

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TAXOL pro inj.

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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: bezvodý ethanol 396 mg/ml a glyceromakrogol-1750-ricinoleát

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

Popis přípravku: čirý, bezbarvý nebo lehce nažloutlý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom ovaria:

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

Karcinom prsu:

TAXOL pro inj. 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 imuno-histochemického vyšetření či u pacientek, pro které antracyklin není vhodný (viz. bod 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 pro inj. má být považována za alternativu k rozšířené AC terapii.

Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic:

TAXOL pro inj. je indikován v kombinaci s cis-platinou u pacientů, u nichž primárně nelze provést radikální způsob léčby (chirurgický výkon nebo ozáření).

Kaposiho sarkom související s AIDS:

TAXOL pro inj. 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 pro inj. je nutné každému pacientovi podat premedikaci kortikosteroidů, H₁-antihistaminik a H₂- antagonistů.

Je třeba podat:

- **20 mg dexamethazonu** (nebo ekvivalentní dávku jiného glukokortikoidu) přibližně 12 hod a pak ještě přibližně 6 hod před podáním přípravku TAXOL pro inj. 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 pro inj. intravenózně

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

Instrukce k ředění přípravku před infuzí viz bod 6.6. TAXOL pro inj. se podává intravenózně ve formě infúze, za použití filtru v infúzní 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 pro inj. s cis-platinou. Podle délky podávání infuze doporučujeme dvě dávky přípravku TAXOL pro inj., a to TAXOL pro inj. 175 mg/ m² podaný i.v. v průběhu 3 hodin s následným podáním cis-platiny v dávce 75 mg/ m² každé tři týdny a nebo TAXOL pro inj. 135 mg/m², infundované po dobu 24 hodin s následným podáním cis-platiny v dávce 75 mg/m², a s třítýdenním odstupem mezi jednotlivými cykly (viz bod 5.1).

Sekundární chemoterapie karcinomu ovaria:

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

Adjuvantní chemoterapie karcinomu prsu:

Doporučená dávka přípravku TAXOL pro inj. 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 pro inj. aplikovat 24 hodin po podání doxorubicinu. Doporučená dávka přípravku TAXOL pro inj. je 220 mg/m² podávaná i.v. po dobu 3 hodin s třítýdenním odstupem mezi jednotlivými cykly (viz bod 4.5 a 5.1).

Při kombinaci s trastuzumabem je doporučená dávka přípravku TAXOL pro inj. 175 mg/m² podávaná i.v. po dobu 3 hodin s třítýdenním odstupem mezi jednotlivými cykly (viz bod 5.1). Infuze přípravku TAXOL pro inj. 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 Souhru údajů o přípravku Herceptin).

Sekundární chemoterapie karcinomu prsu:

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

Terapie pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic:

Doporučená dávka přípravku TAXOL pro inj. je 175 mg/m², infundovaná po dobu 3 hodin s následným podáním cis-platiny v dávce 80 mg/m² s třítýdenním odstupem mezi jednotlivými cykly.

Terapie Kaposiho sarkomu souvisejícího s AIDS:

Doporučená dávka přípravku TAXOL pro inj. je 100 mg/m² podaná v 3hodinové infuzi každé dva týdny. Další dávky přípravku TAXOL pro inj. se mají upravit podle individuální snášenlivosti pacienta.

TAXOL pro inj. se nesmí podat, dokud počet neutrofilů nedosahuje $\geq 1\,500$ buněk/mm³ (≥ 1000 /mm³ u pacientů s KS) a dokud počet destiček 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 poškozením jaterních funkcí: adekvátní údaje týkající se doporučeného dávkování u pacientů s mírným až středně těžkým stupněm poškození nejsou dostupné (viz bod 4.4 a 5.2). Pacienti s těžkým poškozením funkce jater nesmí být paklitaxelem léčeni.

Použití v pediatrii: 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 paklitaxel nebo na kterouli pomocnou látku tohoto přípravku zejména na polyoxyetylovaný ricinový olej (viz bod 4.4).

TAXOL pro inj. by neměl být užíván u pacientů s bazální hladinou neutrofilů $< 1\,500/\text{mm}^3$ (< 1000 neutrofilů/ mm^3 u pacientů s KS).

