

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paclitaxel/Hospira 6mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 6 mg paclitaxel.
Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 30 mg paclitaxel
Κάθε φιαλίδιο των 16,7 ml περιέχει 100 mg paclitaxel
Κάθε φιαλίδιο των 25 ml περιέχει 150 mg paclitaxel
Κάθε φιαλίδιο των 50 ml περιέχει 300 mg paclitaxel

Για τα έκδοχα, βλ. λήμμα 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο ιξώδες διάλυμα.

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος της ωοθήκης:

Σε χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής για τον καρκίνο της ωοθήκης, το paclitaxel ενδείκνυται για την αγωγή ασθενών με προχωρημένη ή υπολειμματική νόσο (> 1 εκ. (cm)) μετά από αρχική λαπαροτομία, σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη.

Σε χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής για τον καρκίνο της ωοθήκης, το paclitaxel ενδείκνυται για την αγωγή μεταστατικού καρκινώματος της ωοθήκης μετά την αποτυχία τυπικής θεραπευτικής αγωγής με βάση την πλατίνη.

Καρκίνος του μαστού:

Σε περίπτωση ανάγκης επικουρικής αντιμετώπισης, το paclitaxel ενδείκνυται για την αγωγή ασθενών με λεμφαδενο-θετικό καρκίνωμα του μαστού μετά από θεραπεία με ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη (AC). Η επικουρική θεραπεία με paclitaxel θα πρέπει να θεωρείται ως εναλλακτική της εκτεταμένης θεραπείας με AC.

Το paclitaxel ενδείκνυται για την αρχική αγωγή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού είτε σε συνδυασμό με μία ανθρακυκλίνη σε ασθενείς για τους οποίους η θεραπεία με ανθρακυκλίνη είναι κατάλληλη, ή σε συνδυασμό με το trastuzumab, σε ασθενείς που υπερ-εκφράζουν τον υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER-2) σε 3+ επίπεδο, όπως καθορίζεται από την ανοσο-ιστοχημεία και για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη η ανθρακυκλίνη (βλέπε λήμμα 4.4 και 5.1).

Ως μοναδικός παράγοντας, στην αντιμετώπιση μεταστατικού καρκινώματος του μαστού σε ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν επαρκώς στην τυπική αγωγή με ανθρακυκλίνες ή για τις οποίες η αγωγή με ανθρακυκλίνες δεν ήταν κατάλληλη.

Προχωρημένος μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC):

Το paclitaxel σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη, ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, σε ασθενείς για τους οποίους δεν είναι δυνατή η ενδεχομένως θεραπευτική χειρουργική παρέμβαση και/ή η θεραπεία με ακτινοβολία.

Σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με AIDS (KS):

Το paclitaxel ενδείκνυται για την αγωγή ασθενών με διάχυτο σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με AIDS, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία με λιποσωμική ανθρακυκλίνη.

Περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας στηρίζουν αυτή την ένδειξη και στο 5.1 αναφέρεται περίληψη των σχετικών μελετών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Προκαταρκτική θεραπεία: Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται προκαταρκτική θεραπεία που θα αποτελείται από κορτικοστεροΐδη, αντιισταμικά και ανταγωνιστές του υποδοχέα H₂ πριν τη χορήγηση paclitaxel, για να αποτρέπονται σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αυτή η προκαταρκτική θεραπεία μπορεί να αποτελείται από τα εξής:

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα προκαταρκτικής θεραπείας

Προκαταρκτική θεραπεία	Δοσολογία	Χορήγηση πριν το Paclitaxel
Δεξαμεθαζόνη	20mg, από του στόματος χορήγηση* ή ενδοφλέβια**	Από στόματος: Περίπου 12 και 6 ώρες Ενδοφλέβια: 30-60 λεπτά
Διφενιδραμίνη***	50mg IV	30 έως 60 λεπτά
Σιμετιδίνη ή Ρανιτιδίνη	300 mg IV 50 mg IV	30 έως 60 λεπτά

* 8-20 mg για ασθενείς με KS

** ενδοφλέβια

*** ή ένα ισοδύναμο αντιισταμινικό, π.χ. χλωροφενιραμίνη 10mg ενδοφλεβίως, χορηγούμενο 30 έως 60 λεπτά πριν το paclitaxel

Το paclitaxel θα πρέπει να χορηγείται μέσω ενός ενσωματωμένου φίλτρου μεμβράνης μικροπόρων όχι μεγαλύτερων από 0,22 μm.

Λόγω της πιθανότητας εξαγγείωσης, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του σημείου έγχυσης για πιθανή διήθηση κατά τη διάρκεια της χορήγησης.

Αγωγή πρώτης γραμμής για τον καρκίνο της ωοθήκης: Παρόλο που προς το παρόν διερευνώνται εναλλακτικά σχήματα θεραπευτικής αγωγής με το paclitaxel, συνιστάται συνδυασμένη θεραπεία paclitaxel και σισπλατίνης.

Ανάλογα με τη διάρκεια της έγχυσης, συνιστώνται δύο διαφορετικές δοσολογίες για την αγωγή με paclitaxel: Χορηγούνται 175 mg/m² paclitaxel ως ενδοφλέβια έγχυση για περίοδο τριών ωρών και στη συνέχεια 75 mg/m² σισπλατίνης και η θεραπευτική αγωγή επαναλαμβάνεται κατά διαστήματα 3 εβδομάδων, ή χορηγούνται 135 mg/m² paclitaxel ως ενδοφλέβια έγχυση για περίοδο 24 ωρών και στη συνέχεια 75 mg/m² σισπλατίνης και η θεραπευτική αγωγή επαναλαμβάνεται κατά διαστήματα 3 εβδομάδων (βλ. λήμμα 5.1).

Αγωγή δεύτερης γραμμής για τον καρκίνο της ωοθήκης: Συνιστάται δόση 175 mg/m² του paclitaxel χορηγούμενη επί 3 τουλάχιστον ώρες, με διάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ των κύκλων θεραπείας.

Επικουρική χημειοθεραπεία σε καρκίνο του μαστού: η συνιστώμενη δόση paclitaxel είναι 175 mg/m² χορηγούμενη για περίοδο τριών ωρών, κάθε 3 εβδομάδες για τέσσερις κύκλους θεραπείας, μετά τη θεραπεία με AC.

Χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής για τον καρκίνο του μαστού: Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με doxorubicin (50 mg/m²), το paclitaxel θα πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά την doxorubicin. Η συνιστώμενη δόση του paclitaxel είναι 220 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως για περίοδο τριών ωρών, με διάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ σειρών αγωγής (βλέπε 4.5 και 5.1).

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το trastuzumab, η συνιστώμενη δόση paclitaxel είναι 175 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως για περίοδο τριών ωρών, με διάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ σειρών αγωγής. Η έγχυση του paclitaxel μπορεί να ξεκινήσει την επόμενη ημέρα της πρώτης χορήγησης trastuzumab ή αμέσως μετά τις επακόλουθες δόσεις trastuzumab, εάν η προηγούμενη δόση trastuzumab ήταν καλά ανεκτή.

Χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής για τον καρκίνο του μαστού: Η συνιστώμενη δόση paclitaxel είναι 175 mg/m² χορηγούμενη για περίοδο τριών ωρών, με διάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ σειρών αγωγής.

Προχωρημένος μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα: Η συνιστώμενη δόση του paclitaxel είναι 175 mg/m² χορηγούμενη επί 3 ώρες και στη συνέχεια 80 mg/m² σισπλατίνης, με διάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ των σειρών αγωγής.

Θεραπεία KS σχετιζόμενο με AIDS: Η συνιστώμενη δόση paclitaxel είναι 100 mg/m² χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση για περίοδο τριών ωρών κάθε 2 εβδομάδες.

Προσαρμογή δοσολογίας: Επόμενες δόσεις του paclitaxel θα πρέπει να χορηγούνται ανάλογα με την ανοχή του κάθε ασθενούς. Το Paclitaxel δεν πρέπει να χορηγείται εκ νέου μέχρι που ο αριθμός των ουδετεροφίλων να είναι $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ για ασθενείς με KS) και ο αριθμός των αιμοπεταλίων να είναι $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ για ασθενείς με KS).

Σε ασθενείς στους οποίους σημειώνεται σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετεροφίλων $< 0,5 \times 10^9/l$ για τουλάχιστον 7 ημέρες) ή σοβαρή περιφερική νευροπάθεια η δόση για τις επόμενες σειρές θα πρέπει να μειώνεται κατά 20% (25% για ασθενείς με KS) (βλ. λήμμα 4.4).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση δοσολογικών μεταβολών σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε λήμμα 4.4 και 5.2). Το paclitaxel δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

4.3 Αντενδείξεις

Το paclitaxel αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο paclitaxel, το macroglycerol ricinoleate (πολυοξυαιθυλιωμένο καστορέλαιο (βλ. λήμμα 4.4) ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Το paclitaxel αντενδείκνυται κατά την κύηση και τη γαλουχία (βλ. λήμμα 4.6).

