

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paxene paclitaxel 6 mg/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 πακλιταξέλης.

Ένα φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 30 mg πακλιταξέλης.

Ένα φιαλίδιο των 16,7 ml περιέχει 100 mg πακλιταξέλης.

Ένα φιαλίδιο των 25 ml περιέχει 150 mg πακλιταξέλης.

Ένα φιαλίδιο των 50 ml περιέχει 300 mg πακλιταξέλης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Ανυδρή αιθανόλη: 396 mg/ml

Ρικινελαϊκός εστέρας πολυαιθυλενογλυκολο- γλυκερόλης: 527 mg/ml

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε στην παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο ή ελαφρά κίτρινο, πυκνόρρευστο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Paxene paclitaxel 6 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, ενδείκνυται σε ενήλικες.

Καρκίνωμα ωοθηκών

Στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής του καρκίνου των ωοθηκών, το Paxene paclitaxel ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο καρκίνωμα των ωοθηκών ή με υπολειπόμενη νόσο (>1 cm) μετά από αρχική λαπαροτομία, σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

Στη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής του καρκίνου των ωοθηκών, το Paxene paclitaxel ενδείκνυται για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκινώματος των ωοθηκών μετά την αποτυχία της καθιερωμένης θεραπείας που περιελάμβανε λευκόχρυσο.

Καρκίνωμα μαστού

Κατά την επικουρική αγωγή, το Paxene paclitaxel ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με θετικό ως προς τους λεμφαδένες καρκίνωμα του μαστού μετά από θεραπεία με ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφασμίδη (AC). Η επικουρική θεραπεία με Paxene paclitaxel πρέπει να θεωρείται ως εναλλακτική της παρατεταμένης θεραπείας με AC.

Το Paxene paclitaxel 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 τραστουζουμάμπη, σε ασθενείς που έχουν υπερέκφραση του υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) σε επίπεδο 3+, όπως καθορίζεται

από την ανοσοϊστοχημεία και για τους οποίους οι ανθρακυκλίνες δεν είναι κατάλληλες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ως μονοθεραπεία, το Paxene paclitaxel ενδείκνυται για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκινώματος του μαστού σε ασθενείς στους οποίους έχει αποτύχει ή δεν είναι υποψήφιοι για την καθιερωμένη θεραπεία με ανθρακυκλίνες.

Προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα

Το Paxene paclitaxel, σε συνδυασμό με σισπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονα (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για να υποβληθούν σε ενδεχόμενη θεραπευτική χειρουργική επέμβαση και/ή σε ακτινοθεραπεία.

Σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με AIDS

Το Paxene paclitaxel ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο, σχετιζόμενο με AIDS σάρκωμα Kaposi (Kaposi's sarcoma, KS), οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία με λιποσωματική ανθρακυκλίνη.

Περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας υποστηρίζουν την ένδειξη αυτή, μια περίληψη των σχετικών μελετών περιγράφεται στην παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προθεραπεία με κορτικοστεροειδή, αντιισταμινικά και ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων πριν το Paxene paclitaxel, όπως π.χ.

Φάρμακο	Δόση	Χορήγηση πριν από το Paxene paclitaxel
δεξαμεθαζόνη	20 mg από του στόματος* ή ενδοφλεβίως	Για από του στόματος χορήγηση περίπου 12 και 6 ώρες ή για ενδοφλέβια χορήγηση: 30 έως 60 λεπτά
διφαινυδραμίνη**	50 mg ενδοφλεβίως	30 έως 60 λεπτά
σιμετιδίνη ή ρανιτιδίνη	300 mg ενδοφλεβίως 50 mg ενδοφλεβίως	30 έως 60 λεπτά

*8-20 mg για τους ασθενείς με KS

** ή ένα ισοδύναμο αντιισταμινικό π.χ. χλωροφαινυραμίνη 10 mg ενδοφλεβίως

Σε περίπτωση σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα κατάλληλα υποστηρικτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Το Paxene paclitaxel πρέπει να χορηγείται μέσω ενσωματωμένου στη συσκευή εγχύσεως φίλτρου με μικροπορώδη μεμβράνη $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (βλ. παράγραφο 6.6).

Χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής του καρκινώματος των ωθηκών

Παρόλο που άλλα δοσολογικά σχήματα βρίσκονται υπό διερεύνηση, συνιστάται ένα θεραπευτικό σχήμα συνδυασμού πακλιταξέλης και σισπλατίνης. Ανάλογα με τη διάρκεια της έγχυσης, συνιστώνται δυο δοσολογικά σχήματα πακλιταξέλης: 175 mg/m² πακλιταξέλης χορηγούμενη ενδοφλεβίως για 3 ώρες ακολουθούμενη από χορήγηση 75 mg/m² σισπλατίνης, κάθε τρεις εβδομάδες ή 135 mg/m² πακλιταξέλης ως 24-ωρη έγχυση ακολουθούμενη από 75 mg/m² σισπλατίνης με διάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ των κύκλων θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής του καρκινώματος των ωθηκών

Η συνιστώμενη δόση πακλιταξέλης είναι 175 mg/m², χορηγούμενη για περίοδο 3 ωρών, με διάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ των κύκλων θεραπείας.

Επικουρική χημειοθεραπεία στο καρκίνωμα του μαστού

Η συνιστώμενη δόση πακλιταξέλης είναι 175 mg/m², χορηγούμενη για περίοδο 3 ωρών, κάθε 3 εβδομάδες για τέσσερις κύκλους θεραπείας, μετά τη θεραπεία με AC.

Χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής του καρκινώματος του μαστού

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη (50 mg/m²), η πακλιταξέλη πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά τη δοξορουβικίνη. Η συνιστώμενη δόση πακλιταξέλης είναι 220 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως για περίοδο 3 ωρών, με διάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ των κύκλων θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη, η συνιστώμενη δόση πακλιταξέλης είναι 175 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως για περίοδο 3 ωρών, με διάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ των κύκλων θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1). Η έγχυση πακλιταξέλης μπορεί να αρχίσει την επόμενη ημέρα από την πρώτη χορήγηση τραστουζουμάμπης ή αμέσως μετά τις επόμενες χορηγήσεις τραστουζουμάμπης, εάν η προηγούμενη χορήγηση τραστουζουμάμπης ήταν καλώς ανεκτή (για λεπτομερή δοσολογία της τραστουζουμάμπης βλέπε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της τραστουζουμάμπης).

Χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής του καρκινώματος του μαστού

Η συνιστώμενη δόση πακλιταξέλης είναι 175 mg/m² χορηγούμενη για περίοδο 3 ωρών, με διάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ των κύκλων θεραπείας.

Θεραπεία προχωρημένου NSCLC

Η συνιστώμενη δόση πακλιταξέλης είναι 175 mg/m², χορηγούμενη για περίοδο 3 ωρών, ακολουθούμενη από 80 mg/m² σισπλατίνης, με διάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ των κύκλων θεραπείας.

Θεραπεία του σχετιζόμενου με AIDS Σαρκώματος Kaposi

Η συνιστώμενη δόση πακλιταξέλης είναι 100 mg/m² χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση 3 ωρών κάθε δύο εβδομάδες.

Επακόλουθες δόσεις πακλιταξέλης πρέπει να χορηγούνται ανάλογα με την ανοχή του κάθε ασθενούς.

Η πακλιταξέλη δεν πρέπει να επαναχορηγείται έως ότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1.000/\text{mm}^3$ και ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\geq 75.000/\text{mm}^3$. Οι ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων $< 500/\text{mm}^3$ για ≥ 7 ημέρες), σοβαρή περιφερική νευροπάθεια ή βλεννογονίτιδα (Βαθμού 3 ή βαρύτερη) πρέπει κατά τους επόμενους κύκλους θεραπείας να λαμβάνουν δόση ελαττωμένη κατά 25% έως 75 mg/m² (βλ. παράγραφο 4.4).