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Každému pacientovi se před vlastním podáním přípravku TAXOL pro inj. musí podat premedikace kortikosteroidy, antihistaminiky a H_2 -antagonisty (viz bod 4.2).

Pokud se TAXOL pro inj. podává v kombinaci s cis-platinou, je třeba aplikovat cis-platinu až po infuzi přípravku TAXOL pro inj. (viz bod 4.5).

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

Útlum kostní dřeně (především neutropenie) představuje hlavní toxický projev limitující dávkování. Je třeba často monitorovat krevní obraz. Další dávka přípravku TAXOL pro inj. se nesmí podat, dokud počet neutrofilů opět nedosáhne alespoň $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ($\geq 1\,500$ buněk/ mm^3 , $\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacientů s KS) a počet destiček $100 \times 10^9/\text{l}$ ($\geq 100\,000$ trombocytů/ mm^3 , $\geq 75\,000/\text{mm}^3$ 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 pro inj. V průběhu podávání přípravku byla pozorována hypotenze, hypertenze a bradykardie; pacienti jsou obvykle asymptomatictí a obecně nevyžadují terapii. U přípravku TAXOL pro inj. se zejména v průběhu první hodiny infuze doporučuje časté monitorování základních životních funkcí. Vážné kardiiovaskulární 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 pro inj. 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, echo-kardiogramu 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 ireverzibilního poškození srdce (např. každý 1 až 2 cykly). Přesné údaje jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo doxorubicin.

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

U pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí je zvýšené riziko toxicity, zvláště myelosuprese stupně 3-4. Není známo, že by se toxicita přípravku TAXOL pro inj. zvýšila, je-li podáván v 3hodinové infúzi pacientům s mírně patologickou funkcí jater. Když se infúze přípravku TAXOL pro inj. podává déle, může dojít ke zvýšení myelosuprese u pacientů se středně těžkým až těžkým poškozením 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 mírným až středně těžkým poškozením jaterních funkcí (viz bod 5.2). Údaje o pacientech s těžkou cholestázou nejsou dostupné. Pacienti s těžkým poškozením funkce jater nesmí být paklitaxelem léčeni (viz bod 4.3).

TAXOL pro inj. obsahuje etanol (396 mg/ml), a proto je třeba zvážit jeho vliv na CNS a další možné účinky.

Při aplikaci přípravku TAXOL pro inj. je třeba předcházet intraarteriální aplikaci, protože studie lokální snášenlivosti u zvířat dokázaly 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 pro inj. nebo těsně po jejím skončení.

TAXOL pro inj. v kombinaci s ozařováním plic může přispět ke vzniku **intersticiální pneumonie** 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%.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

U pacientů léčených přípravkem TAXOL pro inj. a cis-platinou je zvýšené riziko selhání ledvin v porovnání se samotnou cis-platinou podávanou při gynekologických nádorech.

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

Metabolismus paklitaxelu je částečně katalyzován izoenzymy CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450 (viz bod 5.2). Výsledky klinických studií v tomto směru potvrdily, že hlavní metabolická cesta paklitaxelu na 6 α -hydroxypaklitaxel u lidí je zprostředkována izoenzymem CYP2C8. Současné podávání ketokonazolu, který je známým silným inhibitorem CYP3A4, neinhibuje vylučování paklitaxelu u pacientů. Obě léčiva se mohou podávat současně beze změny dávkování. Další údaje o možných lékových interakcích paklitaxelu s jinými CYP 3A4 substráty/inhibitory jsou omezené. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost současnému podávání paklitaxelu s léky, které inhibují (např. erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil) nebo indukují (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, efavirenz, nevirapin) isoenzym CYP2C8 nebo 3A4.

Clearance paklitaxelu neovlivňuje premedikace dimetidinem.

Studie u pacientů s KS, kteří užívali 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 Těhotenství a kojení

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 pro inj. během těhotenství způsobit poškození plodu. Z tohoto důvodu je paklitaxel v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Potenciálně plodné ženy, které užívají paklitaxel, by se měly těhotenství vyvarovat a pokud by k tomu případně došlo, ihned o tom informovat lékaře.

Není známo, zda se paklitaxel vylučuje mateřským mlékem. TAXOL pro inj. je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3). Kojení by mělo 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 pro inj. obsahuje alkohol (viz. bod 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 této části.

