

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paclimedac, 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 50 ml zawiera 300 mg paklitakselu.

Jedna fiolka 100 ml zawiera 600 mg paklitakselu.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Rycynoleinian makrogololiglicerolu 527 mg/ml

Etanol bezwodny 395 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Paclimedac jest klarownym, bezbarwnym do lekko żółtawego, lepkim roztworem.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Rak jajnika

**Jako lek pierwszego rzutu w leczeniu raka jajnika**, paklitaksel w połączeniu z cisplatyną jest wskazany u pacjentek z zaawansowaną lub resztkową postacią raka (> 1 cm), po wcześniejszej laparotomii.

**Jako lek drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika**, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami po niepowodzeniu standardowej terapii produktami leczniczymi zawierającymi platynę.

##### Rak piersi

Paklitaksel jest wskazany jako terapia uzupełniająca w leczeniu raka piersi z przerzutami do węzłów po zastosowaniu antracykliny i cyklofosfamidu (terapia AC). Terapia uzupełniająca z paklitakselem powinna być rozważana jako terapia alternatywna do przedłużonej terapii AC.

Paklitaksel jest wskazany w początkowym leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w połączeniu z antracykliną u pacjentów, u których leczenie antracyklinami jest odpowiednie, lub w połączeniu z trastuzumabem, u pacjentów z nadmierną ekspresją HER-2 na poziomie 3+ określonymi metodami immunohistochemicznymi oraz u pacjentów, u których leczenie antracyklinami nie jest odpowiednie (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Paklitaksel jest wskazany w monoterapii w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których standardowa terapia antracykliną nie przyniosła poprawy lub u których terapia antracyklinami nie była odpowiednia.

#### Zaawansowana postać niedrobnokomórkowego raka płuca

Paklitaksel w połączeniu z cisplatyną jest wskazany do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non small cell lung cancer* – NSCLC) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) radioterapii.

#### Mięsak Kaposiego związany z AIDS

Paklitaksel jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym mięśniakiem Kaposiego związanym z AIDS, u których zawiodła terapia antracykliną liposomalną.

Wskazanie to jest poparte tylko ograniczonymi danymi na temat skuteczności; podsumowanie odpowiednich badań jest przedstawione w punkcie 5.1.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Przed podaniem paklitakselu należy u wszystkich pacjentów zastosować premedykację kortykosteroidami, przeciwhistaminowymi produktami leczniczymi i antagonistami receptora H<sub>2</sub> np.

Produkt leczniczy	Dawka	Podanie przed paklitakselem
deksametazon	20 mg doustnie* lub <i>iv.</i>	podanie doustne: ok. 12 i 6 godz. lub podanie <i>iv.</i> : 30 do 60 minut
difenhydramina**	50 mg <i>iv.</i>	30 - 60 minut
cymetydyna	300 mg <i>iv.</i>	30 - 60 minut
<u>lub</u>		
ranitydyna	50 mg <i>iv.</i>	30 - 60 minut

\* 8-20 mg dla pacjentów z mięśniakiem Kaposiego

\*\* ekwiwalent przeciwhistaminowy (np. chlorfeniramina)

### Sposób podawania

Paklitaksel powinien być podawany przez filtr wewnętrzny z membraną mikroporową o średnicy porów  $\leq 0,22 \mu\text{m}$  (patrz punkt 6.6).

#### *Leczenie pierwszego rzutu raka jajnika*

Chociaż inne schematy dawkowania są w trakcie badań, zaleca się podawanie skojarzonego schematu paklitakselu z cisplatyną. W zależności od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwie dawki paklitakselu: paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> podawany dożylnie przez trzy godziny, z następującym po nim podaniem cisplatyny w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w trzytygodniowych przerwach lub paklitaksel 135 mg/m<sup>2</sup>, w 24-godzinnym wlewie dożylnym z następującym po nim podaniem cisplatyny 75 mg/m<sup>2</sup> z trzytygodniowymi przerwami pomiędzy cyklami leczenia (patrz punkt 5.1).

