odpověď) po 15 léčebných cyklech byla 57 % (CI 44-70 %) u pacientů rezistentních na liposomální antracykliny. Více než 50 % odpovědí je zachyceno po prvních třech cyklech. U pacientů rezistentních na proteázové inhibitory byla rychlost odpovědi srovnatelná u pacientů, kteří nikdy neužívali inhibitory proteáz (55,6 %), a těch, kteří je užívali nejméně 2 měsíce před léčbou paklitaxelem (60,9 %). Medián časové progresy v základní skupině byl 468 dní (95 % CI 257-NE). Medián přežití nebyl sumarizován, ale hranice nižší než 95 % představovala v základní skupině pacientů 617 dní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání paklitaxel vykazuje dvoufázový pokles plasmatické koncentrace.

Farmakokinetické parametry paklitaxelu byly zjišťovány po 3hodinových a 24hodinových infuzích dávek 135 a 175 mg/m². Poločas eliminace se pohybuje mezi 3,0 až 52,7 hodinami, hodnoty celkové clearance mezi 11,6 až 24,0 l/hod/m². Celková clearance se při vyšších plasmatických hladinách paklitaxelu snižuje. Střední hodnota distribučního objemu se za rovnovážného stavu pohybuje mezi 198 až 688 l/m², což svědčí o rozsáhlé extravaskulární distribuci, respektive o vazbě na tkáň. Při tříhodinové infuzi zvyšujících se dávek se hladiny v krvi zvyšovaly nelineárně s dávkami. Při 30% zvýšení dávky ze 135 mg/m² na 175 mg/m² se C_{max} zvýšila o 75 % a AUC_{0→∞} o 81 %.

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

Intraindividuální variabilita farmakokinetiky paklitaxelu byla minimální. Kumulace paklitaxelu po opakovaných léčebných cyklech nebyla zaznamenána.

Ze studií *in vitro* lze soudit, že na proteiny lidského séra se váže 89 až 98 % léčivého přípravku. Cimetidin, ranitidin, dexamethason ani difenhydramin vazbu paklitaxelu na bílkoviny neovlivňují.

Způsob eliminace paklitaxelu u lidí nebyl zcela objasněn. Močí se vyloučí 1,3 až 12,6 % podané dávky v nezměněné formě, což svědčí pro rozsáhlou extrarenální clearance látky. Hlavní eliminační mechanismy paklitaxelu jsou pravděpodobně metabolismus v játrech a vylučování žlučí. Paklitaxel se primárně metabolizuje enzymatickým systémem cytochromu P450. Po podání značeného paklitaxelu se průměrně 26 % radioaktivity vyloučilo stolicí jako 6alfa-hydroxypaklitaxel, 2 % jako 3'-p-hydroxypaklitaxel a 6 % jako 6α-3'-p-dihydroxy-paklitaxel. Vznik těchto hydroxylovaných metabolitů katalyzují isoenzymy CYP2C8 a CYP3A4, případně -2C8 a -3A4. Vliv renální a jaterní dysfunkce na farmakokinetiku paklitaxelu při tříhodinové infuzi nebyl dostatečně prostudován. U jediného pacienta s hemodialýzou nebyly při tříhodinové infuzi paklitaxelu v dávce 135 mg/m² nalezeny rozdíly oproti nedialyzovaným pacientům.

V klinických studiích, ve kterých byl TAXOL a doxorubicin podáván současně, byla distribuce a eliminace doxorubicinu a jeho metabolitů prodloužena. Celková plasmatická expozice doxorubicinu byla o 30 % vyšší, pokud se paklitaxel podával bezprostředně po doxorubicinu, než když byl mezi jednotlivým podáním přípravků 24hodinový interval.

Při použití přípravku TAXOL v kombinaci s jinými přípravky si prosím prostudujte dokumenty Souhrn údajů o přípravku cisplatina, doxorubicin nebo trastuzumab s uváděnými údaji pro jejich použití.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní účinky přípravku TAXOL nebyly studovány. Na základě farmakodynamického mechanismu účinku je však třeba považovat přípravek TAXOL za potenciálně kancerogenní a genotoxickou látku. V testovaných savčích systémech *in vitro* a *in vivo* byl zjištěn mutagenní účinek paklitaxelu. Paclitaxel rovněž vykázal embryotoxické a fetotoxické účinky u králíků a snižoval fertilitu u potkanů (viz bod 4.3).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glyceromakrogol-1750-ricinoleát (chromatograficky purifikovaný), bezvodý ethanol

6.2 Inkompatibility

Polyoxyethylovaný ricinový olej, obsažený v přípravku TAXOL, může vyluhovat z plastických polyvinylchloridových (PVC) nádob látku DEHP (di-[2-ethylhexyl]ftalát) v množstvích, která se zvyšují s prodlužující se dobou kontaktu obou látek. Proto má probíhat příprava, uchovávání a podávání naředěného TAXOLu s použitím vybavení, které neobsahuje PVC.

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

6.3 Doba použitelnosti

V neporušeném obalu: 2 roky.

