

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PATAXEL 6mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PATAXEL

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Πακλιταξέλη: 6mg ανά ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Φιαλίδιο 5ml που περιέχει 30mg πακλιταξέλης.

Φιαλίδιο των 16,7ml που περιέχει 100mg πακλιταξέλης.

Για έκδοχα, βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το PATAXEL 6mg/ml είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο πυκνόρρευστο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος των ωοθηκών: στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής του καρκίνου των ωοθηκών, το PATAXEL ενδείκνυται για ασθενείς με προχωρημένη ή υπολειπόμενη νόσο (>1cm) μετά από αρχική λαπαροτομία, σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

Στη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής του καρκίνου των ωοθηκών, το PATAXEL ενδείκνυται για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου ωοθηκών μετά την αποτυχία της καθιερωμένης θεραπείας με πλατίνη.

Καρκίνος του μαστού: κατά την επικουρική αγωγή, το PATAXEL ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών με καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες μετά από θεραπεία με ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη (AC). Η επικουρική θεραπεία με PATAXEL πρέπει να θεωρείται ως εναλλακτική της παρατεταμένης θεραπείας με AC.

Το PATAXEL ενδείκνυται για την αρχική θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού είτε σε συνδυασμό με μια ανθρακυκλίνη σε ασθενείς για τους οποίους η θεραπεία με ανθρακυκλίνη είναι κατάλληλη, είτε σε συνδυασμό με trastuzumab, σε ασθενείς που έχουν υπερέκφραση του HER-2 σε επίπεδο 3+, όπως καθορίζεται από την ανοσοϊστοχημεία και για τους οποίους οι ανθρακυκλίνες δεν είναι κατάλληλες (βλέπε 4.4. και 5.1).

Σαν μονοθεραπεία, το PATAXEL ενδείκνυται για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού σε ασθενείς στους οποίους έχει αποτύχει ή που δεν θα ήταν κατάλληλη η καθιερωμένη θεραπεία με ανθρακυκλίνες.

Προχωρημένος μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα: το PATAXEL, σε συνδυασμό με σισπλατίνη, ενδείκνυται για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ασθενείς που δεν είναι δυνατόν να υποβληθούν σε θεραπευτική χειρουργική επέμβαση και σε/ή ακτινοθεραπεία.

Σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με AIDS: Το PATAXEL ενδείκνυται για την θεραπεία ασθενών με προχωρημένο Σάρκωμα Kaposi (KS) σχετιζόμενο με AIDS, οι οποίοι δεν αποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία με λιποσωματική ανθρακυκλίνη.

Περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας υποστηρίζουν την ένδειξη αυτή. Περίληψη των σχετικών μελετών περιγράφεται στην παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή, αντιισταμινικά και ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων πριν από την έγχυση του PATAXEL, όπως π.χ.

Φάρμακο	Δόση	Χορήγηση πριν από το PATAXEL
Δεξαμεθαζόνη	20mg από το στόμα* ή ενδοφλεβίως	Για χορήγηση από το στόμα: Περίπου 12 και 6 ώρες Για χορήγηση ενδοφλεβίως: 30 έως 60 λεπτά
Διφαινυδραμίνη**	50mg ενδοφλεβίως	30 έως 60 λεπτά
Σιμετιδίνη ή ρανιτιδίνη	300mg ενδοφλεβίως 50mg ενδοφλεβίως	30 έως 60 λεπτά

*8-20mg για τους ασθενείς με KS ** ή ένα ισοδύναμο αντιισταμινικό π.χ. χλωροφαινυραμίνη

Το PATAXEL θα πρέπει να χορηγείται διά μέσου ενσωματωμένου στη συσκευή εγχύσεως φίλτρου με μικροπορώδη μεμβράνη $\leq 0,22\mu\text{m}$ (βλέπε 6.6).

Χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής του καρκίνου των ωοθηκών: Αν και άλλα δοσολογικά σχήματα βρίσκονται υπό διερεύνηση, συνιστάται η συνδυασμένη θεραπεία αποτελούμενη από PATAXEL και σισπλατίνη. Ανάλογα με τη διάρκεια της έγχυσης, δύο δοσολογικά σχήματα PATAXEL συνιστώνται: 175mg/m² PATAXEL χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε 3 ώρες ακολουθούμενα από 75mg/m² σισπλατίνη, κάθε τρεις εβδομάδες ή PATAXEL 135mg/m², με 24ωρη έγχυση, ακολουθούμενη από 75mg/m² σισπλατίνη, με διάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων (βλ. 5.1).

Χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής του καρκίνου των ωοθηκών: Η συνιστώμενη δόση του PATAXEL είναι 175mg/m², που χορηγείται μέσα σε χρονικό διάστημα 3 ωρών, με 3 εβδομάδων διάστημα μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων.

Επικουρική χημειοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού: η συνιστώμενη δόση του PATAXEL είναι 175mg/m², χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε διάστημα 3 ωρών, με 3 εβδομάδων διάστημα μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων επαναλαμβανόμενη επί 4 φορές μετά τη θεραπεία με AC.

Χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής του καρκίνου του μαστού: Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη (50mg/m²), το PATAXEL πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά τη δοξορουβικίνη. Η συνιστώμενη δόση του PATAXEL είναι 220mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως μέσα σε χρονικό διάστημα 3 ωρών, με 3 εβδομάδων διάστημα μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων (βλέπε 4.5 & 5.1). Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με trastuzumab, η συνιστώμενη δόση του PATAXEL είναι 175mg/m² που χορηγείται ενδοφλεβίως μέσα σε χρονικό διάστημα 3 ωρών, με 3 εβδομάδων διάστημα μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων (βλέπε 5.1). Η έγχυση με PATAXEL μπορεί να αρχίσει την επόμενη ημέρα από την πρώτη δόση του trastuzumab ή αμέσως μετά για τις επόμενες δόσεις του trastuzumab, εάν η προηγούμενη δόση του trastuzumab ήταν καλά ανεκτή (για λεπτομερή δοσολογία του trastuzumab βλέπε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Herceptin®).

Χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής του καρκίνου του μαστού: Η συνιστώμενη δόση του PATAXEL είναι 175mg/m² που χορηγείται μέσα σε χρονικό διάστημα 3 ωρών, με 3 εβδομάδων διάστημα μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων.

Θεραπεία προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα: Η συνιστώμενη δόση του PATAXEL είναι 175mg/m², που χορηγείται μέσα σε χρονικό διάστημα 3 ωρών, ακολουθούμενη από 80mg/m² σισπλατίνη, σε κύκλο 3 εβδομάδων μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων.

Θεραπεία του σχετιζόμενου με AIDS Σαρκώματος Kaposi: Η συνιστώμενη δόση του PATAXEL είναι 100mg/m² που χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε χρονικό διάστημα 3 ωρών κάθε δύο εβδομάδες.

Συμπληρωματικές δόσεις PATAXEL μπορεί να χορηγούνται ανάλογα με την ανοχή του κάθε ασθενούς.

Το PATAXEL δεν θα πρέπει να επαναχορηγείται μέχρις ότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ για τους ασθενείς με KS) και ο αριθμός των αιμοπεταλίων $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ για τους ασθενείς με KS). Οι ασθενείς που εμφανίζουν βαριά ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων $< 500/\text{mm}^3$ επί ≥ 7 ημέρες) ή βαριά περιφερική νευροπάθεια θα πρέπει κατά τις επόμενες χορηγήσεις να λαμβάνουν δόση ελαττωμένη κατά 20% (25% για τους ασθενείς με KS) (βλ. 4.4).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση αλλαγών στη δοσολογία σε ασθενείς με ήπιες έως μέτριες ηπατικές δυσλειτουργίες (βλέπε 4.4 και 5.2). Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να λαμβάνουν πακλιταξέλη.

4.3 Αντενδείξεις

Το PATAXEL αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή υπερευαισθησία στην πακλιταξέλη ή σε κάποιο έκδοχο, ιδιαίτερα το πολυοξυαιθυλιωμένο καστορέλαιο (βλέπε 4.4.).

Το PATAXEL αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία (βλέπε 4.6) και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με τιμές εκκίνησης ουδετερόφιλων $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ για τους ασθενείς με KS).