#### *Leczenie drugiego rzutu raka jajnika*

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> podawanych w ciągu trzech godzin z trzytygodniowymi przerwami pomiędzy cyklami leczenia.

#### *Chemioteropia uzupełniająca w leczeniu raka piersi*

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> podawanych w ciągu trzech godzin z trzytygodniowymi przerwami podczas 4 cykli leczenia, po terapii AC.

#### *Leczenie pierwszego rzutu raka piersi*

Kiedy paklitaksel jest stosowany w połączeniu z dokсорubicyną (50 mg/m<sup>2</sup>), powinien być podawany 24 godziny po dokсорubicynie. Zalecana dawka paklitakselu to 220 mg/m<sup>2</sup> podawanych dożylnie w ciągu trzech godzin z trzytygodniowymi przerwami pomiędzy cyklami leczenia (patrz punkty 4.5 i 5.1). W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> podawanych dożylnie w ciągu trzech godzin z trzytygodniowymi odstępami pomiędzy cyklami leczenia (patrz punkt 5.1). Paklitaksel w połączeniu z trastuzumabem może być podany we wlewie następnego dnia po pierwszej dawce trastuzumabu lub bezpośrednio po kolejnej dawce trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana (szczegółowe informacje dotyczące dawkowania patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu).

#### *Leczenie drugiego rzutu raka piersi*

Zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m<sup>2</sup> podawanych w ciągu trzech godzin z trzytygodniowymi przerwami pomiędzy cyklami leczenia.

#### *Leczenie zaawansowanego NSCLC*

Zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m<sup>2</sup> podawanych w ciągu trzech godzin, a następnie podanie cisplatyny w dawce 80 mg/m<sup>2</sup>, z trzytygodniowymi przerwami pomiędzy cyklami leczenia.

#### *Leczenie mięsaka Kaposiego związanego z AIDS*

Zalecana dawka paklitakselu to 100 mg/m<sup>2</sup> podawanych w 3-godzinnym wlewie dożylnym, co dwa tygodnie.

Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji chorego.

Paklitakselu nie należy podawać ponownie do czasu, aż liczba neutrofilów nie osiągnie wartości  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ( $\geq 1 \times 10^9/l$  u pacjentów z mięsakiem Kaposiego) a liczba płytek krwi nie osiągnie wartości  $\geq 100 \times 10^9/l$  ( $\geq 75 \times 10^9/l$  u pacjentów z mięsakiem Kaposiego). U pacjentów mających ciężką neutropenię (liczba neutrofilów  $< 0,5 \times 10^9/l$  utrzymująca się przez 7 dni lub dłużej) lub ciężką neuropatię obwodową, należy zmniejszyć dawkę o 20% (25% u pacjentów z mięsakiem Kaposiego) w kolejnych cyklach leczenia (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4. i 5.2).

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby nie powinni być leczeni paklitakselem.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się podawania paklitakselu dzieciom poniżej 18 roku życia, ponieważ nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, w szczególności rycynooleinian makroglicerolu (patrz punkt 4.4).

Paklitaksel jest przeciwwskazany w okresie laktacji (patrz punkt 4.6). Nie należy podawać leku pacjentom, u których liczba neutrofilów przed rozpoczęciem leczenia wynosi  $< 1,5 \times 10^9/l$  ( $< 1 \times 10^9/l$  u pacjentów z mięsakiem Kaposiego).

W mięsaku Kaposiego paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów ze współistniejącymi, ciężkimi, niepoddającymi się leczeniu zakażeniami.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Paklitaksel należy podawać pod kontrolą lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych chemioterapeutycznych produktów leczniczych. Z uwagi na to, że mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do intensywnej terapii.

Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, zaleca się ścisłą obserwację miejsca infuzji pod kątem możliwego wycieku podczas podawania produktu leczniczego.

Przed leczeniem paklitaksem pacjent musi otrzymać premedykację z zastosowaniem kortykosteroidów, przeciwhistaminowych produktów leczniczych i antagonistów receptora H<sub>2</sub> (patrz punkt 4.2).

Paklitaksel należy podać *przed* cisplatiną w przypadku leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.5).