Το paclitaxel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ουδετερόφιλα $< 1,5 \times 10^9/l$ ($< 1 \times 10^9/l$ για ασθενείς με KS) ή αιμοπετάλια $< 100 \times 10^9/l$ ($< 75 \times 10^9/l$ για ασθενείς με KS).

Σε ασθενείς με KS, το paclitaxel αντενδείκνυται όταν συνυπάρχουν, σοβαρές μη ελεγχόμενες μολύνσεις.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το paclitaxel θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρού έμπειρου στη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων του καρκίνου. Καθώς μπορεί να σημειωθούν σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος υποστηρικτικός εξοπλισμός.

Στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγούνται εκ των προτέρων κορτικοστεροειδή, αντιισταμινικά

και ανταγωνιστές του H₂ υποδοχέα (βλ. λήμμα 4.2).

Το paclitaxel πρέπει να χορηγείται πριν την σισπλατίνη όταν τα δύο χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό (βλ. λήμμα 4.5).

Σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας: όταν χαρακτηρίζονται από δύσπνοια και υπόταση που απαιτούν θεραπευτική αγωγή, αγγειοοίδημα και γενικευμένη κνίδωση έχουν σημειωθεί σε <1% των ασθενών στους οποίους χορηγείται paclitaxel μετά από επαρκή προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή. Αυτές οι αντιδράσεις πιθανόν να προκύπτουν από τη μεσολάβηση της ισταμίνης. Σε περίπτωση σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, η έγχυση του paclitaxel πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και να ξεκινά συμπτωματική θεραπεία ενώ στον ασθενή δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνεται η χορήγηση του paclitaxel. Το macrogolglycerol ricinoleate (πολυοξυαιθυλιωμένο καστορέλαιο), ένα από τα έκδοχα του φαρμακευτικού προϊόντος, μπορεί να προκαλέσει τέτοιες αντιδράσεις.

Καταστολή του μυελού των οστών: (Πρωτίστως ουδετεροπενία) είναι η δόσοπεριοριστική τοξικότητα. Πρέπει να γίνεται συχνός έλεγχος του αίματος. Οι ασθενείς δεν πρέπει να υποβάλλονται σε αγωγή μέχρις ότου ο αριθμός των ουδετεροφίλων να είναι $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ για ασθενείς με KS) και τα αιμοπετάλια να αποκατασταθούν σε $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ για ασθενείς με KS).

Σε κλινική μελέτη σε ασθενείς με KS, στην πλειοψηφία των ασθενών χορηγήθηκε διεγερτικός παράγοντας αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF).

Σοβαρές ανωμαλίες στην καρδιακή αγωγιμότητα: Έχουν αναφερθεί σπάνια. Σε περίπτωση που ο ασθενής αναπτύξει σοβαρές ανωμαλίες αγωγιμότητας κατά τη χορήγηση του paclitaxel, θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη θεραπευτική αγωγή και να πραγματοποιείται συνεχής καρδιακή παρακολούθηση κατά την επόμενη θεραπευτική αγωγή με paclitaxel.

Υπόταση, υπέρταση, και βραδυκαρδία έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια χορήγησης του paclitaxel. Οι ασθενείς συνήθως δεν παρουσιάζουν συμπτώματα και γενικά δεν απαιτείται αγωγή. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση των ζωτικών σημείων, ιδιαίτερα κατά την πρώτη ώρα έγχυσης του paclitaxel. Σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα πιο συχνά παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα παρά σε ασθενείς με καρκίνωμα του μαστού ή της ωοθήκης. Μια μοναδική περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας σχετιζόμενη με το paclitaxel παρατηρήθηκε σε κλινική μελέτη AIDS-KS.

Όταν το paclitaxel χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την doxorubicin ή το trastuzumab σε αρχική θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας. Ασθενείς οι οποίοι μπορούν να λάβουν paclitaxel με αυτό το συνδυασμό, πρέπει να υποβάλλονται σε βασικό καρδιολογικό έλεγχο που περιλαμβάνει ιστορικό, φυσική κατάσταση, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG), ηχοκαρδιογράφημα και /ή Ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία ισορροπίας (MUGA). Συνιστάται η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. κάθε τρεις μήνες). Η παρακολούθηση μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά την αθροιστική δόση (mg/m²) της χορηγούμενης ανθρακυκλίνης κατά την λήψη αποφάσεων που αφορούν στην συχνότητα ελέγχου της κοιλιακής λειτουργίας. Όταν ο έλεγχος υποδεικνύει επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, ακόμα και ασυμπτωματικής, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά τα κλινικά οφέλη περαιτέρω θεραπείας έναντι του ενδεχομένου πρόκλησης καρδιακής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης και ενδεχόμενης μη-αναστρέψιμης βλάβης. Όταν χορηγείται περαιτέρω θεραπεία, η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας θα πρέπει να είναι πιο συχνή (πχ. κάθε 1-2 κύκλους).

Περιφερική νευροπάθεια: Σημειώνεται συχνά περιφερική νευροπάθεια αλλά η ανάπτυξη σοβαρών συμπτωμάτων είναι σπάνια. Σε σοβαρές περιπτώσεις, συνιστάται μείωση της δόσης κατά 20% (25% σε ασθενείς με KS) για όλους τους επόμενους κύκλους του paclitaxel. Σε

ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η χορήγηση του paclitaxel σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη συχνότητα σοβαρής νευροτοξικότητας παρά η χορήγηση μόνο του paclitaxel. Σε ασθενείς με καρκίνο ωοθήκης πρώτης γραμμής, η χορήγηση του paclitaxel ως έγχυση με διάρκεια 3 ώρες σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη είχε ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη συχνότητα σοβαρής νευροτοξικότητας απ' ό,τι η χορήγηση του συνδυασμού κυκλοφωσφαμίδης και σισπλατίνης.

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας: Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας, ιδιαίτερα μυελοκαταστολής σταδίου III-IV. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι η τοξικότητα του paclitaxel αυξάνεται όταν χορηγείται ως έγχυση για 3 ώρες σε ασθενείς με ελαφρά ανώμαλη ηπατική λειτουργία. Δεν είναι διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή βασική χολόσταση. Όταν το paclitaxel χορηγείται ως μεγάλης διάρκειας έγχυση, μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη μυελοκαταστολή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική διαταραχή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη σοβαρής μυελοκαταστολής (βλέπε λήμμα 4.2). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση μεταβολών στη δοσολογία σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε λήμμα 5.2).

Το paclitaxel δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

Εφόσον το paclitaxel περιέχει αιθανόλη (396 mg/ml), θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα και άλλες επιδράσεις. Η ποσότητα αλκοόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα άλλων φαρμάκων.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή προς αποφυγή ενδοαρτηριακής χορήγησης του paclitaxel. Σε μελέτες σε ζώα κατά τις οποίες μελετήθηκε η τοπική ανοχή, σημειώθηκαν σοβαρές αντιδράσεις ιστών μετά από ενδοαρτηριακή χορήγηση.

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα: Έχει αναφερθεί σπάνια, συμπεριλαμβανομένων και των περιπτώσεων ασθενών που δεν έλαβαν ταυτόχρονη αντιμικροβιακή θεραπεία. Αυτή η αντίδραση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση σοβαρών ή επίμονων περιπτώσεων διάρροιας κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη θεραπεία με paclitaxel.

Ένας συνδυασμός πνευμονικής ακτινοθεραπείας και θεραπευτικής αγωγής με paclitaxel (ανεξαρτήτως της σειράς της αγωγής) μπορεί να προωθήσει την ανάπτυξη διαμέσου πνευμονίτιδας.

Έχει αποδεχθεί ότι το paclitaxel είναι τερατογόνο, εμβιοτοξικό και μεταλλαξιογόνο σε διάφορα πειραματικά συστήματα. Ως εκ τούτου, άνδρες και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να χρησιμοποιούν μέτρα αντισύλληψης για τους ίδιους και/ή τους συντρόφους τους κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία (βλέπε λήμμα 4.6). Άνδρες ασθενείς θα πρέπει να αναζητήσουν συμβουλή ως προς την διατήρηση του σπέρματος πριν την έναρξη της θεραπείας λόγω της πιθανότητας μη-αναστρέψιμης στειρότητας από την θεραπεία με paclitaxel.

Σε ασθενείς με KS, σοβαρή βλεννογονίτιδα είναι σπάνια. Εάν παρουσιαστούν σοβαρές αντιδράσεις, η δόση του paclitaxel θα πρέπει να μειωθεί κατά 25%.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η κάθαρση του paclitaxel δεν επηρεάζεται από προκαταρκτική θεραπεία με σιμετιδίνη.

