

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paclitaxel/Hospira 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 paclitaxel.

Η ποσοτική σύνθεση παρέχεται στον παρακάτω πίνακα:

Παρουσίαση	Περιεκτικότητα	Ποσότητα Paclitaxel	Όγκος του διαλύματος
30 mg/5 mL	6 mg/mL	30 mg	5 mL
100 mg/16,7 mL	6 mg/mL	100 mg	16,7 mL
150 mg/25 mL	6 mg/mL	150 mg	25 mL
300 mg/50 mL	6 mg/mL	300 mg	50 mL

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 26 g άνυδρη αιθανόλη σε κάθε (μέγιστη) μονάδα δόσης που είναι ισοδύναμη με 370 mg/kg.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει macrogolglycerol ricinoleate (polyoxyl castor oil), 527 mg ανά mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 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 ανοσοϊστοχημεία και για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη η ανθρακυκλίνη (βλέπε παραγράφους 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 προχωρημένο σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με AIDS, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία με λιποσωμική ανθρακυκλίνη.

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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	20 mg, από του στόματος χορήγηση* ή ενδοφλέβια (IV)**	Από στόματος: Περίπου 12 και 6 ώρες Ενδοφλέβια: 30-60 λεπτά
Διφενυδραμίνη***	50 mg 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. χλωροφαιναμίνη 10 mg ενδοφλεβίως, χορηγούμενο 30 έως 60 λεπτά πριν από το paclitaxel

Το paclitaxel θα πρέπει να χορηγείται μέσω ενός ενσωματωμένου φίλτρου μεμβράνης μικροπόρων διαμέτρου $\leq 0,22 \mu\text{m}$.

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. παράγραφο 5.1).

Αγωγή δεύτερης γραμμής για τον καρκίνο της ωοθήκης: Συνιστάται δόση 175 mg/m² του paclitaxel χορηγούμενη επί 3 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 3 ωρών, κάθε 3 εβδομάδες για τέσσερις κύκλους θεραπείας, μετά τη θεραπεία με AC.

Χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής για το καρκίνωμα 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 3 ωρών, με διάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ σειρών αγωγής (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το trastuzumab, η συνιστώμενη δόση paclitaxel είναι 175 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως για περίοδο 3 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 το καρκίνωμα του μαστού: Η συνιστώμενη δόση paclitaxel είναι 175 mg/m² χορηγούμενη για περίοδο 3 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 σχετιζόμενου με AIDS: Η συνιστώμενη δόση paclitaxel είναι 100 mg/m² χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση για περίοδο 3 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 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. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση δοσολογικών μεταβολών σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Ασθενείς με σοβαρή ηπατική βλάβη δεν θα πρέπει να θεραπεύονται με πακλιταξέλ.

Παιδιατρική χρήση: Το paclitaxel δεν συνιστάται σε παιδιά κάτω από 18 ετών λόγω της έλλειψης στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Τρόπος χορήγησης

Προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται πριν 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 ενδοφλέβια.

4.3 Αντενδείξεις

Το paclitaxel αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο paclitaxel, το macroglycerol ricinoleate (polyoxyl castor oil) (βλ. παράγραφο 4.4) ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

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

Το paclitaxel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αρχικά 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.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική βλάβη δεν θα πρέπει να θεραπεύονται με πακλιταξέλη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Λόγω της πιθανότητας εξαγγείωσης, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της θέσης έγχυσης για πιθανή υπερδιήθηση όσο διαρκεί η χορήγηση του φαρμάκου.

Στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγούνται εκ των προτέρων κορτικοστεροειδή, αντιισταμινικά και ανταγωνιστές των H_2 υποδοχέων (βλ. παράγραφο 4.2).

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

Σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας: που 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. Έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς, παρά την 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 macroglycerol ricinoleate (polyoxyl castor oil), ένα από τα έκδοχα του φαρμακευτικού προϊόντος, μπορεί να προκαλέσει τέτοιες αντιδράσεις.