**Ciężkie reakcje nadwrażliwości** charakteryzujące się dusznością wymagającą leczenia i niedociśnieniem, obrzękiem naczynioruchowym i uogólnioną pokrzywką występują u < 1% pacjentów leczonych paklitaksem po właściwej premedykacji. Reakcje tego typu są prawdopodobnie wywołane działaniem histaminy. Jeśli wystąpią objawy ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać wlew dożylny paklitakselu. Należy rozpocząć leczenie objawowe i nie podawać ponownie paklitakselu pacjentowi.

**Mielosupresja** (głównie neutropenia) jest działaniem toksycznym, ograniczającym dawkę. Obraz krwi należy kontrolować często podczas leczenia paklitaksem. Nie należy podawać produktu leczniczego pacjentowi, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ( $\geq 1 \times 10^9/l$  u pacjentów z mięsakiem Kaposiego), a liczba płytek krwi wartości  $\geq 100 \times 10^9/l$  ( $\geq 75 \times 10^9/l$  u pacjentów z mięsakiem Kaposiego). Podczas badania klinicznego nad terapią mięsaka Kaposiego większości pacjentów podano hematopoetyczny czynnik wzrostu (ang. *granulocyte-colony stimulating factor* – G-CSF).

**Ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca** opisywano bardzo rzadko w monoterapii paklitaksem. Jeśli u pacjentów podczas stosowania paklitakselu wystąpią wyraźne zaburzenia w układzie przewodzącym serca, należy wdrożyć odpowiednie leczenie, a w czasie dalszego leczenia paklitaksem prowadzić ciągle monitorowanie czynności serca. W czasie leczenia paklitaksem obserwowano niedociśnienie, nadciśnienie i bradykardię. Pacjenci zwykle nie mają objawów i nie wymagają żadnego leczenia. Zaleca się częstą kontrolę czynności życiowych, zwłaszcza w czasie pierwszej godziny trwania wlewu paklitakselu. Ciężkie zaburzenia czynności układu krążenia częściej obserwowano u pacjentów z NSCLC niż u pacjentów z rakiem piersi lub jajnika. Pojedynczy przypadek niewydolności serca związanej z paklitaksem zaobserwowano w badaniu klinicznym nad terapią mięsaka Kaposiego związanego z AIDS.

Kiedy paklitaksel jest stosowany w połączeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem w początkowym leczeniu raka piersi z przerzutami, należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie czynności serca. U pacjentów, u których planowane są wspomniane powyżej skojarzone terapie z paklitaksem, należy przeprowadzić podstawowe badanie kardiologiczne włącznie z historią choroby, badaniem fizykalnym, EKG, ECHO i (lub) MUGA (ang. *multi gated acquisition scan*; badanie radioizotopowe). Należy monitorować czynność serca podczas całego okresu leczenia (np. co trzy miesiące). Monitorowanie może pomóc w rozpoznaniu pacjentów, u których wystąpią zaburzenia czynności serca. Lekarz prowadzący leczenie powinien dokładnie oszacować dawkę kumulacyjną (mg/m<sup>2</sup>) antracyklin podczas podejmowania decyzji co do częstości badania czynności komorowej serca. Jeśli badanie wskazuje na pogorszenie czynności serca, nawet jeśli jest ono bezobjawowe, lekarz prowadzący leczenie powinien dokładnie określić kliniczne korzyści dalszego leczenia w porównaniu z możliwością spowodowania niewydolności serca, włącznie z możliwym, jego nieodwracalnym uszkodzeniem. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy częściej monitorować czynność serca (np. co 1-2 cykle leczenia). W celu

uzyskania dalszych informacji należy się zapoznać z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego trastuzumabu lub doksorubicyny.

Chociaż **neuropatia obwodowa** może wystąpić często, pojawienie się ciężkich objawów jest rzadkie. W ciężkich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu o 20% (25% u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego) w kolejnych cyklach leczenia. Ciężka neurotoksyczność występuje częściej u pacjentów z NSCLC i z rakiem jajnika poddanych chemoterapii pierwszego rzutu paklitakselem, podawanym w trzygodzinnej infuzji w połączeniu z cisplatyną, niż u pacjentów poddanych leczeniu paklitakselem w monoterapii lub cyklofosfamidem, po którym następnie podaje się cisplatynę.