Σισπλατίνη: Συνιστάται όπως το paclitaxel να χορηγείται πριν από τη σισπλατίνη. Όταν χορηγείται πριν από τη σισπλατίνη, το προφίλ ασφάλειας του paclitaxel συνάδει με αυτό που αναφέρεται για τη χρήση ενός μόνο παράγοντα. Η χορήγηση του paclitaxel μετά τη

θεραπευτική αγωγή με σισπλατίνη οδηγεί σε μεγαλύτερη μυελοκαταστολή και μείωση της καθαρότητας του paclitaxel κατά περίπου 20%. Ασθενείς που υπόκεινται σε θεραπεία με paclitaxel και σισπλατίνη μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο σισπλατίνης σε περιπτώσεις γυναικολογικών καρκίνων.

Doxorubicin: Εφόσον η απέκκριση της doxorubicin και οι ενεργοί μεταβολίτες της μπορούν να μειωθούν όταν το paclitaxel και η doxorubicin χορηγούνται σε κοντινά διαστήματα, το paclitaxel, ως αρχική θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, θα πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά την doxorubicin (βλέπε 5.2).

Δραστικές ουσίες που μεταβολίζονται στο ήπαρ: Θα πρέπει να ασκείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση δραστικών ουσιών που μεταβολίζονται στο ήπαρ καθώς τέτοιες δραστικές ουσίες μπορεί να αναστέλλουν το μεταβολισμό του paclitaxel. Ο μεταβολισμός του paclitaxel εν μέρει καταλύεται από τα ισοένζυμα CYP2C8 και 3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP450) (βλ. λήμμα 5.2). Από κλινικές μελέτες προκύπτει ότι ο μεταβολισμός του paclitaxel (σε 6α-hydroxyraclitaxel) ο οποίος συνεπάγεται τη μεσολάβηση του CYP2C8, είναι η κύρια οδός μεταβολισμού στον άνθρωπο. Με βάση τις τρέχουσες γνώσεις μας, δεν αναμένονται κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του paclitaxel και άλλων υποστρωμάτων του CYP2C8. Η ταυτόχρονη χορήγηση της κετοκοναζόλης (γνωστού ισχυρού αναστολέα του CYP3A4) δεν αναστέλλει την αποβολή του paclitaxel σε ασθενείς. Επομένως, και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να χορηγούνται μαζί χωρίς ρύθμιση της δοσολογίας. Περαιτέρω δεδομένα αναφορικά με την δυνητικότητα αλληλεπιδράσεων μεταξύ του paclitaxel και άλλων υποστρωμάτων-αναστολέων του CYP3A4 είναι περιορισμένα. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν η χορήγηση του paclitaxel γίνεται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα τα οποία είναι γνωστά ότι αναστέλλουν (πχ. erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil) ή επάγουν (π.χ. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, efavirenz, nevirapine) είτε το CYP2C8 ή το 3A4.

Μελέτες σε ασθενείς με KS, οι οποίοι λάμβαναν συγχρησιμοποιούμενα φάρμακα, δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση του paclitaxel ήταν σημαντικά χαμηλότερη παρουσία του nefliraniv και του ritonavir, αλλά όχι παρουσία του indinavir. Δεν διατίθενται επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις του με άλλους αναστολείς πρωτεάσης. Κατά συνέπεια, το paclitaxel πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης ως συγχρησιμοποιούμενη αγωγή.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση του paclitaxel κατά την κύηση. Από μελέτες σε ζώα έχει επιδειχθεί αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. λήμμα 5.3) και υπάρχει υποψία ότι το paclitaxel προκαλεί σοβαρές γενετικές ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Όπως συμβαίνει και με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, το paclitaxel μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο, και επομένως αντενδείκνυται κατά την κύηση.

Θα πρέπει οι γυναίκες να συμβουλεύονται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το paclitaxel, και σε περίπτωση κύησης να ενημερώνουν αμέσως το θεράποντα ιατρό (βλέπε λήμμα 4.4).

Δεν είναι γνωστό αν το paclitaxel απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο. Το paclitaxel αντενδείκνυται κατά τη γαλουχία. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται για τη διάρκεια της θεραπείας με paclitaxel (βλέπε λήμμα 4.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει αλκοόλη η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εκτός αν αναφέρεται κάτι διαφορετικό, οι παρακάτω πληροφορίες αναφέρονται στα συνολικά δεδομένα ασφάλειας 812 ασθενών με συμπαγή όγκο οι οποίοι έλαβαν μοναδικό παράγοντα το paclitaxel σε κλινικές μελέτες. Καθώς ο πληθυσμός με KS είναι πολύ συγκεκριμένος, ένα ειδικό κεφάλαιο με κλινική μελέτη 107 ασθενών παρουσιάζεται στο τέλος αυτού του εδαφίου.

Εκτός αν αναφέρεται το αντίθετο, η συχνότητα και ο βαθμός σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών και γενικά παρόμοια σε ασθενείς με καρκίνο της ωοθήκης, του μαστού και μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα στους οποίους χορηγείται το paclitaxel. Καμία από τις αναφερόμενες τοξικές δράσεις δεν επηρεάστηκε σαφώς από την ηλικία.

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η **καταστολή του μυελού των οστών**. Σοβαρή ουδετεροπενία ($<0,5 \times 10^9/l$) παρατηρήθηκε στο 28% των ασθενών αλλά συνδέθηκε με εμπύρετα επεισόδια. Μόνο στο 1% των ασθενών παρατηρήθηκε σοβαρή ουδετεροπενία για περισσότερο από 7 ημέρες.

Θρομβοκυτοπενία παρατηρήθηκε στο 11% των ασθενών. Τρία τοις εκατό των ασθενών είχαν αριθμό αιμοπεταλίων στο χαμηλότερο επίπεδο (ναδίρ) $<50 \times 10^9/l$ τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της μελέτης. Αναιμία βρέθηκε σε 64% των ασθενών αλλά ήταν σοβαρή [$Hb <8 \text{ g/dl}$ ($<80 \text{ g/l}$ ή $< 5 \text{ mmol/l}$)] μόνο σε 6% των ασθενών. Η συχνότητα και σοβαρότητα της αναιμίας έχουν σχέση με τη βασική κατάσταση της αιμοσφαρίνης.

Νευροτοξικότητα, κυρίως περιφερική νευροπάθεια, εμφανίστηκε να σημειώνεται πιο συχνά και σε πιο σοβαρό βαθμό όταν χορηγήθηκαν 175 mg/m^2 paclitaxel ως 3ωρη έγχυση (νευροτοξικότητα 85% σοβαρού βαθμού 15%) παρά όταν χορηγήθηκε δόση 135 mg/m^2 σε 24ωρη έγχυση (περιφερική νευροπάθεια 25%, σοβαρού βαθμού 3%) όταν το paclitaxel συγχορηγήθηκε με σισπλατίνη. Ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και καρκίνο της ωοθήκης στους οποίους χορηγήθηκε paclitaxel για περίοδο 3 ωρών και στη συνέχεια χορηγήθηκε σισπλατίνη εμφανίστηκαν να έχουν αυξημένα περιστατικά σοβαρής νευροτοξικότητας. Μπορεί να σημειωθεί περιφερική νευροπάθεια μετά την πρώτη σειρά αγωγής η οποία μπορεί να επιδεινωθεί ενώ συνεχίζεται η έκθεση στο paclitaxel. Η αγωγή του paclitaxel χρειάστηκε να διακοπεί σε λίγες περιπτώσεις λόγω περιφερικής νευροπάθειας. Τα αισθητικά συμπτώματα συνήθως ανακουφίστηκαν ή και ακόμα εξαφανίστηκαν μερικούς μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής με paclitaxel. Νευροπάθειες οι οποίες προκλήθηκαν από προηγούμενες θεραπευτικές αγωγές δεν αποτελούν αντενδείξεις για θεραπευτική αγωγή με το paclitaxel.

60% των ασθενών είχαν **αρθραλγία ή μυαλγία** η οποία ήταν σοβαρή σε 13% των ασθενών.

Σημαντική αντίδραση υπερευαισθησίας με πιθανή μοιραία κατάληξη (οριζόμενη ως υπόταση για την οποία απαιτείται αγωγή, αγγειοοίδημα, αναπνευστική δυσχέρεια για την οποία απαιτήθηκε βρογχοδιασταλτική θεραπεία, ή γενικευμένη κνίδωση) σημειώθηκαν σε δύο ασθενείς (<1%). Συνολικά 34% των ασθενών (17% όλων των σειρών θεραπευτικής αγωγής) παρουσίασαν ελαφρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Οι ελαφρές αντιδράσεις ήταν κυρίως ερυθρίαση και εξάνθημα και δεν απαιτήθηκε θεραπευτική παρέμβαση ούτε και εμπόδισαν τη συνέχιση της αγωγής του paclitaxel.

Οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης σε ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να προκαλέσουν τοπικό οίδημα, άλγος, ερυθρότητα του δέρματος και σκλήρυνση. Η εξαγγείωση μπορεί επίσης περιστασιακά να προκαλέσει κυτταρίτιδα. Έχουν αναφερθεί δερματικό εξάνθημα ή-και απολέπιση δέρματος, περιστασιακά σχετιζόμενα με την εξαγγείωση. Μπορεί επίσης να σημειωθεί αποχρωματισμός του δέρματος. Έχουν επίσης αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις υποτροπής των δερματικών αντιδράσεων σε σημείο προηγούμενης εξαγγείωσης μετά τη χορήγηση του paclitaxel σε διαφορετικό σημείο. Δεν υπάρχει γνωστή συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή για αντιδράσεις εξαγγείωσης.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα που σχετίζεται με τη χορήγηση ενός μοναδικού παράγοντα racitaxel που χορηγείται σε 3ωρη έγχυση σε περιπτώσεις μεταστάσεων (χορηγήθηκε θεραπεία σε 812 ασθενείς κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών), όπως αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια μετεγκριτικής παρακολούθησης του racitaxel.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που κατατίθενται παρακάτω, καθορίζονται σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $<1/10$); ασυνήθης ($\geq 1/1,000$, $<1/100$); σπάνιες ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$); πολύ σπάνιες ($<1/10,000$).

Μολύνσεις και λοιμώξεις:

Πολύ συχνές: Μόλυνση
Ασυνήθης: Καταπληξία
Σπάνιες: πνευμονία, σηψαιμία

Διαταραχές αίματος και του λεμφικού συστήματος:

Πολύ συχνές: Μυελοκαταστολή, ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοκυτοπενία, λευκοπενία

Σπάνιες: Εμπύρετη ουδετεροπενία

Πολύ σπάνιες*: Οξεία μυελοειδής λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Πολύ συχνές: Ήπιες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κυρίως έξαψη και εξάνθημα)

Ασυνήθης: Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας που απαιτούν θεραπεία (π.χ. υπόταση, αγγειονευρωτικό οίδημα, αναπνευστική δυσχέρεια, γενικευμένη κνίδωση, ρίγη και οσφυαλγία)

Σπάνιες*: Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Πολύ σπάνιες*: Αναφυλακτική καταπληξία

Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές:

Πολύ σπάνιες*: Ανορεξία

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Πολύ σπάνιες*: Συγχυτική κατάσταση

Διαταραχές νευρικού συστήματος:

Πολύ συχνές: Νευροτοξικότητα (κυρίως: περιφερική νευροπάθεια)

Σπάνιες*: Κινητική νευροπάθεια (με προκύπτουσα ελαφρά περιφερική μυϊκή αδυναμία)

Πολύ σπάνιες*: Αυτόνομη νευροπάθεια (με αποτέλεσμα παραλυτικό ειλεό και ορθοστατική υπόταση), κρίσεις μείζονος επιληψίας (grand mal), σπασμοί, εγκεφαλοπάθεια, ζάλη κεφαλαλγία, αταξία

Διαταραχές των οφθαλμών:

Πολύ σπάνιες*: Διαταραχές του οπτικού

νεύρου ή-και οπτικές διαταραχές (σπινθηροβόλα σκοτώματα) ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι πήραν υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις

Διαταραχές των ώτων και του λαβύρινθου:

Πολύ σπάνιες*: Ωτοτοξικότητα, απώλεια ακοής, εμβοές, ίλιγγος

Καρδιακές διαταραχές:

Συχνές: Βραδυκαρδία

Ασυνήθης: Μυοκαρδιοπάθεια, ασυμπτωματική κοιλιακή ταχυκαρδία, ταχυκαρδία με διδυμία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός και συγκοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου

Πολύ σπάνιες*: Κολπική μαρμαρυγή, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές:

Πολύ συχνές: Υπόταση

Ασυνήθης: Υπέρταση, θρόμβωση, θρομβοφλεβίτιδα

Πολύ σπάνιες*: Καταπληξία (shock)

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές:

Σπάνιες*: Δύσπνοια, πλευριτικό εξίδωμα, διάμεση πνευμονία, πνευμονική ίνωση, πνευμονική εμβολή, αναπνευστική ανεπάρκεια

Πολύ σπάνιες*: Βήχας

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Πολύ συχνές: Ναυτία, έμετος, διάρροια, βλεννογονίτιδα

Πολύ σπάνιες*: Απόφραξη εντέρου, διάτρηση του εντέρου, ισχαιμική κολίτιδα, μεσεντερική θρόμβωση, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, οισοφαγίτιδα, δυσκοιλιότητα, ασκίτης, παγκρεατίτιδα.

Ηπατοχολικές διαταραχές:

Πολύ σπάνιες*: Ηπατική νέκρωση, ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύ συχνές: Αλωπεκία

Συχνές: παροδικές και ήπιες αλλαγές στα νύχια και το δέρμα

Σπάνιες*: κνησμός, εξάνθημα, ερύθημα

Πολύ σπάνιες*: σύνδρομο Stevens-Johnson, επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, κνίδωση, ονυχόλυση (ασθενείς που κάνουν θεραπεία θα πρέπει να φορούν αντηλιακό σε χέρια και πόδια)

Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές συνδετικού ιστού και των οστών:

Πολύ συχνές: Αρθραλγία, μυαλγία

Γενικές διαταραχές και διαταραχές στο σημείο έγχυσης:

Συχνές: Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης (συμπεριλαμβανομένου τοπικού οιδήματος, άλγους, ερυθήματος, σκληρία, σε ορισμένες περιπτώσεις εξαγγείωση που μπορεί να προκαλέσει κυτταρίδα)

Σπάνιες*: Εξασθένιση, πυρεξία, αφυδάτωση, οίδημα

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Συχνές: Σημαντική αύξηση στις τιμές της ασπартικής αμινοτρανσφεράσης (AST) (γλουταμινική οξαλοξεική τρανσαμινάση ορού-SGOT), σημαντική αύξηση στις τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης

Ασυνήθης: Σημαντική αύξηση στις τιμές της χολερυθρίνης

Σπάνιες*: Αύξηση στις τιμές της κρεατίνης στο αίμα

Ασθενείς με καρκίνο του μαστού που τους χορηγήθηκε paclitaxel ως επικουρική αγωγή μετά από θεραπεία με ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη (AC), παρουσίασαν μεγαλύτερη τοξικότητα του αισθητικού νεύρου, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αρθραλγία/μυαλγία, αναιμία, λοίμωξη, πυρετό, ναυτία/έμετο και διάρροια από τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη. Ωστόσο, η συχνότητα αυτών των περιστατικών ήταν σύμφωνη με τη χρήση μονοθεραπείας με paclitaxel, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

Συνδυαστική θεραπεία

Οι παραπάνω πληροφορίες αναφέρονται σε δύο σημαντικές κλινικές μελέτες στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής για τον καρκίνο της ωοθήκης (paclitaxel + σισπλατίνη: περισσότεροι από 1050 ασθενείς) δύο κλινικές μελέτες φάσης III για τη θεραπευτική αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού καρκίνου του μαστού: μία μελέτη που μελετούσε το συνδυασμό με doxorubicin (paclitaxel + doxorubicin: 267 ασθενείς) και μία άλλη που μελετούσε τον συνδυασμό με trastuzumab (σχεδιασμένη ανάλυση με υπο-ομάδες (paclitaxel + trastuzumab: περισσότεροι από 188 ασθενείς) και δύο κλινικές μελέτες φάσης III για τη θεραπεία προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) (paclitaxel + σισπλατίνη: περισσότεροι από 360 ασθενείς) (βλέπε λήμμα 5.1).

Όταν χορηγήθηκε ως 3ωρη έγχυση για τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής για τον καρκίνο της ωοθήκης, η νευροτοξικότητα, η αρθραλγία/μυαλγία και η υπερευαισθησία αναφέρθηκαν ως πιο συχνές και σοβαρές σε ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε paclitaxel ακολουθούμενο από σισπλατίνη παρά σε ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε κυκλοφωσφαμίδη ακολουθούμενη από σισπλατίνη. Η μυελοκαταστολή είναι λιγότερο συχνή και λιγότερο σοβαρή με την 3ωρη έγχυση paclitaxel ακολουθούμενη από σισπλατίνη παρά με κυκλοφωσφαμίδη ακολουθούμενη από σισπλατίνη.