Četnost a závažnost nežádoucích účinků je zhruba stejná u pacientů, kteří TAXOL pro inj. 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 distres vyžadující podání bronchodilancií, 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 pro inj.

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 destiček 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.

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

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 drobení kůže bylo rovněž zaznamenáno, někdy ve vztahu k extravazaci. Vzácně byly zaznamenány případy lokální reakce v místě předchozí extravazace po podání přípravku TAXOL pro inj. do jiného místa, tzv. "recall". Specifická terapie extravazací není v současné době známa.

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

Frekvence výskytu níže uvedených nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:

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

Vyšetření:	<i>Časté:</i> výrazné zvýšení hodnot AST (SGOT) a alkalické fosfatázy <i>Méně časté:</i> výrazné zvýšení hodnot bilirubinu <i>Vzácné:</i> zvýšení hodnot kreatininu v krvi
Srdeční poruchy:	<i>Časté:</i> bradykardie <i>Méně časté:</i> kardiomyopatie, asymptomatická ventrikulární tachykardie, tachykardie s bigeminií, AV blok a synkopa, infarkt myokardu <i>Není známo:</i> fibrilace síní, supraventrikulární tachykardie
Poruchy krve a lymfatického systému:	<i>Velmi časté:</i> myelosuprese, neutropenie, anémie, trombocytopenie, leukopenie, krvácení <i>Není známo:</i> febrilní neutropenie, akutní myeloidní leukemie, myelodysplastický syndrom
Poruchy nervového systému:	<i>Velmi časté:</i> neurotoxická (hlavně periferní neuropatie) <i>Není známo:</i> záchvaty grand mal, autonomní neuropatie (projevující se paralytickým ileem a ortostatickou hypotenzí), encefalopatie, křeče, motorická neuropatie (s výslednou méně závažnou distální slabostí), závratě, ataxie, bolesti hlavy

- Poruchy oka:** *Není známo:* poruchy zrakového nervu nebo zraku (scintilační skotom) hlavně u pacientů léčených vyššími dávkami, než jsou doporučené
- Poruchy ucha a labyrintu:** *Není známo:* ztráta sluchu, ototoxicita, tinnitus, vertigo
- Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:** *Není známo:* respirační selhání, plicní embolie, plicní fibróza, intersticiální pneumonie, dyspnoe, pleurální výpotek, kašel
- Gastrointestinální poruchy:** *Velmi časté:* průjem, zvracení, nevolnost, zánět sliznic
Není známo: střevní neprůchodnost, perforace střev, mesenterická trombóza, ischemická kolitida, pankreatitida pseudomembranosní kolitida, neutropenická kolitida, ascites, ezofagitida, zácpa
- Poruchy kůže a podkožní tkáně:** *Velmi časté:* alopecie
Časté: přechodné a mírné změny na nehtech a kůži
Není známo: Stevens-Johnsonův syndrom, epidermální nekrolýza, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, urtikárie, pruritus, vyrážka, onycholýza (pacient by měl během terapie nosit ochranné pomůcky proti slunečnímu záření na ruku a nohou), erytém
- Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:** *Velmi časté:* artralgie, myalgie
- Poruchy metabolismu a výživy:** *Není známo:* anorexie
- Infekce a infestace :** *Velmi časté:* infekce (hlavně močových cest a horních cest dýchacích) s ohlášenými případy úmrtí
Méně časté: septický šok
Není známo: sepse, peritonitis, pneumonie
- Cévní poruchy:** *Velmi časté:* hypotenze
Méně časté: hypertenze, trombóza, tromboflebitida
Není známo: šok
- Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:** *Časté:* reakce v místě vpichu (lokalizovaný edém, bolestivost, erytém, indurace, občas může extravazace vyústit až do celulitidy, kožní fibróza a nekróza)
Není známo: horečka, dehydratace, asténie, edém, malátnost
- Poruchy imunitního systému:** *Velmi časté:* méně závažné reakce přecitlivělosti (zarudnutí, exantém)
Méně časté: výrazné reakce přecitlivělosti vyžadující léčbu (např. hypotenze, angioneurotický edém, respirační tíseň, generalizovaná urtikárie, zimnice, bolesti zad a hrudníku, tachykardie, bolesti břicha, bolesti končetin, pocení a hypertenze)
Není známo: anafylaktický šok, anafylaktická reakce
- Poruchy jater a žlučových cest:** *Není známo:* jaterní nekróza a hepatoencefalopatie (s hlášenými případy úmrtí u obou)
- Psychiatrické poruchy:** *Není známo:* stav zmatenosti

U pacientů s karcinomem prsu užívajících TAXOL pro inj. 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 užívajících samotnou AC léčbu. Frekvence těchto nežádoucích reakcí je však shodná s použitím samotného přípravku TAXOL pro inj. tak, jak bylo uvedeno v předchozí části.