U **pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby** może wzrastać ryzyko toksyczności, szczególnie mielosupresji stopnia 3.-4. Nie ma dowodów na to, że toksyczność paklitakselu zwiększa się po podawaniu w 3-godzinny wlew dożylny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Po podawaniu paklitakselu w dłuższych wlewach dożylnych u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby może pojawić się zwiększona mielosupresja. Pacjenci powinni być dokładnie monitorowani pod kątem rozwoju głębokiej mielosupresji (patrz punkt 4.2). Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężką wyjściową cholestazą. Nie wolno podawać paklitakselu pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby.

Ponieważ Paclimedac zawiera etanol (395 mg/ml), należy uwzględnić możliwe działanie alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy i inne jego działanie.

Podczas stosowania paklitakselu należy podjąć środki ostrożności, aby nie podawać leku **do naczyń tętniczych**, ponieważ w badaniach tolerancji miejscowej u zwierząt obserwowano po podaniu dotętnicznym ciężkie odczyny tkankowe.

**Rzekomoblioniaste zapalenie okrężnicy** obserwowano rzadko. Rzekomoblioniaste zapalenie okrężnicy obserwowano u pacjentów, którzy nie otrzymywali równocześnie antybiotykoterapii. Należy rozważyć tę reakcję w diagnozie różnicowej w przypadkach wystąpienia ciężkiej lub uporczywej biegunki występującej w czasie lub krótko po stosowaniu paklitakselu.

Paklitaksel w skojarzeniu z radioterapią płuc, niezależnie od kolejności zastosowania, może przyczynić się do rozwoju **śródmiaższowego zapalenia płuc**.

U pacjentów z mięśniakiem Kaposiego **ciężkie zapalenie błony śluzowej** jest rzadkie. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje, należy zmniejszyć dawkę paklitakselu o 25%.

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

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Cymetydyna podawana w premedykacji nie wpływa na klirens paklitakselu.

Zaleca się podawanie paklitakselu *przed* cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu raka jajnika. Profil bezpieczeństwa jest taki sam podczas podawania paklitakselu *przed* cisplatyną, jak podczas podawania paklitakselu w monoterapii. Po podaniu paklitakselu *po* cisplatynie u pacjentów obserwowano bardziej nasiloną mielosupresję i zmniejszenie klirensu paklitakselu o ok. 20%. U pacjentów leczonych paklitakselem i cisplatyną może wzrastać ryzyko wystąpienia niewydolności nerek podobnie jak podczas leczenia samą cisplatyną nowotworów układu rozrodczego kobiet.

Wydalanie doksorubicyny i jej aktywnych metabolitów może być zmniejszone przez podanie w krótkim odstępie czasu paklitakselu i doksorubicyny. Dlatego paklitaxsel w początkowym leczeniu przerzutowej postaci raka piersi należy podawać 24 godziny po podaniu doksorubicyny (patrz punkt 5.2).

Metabolizm paklitakselu jest częściowo katalizowany przez cytochrom P450, izoenzymy CYP2C8 i 3A4 (patrz punkt 5.2). Badania kliniczne wykazały, że głównym szlakiem metabolicznym paklitakselu u człowieka jest przemiana paklitakselu do 6 $\alpha$ -hydroksypaklitakselu z udziałem izoenzymu CYP2C8. W oparciu o współczesną wiedzę nie należy spodziewać się klinicznie istotnych interakcji pomiędzy paklitakselem a innymi substratami izoenzymu CYP2C8. Jednoczesne stosowanie ketokonazolu, który jest znanym silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4, nie hamuje eliminacji paklitakselu u pacjentów, dlatego oba produkty lecznicze mogą być stosowane jednocześnie, bez konieczności dostosowania dawek. Dalsze dane dotyczące możliwości wystąpienia interakcji paklitakselu z innymi substratami/inhibitorami izoenzymu CYP3A4 są ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania paklitakselu ze znanymi lekami hamującymi (np. erytromycyną, fluoksetyną, gemfibrozylem) lub pobudzającymi (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, efawirenzem, newirapiną) izoenzym CYP2C8 lub izoenzym CYP3A4.