Για τη θεραπευτική αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, αναφέρθηκαν ουδετεροπενία, αναιμία, περιφερική νευροπάθεια, αρθραλγία/μυαλγία, εξασθένιση, πυρετός και διάρροια πιο συχνά και με μεγαλύτερη σοβαρότητα όταν το paclitaxel

(220 mg/m²) χορηγήθηκε ως 3ωρη έγχυση 24 ώρες μετά την doxorubicin (50 mg/m²) σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία με FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m²). Τα περιστατικά ναυτίας και εμετού ήταν λιγότερο συχνά και σοβαρά με τη χορήγηση paclitaxel (220 mg/m²) / doxorubicin (50 mg/m²) σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία με FAC. Η χρήση κορτικοστεροειδών πιθανώς να συνέβαλε στη χαμηλότερη συχνότητα και σοβαρότητα των περιστατικών ναυτίας και εμετού κατά τη χορήγηση paclitaxel /doxorubicin.

Όταν το paclitaxel χορηγήθηκε σε 3ωρη έγχυση σε συνδυασμό με το trastuzumab για την θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, αναφέρθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες (ανεξάρτητα από τη σχέση με paclitaxel ή trastuzumab) πιο συχνά σε σχέση με το paclitaxel ως μοναδικό παράγοντα: καρδιακή ανεπάρκεια (8% έναντι 1%), μόλυνση (46% έναντι 27%), ρίγη (42% έναντι 4%), πυρετός (47% έναντι 23%), βήχας (42% έναντι 22%), εξάνθημα (39% έναντι 18%), αρθραλγία (37% έναντι 21%), ταχυκαρδία (12% έναντι 4%), διάρροια (45% έναντι 30%), υπέρταση (11% έναντι 3%), επίσταξη (18% έναντι 4%), ακμή (11% έναντι 3%), απλός έρπητας (12% έναντι 3%), ακούσιο τραύμα (13% έναντι 3%), αϋπνία (25% έναντι 13%), ρινίτιδα (22% έναντι 5%), κολπίτιδα (21% έναντι 7%), και αντίδραση στο σημείο της ένεσης (7% έναντι 1%). Κάποιες από αυτές τις διαφορές στη συχνότητα μπορεί να οφείλονται στον αυξημένο αριθμό και διάρκεια των αγωγών με το paclitaxel/ trastuzumab και μοναδικού παράγοντα paclitaxel.

Όταν η doxorubicin χορηγήθηκε σε συνδυασμό με το paclitaxel σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού, παρατηρήθηκαν **διαταραχές καρδιακής συστολής** ($\geq 20\%$ μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας) σε 15% των ασθενών σε σύγκριση με 10% με τη συνήθη θεραπεία με FAC. Παρατηρήθηκε **συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια** σε <1% ασθενείς που τους χορηγήθηκε τόσο paclitaxel /doxorubicin όσο και συνήθη FAC θεραπεία. Χορήγηση trastuzumab σε συνδυασμό με paclitaxel σε ασθενείς που τους είχαν προηγουμένως χορηγηθεί ανθρακυκλίνες οδήγησαν σε αυξημένη συχνότητα και σοβαρότητα **καρδιακής δυσλειτουργίας** σε σύγκριση με ασθενείς που τους είχε χορηγηθεί paclitaxel ως μοναδικός παράγοντας (New York Heart Association NYHA Class I/II 10% έναντι 0%, NYHA Class III/IV 2% έναντι 1%) και σπάνια έχει συσχετιστεί με θάνατο (βλέπε Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το trastuzumab). Εκτός από τις σπάνιες αυτές περιπτώσεις, οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν στην κατάλληλη θεραπεία.

Έχει αναφερθεί **πνευμονίτιδα από ακτινοβολία** σε ασθενείς που τους συγχορηγήθηκε ραδιοθεραπεία.

Σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με AIDS

Εκτός από αιματολογικές και ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παρακάτω), η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών και γενικά παρόμοια μεταξύ ασθενών με KS και ασθενών που τους χορηγείται μονοθεραπεία με paclitaxel για άλλους συμπαγείς όγκους, βάσει κλινικής μελέτης με 107 ασθενείς.

Αιματολογικές διαταραχές και διαταραχές του λεμφικού συστήματος: Η μυελοκαταστολή ήταν η πιο σημαντική δόσοπεριοριστική τοξική δράση. Η ουδετεροπενία αποτελεί την πιο σημαντική αιματολογική τοξική δράση. Κατά τη διάρκεια της πρώτης γραμμής θεραπείας, σοβαρή ουδετεροπενία ($<0.5 \times 10^9/l$) παρατηρήθηκε σε 20% των ασθενών. Ουδετεροπενία παρατηρήθηκε για > 7 ημέρες σε 41% και για 30-35 ημέρες σε 8% των ασθενών. Υποχώρησε σε 35 ημέρες σε όλους τους ασθενείς. Τα περιστατικά ουδετεροπενίας Κλίμακας 4 που διήρκεσε για περισσότερο από 7 ημέρες ήταν 22%.

Ουδετεροπενικός πυρετός που σχετίζεται με το paclitaxel αναφέρθηκε σε 14% των ασθενών και σε 1.3% των θεραπευτικών κύκλων. Σημειώθηκαν τρία περιστατικά σηψαιμίας (2.8%) κατά τη διάρκεια της χορήγησης paclitaxel που σχετίστηκαν με το φαρμακευτικό προϊόν και τα οποία ήταν θανατηφόρα.

Θρομβοκυτοπενία παρατηρήθηκε στο 50% των ασθενών και ήταν σοβαρής μορφής (<50 x 10⁹/l) στο 9% των ασθενών. Μόνο το 14% παρουσίασε πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω από 75 x 10⁹/l, τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αναφέρθηκαν επεισόδια αιμορραγίας σχετιζόμενα με το paclitaxel σε < 3% των ασθενών, αλλά τα αιμορραγικά επεισόδια ήταν εντοπισμένα.

Παρατηρήθηκε αναιμία (Hb< 11g/dL) στο 61% των ασθενών και ήταν σοβαρής μορφής (Hb< 8g/dL) στο 10%. Απαιτήθηκαν μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων στο 21% των ασθενών.

Ηπατοχολικές διαταραχές: Μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, 28%, 43% και 44% παρουσίασαν αύξηση της χολερυθρίνης, της αλκαλικής φωσφατάσης και του AST (SGOT), αντίστοιχα. Για κάθε μία από αυτές τις παραμέτρους, οι αυξήσεις ήταν σημαντικές στο 1% των περιπτώσεων.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας με paclitaxel. Οι πρωτεύουσες προβλεπόμενες επιπλοκές της υπερδοσολογίας αποτελούνται από καταστολή του μυελού των οστών, περιφερική νευροπάθεια και βλεννογονίτιδα.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικά προϊόντα-ταξάνες

Κωδικός ATC: L01C D01

Το paclitaxel είναι ένας ανταγωνιστής των μικροσωληνίσκων ο οποίος προωθεί τη συνάθροιση των μικροσωληνίσκων από τα διμερή τουβουλίνης και σταθεροποιεί τους μικροσωληνίσκους εμποδίζοντας τη διάσπαση των πολυμερών. Αυτή η σταθερότητα αναστέλλει τη φυσιολογική δυναμική εκ νέου οργάνωση του δικτύου μικροσωληνίσκων, πράγμα που είναι ουσιώδες για τις λειτουργίες ζωτικής μεσοφάσης και τις μιτωτικές κυτταρικές λειτουργίες. Επιπλέον, το paclitaxel επάγει τις παθολογικές συστοιχίες ή δέσμες μικροσωληνίσκων καθόλο τον κυτταρικό κύκλο και πολλαπλούς ατράκτους σωληνίσκων κατά τη μίτωση.

Στην θεραπεία πρώτης γραμμής του καρκίνου της ωοθήκης, η ασφάλεια και δραστηριότητα του paclitaxel αξιολογήθηκαν με δύο μείζονες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (σε σύγκριση με θεραπευτική αγωγή με κυκλοφωσφαμίδη 750 mg/m² + σισπλατίνη 75 mg/m²).