Στο Σάρκωμα Kaposi, το PATAXEL επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με ταυτόχρονες, σοβαρές, ανεξέλεγκτες μολύνσεις.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το PATAXEL θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού πεπειραμένου στη χρήση αντικαρκινικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Επειδή μπορεί να εμφανισθούν σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, θα πρέπει να διατίθεται ο κατάλληλος εξοπλισμός υποστήριξης.

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε προθεραπεία με κορτικοστεροειδή, αντιισταμινικά και ανταγωνιστές των H_2 υποδοχέων (βλέπε 4.2).

Το PATAXEL θα πρέπει να χορηγείται πριν τη σισπλατίνη, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό (βλέπε 4.5).

Σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας που χαρακτηρίζονται από δύσπνοια και υπόταση που απαιτούν θεραπεία, αγγειονευρωτικό οίδημα και γενικευμένη κνίδωση παρατηρήθηκαν σε <1% των ασθενών που τους χορηγήθηκε PATAXEL μετά από επαρκή προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή. Οι αντιδράσεις αυτές οφείλονται πιθανόν στην ισταμίνη. Σε περίπτωση σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, η έγχυση του PATAXEL πρέπει αμέσως να διακοπεί, να αρχίσει αμέσως η συμπτωματική θεραπεία και να μην επαναχορηγηθεί το φάρμακο στον ασθενή.

Η καταστολή του μυελού των οστών (κυρίως ουδετεροπενία) αποτελεί τοξική εκδήλωση που περιορίζει το ύψος της δόσης. Θα πρέπει να γίνεται συχνός έλεγχος του αριθμού των εμμόρφων συστατικών του αίματος. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να υποβάλλονται σε νέα θεραπεία μέχρις ότου τα ουδετερόφιλα επανέλθουν σε επίπεδα $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ για τους ασθενείς με KS) και τα αιμοπετάλια $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ για τους ασθενείς με KS). Κατά την κλινική μελέτη για το Σάρκωμα Kaposi, η πλειοψηφία των ασθενών ελάμβανε αυξητικό παράγοντα αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSF).

Σοβαρές διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας αναφέρθηκαν σπάνια κατά τη μονοθεραπεία με PATAXEL. Εάν οι ασθενείς αναπτύξουν σημαντικές διαταραχές της αγωγιμότητας κατά τη διάρκεια της χορήγησης του PATAXEL, πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία και να παρακολουθείται συνεχώς η καρδιακή λειτουργία κατά τη μετέπειτα θεραπεία με PATAXEL. Υπόταση, υπέρταση και βραδυκαρδία έχουν παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση του PATAXEL. Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και γενικώς δεν έχουν ανάγκη θεραπείας. Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων, ιδιαίτερα κατά την πρώτη ώρα της έγχυσης του PATAXEL. Σοβαρά καρδιαγγειακά επεισόδια παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα από ότι σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών. Μία μοναδική περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας σχετιζόμενη με την πακλιταξέλη παρατηρήθηκε στην κλινική μελέτη AIDS-KS.

Όταν το PATAXEL χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη ή trastuzumab για αρχική θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, θα πρέπει να δοθεί προσοχή στην παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας. Όταν οι ασθενείς πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία με PATAXEL σε αυτούς τους συνδυασμούς, πρέπει να υποβάλλονται σε αρχική καρδιολογική εκτίμηση, περιλαμβανομένων, ιστορικού, εξέτασης της φυσικής κατάστασης, ΗΚΓ, υπερηχοκαρδιογραφήματος και/ή Ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας ισορροπίας (MUGA scan). Στη συνέχεια η καρδιακή λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται και κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. κάθε 3 μήνες). Η παρακολούθηση μπορεί να βοηθήσει να αναγνωρισθούν οι ασθενείς που αναπτύσσουν καρδιακή δυσλειτουργία. Οι θεράποντες γιατροί πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά τη συσσωρευτική δόση (mg/m^2) της ανθρακυκλίνης που χορηγείται όταν παίρνουν αποφάσεις σχετικά με τη συχνότητα της αξιολόγησης της κοιλιακής λειτουργίας. Όταν οι εξετάσεις δείχνουν επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, ακόμη και ασυμπτωματική, οι θεράποντες γιατροί πρέπει να υπολογίζουν προσεκτικά τα κλινικά οφέλη από την περαιτέρω θεραπεία έναντι της πιθανότητας

να προκληθεί καρδιακή βλάβη, περιλαμβανομένης και δυνητικά μη αναστρέψιμης βλάβης. Αν χορηγηθεί επιπλέον θεραπεία, η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας πρέπει να είναι συχνότερη (π.χ. κάθε 1-2 κύκλους). Για περισσότερες λεπτομέρειες βλέπε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Herceptin® ή της δοξορουβικίνης.

Μολονότι η εμφάνιση **περιφερικής νευροπάθειας** είναι συχνή, η ανάπτυξη σοβαρών συμπτωμάτων είναι σπάνια. Σε βαριές περιπτώσεις, συνιστάται η ελάττωση της δόσης κατά 20% (25% για τους ασθενείς με KS) για όλες τις επόμενες χορηγήσεις του PATAXEL. Στους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και σε ασθενείς με καρκίνο των ωθηκών, που θεραπεύονται με θεραπεία πρώτης γραμμής, η χορήγηση PATAXEL με 3ωρη έγχυση, σε συνδυασμό με σισπλατίνη, είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης νευροτοξικότητας από ότι παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ή μονοθεραπεία με PATAXEL ή κυκλοφωσφαμίδη ακολουθούμενη από σισπλατίνη.

Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας, ιδιαίτερα μυελοκαταστολής III και IV βαθμού. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η τοξικότητα του PATAXEL αυξάνεται όταν χορηγείται με 3ωρη έγχυση σε ασθενείς με ελαφρά διαταραγμένη ηπατική λειτουργία. Όταν το PATAXEL χορηγείται με μεγαλύτερης διάρκειας έγχυση, μπορεί να εμφανισθεί αυξημένη μυελοκαταστολή σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται στενά για ανάπτυξη έντονης μυελοκαταστολής (βλέπε 4.2). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση αλλαγών στη δοσολογία σε ασθενείς με ήπιες έως μέτριες ηπατικές δυσλειτουργίες (βλέπε 5.2).

Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με βαριά χολόσταση κατά την έναρξη της αγωγής. Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να λαμβάνουν πακλιταξέλη.

Επειδή το PATAXEL περιέχει αιθανόλη (396mg/ml) θα πρέπει να δίδεται προσοχή για πιθανή επίδραση στο ΚΝΣ και για άλλες επιδράσεις.

Πρέπει να λαμβάνεται ειδική μέριμνα ώστε να αποφευχθεί η χορήγηση PATAXEL ενδοαρτηριακά επειδή σε μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα για τη μέτρηση της τοπικής ανοχής, σοβαρές αντιδράσεις των ιστών παρουσιάστηκαν μετά την ενδοαρτηριακή χορήγηση.

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχει σπάνια αναφερθεί, περιλαμβανομένων περιστατικών σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με αντιβιοτικά. Αυτή η αντίδραση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση περιπτώσεων σοβαρής ή επίμονης διάρροιας κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά τη θεραπεία με πακλιταξέλη.

Το PATAXEL σε συνδυασμό με ακτινοβολία στον πνεύμονα, ανεξάρτητα από τη χρονολογική σειρά των δύο γεγονότων, μπορεί να συντελέσει στην ανάπτυξη διαμέσου πνευμονίτιδας.

Στους ασθενείς με KS, η εμφάνιση βαριάς βλεννογονίτιδας είναι σπάνια. Εάν παρουσιασθούν σοβαρές αντιδράσεις, η δόση πακλιταξέλης θα πρέπει να ελαττωθεί κατά 25%.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η κάθαρση της πακλιταξέλης δεν επηρεάζεται από την προθεραπευτική αγωγή με σιμετιδίνη.

Το προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα της χορήγησης του PATAXEL για τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής του καρκίνου των ωθηκών είναι να χορηγείται πριν από τη σισπλατίνη. Όταν το PATAXEL χορηγείται πριν από τη σισπλατίνη, το φάσμα ασφαλείας του PATAXEL είναι ανάλογο με εκείνο που αναφέρεται όταν χορηγείται σε μονοθεραπεία. Όταν το PATAXEL χορηγήθηκε μετά

τη σισπλατίνη, οι ασθενείς εμφάνισαν μία περισσότερο έκδηλη μυελοκαταστολή και περίπου 20% ελάττωση της κάθαρσης της πακλιταξέλης. Οι ασθενείς με γυναικολογικούς καρκίνους στους οποίους χορηγείται PATAXEL και σισπλατίνη, πιθανόν να έχουν αυξημένο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας σε σχέση με τη μονοθεραπεία με σισπλατίνη.