Kombinovaná léčba

Následující údaje jsou převzaty ze dvou rozsáhlých studií primární chemoterapie karcinomu ovaria (TAXOL pro inj. + cis-platina: více než 1050 pacientek), ze dvou studií fáze III primární léčby metastazujícího karcinomu prsu: jedna testovaná kombinace s doxorubicinem (TAXOL pro inj. + doxorubicin: 267 pacientek); druhá testovaná kombinace s trastuzumabem (TAXOL pro inj.+ trastuzumab: 188 pacientek) a ze dvou studií

fáze III léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (TAXOL pro inj. + cis-platina: více než 360 pacientů) (viz bod 5.1).

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

V průběhu primární chemoterapie metastazujícího karcinomu prsu se vyskytla neutropenie, anemie, periferní neuropatie, artralgie/myalgie, astenie, horečka a průjmy častěji a s větší intenzitou, než když se 3hodinová infuze přípravku TAXOL pro inj. (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). Nausea a zvracení se vyskytly méně často a byly méně závažné v režimu TAXOL pro inj. (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 pro inj./doxorubicin.

Při podávání přípravku TAXOL pro inj. 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 pro inj.:

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 pro inj./trastuzumab v porovnání s aplikací samotného přípravku TAXOL pro inj. Poměr výskytu závažných reakcí při použití kombinace obou přípravků byl podobný jako při léčbě samotným přípravkem TAXOL pro inj.

Při podávání doxorubicinu v kombinaci s přípravkem TAXOL pro inj. u metastazujícího karcinomu prsu byly pozorovány abnormality srdeční kontrakce ($\geq 20\%$ 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 pro inj. 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/mm³) 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/mm³) byla u 9% pacientů. Pouze u 14% pacientů poklesl v průběhu léčby počet trombocytů pod 75 000 buněk/mm³ 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.

4.9 Předávkování

Proti předávkování přípravkem TAXOL pro inj. 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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, taxany
ATC kód: L01CD01

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 ovaria

V primární chemoterapii karcinomu ovaria byla účinnost a bezpečnost přípravku TAXOL pro inj. hodnocena ve dvou velkých randomizovaných a kontrolovaných studiích (vs. cyklofosamid 750 mg/m²/cis-platina 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 IV léčených přípravkem TAXOL pro inj. 175 mg/m²/3 hod. s následným podáním cis-platiny (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 pro inj. (135 mg/m² v průběhu 24 hod.) s následným podáním cis-platiny (75 mg/m²) nebo kontrolního léku. I přesto, že oba terapeutické režimy podávání paklitaxelu nebyly přímo srovnávané, pacientky léčené kombinací paklitaxel / cis-platina 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 infúzí přípravku paklitaxel / cis-platina v porovnání s pacientkami léčenými kombinací cyklofosamid / cis-platina.

Karcinom prsu

V průběhu adjuvantní léčby karcinomu prsu bylo 3 121 pacientek s pozitivním nálezem v uzlinách buď adjuvantně léčeno přípravkem TAXOL pro inj., 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 pro inj. 8 cyklů). Proto se má adjuvantní léčba přípravkem TAXOL pro inj. 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 pro inj. 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 rekurence 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 rekurence onemocnění o 23% (95% CI: 0,6-0,92); v podskupině pacientek s hormonální receptor negativními nádory bylo riziko rekurence onemocnění sníženo o 10% (95%CI:0,7-1,11).