Στη Δια-ομαδική μελέτη (BMS CA 139-209), σε περισσότερους από 650 ασθενείς με στάδιο II_b, III ή IV πρωτογενούς καρκίνου της ωοθήκης χορηγήθηκαν κατά το μέγιστο 9 κύκλοι θεραπευτικής αγωγής με paclitaxel (175 mg/m² σε 3ωρη έγχυση) ακολουθούμενη από σισπλατίνη (75 mg/m²) ή ελεγχόμενη αγωγή. Σε μία άλλη μείζονα μελέτη (GOG 111/B-MS CA 139-022), χορηγήθηκαν κατά το μέγιστο 6 σειρές αγωγής με paclitaxel (135 mg/m², κατά τη διάρκεια 24ωρης έγχυσης) σε συνδυασμό με σισπλατίνη (75 mg/m²) ή ελεγχόμενη αγωγή. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 400 ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο της ωοθήκης σταδίου III ή IV με υπολειπόμενο όγκο > 1 εκ. (cm) μετά από λαπαροτομία σταδιοποίησης, ή με απομακρυσμένες μεταστάσεις. Αν και οι δύο διαφορετικές δοσολογίες δεν συγκρίθηκαν μεταξύ τους άμεσα, και στις δύο μελέτες οι ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε paclitaxel και σισπλατίνη είχαν σημαντικά υψηλότερο βαθμό ανταπόκρισης, και πιο καθυστερημένη επιδείνωση της νόσου και μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης από ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε τυπική θεραπευτική αγωγή. Παρουσιάστηκε αυξημένη νευροτοξικότητα, αρθραλγία/μυαλγία αλλά μειωμένη μυελοκαταστολή σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο της ωοθήκης οι οποίες έλαβαν 3ωρες

εγχύσεις paclitaxel/σισπλατίνης, σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίες έλαβαν αγωγή κυκλοφωσφαμίδης-σισπλατίνης.

Κατά την επικουρική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, 3121 ασθενείς με λεμφαδενο-θετικό καρκίνωμα του μαστού έλαβαν επικουρική αγωγή με paclitaxel ή δεν υπέστησαν χημειοθεραπεία μετά από τέσσερις κύκλους αγωγής με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (B 9344, BMS CA 139-223). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 69 μήνες. Γενικά, ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε paclitaxel παρουσίασαν σημαντική μείωση κατά 18% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μόνο αγωγή ανθρακυκλίνης – κυκλοφωσφαμίδης ($p=0.0014$), και σημαντική μείωση κατά 19% του κινδύνου θανάτου ($p=0.0044$) σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μόνο αγωγή ανθρακυκλίνης-κυκλοφωσφαμίδης. Αναλύσεις προηγούμενων δεδομένων δείχνουν όφελος σε όλες τις υποομάδες ασθενών. Σε ασθενείς με αρνητικούς για ορμονικό υποδοχέα/άγνωστους όγκους, η μείωση του κινδύνου υποτροπής ήταν 28% (95% CI: 0.59-0.86). Στην υποομάδα ασθενών με αρνητικούς για ορμονικό υποδοχέα όγκους, η μείωση του κινδύνου υποτροπής ήταν 9% (95% CI: 0.78-1.07). Ωστόσο, η μελέτη δεν εξέταζε την επίδραση της εκτεταμένης αγωγής ανθρακυκλίνης-κυκλοφωσφαμίδης για περισσότερους από 4 κύκλους. Με βάση τη μελέτη αυτή μόνο, δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός ότι τα αποτελέσματα οφείλονται μερικώς στη διαφορά της διάρκειας της χημειοθεραπείας μεταξύ των δύο βραχιόνων (AC 4 κύκλους, AC + paclitaxel 8 κύκλους). Επομένως, η επικουρική αγωγή με paclitaxel θα πρέπει να θεωρείται ως εναλλακτική της εκτεταμένης αγωγής ανθρακυκλίνης-κυκλοφωσφαμίδης.

Σε μία δεύτερη μεγάλη εύρους κλινική μελέτη για επικουρική θεραπεία λεμφαδενο-θετικού καρκινώματος του μαστού με παρόμοιο σχεδιασμό, 3060 ασθενείς επελέγησαν τυχαία για να λάβουν ή να μην λάβουν τέσσερις κύκλους αγωγής με paclitaxel σε δόση υψηλότερη των 225 mg/m² ύστερα από τέσσερις σειρές αγωγής με ανθρακυκλίνη-κυκλοφωσφαμίδη (NSABP B-28, BMS CA 139-270). Σε μέσο χρόνο παρακολούθησης 64 μηνών, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε paclitaxel παρουσίασαν σημαντική μείωση κατά 17% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μόνο αγωγή ανθρακυκλίνης-κυκλοφωσφαμίδης ($p=0.006$). Η αγωγή με paclitaxel συνδέθηκε με τη μείωση του κινδύνου θανάτου της τάξεως του 7% (95% CI: 0.78-1.12). Όλες οι αναλύσεις υπο-ομάδων υποστήριξαν το βραχίονα του paclitaxel. Σε αυτή τη μελέτη, ασθενείς με αρνητικούς για ορμονικό υποδοχέα όγκους παρουσίασαν μείωση του κινδύνου υποτροπής κατά 23% (95% CI: 0.6-0.92). Στην υπο-ομάδα ασθενών με αρνητικούς για ορμονικό υποδοχέα όγκους η μείωση του κινδύνου υποτροπής ήταν 10% (95% CI: 0.7-1.11).

Στη θεραπεία πρώτης γραμμής του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, η δραστηριότητα και η ασφάλεια της θεραπείας με paclitaxel αξιολογήθηκε σε δύο πιλοτικές μελέτες, Φάσης III, τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες ανοιχτής-σήμανσης μελέτες.

Στην πρώτη μελέτη (BMS CA139-278), ο συνδυασμός αγωγής με μαζική doxorubicin (50 mg/m²) ακολουθούμενη ύστερα από 24 ώρες με χορήγηση paclitaxel (220 mg/m² με τρίωρη έγχυση) (AT), συγκρίθηκε με τη συνήθη αγωγή με FAC (5-FU 500mg/m², doxorubicin 50 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m²). Και οι δύο αγωγές χορηγήθηκαν κάθε τρεις εβδομάδες για οκτώ κύκλους. Σε αυτήν την τυχαίοποιημένη μελέτη, έλαβαν μέρος 267 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία ή είχαν κάνει μόνο χημειοθεραπεία χωρίς ανθρακυκλίνη ως επικουρική θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική διαφορά ως προς τον χρόνο εξέλιξης της νόσου για ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με AT σε σύγκριση με αυτούς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με FAC (8.2 έναντι 6.2 μήνες, $p=0.029$). Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν υπέρ της αγωγής με paclitaxel / doxorubicin έναντι της αγωγής με FAC (23.0 έναντι 18.3 μήνες, $p=0.004$). Στους βραχίονες αγωγής με AT και FAC, 44% και 48% αντίστοιχα έλαβαν επαναληπτική χημειοθεραπεία η οποία περιλάμβανε 7% και 50% ταξάνες αντίστοιχα. Ο συνολικός ρυθμός ανταπόκρισης ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερος στον AT βραχίονα αγωγής σε σύγκριση με τον FAC βραχίονα αγωγής (68% έναντι 55%). Ολικές ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε 19% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν αγωγή με paclitaxel /doxorubicin έναντι 8% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν αγωγή με FAC. Όλα τα αποτελέσματα δραστηριότητας έχουν επακόλουθα

επιβεβαιωθεί από μία ανεξάρτητη τυφλή μελέτη.

Σε μία δεύτερη μελέτη, η δραστηριότητα και η ασφάλεια της συνδυαστικής θεραπείας με paclitaxel και trastuzumab αξιολογήθηκε σε μία σχεδιασμένη ανάλυση με υπο-ομάδες (ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που τους είχαν προηγουμένως χορηγηθεί επικουρικά ανθρακυκλίνες) της μελέτης H0648g. Δεν έχει αποδειχθεί η δραστηριότητα του trastuzumab σε συνδυασμό με το paclitaxel σε ασθενείς που δεν τους είχαν προηγουμένως χορηγηθεί επικουρικές ανθρακυκλίνες. Ο συνδυασμός του trastuzumab (4 mg/kg δόση εφόδου και ύστερα 2 mg/kg την εβδομάδα) και της 3-ωρης έγχυσης με paclitaxel (175 mg/m²) κάθε 3 εβδομάδες, συγκρίθηκε με 3-ωρη έγχυση paclitaxel ως μοναδικού παράγοντα κάθε 3 εβδομάδες σε 188 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού με υπερέκφραση του HER2 (σε βαθμό 2+ ή 3+, όπως καθορίστηκε από την ανοσο-ιστοχημεία), στους οποίους είχαν προηγουμένως χορηγηθεί ανθρακυκλίνες. Το paclitaxel χορηγήθηκε κάθε τρεις εβδομάδες για τουλάχιστον έξι κύκλους ενώ το trastuzumab χορηγήθηκε έως την τελική εξέλιξη της νόσου. Η μελέτη έδειξε σημαντικό πλεονέκτημα του συνδυασμού paclitaxel/ trastuzumab σχετικά με το χρόνο της εξέλιξης της νόσου (6.9 έναντι 3.0 μήνες), το δείκτη ανταπόκρισης (41% έναντι 17%) και τη διάρκεια ανταπόκρισης (10.5 έναντι 4.5 μήνες), όταν συγκρίθηκε με το paclitaxel μόνο. Η μοναδική σημαντική τοξικότητα που παρατηρήθηκε με το συνδυασμό paclitaxel / trastuzumab ήταν καρδιακές διαταραχές (βλέπε λήμμα 4.8).