Επειδή η απέκκριση της δοξορουβικίνης και των ενεργών μεταβολιτών της μπορεί να μειωθεί όταν η πακλιταξέλη και η δοξορουβικίνη χορηγούνται χρονικά πλησιέστερα, το PATAXEL για την αρχική θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά τη δοξορουβικίνη (βλέπε 5.2).

Ο μεταβολισμός της πακλιταξέλης καταλύεται, εν μέρει, από τα ισοένζυμα CYP2C8 και 3A4 του κυτοχρώματος P450 (βλέπε 5.2). Κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο μεταβολισμός της πακλιταξέλης που γίνεται με τη μεσολάβηση του CYP2C8 σε 6α-hydroxyraclitaxel, είναι η κυριότερη μεταβολική οδός για τους ανθρώπους. Ταυτόχρονη χορήγηση κετοκοναζόλης, που είναι γνωστός δραστικός αναστολέας του CYP3A4, δεν αναστέλλει την απέκκριση της πακλιταξέλης στους ασθενείς. Επομένως τα δύο φάρμακα μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δοσολογίας. Περαιτέρω στοιχεία σχετικά με τη δυνατότητα αλληλεπιδράσεων μεταξύ πακλιταξέλης και άλλων υποστρωμάτων/αναστολέων του CYP3A4 είναι περιορισμένα. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να επιστάται η προσοχή, όταν χορηγείται η πακλιταξέλη ταυτόχρονα με φάρμακα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν (π.χ. ερυθρομυκίνη, φλουοξετίνη, γεμφιβροζίλη) ή επάγουν (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη) είτε το CYP2C8 ή το 3A4.

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με KS, που λάμβαναν πολλά συγχωρηγούμενα φάρμακα, δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση της πακλιταξέλης ήταν σημαντικά χαμηλότερη παρουσία νελφίναβιρης και ριτοναβίρης αλλά όχι παρουσία ινδιναβίρης. Δεν υπάρχει επαρκής πληροφόρηση για αλληλεπιδράσεις με άλλους αναστολείς πρωτεασών. Συνεπώς, η πακλιταξέλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασών ως συγχωρηγούμενη θεραπεία.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το PATAXEL αποδείχθηκε ότι είναι εμβρυοτοξικό στα κουνέλια και ελαττώνει τη γονιμότητα των αρουραίων.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρήση του PATAXEL σε εγκύους γυναίκες. Όπως και τα άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, το PATAXEL μπορεί να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου και ως εκ τούτου αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στις γυναίκες πρέπει να παρέχεται η συμβουλή να αποφύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PATAXEL και να πληροφορήσουν αμέσως τον γιατρό τους σε περίπτωση εγκυμοσύνης.

Δεν είναι γνωστό εάν η πακλιταξέλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το PATAXEL αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται όσο διαρκεί η θεραπεία.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχει αποδειχθεί ότι το PATAXEL παρεμβαίνει στην ικανότητα αυτή. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι το PATAXEL περιέχει αλκοόλη (βλέπε 4.4. και 6.1).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εκτός εάν σημειώνεται διαφορετικά, το κείμενο που ακολουθεί αναφέρεται στη συνολική βάση δεδομένων ασφάλειας των 812 ασθενών με συμπαγείς όγκους στους οποίους χορηγήθηκε μονοθεραπεία με πακλιταξέλη σε κλινικές μελέτες. Καθώς ο πληθυσμός με KS είναι πολύ συγκεκριμένος, ένα ειδικό κεφάλαιο βασισμένο σε μια κλινική μελέτη με 107 ασθενείς, παρατίθεται στο τέλος της παραγράφου αυτής.

Εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά, η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι γενικώς όμοια μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν πακλιταξέλη για τη θεραπεία καρκίνου των ωθηκών, του μαστού ή του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Καμία από τις παρατηρηθείσες τοξικότητες δεν επηρεαζόταν σαφώς από την ηλικία.

Η συχνότερη σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η **καταστολή του μυελού των οστών**. Βαριά ουδετεροπενία (<500 κύτταρα/mm³) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 28% των ασθενών, αλλά δεν συνοδευόταν από εμπύρετα επεισόδια. Μόνο 1% των ασθενών εμφάνισε βαριά ουδετεροπενία για ≥7 ημέρες.

Θρομβοπενία αναφέρθηκε σε ποσοστό 11% των ασθενών. Σε ποσοστό 3% των ασθενών σημειώθηκε ελάχιστος αριθμός αιμοπεταλίων <50.000/mm³ τουλάχιστον μία φορά κατά τη μελέτη. Αναιμία παρατηρήθηκε σε ποσοστό 64% των ασθενών, αλλά ήταν βαριά (Hb <5mmol/L) μόνο σε ποσοστό 6% των ασθενών. Η συχνότητα και η βαρύτητα της αναιμίας σχετίζονται με τις τιμές εκκίνησης της αιμοσφαιρίνης.

Νευροτοξικότητα, κυρίως **περιφερική νευροπάθεια** φάνηκε να είναι περισσότερο συχνή και βαριά με δόση 175mg/m² και 3ωρη έγχυση (85% νευροτοξικότητα, 15% βαριά), από ότι με δόση 135mg/m² και 24ωρη έγχυση (25% περιφερική νευροπάθεια, 3% βαριά) όταν η πακλιταξέλη χορηγήθηκε μαζί με σισπλατίνη. Σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και σε ασθενείς με καρκίνο των ωθηκών που έλαβαν θεραπεία με πακλιταξέλη, με 3ωρη έγχυση, ακολουθούμενη από σισπλατίνη, υπήρξε μία εμφανής αύξηση της συχνότητας εμφάνισης σοβαρής νευροτοξικότητας. Περιφερική νευροπάθεια μπορεί να παρατηρηθεί μετά τον πρώτο κύκλο και μπορεί να επιδεινώνεται με την αυξημένη έκθεση στην πακλιταξέλη. Η περιφερική νευροπάθεια ήταν αιτία διακοπής της πακλιταξέλης σε μερικές περιπτώσεις. Τα αφορούντα την αισθητικότητα συμπτώματα συνήθως βελτιώθηκαν ή υποχώρησαν τελείως μερικούς μήνες μετά τη διακοπή της πακλιταξέλης. Προϋπάρχουσες νευροπάθειες, αποτέλεσμα προηγούμενων θεραπειών, δεν αποτελούν αντένδειξη για τη θεραπεία με πακλιταξέλη.

Αρθραλγίες ή μυαλγίες προσέβαλαν ποσοστό 60% των ασθενών και ήταν βαριά σε ποσοστό 13% των ασθενών.

Σημαντική αντίδραση υπερευαισθησίας με πιθανή μοιραία κατάληξη (οριζόμενη σαν υπόταση που απαιτούσε θεραπεία, αγγειοοίδημα, αναπνευστική δυσχέρεια που απαιτούσε θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά ή γενικευμένη κνίδωση) παρατηρήθηκε σε δύο (<1%) ασθενείς. Σε ποσοστό 34% των ασθενών (17% όλων των σειρών θεραπείας) εμφανίσθηκαν ελαφρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Οι ελαφρές αυτές αντιδράσεις, κυρίως έξαψη και εξάνθημα, δεν χρειάσθηκαν θεραπευτική παρέμβαση ούτε εμπόδισαν τη συνέχιση της θεραπείας με πακλιταξέλη.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης κατά την ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να οδηγήσουν σε εντοπισμένο οίδημα, πόνο, ερύθημα και σκλήρυνση. Σε κάποιες περιπτώσεις, εξαγγείωση μπορεί να καταλήξει σε κυτταρίτιδα. Ο σχηματισμός εσχάρων και/ή η αποφλοίωση του δέρματος που έχουν αναφερθεί, έχουν συσχετισθεί μερικές φορές με την εξαγγείωση. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί αποχρωματισμός του δέρματος. Επανεμφάνιση των δερματικών αντιδράσεων στο σημείο προηγούμενης εξαγγείωσης μετά τη χορήγηση πακλιταξέλης σε διαφορετικό σημείο δηλ. «αναμνηστική αντίδραση» έχει αναφερθεί σπάνια. Δεν είναι επί του παρόντος γνωστή ειδική

θεραπεία για τις αντιδράσεις από εξαγγείωση.

