

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paclitaxel Dr. Schlichtiger, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg paklitakselu (*Paclitaxelum*).

Jedna fiolka 5 ml zawiera 30 mg paklitakselu.

Jedna fiolka 16,7 ml zawiera 100 mg paklitakselu.

Jedna fiolka 25 ml zawiera 150 mg paklitakselu.

Jedna fiolka 50 ml zawiera 300 mg paklitakselu.

Jedna fiolka 100 ml zawiera 600 mg paklitakselu.

Substancje pomocnicze: etanol bezwodny (401,7 mg/ml), polioksyetylowany olej rycynowy (makrogololiglicerolu rycynooleinian) (522,4 mg/ml)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny lub lekkożółty, lepki roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak jajnika: W chemioterapii pierwszego rzutu paklitaxel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną u pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii.

W chemioterapii drugiego rzutu paklitaxel jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne.

Rak piersi: Paklitaxel jest wskazany w leczeniu uzupełniającym pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych po terapii antracyklinami i cyklofosfamidem (AC). Leczenie uzupełniające paklitakselem należy uważać za alternatywę dla rozszerzonej terapii AC.

Paklitaxel jest wskazany do początkowego leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u pacjentów, u których można zastosować leczenie antracyklinami lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracyklinami nie jest odpowiednie (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Monoterapia paklitakselem jest wskazana w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których standardowe leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub jest nieodpowiednie.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: Paklitaxel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. non-small cell lung carcinoma -

NSCLC) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS: Paklitaksel jest wskazany w leczeniu zaawansowanego mięsaka Kaposi'ego (ang. Kaposi's sarcoma - KS) w przebiegu AIDS u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie antracyklinami liposomalnymi okazało się nieskuteczne.

Ograniczona ilość danych potwierdza skuteczność produktu leczniczego w tym wskazaniu, a podsumowanie istotnych badań przedstawiono w punkcie 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Paklitaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w stosowaniu leków cytotoksycznych i podawać go tylko pod kontrolą wykwalifikowanego onkologa (patrz punkt 6.6).

Przed podaniem paklitakselu u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację obejmującą kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptorów H₂, np.:

Lek	Dawka	Czas podania przed zastosowaniem paklitakselu
deksametazon	20 mg doustnie* lub dożylnie	Doustnie: około 12 i 6 godzin lub dożylnie: 30 do 60 minut
difenhydramina**	50 mg dożylnie	30 do 60 minut
cymetydyna lub ranitydyna	300 mg dożylnie 50 mg dożylnie	30 do 60 minut

* 8-20 mg u pacjentów z KS

** lub inny równoważny lek przeciwhistaminowy, np. chlorfeniramina

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Produkt Paclitaxel Dr. Schlichtiger należy podawać przez zestaw do infuzji dożylnych, zawierający filtr wewnętrzny o średnicy porów $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (patrz punkt 6.6).

Chemioterapia pierwszego rzutu raka jajnika: wprowadzone inne schematy dawkowania są obecnie poddawane badaniom, zaleca się stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną. Zależnie od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwie dawki paklitakselu:

- dawka 175 mg/m² pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie lub
- dawka 135 mg/m² pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m² pc. z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii (patrz punkt 5.1).

Chemioterapia drugiego rzutu raka jajnika: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Chemioterapia uzupełniająca raka piersi: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana przez 3 godziny co 3 tygodnie w czterech cyklach, po zakończeniu leczenia antracykliną i cyklofosfamidem (AC).

Chemioterapia pierwszego rzutu raka piersi: w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną (50 mg/m² pc.) paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu doksorubicyny. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m² pc., podawana dożylnie przez 3 godziny z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia (patrz punkty 4.5 i 5.1).

W leczeniu skojarzonym z trastuzumabem zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc, podawana dożylnie przez 3 godziny z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii (patrz punkt 5.1). Infuzję paklitakselu można rozpocząć następnego dnia po podaniu

pierwszej dawki trastuzumabu lub bezpośrednio po podaniu kolejnej dawki trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana (szczegóły dotyczące dawkowania trastuzumabu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego produktu Herceptin).

Chemioterapia drugiego rzutu raka piersi: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc., podawana przez 3 godziny z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca: zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m² pc. podaje się przez 3 godziny, a następnie podawana jest cisplatyna w dawce 80 mg/m² pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS: zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m² pc., podawana w 3-godzinnej infuzji dożylniej co 2 tygodnie.

Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta.

Paklitakselu nie należy ponownie podawać dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z KS), a liczba płytek $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ u pacjentów z KS). Pacjenci z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ utrzymująca się przez tydzień lub dłużej) lub z ciężką neuropatią obwodową powinni w następnych cyklach leczenia otrzymywać dawkę paklitakselu zmniejszoną o 20% (o 25% u pacjentów z KS), patrz punkt 4.4.

Pacjenci z niewydolnością wątroby: dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić zmianę dawkowania u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni paklitaksem.

Stosowanie u dzieci i młodzieży: Podawanie paklitakselu dzieciom w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a zwłaszcza makroglicerolu rycynooleinian (patrz punkt 4.4).

Paklitakselu nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów przed leczeniem wynosiła $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).

Stosowanie paklitakselu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.6).

U pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego paklitaksel jest również przeciwwskazany w przypadku jednocześnie występującego ciężkiego, niekontrolowanego zakażenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Paklitaksel należy podawać pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu podtrzymującego czynności życiowe.

Przed podaniem paklitakselu pacjenci muszą otrzymać wstępne leczenie kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi i antagonistami receptorów H₂ (patrz punkt 4.2).

W przypadku leczenia skojarzonego z cisplatyną paklitaksel należy podawać przed cisplatyną (patrz punkt 4.5).