Κατά τη θεραπεία πολύ προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, ο συνδυασμός 175 mg/m² paclitaxel και 80 mg/m² σισπλατίνης (χορηγούμενης μετά από το paclitaxel) μελετήθηκε σε δύο μελέτες φάσης III (367 ασθενείς σε αγωγή με paclitaxel). Και οι δύο μελέτες τυχαιοποιήθηκαν. Στη μία μελέτη η ομάδα ελέγχου έλαβε σισπλατίνη (100 mg/m²) και στην άλλη, 100 mg/m² τενιποσίδης ακολουθούμενης από 80 mg/m² σισπλατίνης (367 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου). Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών ήταν παρόμοια. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της θεραπείας με paclitaxel και της θεραπείας ελέγχου ως προς τη θνησιμότητα, το κύριο τελικό συμβάν (ο μέσος χρόνος επιβίωσης στις ομάδες του paclitaxel ήταν 8,1 και 9,5 μήνες, και στις ομάδες ελέγχου 8,6 και 9,9 μήνες). Ούτε και υπήρξαν σημαντικές διαφορές στο μέσο χρόνο επιδείνωσης της νόσου μεταξύ των δύο αγωγών. Το όφελος ήταν σημαντικό ως προς την κλινική ανταπόκριση. Μελέτες για την ποιότητα ζωής υποδηλώνουν ότι ήταν μικρότερη η απουσία όρεξης που προκαλείται από την συνδυασμένη θεραπεία μέρος της οποίας ήταν το paclitaxel, αλλά προκύπτει επίσης αυξημένη συχνότητα περιφερικής νευροπάθειας (p<0.008) με τη θεραπεία συνδυασμού.

Στη θεραπεία KS σχετιζόμενο με AIDS, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του paclitaxel ερευνήθηκαν σε μια μη-συγκριτική μελέτη σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο KS, που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε συστηματική χημειοθεραπεία. Ο πρώτος στόχος ήταν η αντιμετώπιση του όγκου. Από τους 107 ασθενείς, οι 63 θεωρήθηκαν μη δεκτικοί στη χορήγηση λιποσωμικής ανθρακυκλίνης. Η υπο-ομάδα αυτή των ασθενών θεωρείται ότι αποτελούν τον κεντρικό δραστικό πληθυσμό. Το γενικό ποσοστό επιτυχίας (πλήρης/μερική ανταπόκριση) ύστερα από 15 κύκλους θεραπείας ήταν 57% (CI=44-70%) σε ασθενείς οι οποίοι ήταν μη δεκτικοί στη λιποσωμική ανθρακυκλίνη. Περισσότερες από 50% των αντιδράσεων ήταν εμφανής μετά από 3 κύκλους. Το ποσοστό αντίδρασης των ασθενών οι οποίοι ήταν μη δεκτικοί στη χορήγηση λιποσωμικής ανθρακυκλίνης συγκρινόταν με αυτό των ασθενών οι οποίοι δεν είχαν λάβει ποτέ αναστολέα πρωτεάσης (55,6%) και εκείνων οι οποίοι είχαν λάβει έναν τουλάχιστον 2 μήνες πριν από τη θεραπεία με paclitaxel (60.9%). Ο μέσος χρόνος εξέλιξης της νόσου του κεντρικού πληθυσμού ήταν 468 ημέρες (95% CI=257-μη εκτιμητές). Δεν ήταν δυνατόν να υπολογιστεί ο μέσος χρόνος επιβίωσης, όμως το χαμηλότερο όριο του 95% του κεντρικού πληθυσμού των ασθενών ήταν 617 ημέρες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, το paclitaxel επιδεικνύει διφασική κάμψη στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Η φαρμακοκινητική του paclitaxel καθορίστηκε μετά από 3ωρες και 24ωρες εγχύσεις σε δόσεις

135 και 175 mg/m². Η μέση ημιζωή ήταν μεταξύ 3,0 και 52,7 ωρών, και η μέση τιμή μη διαμερισματικής προέλευσης για την ολική κάθαρση σώματος ήταν μεταξύ 11,6 και 24,0 l/ώρα/ m². Η ολική κάθαρση σώματος φάνηκε να μειώνεται με υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ήταν μεταξύ 198 και 688 l/m², γεγονός που αποτελεί ένδειξη εκτεταμένης εξωαγγειακής κατανομής ή-και δέσμευσης στους ιστούς. Αυξήσεις στις δόσεις σχετιζόμενες με 3ωρη έγχυση είχαν ως αποτέλεσμα μη γραμμική φαρμακοκινητική. Όταν η δόση αυξήθηκε κατά 30% από 135 mg/m² σε 175 mg/m², οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) αυξήθηκαν κατά 75% και η επιφάνεια που διαγράφεται κάτω από την καμπύλη (AUC_{0-∞}) κατά 81%.

Η διακύμανση της συστηματικής έκθεσης στο paclitaxel στον ίδιο ασθενή βρέθηκε να είναι ελάχιστη. Δεν βρέθηκαν σημεία αθροιστικών δράσεων για το paclitaxel σε σχέση με πολλαπλούς κύκλους θεραπευτικής αγωγής.

Μελέτες *in vitro* της δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του ορού δείχνουν ότι το 89-98% του paclitaxel δεσμεύεται με πρωτεΐνες. Η σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, δεξαμεθαζόνη ή διφαινυδραμίνη δεν βρέθηκαν να επηρεάζουν τη δέσμευση του paclitaxel με τις πρωτεΐνες.

Η κατανομή και ο μεταβολισμός του paclitaxel στον άνθρωπο δεν έχουν ερευνηθεί πλήρως. Η αθροιστική απέκκριση του αμετάβλητου paclitaxel στα ούρα ήταν κατά μέσο όρο μεταξύ 1,3% και 12,6% της δόσης, πράγμα που αποτελεί ένδειξη εκτεταμένης μη νεφρικής κάθαρσης. Ο ηπατικός μεταβολισμός και η χολική κάθαρση είναι πιθανώς οι κύριοι μηχανισμοί για την αποβολή του paclitaxel. Το paclitaxel μεταβολίζεται κυρίως με τη δράση του ενζύμου CYP450. Κατά μέσο όρο 26% της ραδιοσημασμένης δόσης του paclitaxel απεβλήθη στα κόπρανα ως 6α-hydroxypaclitaxel, 2% ως 3'p-dihydroxydihydroxypaclitaxel και 6% ως 6α-3'p-dihydroxypaclitaxel. 6α-hydroxypaclitaxel σχηματίζεται με την δράση του CYP2C8, 3'p-hydroxypaclitaxel του CYP3A4 και 6α-3'p-dihydroxypaclitaxel με την ενέργεια των CYP2C8 και CYP3A4. Δεν έχει μελετηθεί η ενέργεια της νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας στην αποβολή του paclitaxel μετά από 3ωρες εγχύσεις. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ενός ασθενούς με αιμοκάθαρση είχαν τιμές παρόμοιες με εκείνες ασθενών που δεν λάμβαναν αιμοκάθαρση όταν ο ρυθμός χορήγησης ήταν 135 mg/m² paclitaxel ως 3ωρη έγχυση.

Μετά από μία ενδοφλέβια δόση 100 mg/m² η οποία χορηγήθηκε ως 3-ωρη έγχυση σε 19 ασθενείς με KS, η μέγιστη συγκέντρωση C_{max} ήταν 1,530 ng/ml (εύρος από 761 έως 2,860 ng/ml) και το εμβαδό κάτω από την καμπύλη AUC ήταν 5,619 ng.hr/ml (εύρος από 2,609 έως 9,428 ng.hr/ml). Η κάθαρση ήταν 20,6 l/h/ m² (εύρος 11 έως 38) και ο όγκος κατανομής ήταν 291 l/ m² (εύρος 121 έως 638). Ο χρόνος ημιζωής τελικής απέκκρισης ήταν κατά μέσο όρο 23,7 ώρες (εύρος 12 έως 33).

Σε κλινικές μελέτες στις οποίες το paclitaxel και η doxorubicin χορηγήθηκαν ταυτόχρονα, η κατανομή και αποβολή της doxorubicin και των μεταβολιτών της επεκτάθηκαν. Η ολική έκθεση του πλάσματος στην doxorubicin ήταν κατά 30% υψηλότερη όταν η χορήγηση του paclitaxel ακολούθησε αμέσως μετά τη χορήγηση της doxorubicin σε σύγκριση με την περίπτωση που υπήρξε 24 ώρες διάστημα ανάμεσα στη χορήγηση των φαρμάκων.