Badania na pacjentach z mięsakiem Kaposiego, przyjmujących równocześnie wiele innych leków, wskazują, że klirens układowy paklitakselu był znamienne niższy w obecności nelfinawiru i rytonawiru, ale nie z indynawirem. Dostępne są niewystarczające informacje o interakcjach z innymi inhibitorami proteazy. W związku z powyższym należy zachować ostrożność podczas podawania paklitakselu pacjentom otrzymującym inhibitory proteazy w terapii skojarzonej.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Wykazano, że paklitaxsel ma toksyczny wpływ na zarodek i płód u królików oraz zmniejsza płodność u szczurów.

Brak danych dotyczących stosowania paklitakselu u ciężarnych kobiet. Podobnie jak inne cytostatyczne produkty lecznicze, paklitaxsel może powodować uszkodzenie płodu. Dlatego nie wolno stosować paklitakselu w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o konieczności zapobiegania ciąży podczas leczenia paklitakselem i o potrzebie natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi prowadzącemu leczenie zajścia w ciążę.

Aktywni seksualnie pacjenci i pacjentki w wieku rozrodczym i/lub ich partnerzy powinni stosować metody antykoncepcyjne przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy paklitaxsel przenika do mleka ludzkiego. Produkt leczniczy Paclimedac jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Podczas leczenia produktem Paclimedac należy przerwać karmienie piersią.

##### Płodność

Wykazano zmniejszenie płodności u szczurów w związku z podawaniem paklitakselu.

Przed podjęciem leczenia paklitakselem pacjenci powinni zwrócić się o poradę w sprawie zamrożenia spermy w związku z możliwą bezpłodnością związaną z leczeniem.

#### **4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Paklitaxsel nie ma wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Paclimedac zawiera alkohol (patrz punkty 4.4 i 6.1). Zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zmniejszona ze względu na zawartość alkoholu w produkcie leczniczym.

## 4.8 Działania niepożądane

Jeśli nie podano inaczej, poniżej opisane dane odnoszą się do wyników badań klinicznych obejmujących 812 pacjentów z guzami litymi, którzy byli leczeni paklitakselem w monoterapii.

Ze względu na znaczną specyficzność grupy pacjentów z mięsakiem Kaposiego na końcu niniejszego punktu przedstawiono specjalny akapit w oparciu o badanie kliniczne z udziałem 107 pacjentów.

Jeśli nie podano inaczej, to częstość i nasilenie opisanych działań niepożądanych były zazwyczaj podobne u pacjentów otrzymujących paklitaksel w leczeniu raka jajnika, raka piersi lub NSCLC. Żadne z opisanych działań niepożądanych nie było wyraźnie zależne od wieku pacjentów.

Najczęstszym istotnym działaniem niepożądanym była **mielosupresja**. Ciężka neutropenia ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) występowała u 28% pacjentów, jednak nie miała związku z epizodami gorączki. Jedynie u 1% pacjentów ciężka neutropenia utrzymywała się przez  $\geq 7$  dni. **Trombocytopenię** stwierdzono u 11% pacjentów. U 3% pacjentów co najmniej raz w trakcie badania liczba płytek krwi zmniejszyła się do najmniejszej wartości  $< 50 \times 10^9/l$ . **Niedokrwistość** obserwowano u 64% pacjentów, jednak w ciężkiej postaci ( $Hb < 5$  mmol/l) występowała tylko u 6% pacjentów. Częstość występowania i nasilenie niedokrwistości były zależne od początkowych stężeń hemoglobiny.