Ciężkie reakcje nadwrażliwości, charakteryzujące się dusznością i niedociśnieniem tętniczym wymagającym leczenia, obrzękiem naczynioruchowym oraz uogólnioną pokrzywką występowały u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących paklitaksel po odpowiedniej premedytacji. Reakcje te wiążą się prawdopodobnie z uwalnianiem histaminy. W przypadku ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać infuzję paklitakselu, wdrożyć leczenie objawowe i nie podawać ponownie tego leku pacjentowi.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego (głównie neutropenia) jest objawem toksyczności paklitakselu, ograniczającym wielkość jego dawki. Należy często badać morfologię krwi. Nie należy rozpoczynać kolejnego cyklu leczenia, jeśli liczba neutrofilów nie powróci do wartości $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z KS), a liczba płytek nie wyniesie $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ u pacjentów z KS). W badaniach klinicznych u pacjentów z KS większość chorych otrzymywała czynnik stymulujący wzrost granulocytów (G-CSF).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększone ryzyko toksyczności paklitakselu, zwłaszcza zahamowania czynności szpiku kostnego 3. do 4. stopnia. Nie dowiedziono zwiększenia toksyczności paklitakselu podawanego w 3-godzinnej infuzji pacjentom z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby. Jeśli paklitaksel jest podawany w dłuższej infuzji, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić nasilone zahamowanie czynności szpiku kostnego. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występuje znaczne zahamowanie czynności szpiku (patrz punkt 4.2). Nie są dostępne wystarczające dane, aby zalecić zmiany dawkowania u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Brak danych dotyczących pacjentów z wyjściową, ciężką cholestazą. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni paklitakselem.

Po podaniu paklitakselu w monoterapii rzadko opisywano *ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca*. Jeśli podczas podawania paklitakselu wystąpią u pacjenta istotne zaburzenia przewodzenia w sercu, należy wdrożyć odpowiednie leczenie i prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca podczas kolejnych cykli leczenia. Podczas podawania paklitakselu obserwowano bezobjawowe zazwyczaj i na ogół niewymagające leczenia niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie i bradykardię. Zaleca się częste monitorowanie czynności życiowych, zwłaszcza w pierwszej godzinie infuzji paklitakselu. Ciężkie zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca niż u pacjentów z rakiem piersi lub jajnika. Opisano jeden przypadek niewydolności serca związanej z podaniem paklitakselu u pacjenta biorącego udział w badaniu klinicznym dotyczącym mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS.

Jeśli paklitaksel jest podawany w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem w początkowej fazie leczenia raka piersi z przerzutami, należy zwrócić szczególną uwagę na kontrolowanie czynności serca. Jeśli pacjent jest zakwalifikowany do leczenia paklitakselem w skojarzeniu z tymi lekami, należy ocenić wyjściową czynność serca, w tym zebrać dokładny wywiad, przeprowadzić badanie fizykalne, wykonać elektrokardiogram, echokardiogram i (lub) wentrikulografię izotopową MUGA. Czynność serca należy również kontrolować w trakcie dalszego leczenia (np. co trzy miesiące). Monitorowanie to może być pomocne w rozpoznaniu pacjentów, u których pojawią się zaburzenia czynności serca, a lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić całkowitą dawkę (w mg/m^2 pc.) podawanej antracykliny przed podjęciem decyzji o częstości oceny czynności komór serca. Jeśli wyniki badań wykazują pogorszenie czynności serca (nawet bezobjawowe), lekarz powinien uważnie ocenić korzyści kliniczne wynikające z dalszego leczenia wobec możliwości uszkodzenia serca, w tym nieodwracalnego. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy częściej kontrolować czynność serca (np. co 1-2 cykle). W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktu Herceptin lub doksorubicyny.

Mimo częstego występowania *neuropatii obwodowej*, rozwój ciężkich objawów zdarza się rzadko. W ciężkich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu we wszystkich kolejnych cyklach leczenia o 20% (o 25% u pacjentów z KS). W leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i w leczeniu pierwszego rzutu pacjentek z rakiem jajnika stosowanie paklitakselu w postaci

3-godzinnej infuzji w skojarzeniu z cisplatiną powodowało, że objawy ciężkiego działania neurotoksycznego występowały częściej, niż gdy paklitaksel i cyklofosfamid podawane były w monoterapii po leczeniu cisplatiną.

Należy zwrócić szczególną uwagę, aby unikać *dotętniczego* podania paklitakselu, gdyż w badaniach tolerancji miejscowej przeprowadzonych na zwierzętach obserwowano ciężkie odczyny tkankowe po podaniu dotętnicznym.

Paklitaksel stosowany w skojarzeniu z napromienianiem tkanki płucnej, niezależnie od kolejności zastosowania, może przyczynić się do rozwoju *śródmiaższowego zapalenia płuc*.

Produkt Paclitaxel Dr. Schlichtiger zawiera alkohol etylowy (401,7 mg/ml), dlatego należy uwzględnić możliwość jego działania między innymi na ośrodkowy układ nerwowy.

Rzadko obserwowano *rzekomobloniaste zapalenie okrężnicy*, również u pacjentów, którzy nie byli jednocześnie leczeni antybiotykami. Takie rozpoznanie należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej przypadków ciężkiej lub uporczywej biegunki występującej w trakcie lub wkrótce po leczeniu paklitakselem.

U pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego rzadko rozwija się ciężkie zapalenie błon śluzowych. W razie wystąpienia ciężkich reakcji dawkę paklitakselu należy zmniejszyć o 25%.

Produkt leczniczy zawiera makrogoliglicerolu rycynooleinian, który może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika zaleca się podawanie paklitakselu przed cisplatiną. Jeśli paklitaksel jest podawany przed cisplatiną, jego profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem opisywanym po podaniu w monoterapii. Gdy paklitaksel podawano po cisplatinie, u pacjentów występowało silniejsze zahamowanie czynności szpiku kostnego i klirens paklitakselu zmniejszał się o około 20%. U pacjentek leczonych paklitakselem i cisplatiną ryzyko niewydolności nerek może być większe niż u pacjentek z nowotworami narządu rodnego leczonych samą cisplatiną.

W leczeniu początkowym raka piersi z przerzutami paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu doksorubicyny, gdyż eliminacja doksorubicyny i jej czynnych metabolitów może być zmniejszona w przypadku podawania obu leków w krótkim odstępie czasu (patrz punkt 5.2).

Metabolizm paklitakselu jest katalizowany częściowo przez izoenzymy CYP2C8 i 3A4 cytochromu P450 (patrz punkt 5.2). Badania kliniczne wykazały, że głównym szlakiem metabolizmu paklitakselu u ludzi jest przemiana do 6-alfa-hydroksypaklitakselu przy udziale izoenzymu CYP2C8. Jednoczesne podawanie ketokonazolu, znanego silnego inhibitora CYP3A4, nie hamuje eliminacji paklitakselu, dlatego oba leki mogą być podawane razem bez konieczności modyfikacji dawkowania. Dalsze dane dotyczące możliwych interakcji paklitakselu z innymi substratami/inhibitorami izoenzymu CYP3A4 są ograniczone. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania paklitakselu ze znanymi inhibitorami (np. erytromycyną, fluoksetyną, gemfibrozylem) lub aktywatorami (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitalem, efawirenzem, newirapiną) CYP2C8 lub 3A4.