Η καταστολή του μυελού των οστών, πρωτίστως η ουδετεροπενία, είναι η δόσοπεριοριστική τοξικότητα. Τα χαμηλότερα επίπεδα (ναδίρ) ουδετερόφιλων παρατηρήθηκαν σε ενδιάμεσο διάστημα 11 ημερών. 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 στο $\geq 100 \times 10^9/L$ ($\geq 75 \times 10^9/L$ 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 με μοναδικό παράγοντα το paclitaxel. 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/m^2) 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 ασυμπτωματική, 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). Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της trastuzumab ή της doxorubicin

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 απ'ότι 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 από 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 (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση μεταβολών στη δοσολογία σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.2). Ασθενείς με σοβαρή ηπατική βλάβη δεν θα πρέπει να θεραπεύονται με πακλιταξέλη.

Πληροφορίες για τα έκδοχα: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 393 mg αλκοόλης (αιθανόλης) σε κάθε mL (49,7% v/v). Η ποσότητα ανά δόση αυτού του φαρμάκου είναι ισοδύναμη με 650 mL μύρας ή 260 mL κρασιού. Μια δόση $220 \text{ mg}/\text{m}^2$ αυτού του φαρμάκου χορηγούμενο σε έναν ενήλικα 70 kg θα οδηγήσει σε έκθεση $370 \text{ mg}/\text{kg}$ αιθανόλης η οποία μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συγκέντρωσης αλκοόλης στο αίμα (BAC) κατά περίπου $62 \text{ mg}/100 \text{ mL}$. Προς σύγκριση, για έναν ενήλικα που πίνει ένα ποτήρι κρασιού ή 500 mL μύρας, η BAC είναι πιθανό να είναι περίπου $50 \text{ mg}/100 \text{ mL}$. Αυτό μπορεί να είναι επιβλαβές για αλκοολικούς ασθενείς. Πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπ'όψιν όταν εξετάζεται η χρήση του φαρμάκου σε παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία. Η ποσότητα αιθανόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να μεταβάλει τη δράση άλλων φαρμάκων. Συγχορήγηση με φάρμακα που περιέχουν π.χ. προπυλενογλυκόλη ή αιθανόλη μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση αιθανόλης και να προκληθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, σε ασθενείς με χαμηλή ή ανώριμη μεταβολική ικανότητα. Οι

επιδράσεις της αιθανόλης μπορεί να μειωθούν επειδή αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται συνήθως σε διάστημα 3 ωρών.

Ενδοαρτηριακή χορήγηση: 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 επίσης 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 αποδειχθεί ότι το paclitaxel είναι τερατογόνο, εμβρυοτοξικό 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 παράγραφο 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%.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μειωμένης οπτικής οξύτητας λόγω Κυστοειδούς Οίδηματος Ωχράς Κηλίδας κατά τη διάρκεια θεραπείας με paclitaxel, καθώς και με άλλες ταξάνες. Ασθενείς με προβλήματα όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με paclitaxel θα πρέπει να αναζητούν άμεση και πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Να διακοπεί η θεραπεία με paclitaxel εάν επιβεβαιωθεί η διάγνωση Κυστοειδούς Οίδηματος Ωχράς Κηλίδας. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν εάν τα οφέλη από την επανέναρξη της θεραπείας με paclitaxel, κατόπιν της αποκατάστασης του Κυστοειδούς Οίδηματος Ωχράς Κηλίδας, αναμένεται να υπερβούν τους κινδύνους της περαιτέρω θεραπείας.

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 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 κάθαρσης 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 των ενεργών μεταβολιτών 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 (βλ. παράγραφο 5.2).

Επακόλουθες επιδράσεις που χαρακτηρίζονται από πιο εκσεσημασμένα επεισόδια ουδετεροπενίας και στοματίτιδας έχουν παρατηρηθεί με τη συνδυασμένη χρήση paclitaxel και doxorubicin, όταν η paclitaxel χορηγήθηκε πριν από τη doxorubicin και κατά την εφαρμογή μεγαλύτερων από τους συνιστώμενους χρόνους έγχυσης (η paclitaxel χορηγήθηκε για 24 ώρες, η doxorubicin για 48 ώρες).