**Neurotoksyczność**, głównie **neuropatia obwodowa** występowała częściej i miała cięższy przebieg u pacjentów, którym podano paklitaksel w dawce  $175 \text{ mg/m}^2$  w 3-godzinnym wlewie dożylnym (85% neurotoksyczność, 15% o ciężkim przebiegu) niż u pacjentów leczonych paklitakselem w dawce  $135 \text{ mg/m}^2$  w 24-godzinnym wlewie dożylnym (25% neuropatia obwodowa, 3% o ciężkim przebiegu) w skojarzeniu z cisplatyną. Obserwowano widoczne zwiększenie liczby przypadków ciężkiej neurotoksyczności u pacjentów z NSCLC i rakiem jajnika leczonych paklitakselem w 3-godzinnym wlewie dożylnym z następującym po nim podaniem cisplatyny. Neuropatia obwodowa może występować podczas pierwszego cyklu leczenia i może się pogarszać wraz z kontynuacją leczenia paklitakselem. Neuropatia obwodowa była przyczyną przerwania leczenia paklitakselem w kilku przypadkach. W ciągu kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem obserwowano poprawę lub ustąpienie objawów ze strony obwodowego układu nerwowego. Neuropatie będące następstwem wcześniejszego leczenia paklitakselem nie są przeciwwskazaniem do stosowania paklitakselu.

**Bóle stawów lub bóle mięśni** obserwowano u 60% pacjentów, u 13% z dużym nasileniem.

**Ciężkie reakcje nadwrażliwości** z możliwym zgonem (opisane jako wymagające leczenia obniżenie ciśnienia krwi, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania wymagające leczenia rozszerzającego oskrzela lub uogólniona pokrzywka) obserwowano u 2 pacjentów ( $< 1\%$  pacjentów). U 34% pacjentów (17% wszystkich podanych cykli leczenia) wystąpiły łagodne reakcje nadwrażliwości. Te łagodne reakcje, głównie w postaci uderzenia gorąca i wysypki, nie wymagały leczenia, ani nie wymagały przerwania leczenia paklitakselem.

**Reakcje w miejscu podania** występujące podczas podawania dożylnego mogą prowadzić do obrzęku, bólu, rumienia i stwardnienia skóry w miejscu podania. Czasami wynaczynienie może spowodować zapalenie podskórnej tkanki łącznej. Obserwowano oddzielanie się i/lub złuszczenie naskórka, czasami związane z wynaczynieniem. Mogą wystąpić również przebarwienia skóry. Rzadko zgłaszano reakcje skórne tzw. reakcje „przypominające” w miejscach wcześniejszych wynaczynień po podaniu paklitakselu w innym miejscu. Nie jest obecnie znane specyficzne leczenie wynaczynień.

W niektórych przypadkach pojawienie się reakcji w miejscu podania następowało podczas długotrwałej infuzji lub było opóźnione o 7-10 dni.

**Łysienie** odnotowano u >80% pacjentów leczonych paklitakselem. Większość przypadków łysienia wystąpiła mniej niż miesiąc po rozpoczęciu leczenia paklitakselem. U większości pacjentów, u których występuje łysienie, przewiduje się wyraźną utratę włosów w zakresie  $\geq 50\%$ .

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane związane z podaniem paklitakselu w monoterapii w 3-godzinnych infuzjach w leczeniu zmian z przerzutami (812 pacjentów poddanych leczeniu w badaniu klinicznym) oraz działania niepożądane zgłaszane podczas monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu\*.