Premedykacja cymetydyną nie wpływa na klirens paklitakselu.

Badania przeprowadzonych u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, którzy otrzymywali jednocześnie wiele innych leków, sugerują, że ogólnoustrojowy klirens paklitakselu jest znacznie mniejszy w obecności nelfinawiru i rytonawiru, ale nie indynawiru. Dane dotyczące interakcji z innymi inhibitorami proteazy są niewystarczające. W związku z tym paklitaksel należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory proteazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak odpowiednich badań dotyczących stosowania paklitakselu u kobiet w ciąży. Wykazano, że paklitaksel działa toksycznie na zarodki i płody u królików oraz zmniejsza płodność szczurów. Podobnie jak inne leki cytotoksyczne, paklitaksel podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Z tego względu paklitaksel można stosować w okresie ciąży wyłącznie w razie bezwzględnej konieczności. Kobietom w wieku rozrodczym, leczonym paklitakselem, należy odradzić zajście w ciążę i zobowiązać do niezwłoczne poinformowania lekarza prowadzącego o zajściu w ciążę.

Zarówno pacjenci, jak i pacjentki w wieku rozrodczym i (lub) ich partnerzy powinni stosować skuteczną antykoncepcję przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem. Pacjentom płci męskiej należy udzielić porady w sprawie możliwości zamrożenia nasienia przed leczeniem paklitakselem ze względu na możliwą niepłodność.

Stosowanie paklitakselu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo, czy paklitaksel przenika do mleka kobiecego. Karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia paklitakselem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wykazano wpływu produktu Paclitaxel Dr. Schlichtiger na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak pamiętać o zawartości alkoholu w produkcie (patrz punkty 4.4 i 6.1).

4.8 Działania niepożądane

Jeśli nie podano inaczej, poniższa dyskusja odnosi się do bazy danych dotyczących ogólnego bezpieczeństwa stosowania paklitakselu w monoterapii w przebiegu badań klinicznych u 812 pacjentów z guzami litymi. Ponieważ populacja osób z mięsakiem Kaposi'ego jest bardzo szczegółowa, na końcu tego punktu zamieszczono osobny rozdział przygotowany na podstawie badania klinicznego przeprowadzonego u 107 pacjentów.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych, jeśli nie podano inaczej, były zasadniczo podobne u pacjentów otrzymujących paklitaksel w leczeniu raka jajnika, raka piersi lub niedrobnokomórkowego raka płuca. Żadne z obserwowanych działań toksycznych nie było jednoznacznie zależne od wieku pacjenta.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości z możliwością zgonu (definiowane jako niedociśnienie tętnicze wymagające leczenia, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa wymagająca podania leków rozszerzających oskrzela lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u dwóch pacjentów (<1%). Lekkie reakcje nadwrażliwości wystąpiły u 34% pacjentów (17% wszystkich cykli leczenia). Reakcje te, głównie nagle zaczerwienienie i wysypka, nie wymagały leczenia ani nie powodowały konieczności przerwania leczenia paklitakselem.

Najczęściej występującym istotnym działaniem niepożądanym było *zahamowanie czynności szpiku*. Ciężka neutropenia (<500 komórek/mm³) występowała u 28% pacjentów, ale nie była związana z epizodami gorączkowymi. Tyko u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała co najmniej 7 dni. Małopłytkowość opisywano u 11% pacjentów. U 3% pacjentów nadir liczby płytek (<50 000/mm³) wystąpił co najmniej raz w czasie trwania badania. Niedokrwistość obserwowano u 64% pacjentów, ale ciężka jej postać (Hb <5 mmol/l) wystąpiła tylko u 6% pacjentów. Częstość i nasilenie niedokrwistości jest zależne od wyjściowego stężenia hemoglobiny.

Wydaje się, że objawy działania *neurotoksycznego*, głównie *neuropatia obwodowa*, występowały częściej i miały cięższy przebieg po podaniu dawki 175 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji (85% przypadków działania neurotoksycznego, z czego 15% ciężkiego), niż po podaniu dawki 135 mg/m² pc. w 24-godzinnej infuzji (25% przypadków działania neurotoksycznego, z czego 3% ciężkiego), jeśli paklitaksel był podawany w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem

płuca i pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel w 3-godzinnej infuzji, a następnie cisplatynę, stwierdza się wyraźne zwiększenie częstości ciężkiego działania neurotoksycznego. Neuropatia obwodowa może wystąpić już po pierwszym cyklu leczenia i nasilać się wraz ze zwiększeniem ekspozycji na paklitaksel. W kilku przypadkach neuropatia obwodowa była przyczyną przerwania leczenia paklitakselem. Objawy czuciowe zwykle zmniejszały się lub ustępowały w ciągu kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem. Neuropatie występujące wcześniej na skutek wcześniejszego leczenia nie są przeciwwskazaniem dla leczenia paklitakselem.

Ból stawów lub ból mięśni występował u 60% pacjentów, z czego u 13% był ciężki.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występujące podczas podania dożylnego mogą prowadzić do miejscowego obrzęku, bólu, rumienia i stwardnienia, a w przypadku wynaczynienia może dojść do zapalenia tkanki łącznej. Opisywano oddzielanie się skóry martwiczej i (lub) złuszczenie skóry, czasami spowodowane wynaczynieniem. Może również wystąpić odbarwienie skóry. Rzadko nawroty miejscowych reakcji skórnych w miejscu poprzedniego wynaczynienia występowały po podaniu paklitakselu w innym miejscu wkłucia. Obecnie nie jest znana specyficzna metoda leczenia reakcji po wynaczynieniu.

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane związane z monoterapią paklitakselem podawanym w 3-godzinne infuzji pacjentom z przerzutami (812 pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych) oraz zgłaszane po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu*.