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες ασχέτως από τη βαρύτητά τους, που σχετίζονται με τη χορήγηση μονοθεραπείας με πακλιταξέλη με έγχυση 3 ωρών στις περιπτώσεις μεταστάσεων (812 ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες) καθώς και στις αναφερθείσες κατά την μετά την κυκλοφορία της πακλιταξέλης, παρακολούθηση*:

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιλαμβάνονται παρακάτω, έχουν καταταγεί σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ασυνήθεις ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Πολύ συχνές: λοίμωξη (κυρίως λοιμώξεις των ουροφόρων οδών και του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος), με αναφερθείσες περιπτώσεις θανατηφόρου έκβασης

Ασυνήθεις: σηπτική καταπληξία

Σπάνιες:* πνευμονία, περιτονίτιδα, σηψαιμία

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Πολύ συχνές: μυελοκαταστολή, ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία, αιμορραγία

Σπάνιες:* εμπύρετη ουδετεροπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Πολύ σπάνιες:* οξεία μυελογενής λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Πολύ συχνές: ελαφρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κυρίως εξάψεις και εξάνθημα)

Ασυνήθεις: σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας που απαιτούν θεραπεία (π.χ. υπόταση, αγγειονευρωτικό οίδημα, αναπνευστική δυσχέρεια, γενικευμένη κνίδωση, ρίγη, οσφυαλγία, θωρακικό άλγος, ταχυκαρδία, κοιλιακό άλγος, άλγος στα άκρα, εφίδρωση και υπέρταση)

Σπάνιες:* αναφυλακτικές αντιδράσεις

Πολύ σπάνιες:* αναφυλακτική καταπληξία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Πολύ σπάνιες:* ανορεξία

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Πολύ σπάνιες:* συγχυτική κατάσταση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συχνές: νευροτοξικότητα (κυρίως: περιφερική νευροπάθεια)

Σπάνιες:* κινητική νευροπάθεια (με επακόλουθη ελαφρά τελική αδυναμία)

Πολύ σπάνιες:* αυτόνομη νευροπάθεια (που οδηγεί σε παραλυτικό ειλεό και ορθοστατική υπόταση), γενικευμένοι σπασμοί επιληψίας, σπασμοί, εγκεφαλοπάθεια, ζάλη, κεφαλαλγία, αταξία

Οφθαλμικές διαταραχές:

Πολύ σπάνιες:* διαταραχές του οπτικού νεύρου και/ή οπτικές διαταραχές (σπινθηροβόλα σκοτώματα), ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν

λάβει υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Πολύ σπάνιες:* ωτοτοξικότητα, απώλεια ακοής,

Καρδιακές διαταραχές:	<p>εμβοές, ίλιγγος <i>Συχνές:</i> βραδυκαρδία <i>Ασυνήθεις:</i> καρδιομυοπάθεια, ασυμπτωματική κοιλιακή ταχυκαρδία, ταχυκαρδία με διδυμία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός και συγκοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου <i>Πολύ σπάνιες*:</i> αρτηριακή μαρμαρυγή, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία</p>
Αγγειακές διαταραχές:	<p><i>Πολύ συχνές:</i> υπόταση <i>Ασυνήθεις:</i> υπέρταση, θρόμβωση, θρομβοφλεβίτιδα <i>Πολύ σπάνιες*:</i> καταπληξία</p>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:	<p><i>Σπάνιες*:</i> δύσπνοια, πλευριτική συλλογή, διάμεση πνευμονία, ίωση πνεύμονα, πνευμονική εμβολή, αναπνευστική ανεπάρκεια. <i>Πολύ σπάνιες*:</i> βήχας</p>
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:	<p><i>Πολύ συχνές:</i> ναυτία, έμετος, διάρροια, φλεγμονή βλεννογόνου <i>Σπάνιες*:</i> απόφραξη εντέρου, διάτρηση εντέρου, ισχαιμική κολίτιδα, παγκρεατίτιδα <i>Πολύ σπάνιες*:</i> θρόμβωση μεσεντερίου, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, ισοφαγίτιδα, δυσκοιλιότητα, ασκίτης, ουδετεροπενική κολίτιδα</p>
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:	<p><i>Πολύ σπάνιες*:</i> ηπατική νέκρωση, ηπατική εγκεφαλοπάθεια (και οι δύο με αναφορές περιπτώσεων με θανατηφόρο έκβαση)</p>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:	<p><i>Πολύ συχνές:</i> αλωπεκία <i>Συχνές:</i> παροδικές ελαφρές αλλοιώσεις του δέρματος και των ονύχων <i>Σπάνιες*:</i> κνησμός, εξάνθημα, ερύθημα <i>Πολύ σπάνιες*:</i> σύνδρομο Stevens-Johnson, επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, κνίδωση, ονυχόλυση (οι ασθενείς σε θεραπεία θα πρέπει να φορούν ηλιοπροστατευτικά στα χέρια και στα πόδια)</p>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:	<p><i>Πολύ συχνές:</i> αρθραλγίες, μυαλγίες</p>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	<p><i>Συχνές:</i> αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (περιλαμβανομένου εντοπισμένου οιδήματος, πόνου, ερυθήματος, σκλήρυνσης, κατά περίπτωση εξαγγείωση μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρίτιδα, ίωση δέρματος και νέκρωση δέρματος) <i>Σπάνιες*:</i> εξασθένηση, πυρεξία, αφυδάτωση, οίδημα, αίσθημα κακουχίας</p>
Παρακλινικές εξετάσεις:	<p><i>Συχνές:</i> σοβαρή αύξηση της AST (SGOT), σοβαρή αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης <i>Ασυνήθεις:</i> σοβαρή αύξηση της χολερυθρίνης <i>Σπάνιες*:</i> αύξηση της κρεατινίνης αίματος</p>

Ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έλαβαν πακλιταξέλη κατά την επικουρική ρύθμιση μετά από θεραπεία με AC, παρουσίασαν μεγαλύτερη νευροαισθητήρια τοξικότητα, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αρθραλγίες/μυαλγίες, αναιμία, λοίμωξη, πυρετό, ναυτία/έμετο και διάρροια σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο AC. Ωστόσο, η συχνότητα των συμβαμάτων αυτών ήταν σύμφωνη με τη χρήση μονοθεραπείας με πακλιταξέλη όπως αναφέρονται παραπάνω.

Θεραπεία συνδυασμού

Το παρακάτω κείμενο αναφέρεται σε δύο μείζονος σημασίας μελέτες για τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής του καρκίνου των ωθηκών (πακλιταξέλη + σισπλατίνη: σε πάνω από 1050 ασθενείς), δύο μελέτες φάσης III στη θεραπεία πρώτης γραμμής μεταστατικού καρκίνου του μαστού: μια που μελετά το συνδυασμό με δοξορουβικίνη (πακλιταξέλη + δοξορουβικίνη: σε 267 ασθενείς), μια άλλη που μελετά το συνδυασμό με trastuzumab (σχεδιασμένη ανάλυση υποομάδας πακλιταξέλης + trastuzumab: σε 188 ασθενείς) και δύο μελέτες φάσης III για τη θεραπεία του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (πακλιταξέλη + σισπλατίνη: σε πάνω από 360 ασθενείς) (βλέπε 5.1).

Όταν χορηγήθηκε με 3ωρη έγχυση για τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής του καρκίνου των ωθηκών, νευροτοξικότητα, αρθραλγία/μυαλγία και υπερευαισθησία αναφέρθηκαν περισσότερο συχνά και με μεγαλύτερη σοβαρότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πακλιταξέλη ακολουθούμενη από σισπλατίνη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη ακολουθούμενη από σισπλατίνη. Η μυελοκαταστολή αναφέρθηκε λιγότερο συχνά και με μικρότερη βαρύτητα με την πακλιταξέλη, χορηγούμενη με 3ωρη έγχυση, ακολουθούμενη από σισπλατίνη σε σύγκριση με κυκλοφωσφαμίδη ακολουθούμενη από σισπλατίνη.