Προσαρμογές στη δοσολογία κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Μεταστατικό καρκίνωμα μαστού (MBC), καρκίνος ωοθηκών (MOC) και μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (NSCLC)

Οι κύκλοι θεραπείας της πακλιταξέλης δεν πρέπει να επαναληφθούν έως ότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι τουλάχιστον 1.500 κύτταρα/mm³ και ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι τουλάχιστον 100.000 κύτταρα/mm³. Οι ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή ουδετεροπενία (ουδετερόφιλα < 500 κύτταρα/mm³ για μια εβδομάδα ή περισσότερο) ή σοβαρή περιφερική νευροπάθεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πακλιταξέλη πρέπει να λάβουν τη δοσολογία τους μειωμένη κατά 20% (NSCLC και θεραπεία πρώτης γραμμής του καρκίνου ωοθηκών) ή 25% (MBC και MOC) για τους επακόλουθους κύκλους θεραπείας με πακλιταξέλη. Ασθενείς που εμφανίζουν βλεννογονίτιδα (Βαθμού 2 ή βαρύτερη) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πακλιταξέλη πρέπει να λάβουν τη δοσολογία τους μειωμένη κατά 25% για τους επακόλουθους κύκλους θεραπείας με πακλιταξέλη.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για τη σύσταση μεταβολών στη δοσολογία σε ασθενείς με ήπιες έως μέτριες ηπατικές δυσλειτουργίες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με πακλιταξέλη.

Ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να επιτρέπουν συστάσεις δοσολογίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η πακλιταξέλη δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Τρόπος χορήγησης

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται πριν τη χρήση (βλ. παράγραφο 6.6) και πρέπει να χορηγείται μόνο ενδοφλεβίως.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ιδιαίτερα τον ρικινελαϊκό εστέρα πολυαιθυλενογλυκολο-γλυκερόλης (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Κατά τη γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)

Σε ασθενείς με αρχικές τιμές ουδετερόφιλων $<1.500/\text{mm}^3$ ($<1.000/\text{mm}^3$ για ασθενείς με KS).

Σε KS, σε ασθενείς με ταυτόχρονες, σοβαρές, μη ελεγχόμενες λοιμώξεις.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα προϊόντα πακλιταξέλης περιέχουν ρικινελαϊκό εστέρα πολυαιθυλενογλυκολο-γλυκερόλης, ο οποίος μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση.

Το Paxene paclitaxel πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού πεπειραμένου στη χρήση καρκινικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Επειδή μπορεί να εκδηλωθούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, πρέπει να είναι διαθέσιμος ο κατάλληλος υποστηρικτικός εξοπλισμός.

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

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε προθεραπεία με κορτικοστεροειδή, αντιισταμινικά και ανταγωνιστές των H_2 υποδοχέων ώστε να προλαμβάνονται σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Paxene paclitaxel πρέπει να χορηγείται πριν τη σισπλατίνη όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας που χαρακτηρίζονται από δύσπνοια που απαιτεί βρογχοδιασταλτικά και υπόταση που απαιτεί θεραπεία, αγγειοοίδημα και γενικευμένη κνίδωση παρατηρήθηκαν σε <1% των ασθενών που ελάμβαναν πακλιταξέλη μετά από επαρκή προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή. Οι αντιδράσεις αυτές οφείλονται πιθανόν στην ισταμίνη. Σε περίπτωση σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, η έγχυση της πακλιταξέλης πρέπει να διακοπεί αμέσως, να αρχίσει επιθετική συμπτωματική θεραπεία και να μην επαναχορηγηθεί το φάρμακο στον ασθενή.

Για ήσσονος σημασίας συμπτώματα, όπως έξαψη ή δερματική αντίδραση δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια των αρχικών κύκλων θεραπείας. Κατάλληλες υποστηρικτικές θεραπείες πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμες σε περίπτωση σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Αιματολογία

Η καταστολή του μυελού των οστών (κυρίως ουδετεροπενία) αποτελεί δόσοπεριοριστική τοξική εκδήλωση. Πρέπει να γίνεται συχνός έλεγχος του αριθμού των έμμορφων συστατικών του αίματος. Οι ασθενείς δεν πρέπει να επανυποβληθούν σε νέα θεραπεία έως ότου τα ουδετερόφιλα επανέλθουν σε επίπεδα $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ για ασθενείς με KS) και τα αιμοπετάλια επανέλθουν σε επίπεδα $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ για ασθενείς με KS). Στην κλινική μελέτη για KS, η πλειοψηφία των ασθενών ελάμβανε παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF).

Σε ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία (<500 κύτταρα/ mm^3 για 7 ημέρες ή περισσότερο) κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας με πακλιταξέλη ή με ουδετεροπενική σηψαιμία πρέπει να μειωθεί η δόση πακλιταξέλης για τους επακόλουθους κύκλους θεραπείας με πακλιταξέλη (βλ. παράγραφο 4.2).

Βλεννογονίτιδα

Η βλεννογονίτιδα μέτριας έως σοβαρής μορφής δεν είναι συχνή με τη συνιστώμενη δόση και το σχήμα χορήγησης της πακλιταξέλης. Εντούτοις, εάν η θεραπεία πρόκειται να συνεχιστεί στην περίπτωση αντιδράσεων μέτριας ή σοβαρής μορφής, η δόση της πακλιταξέλης πρέπει να μειωθεί στους επακόλουθους κύκλους θεραπείας με πακλιταξέλη (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με KS, η εμφάνιση σοβαρής βλεννογονίτιδας είναι σπάνια. Εάν παρουσιασθούν σοβαρές αντιδράσεις, η δόση πακλιταξέλης πρέπει να ελαττωθεί κατά 25%.

Διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας και αρρυθμίες

Σοβαρές διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας έχουν αναφερθεί σπάνια κατά τη μονοθεραπεία με πακλιταξέλη. Κατά τη διάρκεια χορήγησης πακλιταξέλης, έχουν παρατηρηθεί ελαφρές αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας δε συνιστάται εκτός από περιπτώσεις ασθενών με σοβαρές διαταραχές αγωγιμότητας ή αρρυθμίες. Εάν οι ασθενείς αναπτύξουν σημαντικές διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας ή αρρυθμίες κατά τη διάρκεια χορήγησης Paxene paclitaxel, πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία και να παρακολουθείται συνεχώς η καρδιακή λειτουργία κατά τη μετέπειτα θεραπεία με Paxene paclitaxel. Υπόταση, υπέρταση και βραδυκαρδία έχουν παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση πακλιταξέλης. Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και γενικώς δεν έχουν ανάγκη θεραπείας. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών και συγκοπή σε μελέτες MBC και MOC με πακλιταξέλη. Κατά συνέπεια, συνιστάται η συχνή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων, ιδιαίτερα κατά την πρώτη ώρα της έγχυσης του Paxene paclitaxel. Σοβαρά καρδιαγγειακά επεισόδια παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με NSCLC από ότι σε ασθενείς με καρκίνωμα του μαστού ή των ωοθηκών. Στις μελέτες MBC και MOC δύο ασθενείς συνολικά παρουσίασαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Βαθμού 4. Μία μοναδική περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας σχετιζόμενη με την πακλιταξέλη παρατηρήθηκε στην κλινική μελέτη AIDS-KS.