Częstość działań niepożądanych wymienionych niżej zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:	<i>Bardzo często:</i> zakażenie (głównie dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), z opisanymi przypadkami zgonów <i>Niezbyt często:</i> wstrząs septyczny <i>Rzadko*:</i> posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	<i>Bardzo często:</i> zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, krwawienie <i>Rzadko*:</i> gorączka neutropeniczna <i>Bardzo rzadko*:</i> ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia układu immunologicznego:	<i>Bardzo często:</i> lekkie reakcje nadwrażliwości (głównie nagłe zaczerwienienie skóry i wysypka) <i>Niezbyt często:</i> znaczne reakcje nadwrażliwości, wymagające leczenia (tj. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa, uogólniona pokrzywka, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, bóle w kończynach, nadmierne pocenie się i naciśnienie tętnicze) <i>Rzadko*:</i> reakcje anafilaktyczne <i>Bardzo rzadko*:</i> wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	<i>Bardzo rzadko*:</i> jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne:	<i>Bardzo rzadko*:</i> splątanie
Zaburzenia układu nerwowego:	<i>Bardzo często:</i> neurotoksyczność (głównie: neuropatia obwodowa) <i>Rzadko*:</i> neuropatia ruchowa (powodująca nieznaczne osłabienie kończyn)

	<i>Bardzo rzadko</i> *: napady drgawkowe typu <i>grand mal</i> , neuropatia autonomiczna (powodująca porażenną niedrożność jelit i niedociśnienie ortostatyczne), encefalopatia, drgawki, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ataksja, ból głowy
Zaburzenia oka:	<i>Bardzo rzadko</i> *: zaburzenia nerwu ocznego i (lub) zaburzenia widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów otrzymujących dawki większe od zalecanych
Zaburzenia ucha i błędnika:	<i>Bardzo rzadko</i> *: utrata słuchu, ototoksyczność, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca:	<i>Często</i> : bradykardia <i>Niezbyt często</i> : zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy i omdlenie, kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym <i>Bardzo rzadko</i> *: migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa
Zaburzenia naczyniowe:	<i>Bardzo często</i> : niedociśnienie tętnicze <i>Niezbyt często</i> : zakrzepica, nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył <i>Bardzo rzadko</i> *: wstrząs
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	<i>Rzadko</i> *: niewydolność oddechowa, zator płucny, zwłóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, duszność, naciek opłucnej <i>Bardzo rzadko</i> *: kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit:	<i>Bardzo często</i> : biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błony śluzowej <i>Rzadko</i> *: niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie jelit, zapalenie trzustki <i>Bardzo rzadko</i> *: zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, neutropeniczne zapalenie okrężnicy, wodobrzusze, zapalenie błony śluzowej przetyku, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	<i>Bardzo rzadko</i> *: martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obydwu przypadkach opisywano zgony)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	<i>Bardzo często</i> : łysienie <i>Często</i> : przemijające i łagodne zmiany dotyczące paznokci i skóry <i>Rzadko</i> *: świąd, wysypka, rumień <i>Bardzo rzadko</i> *: zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielenie się paznokcia od łożyska (podczas leczenia pacjenci powinni chronić przed słońcem ręce i stopy)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	<i>Bardzo często</i> : bóle stawów, bóle mięśniowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, sporadycznie wynaczynienie może spowodować zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry i martwica skóry)

*Rzadko**: gorączka, odwodnienie, astenia, obrzęk, złe samopoczucie

Badania diagnostyczne:

Często: znaczne zwiększenie aktywności AspAT, znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej

Niezbyt często: znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny

*Rzadko**: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

U pacjentek z rakiem piersi, otrzymujących paklitaksel jako leczenie uzupełniające po podaniu antracykliny z cyklofosfamidem (AC), częściej niż u pacjentek leczonych tylko AC występowała neurotoksyczność, reakcje nadwrażliwości, bóle stawów i (lub) mięśni, niedokrwistość, zakażenie, gorączka, nudności i (lub) wymioty oraz biegunka. Jednak częstość tych działań była podobna, jak w przypadku podawania paklitakselu w monoterapii.

Leczenie skojarzone

Poniższe dane dotyczą dwóch dużych badań klinicznych, w których ponad 1050 pacjentek z rakiem jajnika otrzymywało leczenie pierwszego rzutu (paklitaksel z cisplatyną); dwóch badań III fazy, w których pacjentki z rakiem piersi z przerzutami otrzymywały leczenie pierwszego rzutu: w jednym badaniu oceniano leczenie skojarzone z doksorubicyną (paklitaksel + doksorubicyna: 267 pacjentek), a w drugim z trastuzumabem (zaplanowana analiza podgrupy paklitaksel + trastuzumab: 188 pacjentek) oraz dwóch badań III fazy u pacjentów w zaawansowanym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca (paklitaksel + cisplatyna: ponad 360 pacjentów), patrz punkt 5.1.

Gdy w ramach chemioterapii pierwszego rzutu paklitaksel podawany był pacjentkom z rakiem jajnika w 3-godzinnej infuzji poprzedzającej podanie cisplatyny, działania neurotoksyczne, bóle stawów i (lub) mięśni oraz reakcje nadwrażliwości występowały częściej i miały cięższy przebieg niż u pacjentek leczonych cyklofosfamidem, a następnie cisplatyną. Okazało się, że zahamowanie czynności szpiku występowało rzadziej i miało łżejszy przebieg po podaniu paklitakselu w 3-godzinnej infuzji poprzedzającej podanie cisplatyny niż po podaniu cyklofosfamidu, a następnie cisplatyny.

W przypadku chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami objawy takie, jak neutropenia, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, bóle stawów i (lub) bóle mięśniowe, osłabienie, gorączka i biegunka występowały częściej i miały cięższy przebieg, jeśli paklitaksel ($220 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) podawany był w 3-godzinnej infuzji 24 godziny po podaniu doksorubicyny ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) niż po zastosowaniu standardowego leczenia w schemacie FAC (5-FU $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, doksorubicyna $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, cyklofosfamid $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$). Wydaje się, że nudności i wymioty występują rzadziej i są łagodniejsze po zastosowaniu leczenia skojarzonego paklitakselem ($220 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) z doksorubicyną ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w porównaniu do standardowego schematu FAC. Podanie kortykosteroidów może przyczynić się do zmniejszenia częstości oraz nasilenia nudności i wymiotów u pacjentek otrzymujących paklitaksel z doksorubicyną.

W przypadku, gdy paklitaksel podawany był w 3-godzinnej infuzji w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami, następujące działania niepożądane (niezależnie od ich związku z paklitakselem lub trastuzumabem) zgłaszano częściej niż po podaniu paklitakselu w monoterapii: niewydolność serca (8% wobec 1%), zakażenie (46% wobec 27%), dreszcze (42% wobec 4%), gorączka (47% wobec 23%), kaszel (42% wobec 22%), wysypka (39% wobec 18%), bóle stawów (37% wobec 21%), tachykardia (12% wobec 4%), biegunka (45% wobec 30%), wzmożone napięcie (11% wobec 3%), krwawienie z nosa (18% wobec 4%), trądzik (11% wobec 3%), opryszczka (12% wobec 3%), przypadkowe urazy (13% wobec 3%), bezsenność (25% wobec 13%), zapalenie błony śluzowej nosa (22% wobec 5%), zapalenie zatok (21% wobec 7%) i reakcje w miejscu

wstrzyknięcia (7% wobec 1%). Niektóre z tych różnic w częstości może wynikać ze zwiększonej liczby oraz czasu trwania cykli leczenia skojarzonego paklitakselem z trastuzumabem w porównaniu do czasu trwania monoterapii paklitakselem. Ciężkie zdarzenia występowały z podobną częstością w obydwu grupach.