Po otevření lahvičky a před naředěním: Chemická a fyzikální stabilita přípravku je deklarována po dobu 28 dní při teplotě 25 °C pro mnohočetné odběry produktu jehlou. Z mikrobiologického hlediska může být otevřené balení uchováváno nejdéle po dobu 28 dní při teplotě 25 °C. Odlišná doba a podmínky uchovávání závisí na uživateli, který pak nese příslušnou odpovědnost.

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita připraveného infuzního roztoku byla doložena po dobu 7 dní při teplotě 5 °C až 25 °C po naředění 5% roztokem glukózy a po dobu 14 dní po naředění 0,9% roztokem chloridu sodného. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Zmrazení přípravku nemá negativní vliv na jeho kvalitu v neotevřených lahvičkách. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Obal: Různé velikosti balení jsou dostupné v lahvičkách (sklo třídy I) s uzávěrem (butylová pryž) balených jednotlivě v krabičkách

Balení:

1 lahvička s 5 ml obsahující 30 mg paklitaxelu

1 lahvička s 16,7 ml obsahující 100 mg paklitaxelu

1 lahvička s 25 ml obsahující 150 mg paklitaxelu

1 lahvička s 50 ml obsahující 300 mg paklitaxelu

Jsou dostupná i balení 5 ml obsahující 10 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Manipulace:

Jako se všemi cytostatiky, také s přípravkem TAXOL je třeba zacházet velmi opatrně. Ředění se má provádět za aseptických podmínek personálem kvalifikovaným na práci s cytostatiky a v určených prostorech. Je třeba používat ochranné rukavice. Je nutné se vyhnout přímému kontaktu látky s kůží a sliznicemi. V případě kontaktu je třeba kůži umýt mýdlem a vodou. Při místním kontaktu bylo pozorováno bodání, pálení a zarudnutí. Při styku se sliznicí je třeba postižené místo důkladně opláchnout vodou. Při vdechnutí látky byla pozorována dyspnoe, bolest na hrudníku, pálení v krku a nauzea.

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

Při opakovaných odběrech přípravku si lahvičky zachovávají mikrobiologickou, chemickou a fyzikální stabilitu po dobu 28 dní při teplotě 25 °C. Jiný čas a podmínky uchovávání závisí na zvážení uživatele, který pak nese příslušnou odpovědnost.

Nepoužívejte Chemo dispensing pin device (set pro aplikaci cytostatik) nebo podobná zařízení s hroty, která by mohla způsobit porušení zátky lahvičky a tím ohrozit sterilitu přípravku.

Příprava roztoku k i.v. podání:

TAXOL se před infuzí musí asepticky zředit 0,9% roztokem chloridu sodného na injekci nebo 5% roztokem glukosy nebo 5% roztokem glukosy a 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy v Ringerově roztoku na konečnou koncentraci 0,3 - 1,2 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita takto připravených roztoků byla prokázána při teplotě 5 °C a 25 °C po dobu 7 dní po naředění 5% roztokem glukózy a po dobu 14 dní po naředění 0,9% roztokem chloridu sodného. Z mikrobiologického hlediska se má roztok použít okamžitě. Pokud se tak nestane, pak doba a podmínky uchovávání závisí na zodpovědnosti uživatele, ale neměly by být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neprobíhalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Po naředění je roztok určen pouze pro jedno použití.

Připravené roztoky mohou být jemně zkalené, zákal je způsoben vehikulem a nedá se filtrací odstranit. TAXOL se musí aplikovat "in-line" filtrem vloženým do infuzní soupravy, s mikroporézní membránou (rozměr pórů $\leq 0,22 \mu\text{m}$). Při simulovaném podávání infuzní soupravou s in-line filtrem nebyla pozorována ztráta účinnosti přípravku.

Při podávání přípravku TAXOL byl vzácně pozorován vznik sraženiny obvykle ke konci 24hodinové infuze. Příčiny jejího vzniku nejsou osvětleny a je pravděpodobně způsobena přesycením naředěného roztoku. K minimalizaci vzniku sraženiny je třeba podávat TAXOL co nejdříve po naředění, přičemž je třeba zabránit nadměrnému protřepávání roztoku. Infuzní soupravu je třeba před použitím důkladně propláchnout. Po dobu infuze je třeba pravidelně sledovat vzhled roztoku a v případě vzniku sraženiny ji ihned přerušit.

Pro minimalizaci kontaktu pacienta s DEHP, který se může uvolňovat z infuzních vaků, souprav nebo jiných lékařských nástrojů vyrobených z PVC, by měl být naředěný roztok TAXOLu uchováván v lahvích neobsahujících PVC (sklo, polypropylen) nebo ve vacích (polypropylen, polyolefin) a rovněž soupravy použité k podávání by neměly obsahovat DEHP. Použití filtrů (např. IVEX-2), které obsahují krátkou přívodní nebo vývodní trubici z PVC nevedlo k významnému uvolňování DEHP.

Likvidace:

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Budějovická 778/3
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/787/94 - C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 6. 1994
Datum posledního prodloužení registrace: 11. 11. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 6. 2017