Όταν το Paxene paclitaxel χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη ή τραστουζουμάμπη για αρχική θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, πρέπει να δοθεί προσοχή στην παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας. Όταν οι ασθενείς πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία με Paxene paclitaxel σε αυτούς τους συνδυασμούς, πρέπει να υποβάλλονται σε αρχική καρδιολογική εκτίμηση, περιλαμβανομένων ιστορικού, εξέτασης της φυσικής κατάστασης, ΗΚΓ, ηχοκαρδιογραφήματος και/ή Ραδιοϊσοτοπικής Κοιλιογραφίας (MUGA). Η καρδιακή λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. κάθε τρεις μήνες). Η παρακολούθηση μπορεί να βοηθήσει να αναγνωρισθούν οι ασθενείς που αναπτύσσουν καρδιακή δυσλειτουργία και οι θεράποντες ιατροί πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά τη συσσωρευτική δόση (mg/m^2) της ανθρακυκλίνης που χορηγείται όταν παίρνουμε αποφάσεις σχετικά με τη συχνότητα της αξιολόγησης της κοιλιακής λειτουργίας. Όταν οι εξετάσεις δείχνουν επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, ακόμη και ασυμπτωματική, οι θεράποντες ιατροί πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά τα κλινικά οφέλη από την περαιτέρω θεραπεία έναντι της πιθανότητας να προκληθεί καρδιακή βλάβη, περιλαμβανομένης και δυνητικά μη αναστρέψιμης βλάβης. Εάν χορηγηθεί επιπλέον θεραπεία, η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας πρέπει να είναι συχνότερη (π.χ. κάθε 1-2 κύκλους θεραπείας). Για περισσότερες λεπτομέρειες ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της τραστουζουμάμπης ή της δοξορουβικίνης.

Νευροπάθεια

Μολονότι η εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας είναι συχνή, η ανάπτυξη σοβαρών συμπτωμάτων είναι σπάνια. Σε σοβαρές περιπτώσεις συνιστάται μείωση της δόσης κατά 20% (25% για ασθενείς με KS) για όλους τους επόμενους κύκλους θεραπείας με πακλιταξέλη. Στους ασθενείς με NSCLC και σε ασθενείς με καρκίνο των ωθηκών, που υποβάλλονται σε θεραπεία πρώτης γραμμής, η χορήγηση πακλιταξέλης ως 3 ωρη έγχυση, σε συνδυασμό με σισπλατίνη, είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής νευροτοξικότητας συγκριτικά τόσο με μονοθεραπεία με πακλιταξέλη όσο και με κυκλοφωσφαμίδη ακολουθούμενη από σισπλατίνη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας, ιδιαίτερα μυελοκαταστολής Βαθμού III-IV. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η τοξικότητα της πακλιταξέλης αυξάνεται όταν χορηγείται ως 3 ωρη έγχυση σε ασθενείς με ελαφρά μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Όταν η πακλιταξέλη χορηγείται ως μεγαλύτερης διάρκειας έγχυση, μπορεί να εμφανισθεί αυξημένη μυελοκαταστολή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανάπτυξη έντονης μυελοκαταστολής (βλέπε παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για τη σύσταση μεταβολών στη δοσολογία σε ασθενείς με ήπιες έως μέτριες ηπατικές δυσλειτουργίες (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή χολόσταση κατά την έναρξη της αγωγής. Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με πακλιταξέλη.

Γαστρεντερικό σύστημα

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

Άλλα

Επειδή το Paxene paclitaxel περιέχει αιθανόλη (396 mg/ml), πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πιθανών επιδράσεων στο ΚΝΣ και άλλων επιδράσεων.

Το Paxene paclitaxel περιέχει ρικινελαϊκό εστέρα πολυαιθυλενογλυκολο- γλυκερόλης που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.

Πρέπει να λαμβάνεται ειδική μέριμνα ώστε να αποφευχθεί η ενδοαρτηριακή χορήγηση

πακλιταξέλης δεδομένου ότι σε μελέτες που έγιναν σε ζώα για τον έλεγχο της τοπικής ανοχής, παρατηρήθηκαν σοβαρές αντιδράσεις των ιστών μετά την ενδοαρτηριακή χορήγηση.

Το Paxene paclitaxel κυρίως σε συνδυασμό με ακτινοβολία στον πνεύμονα, ανεξάρτητα από τη χρονολογική τους σειρά, μπορεί να συντελέσει στην ανάπτυξη διάμεσης πνευμονίτιδας.

Η πακλιταξέλη έχει δειχθεί ότι έχει τερατογόνο, εμβρυοτοξική και μεταλλαξιογόνο δράση σε πολλά πειραματικά συστήματα. Κατά συνέπεια, γυναίκες και άνδρες ασθενείς στην αναπαραγωγική ηλικία, και/ή οι σύντροφοί τους, πρέπει να χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία με πακλιταξέλη.

Σε ασθενείς με KS, η εμφάνιση *σοβαρής βλεννογονίτιδας* είναι σπάνια. Εάν παρουσιασθούν σοβαρές αντιδράσεις, η δόση πακλιταξέλης πρέπει να ελαττωθεί κατά 25%.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί τυπικές κλινικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με την πακλιταξέλη.

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

Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα χορήγησης της πακλιταξέλης στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής του καρκινώματος των ωοθηκών είναι η χορήγηση της πακλιταξέλης πριν από τη σισπλατίνη. Όταν η πακλιταξέλη χορηγείται πριν τη σισπλατίνη, τα χαρακτηριστικά ασφάλειας της πακλιταξέλης είναι σύμφωνα με εκείνα που αναφέρονται όταν χρησιμοποιείται σε μονοθεραπεία. Όταν η πακλιταξέλη χορηγήθηκε μετά τη σισπλατίνη, οι ασθενείς εμφάνισαν μία περισσότερο έκδηλη μυελοκαταστολή και περίπου 20% ελάττωση της κάθαρσης της πακλιταξέλης. Οι ασθενείς με γυναικολογικούς καρκίνους που υποβάλλονται σε θεραπεία με πακλιταξέλη και σισπλατίνη, είναι δυνατόν να έχουν αυξημένο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας σε σχέση με τη μονοθεραπεία με σισπλατίνη.

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

Ο μεταβολισμός της πακλιταξέλης καταλύεται, εν μέρει, από τα ισόένζυμα CYP2C8 και CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Συνεπώς, απουσία μελέτης ΦΚ αλληλεπίδρασης φαρμάκου με φάρμακο, θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την χορήγηση πακλιταξέλης ταυτόχρονα με φάρμακα που είναι γνωστά για την αναστολή είτε του CYP2C8 είτε το CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά με ιμιδαζόλη, ερυθρομυκίνη, φλουοξετίνη, γεμφιβροζίλη, κλοπιδογρέλη, σιμετιδίνη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, ινδιναβίρη και νελφίναβίρη) επειδή η τοξικότητα της πακλιταξέλης μπορεί να αυξηθεί λόγω υψηλότερης έκθεσης σε πακλιταξέλη. Η συγχορήγηση πακλιταξέλης με φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν είτε CYP2C8 είτε CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη) δεν συνιστάται, επειδή μπορεί να υποβαθμιστεί η αποτελεσματικότητα λόγω χαμηλότερων εκθέσεων σε πακλιταξέλη.

Μελέτες σε ασθενείς με KS, που ελάμβαναν πακλιταξέλη και πολλαπλά συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, υποδεικνύουν ότι η συστηματική κάθαρση της πακλιταξέλης ήταν σημαντικά χαμηλότερη παρουσία νελφίναβιρης και ριτοναβιρης ($p < 0,05$), αλλά όχι παρουσία ινδιναβιρης. Δεν είναι διαθέσιμες επαρκείς πληροφορίες σχετικά με αλληλεπιδράσεις με άλλους αναστολείς πρωτεασών. Συνεπώς, η πακλιταξέλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασών ως συγχορηγούμενη θεραπεία.

Χορήγηση μίας δόσης 220 mg/m² αυτού του φαρμάκου σε ενήλικες που ζυγίζουν 70 kg οδηγεί σε

έκθεση σε 373 mg/kg αιθανόλης το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση στη συγκέντρωση αλκοόλης στο αίμα (BAC) περίπου 60 mg/100 ml.

Λόγω του ότι το φάρμακο χορηγείται αργά σε διάστημα περίπου 3 ωρών, οι επιδράσεις της αλκοόλης μπορεί να μειώνονται.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Η πακλιταξέλη σε ενδοφλέβια δόση των 0,6 mg/kg/ημέρα προκαλεί τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην εμβρυϊκή ανάπτυξη των αρουραίων. Η πακλιταξέλη έχει δείχθει ότι είναι εμβρυοτοξική στα κουνέλια και ελαττώνει τη γονιμότητα των αρουραίων.