U 15% pacjentek z rakiem piersi z przerzutami otrzymujących dokсорubicynę w skojarzeniu z paklitakselem opisywano *zaburzenia kurczliwości serca* ($\geq 20\%$ zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory) w porównaniu do 10% pacjentek leczonych według standardowego schematu FAC. *Zastoinowa niewydolność serca* występowała u $< 1\%$ pacjentek otrzymujących paklitaksel z dokсорubicyną, jak i standardowy schemat FAC. Podawanie trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem pacjentkom leczonym wcześniej antracyklinami powodowało zwiększenie częstości i stopnia nasilenia *zaburzeń czynności serca* w porównaniu do pacjentek otrzymujących paklitaksel w monoterapii (klasa I/II wg NYHA 10% wobec 0%; klasa III/IV wg NYHA 2% wobec 1%), rzadko prowadzących do zgonu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla trastuzumabu). W tych wszystkich rzadkich przypadkach uzyskiwano odpowiedź pacjentek na właściwe leczenie.

Popromienne zapalenie płuc opisywano u pacjentów otrzymujących paklitaksel w skojarzeniu z napromienianiem.

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Częstość i nasilenie działań niepożądanych (poza hematologicznymi i wątrobowymi, patrz niżej) zgłaszanych podczas badania z udziałem 107 pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego i u pacjentów otrzymujących paklitaksel w monoterapii innych guzów litych była zbliżona.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Zahamowanie czynności szpiku kostnego było głównym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę produktu. Najistotniejszym hematologicznym działaniem toksycznym jest neutropenia. Ciężka neutropenia (< 500 komórek/ mm^3) wystąpiła u 20% pacjentów podczas pierwszego cyklu leczenia, zaś w trakcie całego leczenia u 39% pacjentów. Neutropenia trwała ponad 7 dni u 41% pacjentów, a przez 30 do 35 dni u 8% pacjentów. U wszystkich obserwowanych pacjentów ustąpiła w ciągu 35 dni. Neutropenia o 4. stopniu nasilenia, trwająca co najmniej 7 dni, występowała u 22% pacjentów.

Gorączkę neutropeniczną związaną z podaniem paklitakselu opisywano u 14% pacjentów i w 1,3% cykli leczenia. Podczas podawania paklitakselu wystąpiły 3 zakończone zgonem przypadki posocznicy (2,8%), związanej ze stosowaniem produktu leczniczego.

Małopłytkowość obserwowano u 50% pacjentów, a ciężkiego stopnia ($< 50\ 000$ komórek/ mm^3) u 9%. Tylko u 14% pacjentów liczba płytek zmniejszyła się do wartości poniżej $75\ 000$ komórek/ mm^3 co najmniej raz w trakcie leczenia. Epizody krwawień związane z podawaniem paklitakselu zgłaszano u mniej niż 3% pacjentów i były one miejscowe.

Niedokrwistość (Hb < 11 g/dl) obserwowano u 61% pacjentów, z czego ciężką niedokrwistość (Hb < 8 g/dl) u 10%. Przetoczenie krwi było konieczne u 21% pacjentów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Wśród pacjentów ($> 50\%$ leczonych inhibitorami proteazy) z prawidłowymi wyjściowymi parametrami czynności wątroby, u 28% stwierdzono zwiększenie stężenia bilirubiny, u 43% aktywności fosfatazy zasadowej i u 44% aktywności AspAT. Znaczne zwiększenie wartości tych parametrów opisywano w 1% przypadków.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka dla paklitakselu. W przypadku przedawkowania pacjenta należy uważnie monitorować. Sposób leczenia należy uzależnić od głównych przewidywanych działań toksycznych, do których należy zahamowanie czynności szpiku, neuropatia obwodowa i zapalenie błon śluzowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe (taksoidy).

Kod ATC: L01CD01

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antymitotycznym, który wspomaga powstawanie mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje je przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubuli, niezbędnej dla zasadniczych funkcji interfazy i podziału mitotycznego komórki. Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy.

Rak jajnika

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność paklitakselu w leczeniu pierwszego rzutu raka jajnika oceniano w dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (w porównaniu do leczenia skojarzonego cyklofosfamidem w dawce 750 mg/m² pc. z cisplatyną w dawce 75 mg/m² pc.). W badaniu Intergroup (BMS CA139-209) ponad 650 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika (stopnia II_{b-c}, III lub IV) otrzymało maksymalnie 9 cykli leczenia obejmujących paklitaksel (w dawce 175 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji), następnie cisplatynę (75 mg/m² pc.) lub leczenie stanowiące kontrolę. W drugim dużym badaniu (GOG 11 I/BMS CA139-022) oceniano wynik zastosowania maksymalnie 6 cykli leczenia paklitakselem (w dawce 135 mg/m² pc., w 24-godzinnej infuzji) poprzedzającym podanie cisplatyny (75 mg/m² pc.) lub leczenia kontrolnego u ponad 400 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika (stopień III/IV) i resztkowym nowotworem >1 cm po laparotomii etapowej lub z przerzutami odległymi. Wprawdzie nie porównywano ze sobą bezpośrednio dwóch różnych sposobów dawkowania paklitakselu, to w obydwu badaniach u pacjentek leczonych paklitakselem w skojarzeniu z cisplatyną uzyskano znacząco większy odsetek odpowiedzi na leczenie, dłuższy czas do progresji choroby i dłuższy okres przeżycia niż w przypadku leczenia standardowego. U pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika otrzymujących paklitaksel w 3-godzinnej infuzji i cisplatynę częściej obserwowano objawy neurotoksyczności, bóle stawów i (lub) mięśni i rzadziej zahamowanie czynności szpiku niż u pacjentek otrzymujących cyklofosfamid z cisplatyną.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym raka piersi 3121 pacjentów z dodatnim wynikiem badania węzłów chłonnych otrzymywało leczenie uzupełniające paklitakselem lub nie otrzymywało chemioterapii po podaniu czterech cykli leczenia doksorubicyną i cyklofosfamidem (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Mediana czasu obserwacji wynosiła 69 miesięcy. U pacjentek otrzymujących paklitaksel nastąpiło znaczące zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 18% (p=0,0014) i znaczące zmniejszenie ryzyka zgonu o 19% (p=0,0044) w porównaniu do pacjentek otrzymujących tylko leczenie AC. Analizy retrospektywne wykazały korzyści z leczenia dla pacjentek we wszystkich podgrupach. U pacjentek, których status receptorowy guza był ujemny lub nieznany, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 28% (95% przedział ufności: 0,59-0,86). W podgrupie pacjentek receptorowo dodatnich zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 9% (95% przedział ufności: 0,78-1,07). Jednak metodyka badania nie obejmowała oceny skutków rozszerzonego leczenia AC ponad 4 cykle. Na podstawie wyników tylko tego badania nie można wykluczyć, że obserwowane wyniki mogą być częściowo spowodowane różnym czasem trwania chemioterapii w obu ramionach badania (AC: 4 cykle; AC + paklitaksel: 8 cykli). Z tego względu uzupełniające leczenie paklitakselem należy traktować jako alternatywę dla przedłużonego leczenia AC.