Występowanie działań niepożądanych przedstawiono poniżej i oznaczono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość 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 zakażenia układu moczowego i górnych dróg oddechowych) z notowanymi 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> mielosupresja, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, krwawienia <i>Rzadko:</i> neutropenia gorączkowa* <i>Bardzo rzadko:</i> ostra białaczka szpikowa*, zespół mielodysplastyczny* <i>Nie znana:</i> zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. <i>disseminated intravascular coagulation – DIC</i> )
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Bardzo często:</i> łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie uderzenia gorąca i wysypka) <i>Niezbyt często:</i> nasilone reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. obniżenie ciśnienia krwi, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka, dreszcze, bóle pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, ból kończyn, obfite pocenie się i nadeśnienie) <i>Rzadko:</i> reakcje anafilaktyczne* <i>Bardzo rzadko:</i> wstrząs anafilaktyczny*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Bardzo rzadko:</i> jadłowstręt* <i>Nie znana:</i> zespół rozpadu guza*
Zaburzenia psychiczne	<i>Bardzo rzadko:</i> stany splątania*
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Bardzo często:</i> neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa) <i>Rzadko:</i> neuropatia ruchowa (z łagodnym osłabieniem obwodowym)* <i>Bardzo rzadko:</i> napady typu <i>grand mal</i> *, neuropatia nerwów autonomicznych (prowadząca do niedrożności porażennej jelit i niedociśnienia ortostatycznego)*, encefalopatia*, drgawki*, zawroty głowy*, ataksja*, bóle głowy*
Zaburzenia oka	<i>Bardzo rzadko:</i> zaburzenia czynności nerwu wzrokowego i/lub widzenia (błyskające mroczki)*, szczególnie u pacjentów otrzymujących większe niż zalecane dawki leku <i>Nie znana:</i> obrzęk płamki żółtej*, fotopsja*, strąty ciała szklonego*
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Bardzo rzadko:</i> utrata słuchu*, ototoksyczność*, szumy uszne*, zawroty głowy*
Zaburzenia serca	<i>Często:</i> bradykardia <i>Niezbyt często:</i> zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy i omdlenia, kardiomiopatia, bezobjawowy częstoskurcz komorowy, tachykardia ze skurczami dodatkowymi <i>Rzadko:</i> niewydolność serca



	<i>Bardzo rzadko:</i> migotanie przedsionków*, częstoskurcz nadkomorowy*
Zaburzenia naczyniowe	<i>Bardzo często:</i> niedociśnienie <i>Niezbyt często:</i> zakrzepica, nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył <i>Bardzo rzadko:</i> wstrząs* <i>Nie znana:</i> zapalenie żył*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Rzadko:</i> niewydolność oddechowa*, zatorowość płucna*, zwłóknienie płuc*, śródmiąższowe zapalenie płuc*, duszność*, wysięk opłucnowy* <i>Bardzo rzadko:</i> kaszel*
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Bardzo często:</i> biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych <i>Rzadko:</i> niedrożność jelit*, perforacje jelita*, niedokrwiennie zapalenie okrężnicy*, zapalenie trzustki* <i>Bardzo rzadko:</i> zakrzepica naczyń krezki*, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy*, zapalenie okrężnicy neutropeniczne*, wodobrzusze*, zapalenie przetyku*, zaparcia*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Bardzo rzadko:</i> martwica wątroby*, encefalopatia wątrobowa* (z przypadkami zgonów)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Bardzo często:</i> łysienie <i>Często:</i> przemijające, łagodne zmiany w obrębie skóry i paznokci <i>Rzadko:</i> świąd*, wysypka*, rumień* <i>Bardzo rzadko:</i> zespół Stevensa i Johnsona*, toksyczna martwica naskórka*, rumień wielopostaciowy*, złuszczone zapalenie skóry*, pokrzywka*, oddzielanie się paznokcia od łożyska* (chorzy podczas leczenia powinni stosować środki chroniące ręce i stopy przed światłem słonecznym) <i>Nie znana:</i> twardzina skóry*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Bardzo często:</i> bóle stawów, bóle mięśni <i>Nie znana:</i> toczeń rumieniowaty układowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często:</i> odczyny w miejscu podania (włącznie z ograniczonym obrzękiem, bólem, rumieniem, stwardnieniem, sporadyczne wynaczynienia mogą powodować zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry i martwicę skóry) <i>Rzadko:</i> gorączka*, odwodnienie*, osłabienie*, obrzęk*, złe samopoczucie*
Badania diagnostyczne	<i>Często:</i> wyraźne zwiększenie aktywności AspAT, wyraźne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej <i>Niezbyt często:</i> wyraźne zwiększenie stężenia bilirubiny <i>Rzadko:</i> zwiększenie stężenia kreatyniny

U pacjentów z rakiem piersi otrzymujących paklitaksel jako leczenie wspomagające po terapii AC częściej występowała neurotoksyczność, reakcje alergiczne, bóle stawów/mięśni, niedokrwistość, zakażenia, gorączka, nudności/wymioty i biegunka niż u pacjentów otrzymujących jedynie terapię AC. Częstość występowania tych działań niepożądanych była taka sama, jak podczas monoterapii paklitakselem, co opisano powyżej.