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τη χρήση της πακλιταξέλης σε εγκύους γυναίκες. Όπως και τα άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, το Paxene racitaxel μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo. Ως εκ τούτου η πακλιταξέλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός και εάν είναι σαφώς απαραίτητη. Στις γυναίκες πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέσα αντισύλληψης προκειμένου να αποφύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Paxene racitaxel και να ενημερώσουν αμέσως το θεράποντα ιατρό τους εάν αυτό συμβεί.

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Λόγω της πιθανότητας για στειρότητα, οι άρρενες ασθενείς πρέπει να αναζητήσουν συμβουλές σχετικά με την κρυσταλλική διατήρηση του σπέρματος πριν τη θεραπεία με πακλιταξέλη. Οι θήλειες και οι άρρενες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία και/ή οι σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία με πακλιταξέλη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η πακλιταξέλη δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι το σκεύασμα περιέχει αλκοόλη (βλ. παραγράφους 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 πακλιταξέλης 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 διαφορετικά αναφέρεται, η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι γενικώς όμοια μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν πακλιταξέλη για τη θεραπεία καρκινώματος των ωοθηκών, καρκινώματος του μαστού ή του NSCLC. Καμία από τις παρατηρηθείσες τοξικότητες δεν επηρεαζόταν σαφώς από την ηλικία.

Η συχνότερη σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η **καταστολή του μυελού των οστών**. Σοβαρή ουδετεροπενία (<500 κύτταρα/mm³) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 28% των ασθενών, αλλά δε συνδεόταν με εμπύρετα επεισόδια. Μόνο 1% των ασθενών εμφάνισε σοβαρή ουδετεροπενία για ≥7 ημέρες.

Θρομβοπενία αναφέρθηκε σε ποσοστό 11% των ασθενών. Σε ποσοστό 3% των ασθενών σημειώθηκε ελάχιστος αριθμός αιμοπεταλίων $<50.000/\text{mm}^3$ τουλάχιστον μία φορά κατά τη μελέτη. **Αναιμία** παρατηρήθηκε σε ποσοστό 64% των ασθενών, αλλά ήταν σοβαρή ($\text{Hb} <5 \text{ mmol/L}$) μόνο σε ποσοστό 6% των ασθενών. Η συχνότητα και η σοβαρότητα της αναιμίας σχετίζονται με τις αρχικές τιμές της αιμοσφαιρίνης.

Η νευροτοξικότητα, κυρίως **περιφερική νευροπάθεια** φάνηκε να είναι περισσότερο συχνή και σοβαρή με δόση 175 mg/m^2 και 3ωρη έγχυση (85% νευροτοξικότητα, 15% σοβαρή), από ότι με δόση 135 mg/m^2 και 24ωρη έγχυση (25% περιφερική νευροπάθεια, 3% σοβαρή) όταν η πακλιταξέλη συνδυάστηκε με σισπλατίνη. Σε ασθενείς με NSCLC και σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών 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 θεραπείας και μπορεί να επιδεινώνεται με την αυξημένη έκθεση στην πακλιταξέλη. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι οι περιφερικές νευροπάθειες μπορούν να επιμείνουν πέραν των 6 μηνών από τη διακοπή της πακλιταξέλης. Η περιφερική νευροπάθεια ήταν η 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 το 60% των ασθενών και ήταν σοβαρές στο 13% των ασθενών.

Σημαντική αντίδραση υπερευαισθησίας με πιθανή μοιραία κατάληξη (οριζόμενη ως υπόταση που απαιτούσε θεραπεία, αγγειοοίδημα, αναπνευστική δυσχέρεια που απαιτούσε θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά, ή γενικευμένη κνίδωση) παρατηρήθηκε σε δύο (<1%) ασθενείς. Ποσοστό 34% των ασθενών (17% όλων των κύκλων θεραπείας) εμφάνισε ήπιες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Οι ήπιες αυτές αντιδράσεις, κυρίως έξαψη και εξάνθημα, δε χρειάστηκαν θεραπευτική παρέμβαση ούτε εμπόδισαν τη συνέχιση της θεραπείας με πακλιταξέλη.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης κατά την ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να οδηγήσουν σε εντοπισμένο οίδημα, άλγος, ερύθημα, και σκλήρυνση. Σε κάποιες περιπτώσεις, εξαγγείωση μπορεί να καταλήξει σε κυτταρίτιδα. Έχει αναφερθεί εσχαροποίηση και/ή απολέπιση του δέρματος που συσχετίστηκε μερικές φορές με εξαγγείωση. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί αποχρωματισμός του δέρματος. Επανεμφάνιση των δερματικών αντιδράσεων στο σημείο προηγούμενης εξαγγείωσης μετά τη χορήγηση πακλιταξέλης σε διαφορετικό σημείο δηλαδή "αναμνηστική αντίδραση" έχει αναφερθεί σπάνια. Δεν είναι επί του παρόντος γνωστή ειδική θεραπεία για τις αντιδράσεις από εξαγγείωση.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η εμφάνιση αντίδρασης στο σημείο της ένεσης είτε προέκυψε κατά τη διάρκεια παρατεταμένης έγχυσης ή καθυστέρησε κατά μια εβδομάδα έως 10 ημέρες.

Έχει αναφερθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), που σχετίζεται συχνά με τη σήψη ή με την πολυοργανική ανεπάρκεια.

Η **αλωπεκία** παρατηρήθηκε στο 87% των ασθενών και ήταν απότομη κατά την εμφάνισή της. Η ανακοινωθείσα απώλεια μαλλιών $\geq 50\%$ αναμένεται για την πλειονότητα των ασθενών που βιώνουν αλωπεκία.

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες ανεξάρτητα από τη σοβαρότητά τους, που σχετίζονται με τη χορήγηση μονοθεραπείας πακλιταξέλης χορηγούμενη ως έγχυση 3 ωρών στις περιπτώσεις μεταστάσεων (286 ασθενείς έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες πακλιταξέλης και 812 ασθενείς έλαβαν θεραπεία σε άλλες κλινικές μελέτες) καθώς και τις αναφερθείσες κατά τη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος παρακολούθηση ανεπιθύμητες αντιδράσεις*. Οι

τελευταίες μπορεί να οφείλονται στην πακλιταξέλη ανεξάρτητα από το θεραπευτικό σχήμα.

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθενται παρακάτω, ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:	<i>Πολύ συχνές:</i> λοίμωξη (κυρίως ουρολοιμώξεις και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανομένου του απλού έρπητα, της καντιντίασης του στόματος, της φαρυγγίτιδας, της ρινίτιδας), με αναφερόμενες περιπτώσεις με μοιραία έκβαση <i>Συχνές:</i> γριπώδες σύνδρομο <i>Όχι συχνές:</i> σοβαρή λοίμωξη, σηπτική καταπληξία <i>Σπάνιες*:</i> σήψη, πνευμονία, περιτονίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:	<i>Πολύ συχνές:</i> μυελοκαταστολή, σοβαρή ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία, σοβαρή λευκοπενία, αιμορραγία <i>Συχνές:</i> εμπύρετη ουδετεροπενία <i>Όχι συχνές:</i> σοβαρή αναιμία <i>Σπάνιες*:</i> εμπύρετη ουδετεροπενία <i>Πολύ σπάνιες* :</i> οξεία μυελογενής λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:	<i>Πολύ συχνές:</i> ήπιες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κυρίως έξαψη και εξάνθημα) <i>Όχι συχνές:</i> (καθυστερημένη) υπερευαισθησία, 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) <i>Σπάνιες*:</i> αναφυλακτικές αντιδράσεις <i>Πολύ σπάνιες*:</i> αναφυλακτική καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης μοιραίας υπερευαισθησίας)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:	<i>Πολύ συχνές*:</i> ανορεξία <i>Όχι συχνές:</i> αύξηση σωματικού βάρους, απώλεια σωματικού βάρους <i>Μη γνωστές*:</i> σύνδρομο λύσης όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές:	<i>Πολύ σπάνιες*:</i> συγχυτική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	<i>Πολύ συχνές:</i> νευροπάθεια (κυρίως περιφερική νευροπάθεια η οποία μπορεί να επιμεινεί πέραν των 6 μηνών από τη διακοπή της πακλιταξέλης), παραισθησία, υπνηλία <i>Συχνές:</i> κατάθλιψη, σοβαρή νευροπάθεια (κυρίως περιφερική), νευρική κόπωση, αϋπνία, μη φυσιολογική σκέψη, υποκινησία, μη φυσιολογικό βάδισμα, υπαισθησία, αλλοίωση γεύσης