Για τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, αναφέρθηκαν ουδετεροπενία, αναιμία, περιφερική νευροπάθεια, αρθραλγίες, μυαλγίες, εξασθένηση, πυρετός και διάρροια πιο συχνά και με μεγαλύτερη βαρύτητα όταν η πακλιταξέλη (220mg/m²) χορηγήθηκε ως 3ωρη έγχυση 24 ώρες μετά τη δοξορουβικίνη (50mg/m²) σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία (FAC) (5-FU 500mg/m², δοξορουβικίνη 50mg/m², κυκλοφωσφαμίδη 500mg/m²). Η ναυτία και ο έμετος φαίνονται ότι είναι λιγότερο συχνά και σοβαρά με το σχήμα πακλιταξέλη (220mg/m²)/δοξορουβικίνη (50mg/m²) σε σύγκριση με το καθιερωμένο σχήμα FAC. Η χρήση κορτικοστεροειδών μπορεί να συνέβαλε στη μικρότερη συχνότητα και σοβαρότητα της ναυτίας και του εμέτου στην ομάδα πακλιταξέλη/δοξορουβικίνη.

Όταν η πακλιταξέλη χορηγήθηκε με 3ωρη έγχυση σε συνδυασμό με το trastuzumab για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, τα ακόλουθα συμβάματα (ανεξάρτητα από τη σχέση τους με την πακλιταξέλη ή το trastuzumab) αναφέρθηκαν πιο συχνά απ' ό,τι με τη μονοθεραπεία με πακλιταξέλη: καρδιακή ανεπάρκεια (8% έναντι 1%), λοίμωξη (46% έναντι 27%), ρίγη (42% έναντι 4%), πυρετός (47% έναντι 23%), βήχας (42% έναντι 22%), εξάνθημα (39% έναντι 18%), αρθραλγίες (37% έναντι 21%), ταχυκαρδία (12% έναντι 4%), διάρροια (45% έναντι 30%), υπέρταση (11% έναντι 3%), ρινορραγία (18% έναντι 4%), ακμή (11% έναντι 3%), απλός έρπητας (12% έναντι 3%), τυχαίος τραυματισμός (13% έναντι 3%), αϋπνία (25% έναντι 13%), ρινίτιδα (22% έναντι 5%), παραρρινοκολπίτιδα (21% έναντι 7%) και αντίδραση στη θέση της ένεσης (7% έναντι 1%). Κάποιες από αυτές τις διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης μπορεί να οφείλονται στον αυξημένο αριθμό και διάρκεια των θεραπειών με το συνδυασμό πακλιταξέλη/trastuzumab έναντι της μονοθεραπείας με πακλιταξέλη. Σοβαρά συμβάματα αναφέρθηκαν σε παρόμοια ποσοστά για το συνδυασμό πακλιταξέλη/trastuzumab και για μονοθεραπεία με πακλιταξέλη.

Όταν η δοξορουβικίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πακλιταξέλη στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού παρατηρήθηκαν διαταραχές των καρδιακών παλμών (μείωση $\geq 20\%$ του κλάσματος

εξώθησης της αριστεράς κοιλίας) στο 15% των ασθενών έναντι 10% αυτών του καθιερωμένου σχήματος FAC. Παρατηρήθηκε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε <1% τόσο στην ομάδα πακλιταξέλη/δοξορουβικίνη όσο και στην ομάδα της καθιερωμένης θεραπείας FAC. Η χορήγηση trastuzumab σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε προθεραπευμένους με ανθρακυκλίνες ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα και σοβαρότητα **καρδιακής δυσλειτουργίας** σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με πακλιταξέλη (τάξης I/II κατά NYHA 10% έναντι 0%, τάξης III/IV κατά NYHA 2% έναντι 1%) που σπάνια συσχετίστηκε με θάνατο (βλέπε Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος trastuzumab). Σε όλες εκτός απ' αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις, οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν στην κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση.

Πνευμονίτιδα από ακτινοβολία έχει αναφερθεί, σε ασθενείς με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία.

Σάρκωμα Kaposi (KS) σχετιζόμενο με AIDS

Με εξαίρεση τις αιματολογικές και ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παρακάτω), η συχνότητα και σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι γενικά παρόμοια μεταξύ των ασθενών με KS και των ασθενών στους οποίους χορηγείται μονοθεραπεία πακλιταξέλης για άλλους συμπαγείς όγκους, με βάση μια κλινική μελέτη που περιελάμβανε 107 ασθενείς.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: Η καταστολή του μυελού των οστών ήταν η σημαντικότερη τοξικότητα που προκάλεσε περιορισμό της δόσης. Η ουδετεροπενία είναι η πιο σημαντική αιματολογική τοξικότητα. Κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου της θεραπείας, σοβαρή ουδετεροπενία (<500 κύτταρα/mm³) εμφανίστηκε στο 20% των ασθενών. Κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου θεραπείας, παρατηρήθηκε σοβαρή ουδετεροπενία στο 39% των ασθενών. Η ουδετεροπενία παρέμεινε για >7 ημέρες στο 41% των ασθενών και για 30-35 ημέρες στο 8% των ασθενών. Υποχώρησε μέσα σε 35 ημέρες σε όλους τους ασθενείς που βρίσκονταν υπό παρακολούθηση. Το ποσοστό ουδετεροπενίας βαθμού 4, διάρκειας ≥7 ημερών, ήταν 22%.

Ουδετεροπενικός πυρετός σχετιζόμενος με τη χορήγηση πακλιταξέλης αναφέρθηκε στο 14% των ασθενών και στο 1,3% των θεραπευτικών κύκλων. Σημειώθηκαν 3 σηψαιμικά επεισόδια (2,8%) κατά τη διάρκεια της χορήγησης πακλιταξέλης σχετιζόμενα με το φαρμακευτικό προϊόν, τα οποία αποδείχθηκαν μοιραία.

Παρατηρήθηκε θρομβοπενία στο 50% των ασθενών και ήταν σοβαρή (<50.000 κύτταρα/mm³) στο 9% των ασθενών. Μόνο στο 14% των ασθενών σημειώθηκε πτώση στον αριθμό αιμοπεταλίων τους σε <75.000 κύτταρα/mm³, τουλάχιστον μια φορά κατά τη θεραπεία. Αναφέρθηκαν επεισόδια αιμορραγίας σχετιζόμενα με την πακλιταξέλη σε <3% των ασθενών, αλλά τα αιμορραγικά επεισόδια ήταν εντοπισμένα.

Αναιμία (Hb<11 g/dL) παρατηρήθηκε στο 61% των ασθενών και ήταν σοβαρή (Hb<8 g/dL) στο 10% των περιπτώσεων. Μεταγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων απαιτήθηκαν στο 21% των ασθενών.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Μεταξύ των ασθενών (>50% των ασθενών στους οποίους χορηγούνταν αναστολείς πρωτεάσης) με φυσιολογική ηπατική λειτουργία κατά την αρχική αξιολόγηση, 28%, 43% και 44% παρουσίασαν αύξηση της χολερυθρίνης, της αλκαλικής φωσφατάσης και της AST (SGOT), αντίστοιχα. Σε κάθε μία από τις παραπάνω παραμέτρους, το ποσοστό των περιπτώσεων σοβαρών αυξήσεων ήταν 1%.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπέρβαση της δοσολογίας με PATAXEL. Οι πρώτες αναμενόμενες επιπλοκές από την υπέρβαση της δοσολογίας συνίστανται σε καταστολή του μυελού των οστών, περιφερική νευροτοξικότητα και βλεννογονίτιδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία / Κωδικός ATC: κυτταροστατικός παράγοντας L01C D01

Η πακλιταξέλη είναι ένα νέο αντιμικροσωληναριακό φάρμακο που προάγει τη συνένωση των μικροσωληναρίων από τα διμερή της τουβουλίνης και σταθεροποιεί τα μικροσωληναρια εμποδίζοντας τον αποπολυμερισμό τους. Η σταθεροποίηση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της φυσιολογικής δυναμικής αναδιοργάνωσης του δικτύου των μικροσωληναρίων που είναι απαραίτητη για τις μεταξύ των φάσεων και τις μιτωτικές ζωτικές λειτουργίες του κυττάρου. Επιπλέον, η πακλιταξέλη προκαλεί ανώμαλες διατάξεις ή δεσμίδες μικροσωληναρίων σε όλη τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου και πολλαπλές αστεροειδείς διατάξεις των μικροσωληναρίων κατά τη μίτωση.

Στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής καρκίνου των ωοθηκών, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πακλιταξέλης αξιολογήθηκε σε δύο μεγάλες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες (σε σύγκριση με 750mg/m² κυκλοφωσφαμίδης/75mg/m² σισπλατίνης) μελέτες. Στη μελέτη (B-MS CA 139-209) περισσότεροι από 650 ασθενείς με στάδιο II_{b-c}, III ή IV πρωτογενούς καρκίνου των ωοθηκών, έλαβαν κατά μέγιστο όριο 9 θεραπευτικά σχήματα πακλιταξέλης (175mg/m² σε 3ωρη έγχυση) ακολουθούμενα από σισπλατίνη (75mg/m²) ή φάρμακο αναφοράς. Η δεύτερη μεγάλη μελέτη (GOG-111/B-MS CA 139-022) αξιολόγησε ένα μέγιστο όριο 6 θεραπευτικών σχημάτων ή πακλιταξέλη (135mg/m² με 24ωρη έγχυση) ακολουθούμενα από σισπλατίνη (75mg/m²) ή φάρμακο αναφοράς σε περισσότερους από 400 ασθενείς με στάδιο III/IV πρωτογενούς καρκίνου των ωοθηκών, με υπολειπόμενη νόσο >1cm μετά από λαπαροτομία για σταδιοποίηση ή με απομακρυσμένες μεταστάσεις. Αν και οι δύο διαφορετικές δοσολογίες πακλιταξέλης δεν συγκρίθηκαν η μία ως προς την άλλη άμεσα, και στις δύο μελέτες οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πακλιταξέλη σε συνδυασμό με σισπλατίνη είχαν ένα σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης, μεγαλύτερο χρόνο για να εμφανίσουν επιδείνωση και μακρύτερο χρόνο επιβίωσης, σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία. Αυξημένη νευροτοξικότητα, αρθραλγία/μυαλγία αλλά ελαττωμένη μυελοκαταστολή, παρατηρήθηκε σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών, στους οποίους χορηγήθηκε πακλιταξέλη/σισπλατίνη με 3ωρη έγχυση σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη/σισπλατίνη.

Κατά την επικουρική αγωγή του καρκίνου του μαστού, 3121 ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες έλαβαν επικουρική θεραπεία πακλιταξέλης ή καμία χημειοθεραπεία μετά από 4 θεραπευτικά σχήματα δοξορουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Η μέση παρακολούθηση ήταν 69 μήνες. Συνολικά, οι ασθενείς της πακλιταξέλης παρουσίασαν σημαντική μείωση κατά 18% του κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο AC (p=0,0014), και σημαντική μείωση κατά 19% του κινδύνου θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο AC. Αναδρομικές αναλύσεις δείχνουν όφελος σε όλες τις υποομάδες των ασθενών. Σε ασθενείς με όγκους με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς/άγνωστους, η μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου ήταν 28% (95% CI: 0,59-0,86). Στην υποομάδα των ασθενών με όγκους με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, η μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου ήταν 9% (95% CI: 0,78-1,07). Ωστόσο, η σχεδίαση της μελέτης δεν ερεύνησε την επίδραση της παρατεταμένης θεραπείας με AC πέραν των 4 κύκλων. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί με

βάση μόνο τη μελέτη αυτή ότι τα παρατηρηθέντα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται εν μέρει στη διαφορά της διάρκειας της χημειοθεραπείας μεταξύ των δύο σχημάτων (AC 4 κύκλοι, AC+πακλιταξέλη 8 κύκλοι). Επομένως, η επικουρική θεραπεία με πακλιταξέλη πρέπει να θεωρείται ως εναλλακτική της παρατεταμένης θεραπείας με AC.

Σε μια δεύτερη μεγάλη κλινική μελέτη στην επικουρική αγωγή καρκίνου με θετικούς λεμφαδένες, με παρόμοια σχεδίαση, 3060 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ή να μη λάβουν τέσσερα σχήματα πακλιταξέλης στην υψηλότερη δόση των 225mg/m² μετά τέσσερα σχήματα AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270). Μετά από διάμεση παρακολούθηση 64 μηνών, οι ασθενείς της πακλιταξέλης παρουσίασαν σημαντική μείωση κατά 17% του κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο AC (p=0,006). Η θεραπεία με πακλιταξέλη σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 7% (95% CI: 0,78-1,12). Όλες οι αναλύσεις των υποομάδων ευνοούν το σχήμα της πακλιταξέλης. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς με όγκους με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς παρουσίασαν μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου κατά 23% (95% CI: 0,6-0,92). Στην υποομάδα των ασθενών με όγκους με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς η μείωση του κινδύνου υποτροπής της νόσου ήταν 10% (95% CI: 0,7-1,11).

Στη θεραπεία πρώτης γραμμής του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της πακλιταξέλης αξιολογήθηκαν σε δύο καίριες, φάσης III τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, ανοικτές μελέτες. Στην πρώτη μελέτη (BMS CA 139-278), αξιολογήθηκε ο συνδυασμός δοξορουβικίνης bolus (50mg/m²) που ακολουθείται μετά από 24 ώρες από πακλιταξέλη (220mg/m² με 3ωρη έγχυση) (AT) σε σύγκριση με το καθιερωμένο σχήμα FAC (5-FU 500mg/m², δοξορουβικίνη 50mg/m², κυκλοφωσφαμίδη 500mg/m²), χορηγούμενα και τα δύο κάθε τρεις εβδομάδες για οκτώ κύκλους θεραπείας. Στην τυχαιοποιημένη αυτή μελέτη εντάχθηκαν 267 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, που είτε δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία ή είχαν λάβει μόνο χημειοθεραπεία χωρίς ανθρακυκλίνη κατά την επικουρική ρύθμιση. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική διαφορά στο χρόνο για την πρόοδο της νόσου για τους ασθενείς που έλαβαν AT σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν FAC (8,2 έναντι 6,2 μήνες, p=0,029). Η μέση τιμή επιβίωσης ήταν προς όφελος του συνδυασμού πακλιταξέλη/δοξορουβικίνη έναντι FAC (23,0 έναντι 18,3 μήνες, p=0,004). Στις ομάδες AT και FAC το 44% και 48% αντίστοιχα έλαβαν αναμνηστική χημειοθεραπεία που περιελάμβανε ταξάνες στο 7% και 50% αντίστοιχα. Η συνολική αναλογία αντίδρασης ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα AT σε σύγκριση με την ομάδα FAC (68% έναντι 55%). Πλήρεις ανταποκρίσεις διαπιστώθηκαν στο 19% της ομάδας ασθενών της πακλιταξέλης/δοξορουβικίνης έναντι 8% της ομάδας ασθενών της FAC. Όλα τα αποτελέσματα δραστηριότητας έχουν εκ των υστέρων επιβεβαιωθεί από τυφλή ανεξάρτητη ανασκόπηση.

Στην δεύτερη καίρια μελέτη, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού πακλιταξέλης και Herceptin® αξιολογήθηκαν σε σχεδιασμένη ανάλυση μιας υποομάδας (ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως συμπληρωματική θεραπεία με ανθρακυκλίνες) της μελέτης HO648g. Η αποτελεσματικότητα του Herceptin® σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν προηγουμένως συμπληρωματική θεραπεία με ανθρακυκλίνες, δεν έχει αποδειχθεί. Ο συνδυασμός trastuzumab (4mg/kg δόση εφόδου και μετά 2mg/kg εβδομαδιαία) και πακλιταξέλης (175mg/m²) με 3ωρη έγχυση, κάθε τρεις εβδομάδες συγκρίθηκε με μονοθεραπεία πακλιταξέλης (175mg/m²) με 3ωρη έγχυση, κάθε τρεις εβδομάδες σε 188 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού με υπερέκφραση του HER2 (2+ ή 3+ όπως μετρήθηκε με ανοσοϊστοχημεία) στους προθεραπευμένους με ανθρακυκλίνες ασθενείς. Η πακλιταξέλη χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για τουλάχιστον 6 κύκλους θεραπείας, ενώ το trastuzumab χορηγήθηκε εβδομαδιαίως μέχρι την πρόοδο της νόσου. Η μελέτη έδειξε ένα σημαντικό όφελος για το συνδυασμό πακλιταξέλη/trastuzumab όσον αφορά το χρόνο μέχρι την πρόοδο της νόσου (6,9 έναντι 3,0 μήνες), το ποσοστό ανταπόκρισης (41% έναντι 17%) και τη διάρκεια ανταπόκρισης (10,5 έναντι 4,5 μήνες) όταν συγκρίθηκε με μονοθεραπεία πακλιταξέλης. Η

πιο σημαντική τοξικότητα που παρατηρήθηκε με το συνδυασμό πακλιταξέλη/trastuzumab ήταν καρδιακή δυσλειτουργία (βλέπε 4.8).