W drugim dużym, podobnie zaprojektowanym badaniu klinicznym, dotyczącym uzupełniającego leczenia raka piersi u pacjentek z dodatnim wynikiem badania węzłów chłonnych, 3060 pacjentek po leczeniu czterema cyklami AC (NSABP B-28, BMS CA139-270) przydzielono losowo do grupy otrzymującej lub nieotrzymującej 4 cykle leczenia paklitakselem w większej dawce (225 mg/m² pc.). Podczas obserwacji po zakończeniu badania, która trwała średnio (mediana) 64 miesiące, u pacjentek otrzymujących paklitaksel stwierdzono znaczące zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 17% (p=0,006) w porównaniu do pacjentek otrzymujących tylko leczenie AC i zmniejszenie ryzyka zgonu o 7% (95% przedział ufności: 0,78-1,12). Analizy wyników we wszystkich podgrupach przemawiały

na korzyść leczenia paklitakselem. W badaniu tym u pacjentek z hormonalnym receptorem dodatnim zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 23% (95% przedział ufności: 0,6-0,92), zaś u pacjentek receptorowo ujemnych zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 10% (95% przedział ufności: 0,7-1,11).

W leczeniu pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu oceniano w dwóch kluczowych, randomizowanych, kontrolowanych, otwartych badaniach III fazy.

- W pierwszym badaniu (BMS CA139-278) porównywano leczenie skojarzone doksorubicyną podawaną w bolusie (50 mg/m² pc.) i paklitakselem (220 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji) podawanym po 24 godzinach (AT) ze standardowym schematem leczenia FAC (5-FU 500 mg/m² pc., doksorubicyna 50 mg/m² pc., cyklofosfamid 500 mg/m² pc.). W obydwu schematach leczenie obejmowało 8 cykli podawanych co 3 tygodnie. Do tego randomizowanego badania włączono 267 pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii lub otrzymywali jako leczenie uzupełniające chemioterapię bez antracyklin. Wyniki wykazały znaczącą różnicę w czasie do wystąpienia progresji choroby u pacjentów otrzymujących leczenie AT w porównaniu do pacjentów leczonych schematem FAC (8,2 w porównaniu do 6,2 miesiąca; p=0,029). Mediana okresu przeżycia była większa w grupie otrzymującej paklitaksel z doksorubicyną w porównaniu do grupy otrzymującej FAC (23,0 w porównaniu do 18,3 miesiąca; p=0,004). Odpowiednio, 44% i 48% pacjentów leczonych według schematu AT i FAC po zakończeniu leczenia poddano chemioterapii z zastosowaniem taksanów, odpowiednio w 7% i 50% przypadków. Całkowity odsetek odpowiedzi był również znacząco większy w ramieniu AT w porównaniu z ramieniem FAC (68% wobec 55%). Pełną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 19% pacjentów otrzymujących paklitaksel z doksorubicyną w porównaniu do 8% pacjentów leczonych według schematu FAC. Wszystkie wyniki dotyczące skuteczności leczenia zostały następnie potwierdzone w niezależnym badaniu ze ślepą próbą.
- W drugim, kluczowym badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego stosowania paklitakselu z produktem Herceptin na podstawie analizy podgrup pacjentów (z rakiem piersi z przerzutami, otrzymujących uprzednio uzupełniające leczenie antracyklinami) z badania HO648g. Nie dowiedziono skuteczności leczenia produktem Herceptin w skojarzeniu z paklitakselem u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej uzupełniającego leczenia antracyklinami. U 188 pacjentów z rakiem piersi z przerzutami i nadmierną ekspresją antygenu HER2 (2+ lub 3+ oznaczane w badaniu immunohistochemicznym), leczonym uprzednio antracyklinami porównywano leczenie skojarzone trastuzumabem (dawka nasycająca 4 mg/kg mc, a następnie 2 mg/kg mc./tydzień) z paklitakselem (175 mg/m² pc.), podawanym w 3-godzinnej infuzji co 3 tygodnie do monoterapii paklitakselem (175 mg/m² pc.), podawanym w 3-godzinnej infuzji co 3 tygodnie. Paklitaksel podawano w 3-godzinnej infuzji co 3 tygodnie przez co najmniej 6 cykli leczenia, podczas gdy trastuzumab podawano raz w tygodniu, aż do wystąpienia progresji choroby. Badanie wykazało znaczącą przewagę leczenia skojarzonego paklitakselem z trastuzumabem w porównaniu do paklitakselu stosowanego w monoterapii w odniesieniu do czasu do wystąpienia progresji choroby (6,9 wobec 3,0 miesiące), odsetka odpowiedzi (41% wobec 17%) i czasu trwania odpowiedzi klinicznej (10,5 wobec 4,5 miesiąca). Najistotniejszym działaniem toksycznym obserwowanym podczas leczenia skojarzonego paklitakselem z trastuzumabem były zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.8).