Δραστικές ουσίες που μεταβολίζονται στο ήπαρ:

Ο μεταβολισμός της πακλιταξέλης καταλύεται, εν μέρει, από τα ισοένζυμα 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 του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά με ιμιδαζόλη, ερυθρομυκίνη, φλουοξετίνη, γεμφιβροζίλη, δεφερασιρόξη, τριμεθοπρίμη, 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, για τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν είτε CYP2C8 είτε CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, καρμπαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, St John's wort), δεν συνιστάται, επειδή μπορεί να υποβαθμιστεί η αποτελεσματικότητα λόγω χαμηλότερων εκθέσεων σε πακλιταξέλη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η πακλιταξέλη έχει επιδείξει εμβρυοτοξικότητα και μείωση της γονιμότητας στα κουνέλια (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).

Παρόλο που δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση της πακλιταξέλης σε έγκυες γυναίκες, όπως τα άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η πακλιταξέλη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες.

Το Paclitaxel/Hospira 6 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη, εκτός και εάν η θεραπεία με paclitaxel υπαγορεύεται από την κλινική κατάσταση της γυναίκας.

Θα πρέπει να συστήνεται στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που λαμβάνουν πακλιταξέλη να αποφεύγουν ενδεχόμενη σύλληψη, και να ενημερώνουν άμεσα τον θεράποντα ιατρό τους σε περίπτωση που συλλάβουν. Οι γυναίκες και οι άνδρες ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας, και/ή οι σύντροφοί τους θα πρέπει να χρησιμοποιούν μέτρα αντισύλληψης τουλάχιστον 6 μήνες μετά το πέρας της αγωγής της πακλιταξέλης.

Η περιεκτικότητα της αιθανόλης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τις έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

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 (βλ. παράγραφο 4.3).

Η περιεκτικότητα της αιθανόλης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε γυναίκες που θηλάζουν.

Γονιμότητα

Η πακλιταξέλη έχει επιδείξει μείωση της γονιμότητας στους αρουραίους (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να συμβουλευτούν ειδικό για τη διατήρηση σπέρματος πριν από τη θεραπεία με πακλιταξέλη, λόγω του ενδεχόμενου στειρότητας οφειλόμενης στη θεραπεία με την πακλιταξέλη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ποσότητα της αιθανόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

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 ως 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 είναι γενικά παρόμοια σε ασθενείς με καρκίνωμα 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 δε συνδέθηκε με εμπύρετα επεισόδια. Μόνο στο 1% των ασθενών παρατηρήθηκε σοβαρή ουδετεροπενία για $\geq$ 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 ($Hb < 8,1 \text{ g/dL}$) 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 3-ωρη έγχυση (νευροτοξικότητα 85%, σοβαρού βαθμού 15%) παρά όταν χορηγήθηκε δόση 135 mg/m^2 σε 24 ωρη έγχυση (περιφερική νευροπάθεια 25%, σοβαρού βαθμού 3%) όταν το paclitaxel συγχωρηγήθηκε 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 εξαφανίστηκαν μερικούς μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής με paclitaxel. Επιπλέον, έχει καταδειχθεί ότι οι περιφερικές νευροπάθειες μπορεί να εμμένουν για πάνω από 6 μήνες μετά τη διακοπή της πακλιταξέλης. 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 εξάνθημα και δεν απαιτήθηκε θεραπευτική παρέμβαση ούτε και εμπόδισαν τη συνέχιση της αγωγής του paclitaxel.

Κυστοειδές Οίδημα Ωχράς Κηλίδας: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μειωμένης οπτικής οξύτητας λόγω Κυστοειδούς Οιδήματος Ωχράς Κηλίδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με paclitaxel, καθώς και με άλλες ταξάνες. Ασθενείς με προβλήματα όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με paclitaxel θα πρέπει να αναζητούν άμεση και πλήρη οφθαλμολογική εξέταση

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, δηλαδή «φαινόμενο υποτροπής». Δεν υπάρχει γνωστή συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή για αντιδράσεις εξαγγείωσης.

Σε μερικές περιπτώσεις, η έναρξη της αντίδρασης στη θέση ένεσης είτε σημειώθηκε κατά τη διάρκεια μιας 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.

Αλωπεκία: 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.