Στη θεραπεία προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, η πακλιταξέλη 175mg/m² ακολουθούμενη από σισπλατίνη 80mg/m² έχει αξιολογηθεί σε δύο μελέτες φάσης III (367 ασθενείς σε σχήματα που περιελάμβαναν πακλιταξέλη). Και οι δύο ήταν τυχαιοποιημένες μελέτες. Η μία σύγκρινε την αγωγή με σισπλατίνη 100mg/m², η άλλη χρησιμοποίησε τενιποσίδη 100mg/m² ακολουθούμενη από σισπλατίνη 80mg/m² ως συγκριτικό θεραπευτικό σχήμα (367 ασθενείς στο συγκριτικό θεραπευτικό σχήμα). Τα αποτελέσματα των μελετών ήταν παρόμοια. Για την κύρια έκβαση, τη θνησιμότητα, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ του σχήματος που περιελάμβανε πακλιταξέλη και του συγκριτικού σχήματος (διάμεσοι χρόνοι επιβίωσης 8,1 και 9,5 μήνες στα σχήματα που περιελάμβαναν πακλιταξέλη, 8,6 και 9,9 μήνες με τα συγκριτικά σχήματα). Παρομοίως για το διάστημα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των σχημάτων θεραπείας. Σημειώθηκε σημαντική ωφέλεια όσον αφορά τα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης. Τα αποτελέσματα ποιότητας ζωής δείχνουν όφελος με τα σχήματα που περιλαμβάνουν πακλιταξέλη όσον αφορά την ανορεξία και παρέχουν σαφείς ενδείξεις της κατωτερότητας των σχημάτων που περιλαμβάνουν πακλιταξέλη όσον αφορά την περιφερική νευροπάθεια (p<0,008).

Κατά τη θεραπεία του KS που σχετίζεται με AIDS, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της πακλιταξέλης ερευνήθηκαν σε μη συγκριτικές μελέτες, σε ασθενείς με προχωρημένο KS, που προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε συστηματική χημειοθεραπεία. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η καλύτερη ανταπόκριση του όγκου. Από τους 107 ασθενείς οι 63 θεωρήθηκαν ανθεκτικοί σε λιποσωματικές ανθρακυκλίνες. Η υποομάδα αυτή των ασθενών θεωρείται ότι αποτελούν τον πληθυσμιακό πυρήνα αποτελεσματικότητας. Το γενικό ποσοστό επιτυχίας (πλήρους/μερικής ανταπόκρισης) μετά από 15 κύκλους θεραπείας ήταν 57% (CI 44-70%) σε ασθενείς ανθεκτικούς σε λιποσωματική ανθρακυκλίνη. Τα αποτελέσματα για περισσότερες από το 50% των ανταποκρίσεων παρουσιάστηκαν μετά από τους 3 πρώτους κύκλους θεραπείας. Τα αποτελέσματα των ασθενών που ανθίστανται στη λιποσωματική ανθρακυκλίνη ήταν συγκρίσιμα για ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί ποτέ σε θεραπεία με αναστολέα πρωτεάσης (55,6%) και αυτών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ένα αναστολέα πρωτεάσης τουλάχιστον 2 μήνες πριν από τη θεραπεία με πακλιταξέλη (60,9%). Ο μέσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου στην κατηγορία αυτή των ασθενών ήταν 468 ημέρες (95% CI 257 – NE). Ο μέσος χρόνος επιβίωσης δεν μπορεί να υπολογισθεί, το χαμηλότερο όμως όριο 95%, ήταν 617 ημέρες για την κατηγορία αυτή των ασθενών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η πακλιταξέλη παρουσιάζει διφασική πτώση των συγκεντρώσεων του πλάσματος.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πακλιταξέλης προσδιορίστηκαν μετά από 3ωρη και 24ωρη έγχυση σε δόσεις 135 και 175mg/m². Οι εκτιμηθείσες μέσες τιμές τελικού χρόνου ημιζωής κυμάνθηκαν μεταξύ 3,0 και 52,7 ωρών και οι μέσες μη διαμερισματικές (τμηματικές) τιμές ολικής σωματικής κάθαρσης κυμάνθηκαν μεταξύ 11,6-24,0 l/hr/m². Η ολική σωματική κάθαρση φαίνεται ότι ελαττώνεται με υψηλότερες συγκεντρώσεις πακλιταξέλης στο πλάσμα. Ο μέσος όγκος κατανομής στη σταθερή κατάσταση κυμάνθηκε από 198 έως 688 l/m², ενδεικτικό της εκτεταμένης εξωαγγειακής κατανομής και/ή της δέσμευσης της πακλιταξέλης από τους ιστούς. Με 3ωρη έγχυση, αυξανόμενες δόσεις έχουν σαν αποτέλεσμα μη γραμμική φαρμακοκινητική. Σε αύξηση κατά 30% της δόσης, από 135mg/m² σε 175mg/m², οι τιμές των C_{max} και AUC_{0→∞} αυξήθηκαν κατά 75% και 81% αντίστοιχα.

Μετά από μια ενδοφλέβια δόση 100mg/m², η οποία χορηγήθηκε ως έγχυση 3 ωρών σε 19 ασθενείς με KS η διάμεση C_{max} ήταν 1.530 ng/ml (εύρος διακύμανσης 761 έως 2.860 ng/ml) και η διάμεση AUC 5.619 ng.hr/ml (εύρος διακύμανσης 2.609 έως 9.428 ng.hr/ml). Η κάθαρση ήταν 20,6 l/h/m² (εύρος διακύμανσης 11-38) και ο όγκος κατανομής 291 l/ m² (εύρος διακύμανσης 121-638). Η μέση τελική ημιζωή απέκκρισης ήταν 23,7 ώρες (εύρος διακύμανσης 12-33).

Η μεταξύ ασθενών διακύμανση στη συστηματική έκθεση σε πακλιταξέλη ήταν ελάχιστη. Δεν υπάρχει ένδειξη συσσώρευσης της πακλιταξέλης με πολλαπλές χορηγήσεις.

In vitro μελέτες της σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου ορού δείχνουν ότι, κατά μέσον όρο, το φάρμακο συνδέεται σε ποσοστό 89-98%. Η παρουσία της σιμετιδίνης, της ρανιτιδίνης, της δεξαμεθαζόνης ή της διφαινυδραμίνης δεν επηρέασαν τη σύνδεση της πακλιταξέλης με τις πρωτεΐνες.

Η αποβολή της πακλιταξέλης δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως στον άνθρωπο. Μέσες τιμές αθροιστικής ανάκτησης αναλλοίωτου φαρμάκου στα ούρα κυμαίνονταν από 1,3 μέχρι 12,6% της δόσεως, ενδεικτικό εκτεταμένης μη νεφρικής κάθαρσης. Ο ηπατικός μεταβολισμός και η χολική κάθαρση ίσως είναι οι κύριοι μηχανισμοί αποβολής της πακλιταξέλης. Η πακλιταξέλη φαίνεται ότι αρχικά μεταβολίζεται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Μετά από χορήγηση ραδιοεπισημασμένης πακλιταξέλης, 26,2 και 6% κατά μέσον όρο της ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα ως 6α-hydroxyraclitaxel, 3'-p-hydroxyraclitaxel και 6α-3'-p-dihydroxy-paclitaxel, αντίστοιχα. Ο σχηματισμός αυτών των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών καταλύεται από το CYP2C8, από το -3A4 και από τα δύο -2C8 και -3A4 αντιστοίχως. Η επίδραση της ηπατικής και νεφρικής δυσλειτουργίας στην αποβολή της πακλιταξέλης μετά από 3ωρη έγχυση δεν έχει επίσημα ερευνηθεί. Φαρμακοκινητικές παράμετροι που ελήφθησαν από ένα ασθενή σε αιμοκάθαρση που έλαβε 3ωρη έγχυση πακλιταξέλης 135mg/m² ήταν μέσα στα όρια των τιμών που είχαν καθορισθεί σε ασθενείς που δεν έκαναν αιμοκάθαρση.