Zaawansowany rak niedrobnokomórkowy płuc

Skuteczność paklitakselu (175 mg/m² pc.) podawanego przed cisplatyną (80 mg/m² pc.) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca oceniano w dwóch badaniach III fazy (367 pacjentów, u których stosowano schemat leczenia obejmujący paklitaksel). Obydwa badania były randomizowane: w jednym grupa porównawcza otrzymywała cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc., a w drugim tenipozyd w dawce 100 mg/m² pc. przed cisplatyną w dawce 80 mg/m² pc. (367 pacjentów w grupie porównawczej). Wyniki obu badań były podobne. W odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego badania, jakim była umieralność, nie było istotnych różnic pomiędzy porównywanymi schematami (mediany czasu przeżycia w schematach leczenia zawierających paklitaksel wynosiły 8,1 i 9,5 miesiąca, a w grupach porównawczych 8,6 i 9,9 miesiąca). Podobnie, nie było różnic w okresie przeżycia bez postępu choroby między badanymi schematami leczenia. Obserwowano

natomiast znaczącą korzyść dotyczącą czasu odpowiedzi klinicznej na stosowane leczenie. Ocena jakości życia wykazała, że korzystniejsze działanie w odniesieniu do utraty apetytu mają schematy leczenia zawierające paklitaksel. Dowiedziono jednak, że schemat ten jest mniej korzystny w odniesieniu do neuropatii obwodowej ($p < 0,008$).

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu u pacjentów z zaawansowanym mięśniakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS, którzy przebyli chemioterapię, oceniano w badaniu bez grupy kontrolnej. Za pierwszorzędkowy punkt końcowy badania przyjęto najlepszą odpowiedź kliniczną guza. Spośród 107 pacjentów 63 uznano za opornych na liposomalne postaci antracyklin. Pacjenci tej podgrupy stworzyli główną populację do oceny skuteczności leczenia. U pacjentów opornych na liposomalne antracykliny ogólny odsetek powodzeń (całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie) po 15 cyklach leczenia wynosił 57% (przedział ufności: 44-70%). Ponad 50% odpowiedzi na leczenie widocznych było po pierwszych 3 cyklach leczenia. U pacjentów opornych na liposomalne postaci antracyklin odsetek odpowiedzi na leczenie był porównywalny do obserwowanego u pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali inhibitora proteazy (55,6%) oraz do pacjentów, którzy go otrzymali co najmniej 2 miesiące przed podaniem paklitakselu (60,9%). Mediana czasu do progresji choroby u pacjentów opornych na liposomalne antracykliny wynosił 468 dni (95% przedział ufności od 257 do nieocenianego). Mediana przeżycia nie była możliwa do obliczenia, ale dolna wartość 95% przedziału ufności wynosiła w tej grupie 617 dni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym stężenie paklitakselu w osoczu zmniejsza się dwufazowo.

Właściwości farmakokinetyczne paklitakselu ustalano po podaniu dawek $135 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w infuzjach trwających 3 i 24 godziny. Oszacowany średni końcowy okres półtrwania sięgał od 3,0 do 52,7 godziny, a średnie wartości klirensu układowego, na podstawie analizy niekompartimentowej, mieściły się w zakresie od 11,6 do $24,0 \text{ l/h/m}^2 \text{ pc.}$ Wydaje się, że klirens układowy paklitakselu zmniejsza się w przypadku większych stężeń paklitakselu w osoczu. Średnia wartość objętości dystrybucji paklitakselu w stanie stacjonarnym wynosiła od 198 do $688 \text{ l/m}^2 \text{ pc.}$, co wskazuje na dużą dystrybucję do przestrzeni pozanaczyniowej i (lub) silne wiązanie z tkankami. Podanie rosnących dawek paklitakselu w trzygodzinnej infuzji prowadziło do nieliniowej farmakokinetyki leku. Zwiększenie dawki o 30% (od $135 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) powodowało zwiększenie wartości C_{max} i $\text{AUC}_{0-\infty}$ odpowiednio o 75% i 81%.

Po dożylnym podaniu paklitakselu w dawce $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w 3-godzinnej infuzji 19 pacjentom z KS, średnia wartość C_{max} wynosiła 1,530 ng/ml (zakres 761-2,860 ng/ml), a średnia wartość AUC wynosiła 5,619 ng x h/ml (zakres 2,609-9,428 ng x h/ml). Klirens wynosił $20,6 \text{ l/h/m}^2 \text{ pc.}$ (zakres 11-38), a objętość dystrybucji wynosiła $291 \text{ l/m}^2 \text{ pc.}$ (zakres 121-638). Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił średnio 23,7 godziny (zakres 12-33).

Różnice osobnicze w ogólnoustrojowej ekspozycji na paklitaksel były minimalne. Nie dowiedziono kumulacji paklitakselu podawanego w trakcie licznych cykli leczenia.

Badania *in vitro* wykazały, że u ludzi 89-98% produktu leczniczego związane jest z białkami surowicy. Obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu lub difenhydraminy nie wpływa na wiązanie paklitakselu z białkami.

Wydalenie paklitakselu u ludzi nie zostało w pełni poznane. Sumaryczna ilość leku w postaci niezmięnionej stwierdza w moczu wynosi średnio od 1,3 do 12,6% podanej dawki, co wskazuje na znaczny klirens pozanerkowy. Głównymi mechanizmami eliminacji paklitakselu mogą być metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią. Wydaje się, że paklitaksel jest metabolizowany głównie z udziałem enzymów układu cytochromu P450. Po podaniu znakowanego izotopem paklitakselu, średnio 26%, 2% i 6% radioaktywnego związku wydalane było z kałem w postaci, odpowiednio, 6-alfa-hydroksypaklitakselu, 3'-p-hydroksypaklitakselu i 6=alfa-3'-p-dihydroksypaklitakselu. Powstawanie tych hydroksylowanych metabolitów katalizowane jest,

odpowiednio, przez izoenzymy CYP2C8, CYP3A4 i przez obydwa. Nie badano formalnie wpływu zaburzeń czynności nerek lub wątroby na wydalanie paklitakselu podanego w 3-godzinnej infuzji. Wartości parametrów farmakokinetycznych u jednego pacjenta poddanego hemodializie, który otrzymywał paklitaksel w dawce 135 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji mieściły się w przedziale określonym dla pacjentów niepoddawanych dializie.

W badaniach klinicznych, w których podawano jednocześnie paklitaksel i doksorubicynę, dystrybucja oraz eliminacja doksorubicyny i jej metabolitów były wydłużone. Całkowita ekspozycja na doksorubicynę była o 30% większa, gdy paklitaksel był podawany bezpośrednio po doksorubicynie, niż gdy leki podawano w odstępie 24 godzin.