Σχετικά με την χρήση του paclitaxel με άλλους παράγοντες, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των cisplatin, doxorubicin, ή trastuzumab για πληροφορίες ως προς την χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η χορήγηση πριν ή κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος είχε ως αποτέλεσμα διαταραχή της γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους. Επιπλέον, το paclitaxel προκάλεσε μειωμένους δείκτες γονιμότητας και αναπαραγωγής και αύξησε την εμβρυοτοξικότητα. Δεν έχει μελετηθεί η καρκινογόνος δυνητικότητα του paclitaxel. Όμως, το paclitaxel αποτελεί δυνητικό καρκινογόνο και γονοτοξικό παράγοντα με βάση το φαρμακοδυναμικό του μηχανισμό δράσης.

Το paclitaxel έχει αποδειχθεί να είναι μεταλλαξιογόνο σε in vitro και in vivo δοκιμασίες σε θηλαστικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Macrogolglycerol ricinoleate (polyoxyethyl castor oil)
Ethanol 49.7% v/v
Citric acid anhydrous

6.2 Ασυμβατότητες

Το macrogolglycerol ricinoleate μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα εκλούσματα δι-(2-αιθυλεξυλ)φθαλικού εστέρα [DEHP] από περιέκτες από πλαστικοποιημένο χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC), σε επίπεδα τα οποία αυξάνονται με το χρόνο και τη συγκέντρωση. Επομένως, η παρασκευή, φύλαξη και χορήγηση του paclitaxel θα πρέπει να γίνεται σε εξοπλισμό ο οποίος δεν περιέχει χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC), όπως γυαλί, πολυπροπυλένιο ή πολυολεφίνη.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια (έτοιμο προς πώληση).

Μετά την αραίωση, έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα για 72 ώρες σε θερμοκρασία 25°C και σε κανονικές συνθήκες φωτισμού.

Από μικροβιολογικής πλευράς, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Σε περίπτωση που το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το διάστημα φύλαξης εν χρήσει και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει φυσιολογικά να ξεπερνά το 24ωρο και σε συνθήκες θερμοκρασίας ανάμεσα σε 2 και 8°C, εκτός αν η αραίωση γίνεται σε ελεγχόμενες και αποδεδειγμένα άσηπτες συνθήκες.

Μετά την πρώτη χρήση και μετά από πολλαπλές εισαγωγές της σύριγγας και αναρρόφηση του προϊόντος, κάθε αχρησιμοποίητο συμπυκνωμένο διάλυμα διατηρεί τη μικροβιολογική, χημική και φυσική σταθερότητα όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C, προστατευμένο από το φως έως και 28 ημέρες. Άλλοι χρόνοι και συνθήκες διατήρησης είναι υπευθυνότητα του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Έτοιμο προς πώληση: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί, προστατευμένο από το φως.

Η κατάψυξη δεν έχει ανεπιθύμητη επίδραση στο σκεύασμα. Το προϊόν στην ψύξη μπορεί να υποστεί καθίζηση αλλά, με λίγη ή καθόλου ανάδευση, θα διαλυθεί εκ νέου όταν φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Εάν το διάλυμα παραμένει νεφελώδες ή εάν παρατηρηθεί ίζημα το οποίο δεν έχει διαλυθεί, το φιαλίδιο πρέπει να απορρίπτεται.

Μετά την πρώτη χρήση ή την πρώτη αραίωση, βλέπε λήμμα 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I (5 ml, 16,7 ml, 25 ml και 50 ml) με ελαστομετρικό πώμα. Συσκευασίες με ένα φιαλίδιο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης

Χειρισμός: Το paclitaxel είναι κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν και απαιτείται προσοχή κατά το χειρισμό του. Η αραίωση θα πρέπει να γίνεται υπό άσηπτες συνθήκες από εκπαιδευμένο προσωπικό σε χώρο ειδικά για την περίπτωση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλα γάντια. Πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με το δέρμα και τους βλεννογόνους.

Εάν το διάλυμα του paclitaxel έρθει σε επαφή με το δέρμα, αμέσως πλύνετε το δέρμα καλά με σαπούνι και νερό. Μετά από τοπική έκθεση, ανάμεσα στις ενέργειες περιλαμβάνονται μυρμηκίαση, καύσος και ερυθρότητα. Εάν το paclitaxel έρθει σε επαφή με τους βλεννογόνους, οι βλεννογόνοι θα πρέπει να ξεπλυθούν καλά με νερό. Σε περίπτωση εισπνοής έχουν αναφερθεί δύσπνοια, θωρακικός πόνος, καύσος στο λαιμό και ναυτία.

Σκεύασμα για ενδοφλέβια χορήγηση: Κατά την αραίωση του πυκνού διαλύματος για έγχυση, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κυτταροστατικές βελόνες ούτε και παρόμοιες συσκευές με ακίδες με φιαλίδια του paclitaxel καθώς αυτές μπορούν να προκαλέσουν την κατάρρευση του πώματος με αποτέλεσμα την απώλεια της στείρας ακεραιότητας του διαλύματος.

Πριν από την έγχυση, το paclitaxel πρέπει να αραιώνεται σε έτοιμο προς χρήση διάλυμα προς έγχυση (0,3 έως 1,2 mg/ml) χρησιμοποιώντας άσηπτες τεχνικές με ένα από τα παρακάτω διαλύματα:

- 9 mg/ml (0,9%) διάλυμα χλωριούχου νατρίου για έγχυση,
- 50 mg/ml (5%) διάλυμα γλυκόζης για έγχυση,
- 50 mg/ml διάλυμα γλυκόζης-και 9 mg/ml χλωριούχου νατρίου για έγχυση, ή
- Διάλυμα Ringer το οποίο περιέχει 50 mg/ml γλυκόζη.

Μετά την αραίωση, οι έτοιμες προς χρήση εγχύσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο μία φορά.

Για τη φύλαξη του έτοιμου προς χρήση διαλύματος βλέπε λήμμα 6.4.

Η έτοιμη προς χρήση έγχυση πρέπει να υποβάλλεται σε οπτικό έλεγχο για εναιωρούμενη ύλη και αποχρωματισμό.

Όταν ετοιμαστεί, το διάλυμα μπορεί να έχει θαμπή εμφάνιση, πράγμα που αποδίδεται στο όχημα τυποποίησης και δεν απαλείφεται με διήθηση. Η θαμπή, όμως, εμφάνιση δεν επηρεάζει την ισχύ του προϊόντος. Το διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να χορηγείται μέσω ενός ενσωματωμένου φίλτρου μεμβράνης μικροπόρων όχι μεγαλύτερων από 0,22 μm. Δεν έχουν σημειωθεί σημαντική απώλεια ισχύος μετά από προσομοιωμένη χορήγηση του διαλύματος μέσω ενδοφλέβιου καθετήρα ο οποίος διαθέτε ενσωματωμένο φίλτρο (0,22 μικρών).

Υπήρξαν μερικές αναφορές καθίζησης κατά τη διάρκεια εγχύσεων paclitaxel, με την καθίζηση συνήθως να σημειώνεται προς το τέλος της 24ωρης περιόδου της έγχυσης. Για να μειωθεί ο κίνδυνος καθίζησης, το paclitaxel πρέπει να χρησιμοποιείται το συντομότερο δυνατό μετά την αραίωση και πρέπει να αποφεύγεται η υπερβολική ανάδευση ή ανακίνηση. Το διάλυμα της έγχυσης πρέπει να ελέγχεται τακτικά κατά την έγχυση και σε περίπτωση που σημειώνεται καθίζηση η έγχυση πρέπει να διακόπτεται.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η έκθεση του ασθενή στο DEHP που μπορεί να διηθηθεί από τις πλαστικές σακούλες έγχυσης PVC, συσκευασίες, ή άλλα ιατρικά όργανα, τα αραιωμένα διαλύματα paclitaxel θα πρέπει να αποθηκεύονται σε μπουκάλια μη-PVC (γυαλί,

πολυπροπυλένιο), ή πλαστικές σακούλες (πολυπροπυλένιο, πολυολεφίνη) και να χορηγούνται μέσω επικαλυμμένων με πολυαιθυλένιο συσκευών χορήγησης. Η χρήση φίλτρων με ενσωματωμένες μικρού μήκους σωληνώσεις εισόδου και εξόδου με επικάλυψη από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC) δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά εκλούσματα DEHP.

Απόρριψη: Όλα τα αντικείμενα που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή, χορήγηση, έγχυση ή που έρχονται σε επαφή με οποιοδήποτε άλλο τρόπο με το paclitaxel πρέπει να τοποθετούνται σε κατάλληλο περιέκτη ασφάλειας και να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις που αφορούν το χειρισμό κυτταροτοξικών ενώσεων.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire, CV31 3RW
Ηνωμένο Βασίλειο

8 ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:
69761/08/17-3-2009

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:
1-12-2005

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:
30-10-2006