	<p><i>Σπάνιες*</i>: κινητική νευροπάθεια (με επακόλουθη ήπια τελική αδυναμία)</p> <p><i>Πολύ σπάνιες *</i>: αυτόνομη νευροπάθεια (που οδηγεί σε παραλυτικό ειλεό και ορθοστατική υπόταση), σπασμοί γενικευμένης επιληψίας, σπασμοί, οξεία εγκεφαλοπάθεια, ζάλη, αταξία, κεφαλαλγία</p>
Οφθαλμικές διαταραχές:	<p><i>Όχι συχνές</i>: ξηροφθαλμία, αμβλυωπία, ελαττωματικά οπτικά πεδία</p> <p><i>Πολύ σπάνιες*</i>: διαταραχές του οπτικού νεύρου και/ή οπτικές διαταραχές (σπινθηροβόλα σκοτώματα), ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν λάβει υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις</p> <p><i>Μη γνωστές*</i>: οίδημα της ωχράς κηλίδας, φωτοψία, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος</p>
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:	<p><i>Πολύ σπάνιες*</i>: ωτοτοξικότητα, αισθητηριονευρική απώλεια ακοής, εμβοές, ίλιγγος</p>
Καρδιακές διαταραχές:	<p><i>Συχνές</i>: βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, συγκοπή</p> <p><i>Όχι συχνές</i>: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, κολποκοιλιακός αποκλεισμός και συγκοπή, καρδιομυοπάθεια, ασυμπτωματική κοιλιακή ταχυκαρδία, ταχυκαρδία με διδυμία</p> <p><i>Σπάνιες</i>: καρδιακή ανεπάρκεια</p> <p><i>Πολύ σπάνιες*</i>: κολπική μαρμαρυγή, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία</p>
Αγγειακές διαταραχές:	<p><i>Πολύ συχνές</i>: υπόταση</p> <p><i>Συχνές</i>: αγγειοδιαστολή (έξαψη)</p> <p><i>Όχι συχνές</i>: θρόμβωση, υπέρταση, θρομβοφλεβίτιδα</p> <p><i>Πολύ σπάνιες*</i>: καταπληξία</p> <p><i>Μη γνωστές*</i>: φλεβίτιδα</p>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:	<p><i>Συχνές</i>: επίσταξη</p> <p><i>Σπάνιες*</i>: , αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, ίνωση πνεύμονα, διάμεση πνευμονία, δύσπνοια, υπεζωκοτική συλλογή</p> <p><i>Πολύ σπάνιες*</i>: βήχας, πνευμονική υπέρταση</p>
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:	<p><i>Πολύ συχνές</i>: διάρροια, έμετος, ναυτία, φλεγμονή βλεννογόνου, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος</p> <p><i>Συχνές</i>: ξηροστομία, εξέλκωση του στόματος, μέλαινα, δυσπεψία</p> <p><i>Σπάνιες*</i>: απόφραξη του εντέρου, διάτρηση του εντέρου, ισχαιμική κολίτιδα, οξεία παγκρεατίτιδα</p> <p><i>Πολύ σπάνιες*</i>: θρόμβωση του μεσεντερίου, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, ουδετεροπενική κολίτιδα, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, ασκίτης οισοφαγίτιδα, δυσκοιλιότητα</p>
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:	<p><i>Πολύ σπάνιες*</i>: ηπατική νέκρωση, ηπατική εγκεφαλοπάθεια (με αναφερόμενες περιπτώσεις</p>

	μοιραίας έκβασης και για τις δυο)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού:	<i>Πολύ συχνές:</i> αλωπεκία <i>Συχνές:</i> παροδικές και ήπιες αλλοιώσεις των ονύχων και του δέρματος, ξηροδερμία, ακμή <i>Όχι συχνές:</i> αλλοιώσεις στο χρωματισμό των ονύχων ή αποχρωματισμός της κοίτης των ονύχων <i>Σπάνιες*:</i> κνησμός, εξάνθημα, ερύθημα <i>Πολύ σπάνιες*:</i> σύνδρομο Stevens-Johnson, επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα, δερματίτιδα αποφολιδωτική, κνίδωση, ονυχόλυση (οι ασθενείς σε θεραπεία πρέπει να φορούν ηλιοπροστατευτικά στα χέρια και στα πόδια), θυλακίτιδα <i>Μη γνωστές*:</i> σκληρόδερμα, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών:	<i>Πολύ συχνές:</i> αρθραλγίες, μυαλγίες <i>Συχνές:</i> οστικός πόνος, κράμπες στα πόδια, μυασθένεια, οσφυαλγία <i>Μη γνωστές*:</i> συστηματικός ερυθματώδης λύκος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:	<i>Συχνές:</i> δυσουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	<i>Πολύ συχνές:</i> εξασθένηση, άλγος, οίδημα συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού και του προσώπου <i>Συχνές:</i> ήπιες αντιδράσεις της θέσης ένεσης (συμπεριλαμβανομένων εντοπισμένο οίδημα, άλγος, ερύθημα, σκλήρυνση, ευαισθησία, δυσχρωματισμός δέρματος ή διόγκωση, κατά περίπτωση εξαγγείωση που μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρίτιδα και ίνωση του δέρματος και νέκρωση του δέρματος), θωρακικό άλγος, ρίγη <i>Σπάνιες*:</i> πυρεξία, αφυδάτωση, εξασθένηση, οίδημα, αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις:	<i>Συχνές:</i> σοβαρή αύξηση των τρανσαμινασών, AST (SGOT), σοβαρή αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης <i>Όχι συχνές:</i> σοβαρή αύξηση της χολερυθρίνης <i>Σπάνιες*:</i> αύξηση της κρεατινίνης αίματος

*Όπως έχει αναφερθεί στην κατά τη μετά την κυκλοφορία παρακολούθηση της πακλιταξέλης

Ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έλαβαν πακλιταξέλη στα πλαίσια επικουρικής θεραπείας μετά από θεραπεία με AC, παρουσίασαν μεγαλύτερη νευροαισθητική 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 αναφέρεται παραπάνω.

Θεραπεία συνδυασμού

Το παρακάτω κείμενο αναφέρεται σε δύο κύριες σημασίας δοκιμές για τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής του καρκίνου των ωθηκών (πακλιταξέλη + σισπλατίνη: σε πάνω από 1050 ασθενείς), δύο δοκιμές 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 τραστουζουμάμπη (σχεδιασμένη ανάλυση υποομάδας πακλιταξέλη + τραστουζουμάμπη: σε 188 ασθενείς) και δύο δοκιμές φάσης III για τη θεραπεία του προχωρημένου NSCLC (πακλιταξέλη + σισπλατίνη: σε πάνω από 360 ασθενείς) (βλ. παράγραφο 5.1).

Όταν χορηγήθηκε ως 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 σοβαρότητα 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 σοβαρότητα όταν η πακλιταξέλη (220 mg/m²) χορηγήθηκε ως 3ωρη έγχυση 24 ώρες μετά τη δοξορουβικίνη (50 mg/m²), σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία (FAC) (5-FU 500 mg/m², δοξορουβικίνη 50 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m²). Η ναυτία και ο έμετος φαίνονται ότι είναι λιγότερο συχνά και σοβαρά με το σχήμα πακλιταξέλης (220 mg/m²) /δοξορουβικίνης (50 mg/m²) σε σύγκριση με το καθιερωμένο σχήμα FAC. Η χρήση κορτικοστεροειδών μπορεί να συνέβαλε στη μικρότερη συχνότητα εμφάνισης και σοβαρότητα της ναυτίας και του εμέτου στην ομάδα πακλιταξέλης/δοξορουβικίνης.