Στις κλινικές μελέτες όπου η πακλιταξέλη και η δοξορουβικίνη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα, η κατανομή και η απέκκριση της δοξορουβικίνης και των μεταβολιτών της είχαν επιμηκυνθεί. Η συνολική έκθεση πλάσματος στη δοξορουβικίνη ήταν 30% υψηλότερη όταν η πακλιταξέλη ακολουθούσε αμέσως μετά τη δοξορουβικίνη απ' ότι όταν υπήρχε ένα διάστημα 24 ωρών μεταξύ των φαρμάκων.

Για τη χρήση της πακλιταξέλης σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, παρακαλούμε να συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη σισπλατίνη, τη δοξορουβικίνη ή τη trastuzumab για πληροφορίες για τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Το ενδεχόμενο καρκινογόνου δράσης της πακλιταξέλης δεν μελετήθηκε. Ωστόσο η πακλιταξέλη είναι δυνητικά καρκινογόνο και γονοτοξικό φάρμακο με βάση το φαρμακοδυναμικό μηχανισμό δράσης της. Η πακλιταξέλη αποδείχθηκε μεταλλαξιογόνος τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* στα υπό δοκιμασία συστήματα των θηλαστικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Macrogolglycerol ricinoleate, Ethanol anhydrous, Citric acid anhydrous.

6.2 Ασυμβατότητες

Το πολυοξυαιθυλιωμένο καστορέλαιο μπορεί να προκαλέσει την απελευθέρωση DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate] από τους περιέκτες από πλαστικοποιημένο πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), σε στάθμες που αυξάνουν με το χρόνο και τη συγκέντρωση. Επομένως, η παρασκευή, η αποθήκευση και η χορήγηση του αραιωμένου PATAXEL πρέπει να γίνονται με τη χρήση συσκευών που δεν περιέχουν PVC.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά την αραιώση: 7 ημέρες σε διάλυμα dextrose 5% ή 14 ημέρες σε διάλυμα sodium chloride 0,9% σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ή στους $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία $15^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Η κατάψυξη δεν επηρεάζει δυσμενώς το φαρμακευτικό προϊόν.

Για αραιωμένα διαλύματα, βλ. λήμμα 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινα φιαλίδια τύπου I (με ελαστικό πώμα) που περιέχουν 30mg ή 100mg πακλιταξέλης σε 5ml ή 16,7ml διαλύματος αντίστοιχα.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Χειρισμός: όπως με όλα τα αντικαρκινικά φάρμακα, ο χειρισμός του PATAXEL πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η αραιώση θα πρέπει να γίνεται κάτω από άσηπτες συνθήκες από εκπαιδευμένο προσωπικό σε καθορισμένη περιοχή. Πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλα προστατευτικά γάντια. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις ώστε να αποφεύγεται η επαφή με το δέρμα και τους βλεννογόνους. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, η περιοχή να πλυθεί με σαπούνι και νερό. Μετά την τοπική έκθεση, έχουν παρατηρηθεί μυρμηκιάσεις, αίσθημα καύσου και ερυθρότητα. Σε περίπτωση επαφής με τους βλεννογόνους, αυτοί πρέπει να εκπλυθούν με άφθονο νερό. Κατά την εισπνοή, έχουν αναφερθεί δύσπνοια, πόνος στο στήθος, ερεθισμός στο λαιμό και ναυτία.

Εάν τα κλειστά φιαλίδια ψυχθούν μπορεί να σχηματισθεί ένα ίζημα, το οποίο επαναδιαλύεται με μικρή ή καθόλου ανατάραξη μόλις πλησιάσει τη θερμοκρασία περιβάλλοντος. Η ποιότητα του προϊόντος δεν επηρεάζεται. Εάν το διάλυμα παραμένει θολό ή παρουσιάζεται ένα αδιάλυτο ίζημα το φιαλίδιο θα πρέπει να απορρίπτεται.

Μετά από πολλαπλές εισόδους της βελόνας και αφαιρέσεις προϊόντος, τα φιαλίδια PATAXEL παραμένουν μικροβιολογικά, χημικά και φυσικά σταθερά για μέχρι και 28 ημέρες στους 25°C . Άλλοι χρόνοι και άλλες συνθήκες διατήρησης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Η συσκευή «Chemo-Dispensing Pin» ή παρόμοιες συσκευές με ακίδες, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, γιατί μπορεί να προκαλέσουν φθορά στο πώμα του φιαλιδίου, με αποτέλεσμα

απώλεια της στειρότητας.

Παρασκευή για ενδοφλέβια χορήγηση: πριν από την έγχυση, το PATAXEL πρέπει να αραιώνεται με άσηπτες μεθόδους σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% ή σε ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 5% ή σε ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 5% και χλωριούχου νατρίου 0,9% ή σε ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 5% σε ενέσιμο διάλυμα Ringer, σε τελική συγκέντρωση 0,3 έως 1,2mg/ml.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση, των διαλυμάτων που έχουν ετοιμασθεί για έγχυση έχει αποδειχθεί στους 5 °C και στους 25 °C για 7 ημέρες όταν αραιωθούν σε 5% διάλυμα Δεξτρόζης και για 14 ημέρες όταν αραιωθούν σε ενέσιμο διάλυμα Χλωριούχου Νατρίου 0,9%.

Από μικροβιολογική άποψη το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2 έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έλαβε χώρα υπό ελεγχόμενες και αξιολογημένες άσηπτες συνθήκες. Μετά την αραιώση το διάλυμα χρησιμοποιείται για μια μόνο φορά.

Κατά την παρασκευή, τα διαλύματα μπορεί να δείχνουν θολότητα που αποδίδεται στα έκδοχα της μορφής και δεν αφαιρείται με διήθηση.

Το PATAXEL πρέπει να χορηγείται μέσω ενσωματωμένου φίλτρου με μικροπορώδη μεμβράνη $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Καμία σημαντική απώλεια της ισχύος δεν σημειώθηκε μετά την προσομοιωμένη δίοδο του διαλύματος από ενδοφλέβια συσκευή που έφερε ενσωματωμένο φίλτρο.

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές για εμφάνιση ιζήματος κατά τη διάρκεια εγχύσεων με PATAXEL, κυρίως προς το τέλος μιας 24ωρης έγχυσης. Αν και η αιτία σχηματισμού αυτού του ιζήματος δεν έχει προσδιορισθεί, πιθανότατα συνδέεται με τον υπερκορεσμό του αραιωμένου διαλύματος. Για να ελαττώσουμε την πιθανότητα εμφάνισης του ιζήματος, το PATAXEL θα πρέπει να χρησιμοποιείται όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την αραιώση και θα πρέπει να αποφεύγεται η παρατεταμένη ανατάραξη, δόνηση ή ανακίνηση. Οι συσκευές έγχυσης θα πρέπει να ξεπλένονται πολύ καλά πριν τη χρήση. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης η εμφάνιση του διαλύματος πρέπει να ελέγχεται τακτικά και η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιασθεί ιζήμα.

Για να ελαχιστοποιήσουμε την έκθεση του ασθενούς στο DEHP που μπορεί να απελευθερώνεται από τους πλαστικοποιημένους με PVC σάκους για έγχυση ή συσκευές ή άλλα ιατρικά όργανα, τα αραιωμένα διαλύματα του PATAXEL θα πρέπει να διατηρούνται σε φιάλες που δεν είναι από PVC (από γυαλί ή πολυπροπυλένιο) ή σε πλαστικούς σάκους (από πολυπροπυλένιο ή πολυολεφίνη) και να χορηγούνται με συσκευές επικαλυμμένες εσωτερικά με πολυαιθυλένιο. Η χρήση φίλτρων (π.χ. IVEX-2®) με ενσωματωμένο μικρό πλαστικοποιημένο με PVC σωληνάριο εισόδου και/ή εξόδου δεν επέφερε σημαντική απελευθέρωση DEHP.

Απόρριψη: όλα τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύσταση, τη χορήγηση ή που ήρθαν με άλλο τρόπο σε επαφή με το PATAXEL, πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες για το χειρισμό των κυτταροτοξικών φαρμάκων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIANEE A.E – Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία Τηλ. 210 8009111

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

362/17-3-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

22-11-2005

Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη μη ανανεώσιμη ιατρική συνταγή. Πρέπει να χορηγείται σε νοσοκομειακές μονάδες υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Επειδή μπορεί να εκδηλωθούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας πρέπει να είναι διαθέσιμος ο κατάλληλος υποστηρικτικός εξοπλισμός.