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

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθενται παρακάτω, καθορίζεται σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα:

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 ($< 1/10.000$).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Πολύ συχνές: Λοίμωξη (κυρίως λοιμώξεις του ουροποιητικού και του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος), με αναφορές περιστατικών που είχαν μοιραία έκβαση

Όχι συχνές: Σηπτικό σοκ

Σπάνιες*: πνευμονία, περιτονίτιδα, σηψαιμία

Πολύ σπάνιες*: Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

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

Σπάνιες*: Εμπύρετη ουδετεροπενία

Πολύ σπάνιες*: Οξεία μυελοειδής λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Μη γνωστές: Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC)

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

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

Όχι συχνές: Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας που απαιτούν θεραπεία (π.χ. υπόταση, αγγειονευρωτικό οίδημα, αναπνευστική δυσχέρεια, γενικευμένη κνίδωση, ρίγη, οσφυαλγία θωρακικό άλγος, ταχυκαρδία, κοιλιακό άλγος, άλγος άκρου, εφίδρωση και υπέρταση)

Σπάνιες*: Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Πολύ σπάνιες*: Αναφυλακτική καταπληξία

Μη γνωστές*: Βρογχόσπασμος

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:	Σπάνιες*: Αφυδάτωση Πολύ σπάνιες*: Ανορεξία Μη γνωστές*: σύνδρομο λύσης όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές:	Πολύ σπάνιες*: Συγγλυτική κατάσταση
Διαταραχές νευρικού συστήματος:	Πολύ συχνές: Νευροτοξικότητα (κυρίως: περιφερική νευροπάθεια**) Σπάνιες*: Κινητική νευροπάθεια (με επαγόμενη 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
Οφθαλμικές διαταραχές:	Πολύ σπάνιες*: Διαταραχές του οπτικού νεύρου ή-και οπτικές διαταραχές (σπινθηροβόλα σκοτώματα) ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι πήραν υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις Μη γνωστές*: Οίδημα ωχράς κηλίδας, φωτοψία, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος
Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου:	Πολύ σπάνιες*: Ωτοτοξικότητα, απώλεια ακοής, εμβοές, ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές:	Συχνές: Βραδυκαρδία Όχι συχνές: Μυοκαρδιοπάθεια, ασυμπτωματική κοιλιακή ταχυκαρδία, ταχυκαρδία με διδυμία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός και συγκοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου Σπάνιες: Καρδιακή ανεπάρκεια Πολύ σπάνιες*: Κολπική μαρμαρυγή, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές:	Πολύ συχνές: Υπόταση Όχι συχνές: Υπέρταση, θρόμβωση, θρομβοφλεβίτιδα Πολύ σπάνιες*: Καταπληξία (shock) Μη γνωστές*: Φλεβίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του	Σπάνιες*: Δύσπνοια, πλευριτικό εξίδρωμα, διάμεση πνευμονία, πνευμονική ίνωση,

μεσοθωράκιου:	πνευμονική εμβολή, αναπνευστική ανεπάρκεια Πολύ σπάνιες*: Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:	Πολύ συχνές: Ναυτία, έμετος, διάρροια Σπάνιες*: Απόφραξη εντέρου, διάτρηση εντέρου, ισχαιμική κολίτιδα, παγκρεατίτιδα Πολύ σπάνιες*: Μεσεντερική θρόμβωση, ουδετεροπενική κολίτιδα, οισοφαγίτιδα, δυσκοιλιότητα, ασκίτης
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:	Πολύ σπάνιες*: Ηπατική νέκρωση, ηπατική εγκεφαλοπάθεια (και τα δύο με αναφορές περιστατικών που είχαν μοιραία έκβαση)
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) Μη γνωστές*: Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού :	Πολύ συχνές: Αρθραλγία, μυαλγία Μη γνωστές*: Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σκληρόδερμα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές: Φλεγμονή βλεννογόνου Συχνές: Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης (συμπεριλαμβανομένου τοπικού οιδήματος, άλγους, ερυθήματος, σκληρία, σε ορισμένες περιπτώσεις εξαγγείωση που μπορεί να προκαλέσει κυτταρίτιδα, ίωση δέρματος και νέκρωση δέρματος) Σπάνιες*: Εξασθένιση, πυρεξία, οίδημα, δυσφορία
Παρακλινικές εξετάσεις:	Συχνές: Σημαντική αύξηση στις τιμές της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) (γλουταμινική οξαλοξεϊκή τρανσαμινάση ορού-SGOT), σημαντική αύξηση στις τιμές της

αλκαλικής φωσφατάσης

Όχι συχνές: Σημαντική αύξηση στις τιμές της χολερυθρίνης

Σπάνιες*: Αύξηση στις τιμές της κρεατίνης στο αίμα

* Ανεπιθύμητες ενέργειες από την μετεγκριτική κυκλοφορία που μπορεί να αποδοθούν στην πακλιταξέλη ανεξάρτητα από το σχήμα θεραπείας.