Όταν η πακλιταξέλη χορηγήθηκε με 3ωρη έγχυση σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, τα ακόλουθα συμβλήματα (ανεξάρτητα από τη σχέση τους με την πακλιταξέλη ή την τραστουζουμάμπη) 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%), επίσταξη (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%), κολπίτιδα (21% έναντι 7%) και αντίδραση της θέσης 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 πακλιταξέλης/τραστουζουμάμπης έναντι της μονοθεραπείας με πακλιταξέλη. Σοβαρά συμβλήματα αναφέρθηκαν σε παρόμοια ποσοστά για το συνδυασμό πακλιταξέλης/τραστουζουμάμπης και για τη μονοθεραπεία με πακλιταξέλη.

Όταν η δοξορουβικίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πακλιταξέλη στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού παρατηρήθηκαν **μη φυσιολογικές καρδιακές συστολές** (μείωση $\geq 20\%$ του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας) στο 15% των ασθενών έναντι στο 10% αυτών του καθιερωμένου σχήματος FAC. Παρατηρήθηκε **συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια** σε $< 1\%$ τόσο στην ομάδα πακλιταξέλης/δοξορουβικίνης όσο και στην ομάδα της καθιερωμένης θεραπείας FAC. Η χορήγηση τραστουζουμάμπης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε ασθενείς που προηγουμένως έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνες είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα εμφάνισης 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%) και σπάνια συσχετίστηκε με θάνατο (βλέπε Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της τραστουζουμάμπης). Σε όλες εκτός απ' αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις, οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν στην κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση.

Σε οκτώ δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές (8 δοκιμές Φάσης III) που περιελάμβαναν 4.735 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών και σε δώδεκα δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές (μία μεγάλη δοκιμή Φάσης II και έντεκα δοκιμές Φάσης III) που περιελάμβαναν 4.315 ασθενείς με NSCLC υπό θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν πακλιταξέλη και λευκόχρυσο, παρατηρήθηκαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με πακλιταξέλη. Επιπλέον, πολύ σπάνια εμφανίστηκαν ειλεός, επιδράσεις στην κάθαρση κρεατινίνης, παθολογικές τιμές ηλεκτρολυτών (π.χ. υπονατριαιμία, υπομαγνησιαμία), υπεργλυκαιμία, βήχας και πνευμονία.

Πνευμονίτιδα από ακτινοβολία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία.

Σχετιζόμενο με AIDS Σάρκωμα Kaposi

Με εξαίρεση τις αιματολογικές και ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παρακάτω), η συχνότητα εμφάνισης 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 μία κλινική μελέτη που περιελάμβανε 107 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 100 mg/m² πακλιταξέλης χορηγούμενη με 3ωρη έγχυση ως χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής.

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 σοβαρής μορφής 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 πακλιταξέλη αναφέρθηκε στο 14% των ασθενών και στο 1,3% των κύκλων θεραπείας. 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 σοβαρής μορφής (<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 σοβαρής μορφής (Hb <8 g/dL) στο 10% των περιπτώσεων. Μεταγγίσεις 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. Για κάθε μία από τις παραπάνω παραμέτρους, οι αυξήσεις ήταν σοβαρές στο 1% των περιπτώσεων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους

επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με Paclitaxel. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η θεραπεία πρέπει να έχει στόχο τις κύριες αναμενόμενες τοξικότητες που είναι η καταστολή του μυελού των οστών, η περιφερική νευροπάθεια και η βλεννογονίτιδα.

Η υπερδοσολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς μπορεί να οφείλεται σε οξεία τοξικότητα αιθανόλης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες / ταξάνες

Κωδικός ATC: L01CD01

Μηχανισμός δράσης

Η πακλιταξέλη είναι ένας αντιμικροσωληναριακός παράγοντας που προάγει τη συγκρότηση των μικροσωληνίσκων από τα διμερή της τουβουλίνης και σταθεροποιεί τους μικροσωληνίσκους εμποδίζοντας τον αποπολυμερισμό τους. Η σταθεροποίηση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της φυσιολογικής δυναμικής αναδιοργάνωσης του δικτύου των μικροσωληνίσκων, που είναι απαραίτητη για τις ζωτικές μεσοφασικές και μιτωτικές λειτουργίες του κυττάρου. Επιπλέον, η πακλιταξέλη προκαλεί ανώμαλες διατάξεις ή δεσμίδες μικροσωληνίσκων σε όλη τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου και πολλαπλές αστεροειδείς διατάξεις μικροσωληνίσκων κατά τη μίτωση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής καρκίνου των ωοθηκών, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της πακλιταξέλης αξιολογήθηκαν σε δύο κύριες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (σε σύγκριση με 750 mg/m² κυκλοφωσφαμίδης/75 mg/m² σισπλατίνης). Στη δοκιμή Intergroup (BMS CA139-209) περισσότεροι από 650 ασθενείς με στάδιο II_{b-c}, III ή IV πρωτογενούς καρκίνου των ωοθηκών, έλαβαν κατά μέγιστο όριο 9 θεραπευτικούς κύκλους πακλιταξέλης (175 mg/m² σε 3ωρη έγχυση) ακολουθούμενους από σισπλατίνη (75 mg/m²) ή φάρμακο αναφοράς. Η δεύτερη μεγάλη δοκιμή (GOG-111/B-MS CA139-022) αξιολόγησε ένα μέγιστο όριο 6 θεραπευτικών κύκλων είτε πακλιταξέλης (135 mg/m² με 24ωρη έγχυση) ακολουθούμενους από σισπλατίνη (75 mg/m²) ή από φάρμακο αναφοράς σε περισσότερους από 400 ασθενείς με στάδιο III/IV πρωτοπαθούς καρκίνου των ωοθηκών, με υπολειπόμενη νόσο >1 cm μετά από λαπαροτομία για καθορισμό σταδίου ή με απομακρυσμένες μεταστάσεις. Αν και οι δύο διαφορετικές δοσολογίες πακλιταξέλης δε συγκρίθηκαν η μία ως προς την άλλη άμεσα, και στις δύο δοκιμές οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πακλιταξέλη σε συνδυασμό με σισπλατίνη είχαν ένα σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης, μεγαλύτερο χρόνο για να εμφανίσουν εξέλιξη και μακρύτερο χρόνο επιβίωσης, σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία. Αυξημένη νευροτοξικότητα, αρθραλγία/μυαλγία αλλά μειωμένη μυελοκαταστολή, παρατηρήθηκαν 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 καρκινώματος του μαστού, 3.121 ασθενείς με θετικό ως προς τους λεμφαδένες καρκίνωμα του μαστού έλαβαν επικουρική θεραπεία πακλιταξέλης ή καμία χημειοθεραπεία μετά από 4 κύκλους θεραπείας δοξορουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Η διάμεση 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 ($p = 0,0044$) σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο AC.