Při primární léčbě metastazujícího karcinomu prsu byla účinnost a bezpečnost přípravku TAXOL pro inj. 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/m^2) podaného 24 hod. po aplikaci paklitaxelu (220 mg/m^2 v 3 hod. infúzi) (AT) se standardním FAC režimem ($5\text{-FU } 500 \text{ mg/m}^2$, doxorubicin 50 mg/m^2 , cyklofosamid 500 mg/m^2), 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 neuzívaly 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 měsíci; $p=0,004$). 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% odpovědí v režimu FAC. Všechny výsledky účinnosti byly postupně potvrzené nezávislým zaslepeným hodnocením.
- Ve druhé pivotní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost kombinace přípravků TAXOL pro inj. 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/m^2) v tříhodinové infúzi každé tři týdny byla porovnávána s léčbou samotným paklitaxelem (175 mg/m^2) v tříhodinové infúzi 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 pro inj. 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. 3 měsíce), 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 pro inj. v dávce 175 mg/m^2 s následným podáním cis-platiny 80 mg/m^2 ve dvou klinických studiích fáze III u 367 pacientů s NSCLC. Obě studie byly randomizované, v jednom případě byla porovnávána uvedená léčba cis-platinou 100 mg/m^2 , v druhém případě léčba teniposidem 100 mg/m^2 s následným podáním cis-platiny 80 mg/m^2 (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 neuzívali inhibitory proteáz (55,6 %), a těch, kteří je užívali nejméně 2 měsíce před léčbou paklitaxelem (60,9 %). Medián časové progresu 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 infúzích dávek 135 a 175 mg/m^2 . Poločas eliminace se pohybuje mezi 3,0 až 52,7 hodinami, hodnoty celkové clearance mezi 11,6 až $24,0 \text{ l/hod/m}^2$. Celková clearance se při vyšších plasmatických hladinách paklitaxelu snižuje. Střední hodnota distribučního objemu se za rovnovážného stavu pohybuje mezi 198 až 688 l/m^2 , což svědčí o rozsáhlé extravaskulární distribuci, respektive o vazbě na tkáň. Při tříhodinové infúzi 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 761-2,860ng/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 pro inj. 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 pro inj. v kombinaci s jinými přípravky si prosím prostudujte dokumenty Souhrn údajů o přípravku cis-platina, doxorubicin nebo trastuzumab s uváděnými údaji pro jejich použití.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní účinky přípravku TAXOL pro inj. nebyly studovány. Na základě farmakodynamického mechanismu účinku je však třeba považovat přípravek TAXOL pro inj. za potenciálně kancerogenní a genotoxickou látku. V testovaných savčích systémech *in vitro* a *in vivo* byl zjištěn mutagenní účinek paklitaxelu. Paklitaxel rovněž vykázal embryotoxický 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 pro inj., 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 se nesmí smíchat s jinými léčivými přípravky než s těmi, které jsou uvedeny v bodu 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 uchováno nejdéle po dobu 28 dní při teplotě 25° C. Odlišná doba a podmínky skladování závisí na zvážení uživatele, který pak nese příslušnou odpovědnost.
- Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita připraveného infúzního 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. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání závisí na odpovědnosti uživatele a nemá být delší než 24 hodin při teplotě 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 léčivý přípravek chráněn před světlem.

Zmražení přípravku nemá negativní vliv na jeho kvalitu v neotevřených lahvičkách.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz.bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Obal: Různé velikosti balení jsou dostupné v lahvičkách (sklo typu 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 obsahující 10 krabiček

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 pro inj. 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 zvažení 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 pro inj. 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 14dní 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 pro inj. se musí aplikovat "in-line" filtrem vloženým do infuzní soupravy, s mikroporézní membránou (rozměr pórů ≤ 0,22 µm). Při simulovaném podávání infuzní soupravou s in-line filtrem nebyla pozorována ztráta účinnosti přípravku.

Při podávání přípravku TAXOL pro inj. byl vzácně pozorován vznik sraženiny obvykle ke konci 24hodinové infúze. Příčiny jejího vzniku nejsou osvětleny a je pravděpodobně způsobena přesycením naředěného roztoku. K minimalizaci vzniku sraženiny je třeba podávat TAXOL pro inj. co nejdříve po naředění, přičemž je třeba zabránit nadměrnému protřepávání roztoku. Infuzní soupravu je třeba před použitím důkladně propláchnout. Po dobu infúze 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:

Všechny nepoužitý přípravek nebo zbývající materiál by měl být zlikvidován podle místních požadavků.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/787/94 - C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29. 6. 1994/ 11.11.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

11.11.2009