** Ενδέχεται να εμμένει για πέρα από 6 μήνες μετά τη διακοπή της πακλιταξέλης όπως αναφέρεται στην παρακολούθηση μετά την εμπορική κυκλοφορία της πακλιταξέλης.

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 παρακάτω πληροφορίες αναφέρονται σε δύο σημαντικές κλινικές μελέτες στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής για το καρκίνωμα 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: 188 ασθενείς) και δύο κλινικές μελέτες φάσης III για τη θεραπεία προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) (paclitaxel + σισπλατίνη: περισσότεροι από 360 ασθενείς) (βλ. παράγραφο 5.1).

Όταν χορηγήθηκε ως 3-ωρη 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 3-ωρη έγχυση paclitaxel ακολουθούμενη από σισπλατίνη παρά με κυκλοφωσφαμίδη ακολουθούμενη από σισπλατίνη.

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με doxorubicin, η paclitaxel θα πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά τη doxorubicin. 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 3-ωρη 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 3-ωρη 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%), λοίμωξη (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%),

παραρρινοκολπίτιδα (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 συνδυασμό paclitaxel/ trastuzumab έναντι του paclitaxel ως μοναδικό παράγοντα. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε παρόμοια ποσοστά για το συνδυασμό paclitaxel/ trastuzumab και το paclitaxel ως μοναδικό παράγοντα.

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 $< 1\%$ σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε τόσο paclitaxel /doxorubicin όσο και συνήθης FAC θεραπεία. Χορήγηση trastuzumab σε συνδυασμό με paclitaxel σε ασθενείς που τους είχαν προηγουμένως χορηγηθεί ανθρακυκλίνες οδήγησε 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 συγχρηγήθηκε ακτινοθεραπεία.

Σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με AIDS

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

Διαταραχές του αιμοποιητικού και 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. Κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου θεραπείας, σοβαρή ουδετεροπενία παρατηρήθηκε σε ποσοστό 39 % 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 $\geq$ 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 ($< 50 \times 10^9/L$) στο 9% των ασθενών. Μόνο το 14% παρουσίασε πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω από $75 \times 10^9/L$, 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 ($Hb < 11$ g/dL) στο 61% των ασθενών και ήταν σοβαρής μορφής ($Hb < 8$ g/dL) στο 10%. Απαιτήθηκαν μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων στο 21% των ασθενών.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Μεταξύ των ασθενών (με $> 50\%$ σε αναστολές πρωτεάσης) με φυσιολογική βασική 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.

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 υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω των:

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων,
Μεσογείων 284,
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα,
Τηλ: + 30 21 32040380/337,
Φαξ: +30 21 06549585,
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας με paclitaxel.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η θεραπεία θα πρέπει να κατευθύνεται στις πρωτεύουσες προβλεπόμενες επιπλοκές της υπερδοσολογίας, οι οποίες συνίσταται σε καταστολή του μυελού των οστών, περιφερική νευροπάθεια και βλεννογονίτιδα.

Τα περιστατικά υπερδοσολογίας σε παιδιατρικούς ασθενείς ενδέχεται να συσχετίζονται με οξεία τοξικότητα λόγω αιθανόλης.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες / ταξάνες

Κωδικός ATC: L01C D01

Μηχανισμός δράσης

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 ζωτικές λειτουργίες της μεσοφάσης και τις μιτωτικές κυτταρικές λειτουργίες. Επιπλέον, το paclitaxel επάγει το σχηματισμό μη φυσιολογικών συσσωματωμάτων ή δεσμών μικροσωληνίσκων καθ'όλο τον κυτταρικό κύκλο και το σχηματισμό πολλαπλών ατράκτων μικροσωληνίσκων κατά τη μίτωση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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-c}, III ή IV πρωτογενούς καρκίνου της ωοθήκης χορηγήθηκαν κατά το μέγιστο 9 κύκλοι θεραπευτικής αγωγής με paclitaxel (175 mg/m² σε 3-ωρη 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 24-ωρης έγχυσης) σε συνδυασμό με σισπλατίνη (75 mg/m²) ή αγωγή ελέγχου. 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, 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 3-ωρη έγχυση paclitaxel/σισπλατίνης, σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίες έλαβαν αγωγή κυκλοφωσφαμίδης/σισπλατίνης.