Αναδρομικές αναλύσεις δείχνουν όφελος σε όλες τις υποομάδες των ασθενών. Σε ασθενείς με αρνητικούς ή άγνωστης κατάστασης ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς όγκους, η μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου ήταν 28% (95%CI: 0,59-0,86). Στην υποομάδα των ασθενών με θετικούς ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς όγκους, η μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου ήταν 9% (95%CI: 0,78-1,07). Ωστόσο, ο σχεδιασμός της μελέτης δεν διερεύνησε την επίδραση της παρατεταμένης θεραπείας με AC πέραν των 4 κύκλων θεραπείας. 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 ομάδων (AC 4 κύκλοι θεραπείας, AC + πακλιταξέλη 8 κύκλοι θεραπείας). 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 θετικού ως προς τους λεμφαδένες καρκίνου του μαστού, με παρόμοιο σχεδιασμό, 3.060 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ή να μη λάβουν τέσσερις κύκλους θεραπείας πακλιταξέλης στην υψηλότερη δόση των 225 mg/m² μετά από τέσσερις κύκλους θεραπείας AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). 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 την ομάδα της πακλιταξέλης. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς με θετικούς ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς όγκους παρουσίασαν μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου κατά 23% (95%CI: 0,6-0,92). Στην υποομάδα των ασθενών με αρνητικούς ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς όγκους η μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης 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 κεντρικές, φάσης III, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, ανοικτού σχεδιασμού δοκιμές. Στην πρώτη μελέτη (BMS CA139-278), ο συνδυασμός εφόδου (bolus) δοξορουβικίνης (50 mg/m²) που ακολουθείται μετά από 24 ώρες από πακλιταξέλη (220 mg/m² με 3ωρη έγχυση) (AT) σε σύγκριση με το καθιερωμένο σχήμα FAC (5-FU 500 mg/m², δοξορουβικίνη 50 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/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 χημειοθεραπεία μόνο χωρίς ανθρακυκλίνη στα πλαίσια επικουρικής θεραπείας. 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 διάμεση τιμή επιβίωσης ήταν προς όφελος του συνδυασμού πακλιταξέλης/δοξορουβικίνης έναντι FAC (23,0 έναντι 18,3 μήνες, $p = 0,004$). Στις ομάδες θεραπείας AT και FAC το 44% και 48% αντίστοιχα έλαβαν αναμνηστική χημειοθεραπεία που περιελάμβανε ταξάνες στο 7% και 50% αντίστοιχα. Η συνολική αναλογία ανταπόκρισης ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα AT σε σύγκριση με την ομάδα FAC (68% έναντι 55%). Πλήρεις ανταποκρίσεις διαπιστώθηκαν στο 19% της ομάδας ασθενών πακλιταξέλης/δοξορουβικίνης έναντι 8% της ομάδας ασθενών της FAC. Όλα τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας έχουν εκ των υστέρων επιβεβαιωθεί από τυφλή ανεξάρτητη ανασκόπηση.

Στη δεύτερη κεντρική μελέτη, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού πακλιταξέλης και τραστουζουμάμπης αξιολογήθηκε σε σχεδιασμένη ανάλυση μιας υποομάδας

(ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως επικουρική θεραπεία με ανθρακυκλίνες) της μελέτης H0648g. Η αποτελεσματικότητα της τραστουζουμάμπης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν προηγουμένως επικουρική θεραπεία με ανθρακυκλίνες, δεν έχει αποδειχθεί. Ο συνδυασμός τραστουζουμάμπης (4 mg/kg δόση εφόδου και μετά 2 mg/kg εβδομαδιαία) και πακλιταξέλης (175 mg/m²) με 3ωρη έγχυση, κάθε τρεις εβδομάδες συγκρίθηκε με μονοθεραπεία πακλιταξέλης (175 mg/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) που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με ανθρακυκλίνες. Η πακλιταξέλη χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για τουλάχιστον 6 κύκλους θεραπείας, ενώ η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκε εβδομαδιαίως μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η μελέτη έδειξε ένα σημαντικό όφελος για το συνδυασμό πακλιταξέλης/τραστουζουμάμπης όσο αναφορά το χρόνο μέχρι την εξέλιξη 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 πακλιταξέλης/τραστουζουμάμπης ήταν η καρδιακή δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Στη θεραπεία προχωρημένου NSCLC, η πακλιταξέλη 175 mg/m² ακολουθούμενη από σισπλατίνη 80 mg/m² έχει αξιολογηθεί σε δύο δοκιμές φάσης III (367 ασθενείς σε σχήματα που περιελάμβαναν πακλιταξέλη). Και οι δύο ήταν τυχαίοποιημένες δοκιμές, η μία σύγκρινε την αγωγή με σισπλατίνη 100 mg/m², η άλλη χρησιμοποίησε τενιποσίδη 100 mg/m² ακολουθούμενη από σισπλατίνη 80 mg/m² ως συγκριτικό θεραπευτικό σχήμα (367 ασθενείς στο συγκριτικό θεραπευτικό σχήμα). Τα αποτελέσματα της κάθε δοκιμής ήταν παρόμοια. Για το κύριο καταληκτικό σημείο, τη θνησιμότητα, δε 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 δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των σχημάτων θεραπείας. Σημειώθηκε σημαντική ωφέλεια όσο αναφορά τα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης. Τα αποτελέσματα της ποιότητας ζωής δείχνουν όφελος με τα σχήματα που περιλαμβάνουν πακλιταξέλη όσο αναφορά την απώλεια της όρεξης και παρέχουν σαφείς ενδείξεις της κατωτερότητας των σχημάτων που περιλαμβάνουν πακλιταξέλη όσο αναφορά την περιφερική νευροπάθεια (p<0,008).

Κατά τη θεραπεία του σχετιζόμενου με AIDS KS, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της πακλιταξέλης διερευνήθηκαν σε μια μη συγκριτική μελέτη, σε ασθενείς με προχωρημένο KS, που προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε συστηματική χημειοθεραπεία. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η βέλτιστη ανταπόκριση του όγκου. Από τους 107 ασθενείς οι 63 θεωρήθηκαν ανθεκτικοί σε λιποσωμακές ανθρακυκλίνες. Η υποομάδα αυτή των ασθενών θεωρείται ότι αποτελούν τον πληθυσμό ελέγχου αποτελεσματικότητας. Το συνολικό ποσοστό επιτυχίας (πλήρους/μερικής ανταπόκρισης) μετά από 15 κύκλους θεραπείας ήταν 57% (CI 44-70%) σε ασθενείς ανθεκτικούς σε λιποσωμακή ανθρακυκλίνη. Τα αποτελέσματα για περισσότερες από το 50% των ανταποκρίσεων παρουσιάστηκαν μετά από τους 3 πρώτους κύκλους θεραπείας. Τα ποσοστά ανταπόκρισης των ασθενών που ανθίστανται στη λιποσωμακή 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 διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό ελέγχου ήταν 468 ημέρες (95% CI 257-NE). Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης δεν μπορεί να υπολογισθεί, το χαμηλότερο όμως όριο 95%, ήταν 617 ημέρες για τους ασθενείς του πληθυσμού ελέγχου.

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 175 mg/m². Οι εκτιμηθείσες μέσες τιμές τελικού χρόνου ημιζωής κυμάνθηκαν μεταξύ 3,0 έως 52,7 ωρών και οι μέσες διαμερισματικά εξαχθείσες τιμές ολικής σωματικής κάθαρσης κυμάνθηκαν μεταξύ 11,6 έως 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 ως αποτέλεσμα μη γραμμική φαρμακοκινητική. Σε αύξηση κατά 30% της δόσης, από 135 mg/m² σε 175 mg/m², υπάρχει αύξηση στη μέγιστη συγκέντρωση του ορού κατά 75% και αύξηση στην AUC κατά 81%.

Απορρόφηση

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

Η διατομική μεταβλητότητα στη συστηματική έκθεση σε πακλιταξέλη ήταν ελάχιστη. Δεν υπάρχει ένδειξη συσσωρεύσης της πακλιταξέλης με πολλαπλούς κύκλους θεραπείας.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η αποβολή της πακλιταξέλης δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως στον άνθρωπο. Μέσες τιμές αθροιστικής ανάκτησης αναλλοίωτου φαρμάκου στα ούρα κυμαίνονταν από 1,3 έως 12,6% της δόσης, ενδεικτικό εκτεταμένης μη νεφρικής κάθαρσης. Μεταβολισμός στο ήπαρ και χολική κάθαρση ίσως είναι ο κύριος μηχανισμός 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-dihydroxyraclitaxel, αντίστοιχα. Ο σχηματισμός αυτών των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών καταλύεται από το CYP2C8, το CYP3A4 και από τα δύο CYP2C8 και CYP3A4 αντιστοίχως.