Przed podaniem paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną, doksorubicyną lub trastuzumabem należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla każdego z tych leków.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie badano rakotwórczego działania paklitakselu. Jednak farmakodynamiczny mechanizm jego działania wskazuje, że paklitaksel jest lekiem o potencjalnym działaniu rakotwórczym i genotoksycznym. Badania *in vitro* i *in vivo* na doświadczalnych modelach u ssaków wykazały, że paklitaksel działa mutagenie. Wykazano również toksyczne działanie paklitakselu na zarodki i płody królików i zmniejszenie płodności szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol bezwodny (401,7 mg/ml) (patrz punkt 4.4)

Polioksyetylowany olej rycynowy (makroglicerolu rycynooleinian) (patrz punkt 4.4)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Polioksyetylowany olej rycynowy może powodować wmywanie DEHP [ftalanu di-(2-etyloheksylu)] z pojemników wykonanych z polichlorku winylu (PCW), w ilościach zwiększających się wraz z czasem i stężeniem związku. Dlatego do przygotowywania, przechowywania oraz podawania rozcieńczonego roztworu paklitakselu należy stosować sprzęt, który nie zawiera PCW.

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem: 3 lata

Po otwarciu, przed rozcieńczeniem:

Wykazano, że w przypadku wielokrotnego wprowadzania igły i pobierania roztworu z fiolki produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy po otwarciu można przechowywać maksymalnie przez 28 dni w temperaturze poniżej 25 °C. Za inny czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Po otwarciu stabilność mikrobiologiczna zachowana jest maksymalnie do 28 dni w temperaturze od 15°C do 25°C.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną rozcieńczonego roztworu przez 48 godzin w temperaturze poniżej 25°C i w temperaturze od 2 do 8°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej gotowy do użycia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie jest zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi

użytkownik. Na ogół czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie roztworu miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowości.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiołkę w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem. Brak szczególnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania.

Warunki przechowywania rozcieńczonego roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I zamknięte korkiem z gumy halobutyłowej powleczonej fluoropolimerem oraz aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku, zawierające paklitaksel w stężeniach 30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml lub 300 mg/50 ml lub 600 mg/100 ml.

Wielkości opakowań:

- 1, 5, 10 i 20 fiołek zawierających 30 mg paklitakselu.
- 1, 5, 10 i 20 fiołek zawierających 100 mg paklitakselu.
- 1, 5, 10 i 20 fiołek zawierających 150 mg paklitakselu.
- 1, 5, 10 i 20 fiołek zawierających 300 mg paklitakselu.
- 1, 5, 10 i 20 fiołek zawierających 600 mg paklitakselu.

1, 5 lub 10 fiołek może być dostępnych w ochronnym plastikowym opakowaniu (ONCO-SAFE), w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Stosowanie:

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, podczas stosowania paklitakselu należy zachować ostrożność.

Kobiety w ciąży lub w wieku rozrodczym należy ostrzec, aby unikały kontaktu z lekami cytotoksycznymi.

Produkt leczniczy powinien być rozcieńczany w warunkach jałowych przez przeszkolony personel i w specjalnie do tego przeznaczonym miejscu. Zaleca się stosowanie odpowiednich rękawic ochronnych. Należy unikać kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi. W razie kontaktu roztworu ze skórą, miejsce to należy dokładnie umyć wodą z mydłem. Miejscowy kontakt z roztworem powodował mrowienie, pieczenie i zaczerwienienie. W przypadku kontaktu roztworu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą. Wdychanie oparów roztworu powodowało duszność, ból w klatce piersiowej, pieczenia w gardle i nudności.

Jeśli zamknięte fiołki przechowywane są w lodówce, może wytrącić się osad, który ponownie rozpuszcza się po lekkim poruszeniu lub nawet bez poruszenia, gdy fiołka osiąga temperaturę pokojową. Nie ma to wpływu na jakość produktu. Jeżeli roztwór pozostaje mętny lub jeśli powstały osad nie rozpuszcza się, fiołkę należy zniszczyć.

Wykazano, że w przypadku wielokrotnego wprowadzania igły i pobierania roztworu z fiołki produkt leczniczy zachowuje stabilność mikrobiologiczną, chemiczną i fizyczną do 28 dni w temperaturze 25°C. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za inne warunki oraz czas przechowywania produktu.

Przygotowanie roztworu do podania dożylnego

Przed podaniem w infuzji paklitaksel trzeba rozcieńczyć stosując jałowe techniki do końcowego stężenia 0,3 do 1,2 mg/ml w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań, lub w mieszaninie obu roztworów.

Wykazano trwałość roztworu do infuzji w temperaturze 5°C i 25°C przez 48 godzin, jeśli rozcieńczony był 5% roztworem glukozy do infuzji lub w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Na ogół czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że sporządzenie roztworu i jego rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowości. Po rozcieńczeniu roztwór przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego zastosowania.

W czasie przygotowania roztwór może być nieprzejrzysty, co należy przypisać nośnikowi zawartemu w leku, który nie jest zatrzymywany przez filtry. Paklitaksel należy podawać przez zestaw do infuzji z filtrem wewnętrznym o średnicy porów $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Nie stwierdzono istotnej utraty mocy produktu podczas symulowanego podawania roztworu przez zestaw do infuzji dożylnych z filtrem wewnętrznym.

Istnieją rzadkie doniesienia o wytrącaniu osadu podczas podawania paklitakselu, zazwyczaj pod koniec 24-godzinnej infuzji. Wprawdzie przyczyna tego zjawiska nie została wyjaśniona, prawdopodobną przyczyną jest nadmierne wysycenie rozcieńzonego roztworu. W celu zmniejszenia ryzyka precypitacji roztwór paklitakselu należy podawać możliwie jak najszybciej po rozcieńczeniu i unikać nadmiernego jego poruszania, wzbudzania lub wstrząsania. Przed użyciem należy dokładnie przepłukać zestaw do infuzji. Podczas infuzji należy regularnie kontrolować wygląd roztworu, a w razie pojawienia się osadu, podawanie produktu leczniczego przerwać.

Rozcieńczone roztwory paklitakselu należy przechowywać w butelkach niezawierających PCW (szklanych, polipropylenowych) lub workach plastikowych (polipropylenowych, poliolefinowych) i podawać przez zestawy do podawania z polietylenu, w celu zminimalizowania ekspozycji pacjenta na DEHP, który może wyciekać z worków infuzyjnych lub z innego sprzętu medycznego impregnowanego PCW. Stosowanie filtrów z krótkim wejściem i (lub) wyjściem pokrytych PCW nie powoduje znaczącego wypłukiwania DEHP.

Usuwanie

Cały sprzęt wykorzystany do przygotowania lub podania produktu leczniczego, lub który w jakikolwiek sposób miał kontakt z paklitakselem należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania z substancjami cytotoksycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dr. Schlichtiger GmbH
Nußbaumstr. 10
80336 München, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18123

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

14.04.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**