Κατά την επικουρική αντιμετώπιση του καρκινώματος 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 (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 69 μήνες. Συνολικά, 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 υπο-ομάδες ασθενών. Σε ασθενείς με αρνητικούς για ορμονικό υποδοχέα/αταξινόμητους όγκους, η μείωση του κινδύνου υποτροπής ήταν 28% (95% CI: 0,59-0,86). Στην υποομάδα ασθενών με θετικούς για ορμονικό υποδοχέα όγκους, η μείωση του κινδύνου υποτροπής ήταν 9% (95% CI: 0,78-1,07). Ωστόσο, ο σχεδιασμός της μελέτης 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 μεγάλου εύρους κλινική μελέτη για επικουρική θεραπεία λεμφαδενο-θετικού καρκίνου 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 διάμεσο 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 θετικούς 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, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες ανοιχτής-σήμανσης μελέτες.

Στην πρώτη μελέτη (BMS CA139-278), ο συνδυασμός αγωγής με bolus 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 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m²). Και οι δύο αγωγές χορηγήθηκαν κάθε τρεις εβδομάδες για οκτώ κύκλους. Σε αυτήν την τυχαιοποιημένη 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 διάμεσος 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 HO648g. 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 (175 mg/m²) 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 εβδομαδιαία έως την εξέλιξη της νόσου. Η μελέτη έδειξε σημαντικό πλεονέκτημα του συνδυασμού paclitaxel/ trastuzumab σχετικά με το χρόνο μέχρι την εξέλιξη 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 παράγραφο 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 διάμεσος 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 διάμεσο χρόνο μέχρι την επιδείνωση 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. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η βέλτιστη αντιμετώπιση του όγκου. Από τους 107 ασθενείς, οι 63 θεωρήθηκαν μη δεκτικοί στη χορήγηση λιποσωμικής ανθρακυκλίνης. Η υπο-ομάδα αυτή των ασθενών θεωρείται ότι αποτελεί τον κεντρικό δραστικό πληθυσμό. Το συνολικό ποσοστό επιτυχίας (πλήρης/μερική ανταπόκριση) ύστερα από 15 κύκλους θεραπείας ήταν 57% (διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 44-70%) σε ασθενείς οι οποίοι ήταν μη δεκτικοί στη λιποσωμική ανθρακυκλίνη. Περισσότερες από 50% των αντιδράσεων ήταν εμφανείς 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 διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου του κύριου πληθυσμού ήταν 468 ημέρες (95% CI=257-μη εκτιμήσιμοι). Δεν ήταν δυνατόν να υπολογιστεί ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης, όμως το χαμηλότερο όριο του 95% του κεντρικού πληθυσμού των ασθενών ήταν 617 ημέρες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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

Η φαρμακοκινητική του paclitaxel καθορίστηκε μετά από 3 ώρες και 24 ώρες 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 3-ωρη 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.

Κατανομή

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.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

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-dihydroxypaclitaxel και 6% ως 6α-3'p-dihydroxypaclitaxel. 6α-hydroxypaclitaxel σχηματίζεται με την δράση του CYP2C8, 3'p-hydroxypaclitaxel με του CYP3A4 και 6α-3'p-dihydroxypaclitaxel με των CYP2C8 και CYP3A4. Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της νεφρικής ή ηπατικής βλάβης στην αποβολή του paclitaxel μετά από 3ωρες εγχύσεις. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ενός ασθενούς σε αιμοκάθαρση είχαν τιμές παρόμοιες με εκείνες ασθενών που δεν λάμβαναν αιμοκάθαρση όταν ο ρυθμός χορήγησης ήταν 135 mg/m² paclitaxel ως 3-ωρη έγχυση.