Η επίδραση της νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας στην αποβολή της πακλιταξέλης μετά από 3ωρη έγχυση δεν έχει διερευνηθεί τυπικά. Φαρμακοκινητικές παράμετροι που ελήφθησαν από έναν ασθενή σε αιμοκάθαρση που έλαβε 3ωρη έγχυση πακλιταξέλης 135 mg/m² ήταν εντός του εύρους των τιμών που είχε καθορισθεί σε ασθενείς που δεν έκαναν αιμοκάθαρση.

Στις κλινικές δοκιμές όπου η πακλιταξέλη και η δοξορουβικίνη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα, η κατανομή και η απέκκριση της δοξορουβικίνης και των μεταβολιτών της είχαν επιμηκυνθεί. Η συνολική έκθεση δοξορουβικίνης στο πλάσμα 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 του Paxene paclitaxel σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, παρακαλούμε να συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της σισπλατίνης ή της τραστουζουμάμπης για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το ενδεχόμενο καρκινογόνου δράσης της πακλιταξέλης δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο η

πακλιταξέλη είναι δυνητικά καρκινογόνος και γονοτοξικός παράγοντας 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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αιθανόλη, άνυδρη (396 mg/ml)

Κιτρικό οξύ, άνυδρο

Ρικινελαϊκός εστέρας πολυαιθυλενογλυκόλο- γλυκερόλης (527 mg/ml)

6.2 Ασυμβατότητες

Ο ρικινελαϊκός εστέρας πολυαιθυλενογλυκόλο- γλυκερόλης 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 των αραιωμένων διαλυμάτων πακλιταξέλης πρέπει να γίνονται με χρήση εξοπλισμού που δεν περιέχει PVC.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο πριν το άνοιγμα

2 χρόνια

Μετά το άνοιγμα πριν την αραιώση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει τεκμηριωθεί για 28 ημέρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C μετά από πολλαπλές εισόδους της βελόνας και αφαιρέσεις προϊόντος.

Από μικροβιολογικής απόψεως, μετά το πρώτο άνοιγμα, το πυκνό διάλυμα για έγχυση μπορεί να διατηρηθεί για μέγιστο χρόνο 28 ημέρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Άλλοι χρόνοι και άλλες συνθήκες διατήρησης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μετά την αραιώση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος που παρασκευάζεται για έγχυση έχει τεκμηριωθεί για 27 ώρες στους 25°C, όταν αραιώνεται σε μείγμα διαλύματος Χλωριούχου Νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση και γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για έγχυση, ή διάλυμα Ringer για έγχυση που περιέχει 50 mg/ml (5%) γλυκόζης.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος που παρασκευάζεται για έγχυση έχει τεκμηριωθεί για 14 ημέρες στους 5°C και στους 25°C, όταν αραιώνεται σε διάλυμα προς έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%) ή σε διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Η μικροβιολογική σταθερότητα κατά τη χρήση του διαλύματος που παρασκευάζεται για έγχυση έχει τεκμηριωθεί για 27 ώρες στους 25°C. Άλλοι χρόνοι και άλλες συνθήκες διατήρησης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο

6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμα γυάλινα φιαλίδια τύπου I με ελαστικό πώμα εισχώρησης από bromobutylrubber με επικάλυψη από Teflon, με σφράγιση αλουμινίου και πλαστικό κουμπωτό πώμα.

Φιαλίδια των 5 ml, 16,7 ml, 25 ml και 50 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης, ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Χειρισμός

Όπως με όλους τους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, ο χειρισμός του Paxene paclitaxel πρέπει να γίνεται με προσοχή. Έγκυες γυναίκες δεν πρέπει να χειρίζονται κυτταροτοξικούς παράγοντες (βλ. επίσης παράγραφο 4.6). Η αραίωση 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 ή τους βλεννογόνους υμένες. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, η περιοχή πρέπει να πλυθεί με σαπούνι και νερό. Μετά την τοπική έκθεση, έχουν παρατηρηθεί μυρμηκιάσεις, αίσθημα καύσου και ερυθρότητα. Σε περίπτωση επαφής με τους βλεννογόνους υμένες, αυτοί πρέπει να εκπλυθούν επιμελώς με νερό. Κατά την εισπνοή, έχουν αναφερθεί δύσπνοια, θωρακικό άλγος, ερεθισμός στο λαιμό και ναυτία. Εάν τα κλειστά φιαλίδια ψυχθούν ή καταψυχθούν μπορεί να σχηματισθεί 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 εάν παρουσιάζεται ένα αδιάλυτο ίζημα, το φιαλίδιο πρέπει να απορρίπτεται.

Μετά από πολλαπλές εισόδους της βελόνας και αφαιρέσεις προϊόντος, τα φιαλίδια 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 πρέπει να χρησιμοποιούνται, γιατί μπορεί να προκαλέσουν φθορά στο ελαστικό πώμα του φιαλιδίου, με αποτέλεσμα απώλεια της στεριότητας.

Παρασκευή για ενδοφλέβια χορήγηση

Πριν από την έγχυση το Paxene paclitaxel πρέπει να αραιώνεται με χρήση άσηπτων τεχνικών σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση, ή διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για έγχυση, ή μείγμα διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση και γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για έγχυση, ή διάλυμα Ringer για έγχυση που περιέχει 50 mg/ml (5%) γλυκόζης, μέχρι τελική συγκέντρωση 0,3 έως 1,2 mg/ml.

Για τη μικροβιολογική, τη χημική και τη φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση των αραιωμένων διαλυμάτων συμβουλευθείτε την παράγραφο 6.3.

Κατά την παρασκευή, τα διαλύματα μπορεί να δείχνουν θολότητα που αποδίδεται στα έκδοχα της μορφής και δεν αφαιρείται με διήθηση. Το Paxene paclitaxel πρέπει να χορηγείται μέσω ενσωματωμένου φίλτρου με μικροπορώδη μεμβράνη $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Καμία σημαντική απώλεια της ισχύος δε σημειώθηκε μετά την προσομοιωμένη δίοδο του διαλύματος από ενδοφλέβια συσκευή που έφερε ενσωματωμένο φίλτρο.

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές για εμφάνιση ιζήματος κατά τη διάρκεια εγχύσεων πακλιταξέλης, 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 ελαττωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ιζήματος, το Paxene paclitaxel πρέπει να χρησιμοποιείται όσο

το δυνατόν συντομότερα μετά την αραίωση και πρέπει να αποφεύγεται η παρατεταμένη ανατάραξη, δόνηση ή ανακίνηση. Οι συσκευές έγχυσης πρέπει να ξεπλένονται επιμελώς πριν τη χρήση. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης η εμφάνιση του διαλύματος πρέπει να ελέγχεται τακτικά και η έγχυση πρέπει να διακόπτεται εάν παρουσιασθεί ίζημα.

Για να ελαχιστοποιήσουμε την έκθεση του ασθενούς στο DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate] που μπορεί να απελευθερώνεται από τα πλαστικοποιημένα με PVC υλικά για έγχυση, τα αραιωμένα διαλύματα πακλιταξέλης πρέπει να διατηρούνται σε φιάλες που δεν είναι από PVC (γυαλί, πολυπροπυλένιο) ή σε πλαστικούς σάκους (πολυπροπυλενίου, πολυολεφίνης) και να χορηγούνται με συσκευές επικαλυμμένες εσωτερικά με πολυαιθυλένιο. Η χρήση φίλτρων με ενσωματωμένο μικρό πλαστικοποιημένο με PVC σωληνάριο εισόδου και/ή εξόδου δεν επέφερε σημαντική απελευθέρωση DEHP.

Απόρριψη

Όλα τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή, τη χορήγηση ή που ήρθαν σε επαφή με κάποιο τρόπο με το Paclitaxel, πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες για το χειρισμό των κυτταροτοξικών φαρμάκων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

34888/19-04-2013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29-11-2005
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19-04-2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