Μετά από μία ενδοφλέβια δόση 100 mg/m² η οποία χορηγήθηκε ως 3-ωρη έγχυση σε 19 ασθενείς με KS, η μέση 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 παρατάθηκαν. 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 διάστημα 24 ωρών 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, anhydrous

Citric acid anhydrous

6.2 Ασυμβατότητες

Το macrogolglycerol ricinoleate (polyoxyl castor oil) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα έκλυση δι-(2-αιθυλεξυλ)φθαλλικού 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 racitaxel θα πρέπει να γίνεται σε εξοπλισμό ο οποίος δεν περιέχει χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC), όπως γυαλί, πολυπροπυλένιο ή πολυολεφίνη.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια (στη συσκευασία προς πώληση).

Μετά την αραίωση, έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα σε μορφή έτοιμη για χρήση για:

Διαλύτης	Επιθυμητή Συγκέντρωση	Συνθήκες Φύλαξης	Χρονικό διάστημα
Διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%)	0,3 mg/mL και 1,2 mg/mL	2-8 °C σε απουσία φωτός, σε σάκους έγχυσης που δεν κατασκευάζονται από PVC (πολυολεφίνη)	28 ημέρες
Διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/mL (5%)	0,3 mg/mL και 1,2 mg/mL	2-8 °C σε απουσία φωτός, σε σάκους έγχυσης που δεν κατασκευάζονται από PVC (πολυολεφίνη)	14 ημέρες
Διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%)	0,3 mg/mL και 1,2 mg/mL	25 °C σε κανονικές συνθήκες φωτισμού, σε σάκους έγχυσης που δεν κατασκευάζονται από PVC (πολυολεφίνη)	72 ώρες
Διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/mL (5%)	0,3 mg/mL και 1,2 mg/mL	25 °C σε κανονικές συνθήκες φωτισμού, σε σάκους έγχυσης που δεν κατασκευάζονται από PVC (πολυολεφίνη)	72 ώρες
Διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/mL (5%) και χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%)	0,3 mg/mL και 1,2 mg/mL	25 °C σε κανονικές συνθήκες φωτισμού, σε σάκους έγχυσης που δεν κατασκευάζονται από PVC (πολυολεφίνη)	72 ώρες
Διάλυμα Ringer που περιέχει γλυκόζη 50 mg/mL (5%)	0,3 mg/mL και 1,2 mg/mL	25 °C σε κανονικές συνθήκες φωτισμού, σε σάκους έγχυσης που δεν κατασκευάζονται από PVC	72 ώρες

		(πολυολεφίνη)	
--	--	---------------	--

Παρότι το προϊόν αυτό περιέχει αιθανόλη, δεν μπορεί να θεωρηθεί ως διασφάλιση της μικροβιολογικής ακεραιότητας. Από μικροβιολογικής πλευράς, το αραιωμένο 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 ξεπερνούν το 24 ωρο σε συνθήκες θερμοκρασίας ανάμεσα σε 2 και 8 °C, εκτός αν η ανασύσταση/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

Στη συσκευασία προς πώληση: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται 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 αρραίωση, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

30 mg/5 mL

Διαυγές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 10 mL, με πώμα εισχώρησης και σφραγισμένο καπάκι από αλουμίνιο (flip-off).

Κάθε φιαλίδιο των 30 mg περιέχει 5 mL πυκνού διαλύματος. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

100 mg/16,7 mL

Διαυγές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 20 mL, με πώμα εισχώρησης και σφραγισμένο καπάκι από αλουμίνιο (flip-off).

Κάθε φιαλίδιο των 100 mg περιέχει 16,7 mL πυκνού διαλύματος. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

150 mg/25 mL

Διαυγές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 30 mL, με πώμα εισχώρησης και σφραγισμένο καπάκι από αλουμίνιο (flip-off).

Κάθε φιαλίδιο των 150 mg περιέχει 25 mL πυκνού διαλύματος. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

300 mg/50 mL

Διαυγές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 50 mL, με πώμα εισχώρησης και σφραγισμένο καπάκι από αλουμίνιο (flip-off).

Κάθε φιαλίδιο των 300 mg περιέχει 50 mL πυκνού διαλύματος. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης

Χειρισμός: Το paclitaxel είναι κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν και απαιτείται προσοχή κατά το χειρισμό του. Η αρραίωση 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, θωρακικό άλγος, καύσος στο λαιμό και ναυτία.

Προετοιμασία για ενδοφλέβια χορήγηση: Κατά την αραιώση 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 στεριότητας 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:

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

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

Για τη φύλαξη του έτοιμου προς χρήση διαλύματος, βλέπε παράγραφο 6.3.

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

Όταν ετοιμαστεί, το διάλυμα μπορεί να έχει θαμπή εμφάνιση, πράγμα που αποδίδεται στο μέσο του σκευάσματος 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 μm).

Υπήρξαν μερικές αναφορές καθίζησης κατά τη διάρκεια εγχύσεων paclitaxel, με την καθίζηση συνήθως να σημειώνεται προς το τέλος της 24-ωρης περιόδου της έγχυσης. Για να μειωθεί ο κίνδυνος καθίζησης, το paclitaxel πρέπει να χρησιμοποιείται το συντομότερο δυνατό μετά την αραιώση 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 εκλυθεί από τους πλαστικοποιημένους με PVC σάκους έγχυσης, τα κιτ, ή άλλα ιατρικά όργανα από PVC, τα αραιωμένα διαλύματα paclitaxel θα πρέπει να φυλάσσονται σε φιάλες χωρίς PVC (γυαλί, πολυπροπυλένιο), ή πλαστικούς σάκους (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 σημαντική έκλυση DEHP.

Οδηγίες προστασίας για την παρασκευή διαλύματος Paclitaxel για έγχυση

1. Πρέπει να χρησιμοποιείται προστατευτικός θάλαμος και πρέπει να φορώνται προστατευτικά γάντια καθώς και προστατευτική ρόμπα. Εάν δεν υπάρχει προστατευτικός θάλαμος διαθέσιμος, πρέπει να χρησιμοποιείται κάλυμμα για το στόμα και γυαλιά.
2. Οι έγκυες γυναίκες ή οι γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες, δεν πρέπει να χειρίζονται αυτό το προϊόν.
3. Τα ανοιγμένα δοχεία, όπως τα φιαλίδια ένεσης και οι φιάλες έγχυσης και οι χρησιμοποιούμενες κάνουλες, σύριγγες, καθετήρες, σωλήνες και υπολείμματα κυτταροστατικών θα πρέπει να θεωρούνται

ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΑ ΑΠΟΒΛΗΤΑ και να υποβάλλονται σε απόρριψη σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες για το χειρισμό ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΩΝ ΑΠΟΒΛΗΤΩΝ.

4. Ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες σε περίπτωση διαρροής:

- να φοράτε προστατευτικό ρουχισμό
- τα σπασμένα γυαλιά πρέπει να συλλέγονται και να τοποθετούνται στο δοχείο για τα ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΑ ΑΠΟΒΛΗΤΑ

- οι μολυσμένες επιφάνειες πρέπει να καθαρίζονται σχολαστικά με άφθονες ποσότητες κρύου νερού

- οι πλυμένες επιφάνειες θα πρέπει στη συνέχεια να σκουπίζονται καλά και τα υλικά που χρησιμοποιούνται για το σκούπισμα θα πρέπει να απορρίπτονται ως ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΑ ΑΠΟΒΛΗΤΑ

5. Σε περίπτωση επαφής της paclitaxel με το δέρμα, η περιοχή θα πρέπει να ξεπλυθεί με άφθονο τρεχούμενο νερό και μετά να πλυθεί με σαπούνι και νερό. Σε περίπτωση επαφής με βλεννογόνους, πλύνετε προσεκτικά την περιοχή επαφής με νερό. Εάν έχετε οποιαδήποτε δυσφορία, επικοινωνήστε με έναν γιατρό.

6. Σε περίπτωση επαφής της paclitaxel με τα μάτια, τα πλένετε καλά με άφθονο κρύο νερό. Επικοινωνήστε αμέσως με έναν οφθαλμίατρο.

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 στο χειρισμό κυτταροτοξικών ενώσεων.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Λ. Μεσογείων 243

154 51 Ν. Ψυχικό

Τηλ: 210 6785 800

Κύπρος - Τοπικός αντιπρόσωπος:

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch),

Τηλ.: +357 22 817690

8 ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 41646/16-06-2015

Κύπρος: 16161

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα:

Πρώτης έγκρισης: 01-12-2005

Ημερομηνία τελευταίας Ανανέωσης: 16-06-2015

Κύπρος:

Πρώτης έγκρισης: 28-06-1995

Ημερομηνία τελευταίας Ανανέωσης: 14-11-2013

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03/2023