## Terapia skojarzona

Poniżej wymienione działania niepożądane obserwowano w dwóch dużych badaniach klinicznych dotyczących chemioterapii pierwszego rzutu w raku jajnika (paklitaksel + cisplatyna: ponad 1 050 pacjentek) oraz dwóch badaniach klinicznych III fazy dotyczących terapii pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami. W jednym badaniu badano skojarzone leczenie z doksorubicyną (paklitaksel + doksorubicyna: 267 pacjentek), a w drugim badaniu badano leczenie skojarzone z trastuzumabem (planowana podgrupa przyjmująca paklitaksel + trastuzumab: 188 pacjentek). Ponadto badano skojarzone leczenie paklitakselu i cisplatyny u ponad 360 pacjentów z zaawansowanym NSCLC w dwóch badaniach III fazy (patrz punkt 5.1).

Neurotoksyczność, bóle stawów/mięśni i nadwrażliwość obserwowano częściej i miały one cięższy przebieg u pacjentów, którym podawano paklitaksel w 3-godzinny wlewie dożylnym z następującym po nim podaniem cisplatyny w chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika niż u pacjentów leczonych cyklofosfamidem, a następnie cisplatyną. Mielosupresja występowała rzadziej i miała łagodniejszy przebieg po leczeniu paklitakselem w 3-godzinny wlewie dożylnym z następującym po nim podaniem cisplatyny niż po leczeniu cyklofosfamidem, a następnie cisplatyną.

Neutropenię, niedokrwistość, obwodową neuropatię, bóle stawów/mięśni, osłabienie, gorączkę i biegunkę obserwowano częściej i o cięższym przebiegu w chemioterapii pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami z zastosowaniem paklitakselu (220 mg/m<sup>2</sup>) w 3-godzinny wlewie dożylnym 24 godziny po podaniu doksorubicyny (50 mg/m<sup>2</sup>) niż w chemioterapii standardowej FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>). Wydaje się, że po podaniu paklitakselu (220 mg/m<sup>2</sup>) jednocześnie z doksorubicyną (50 mg/m<sup>2</sup>) nudności i wymioty pojawiały się rzadziej i miały lżejszy przebieg niż w standardowej terapii FAC. Podanie kortykosteroidów może prowadzić do zmniejszenia częstości występowania i nasilenia nudności i wymiotów w grupie pacjentów leczonych paklitakselem z doksorubicyną.

Następujące zaburzenia (niezależnie od związku obserwowanych objawów z paklitakselem lub trastuzumabem) odnotowano częściej w leczeniu pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami z zastosowaniem 3-godzinnego wlewu paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem, niż w przypadku podawania paklitakselu w monoterapii: niewydolność serca (8% wzgl. 1%), zakażenia (46% wzgl. 27%), dreszcze (42% wzgl. 4%), gorączka (47% wzgl. 23%), kaszel (42% wzgl. 22%), wysypka (39% wzgl. 18%), bóle stawów (37% wzgl. 21%), tachykardia (12% wzgl. 4%), biegunka (45% wzgl. 30%), hipertonia (11% wzgl. 3%), krwawienie z nosa (18% wzgl. 4%), trądzik (11% wzgl. 3%), opryszczka (12% wzgl. 3%), przypadkowe urazy (13% wzgl. 3%), bezsenność (25% wzgl. 13%), katar (22% wzgl. 5%), zapalenie zatok (21% wzgl. 7%) i odczyn skóry w miejscu podania (7% wzgl. 1%). Część z tych różnic częstości występowania może wynikać ze zwiększonej liczby i czasu trwania cykli leczenia połączeniem paklitakselu z trastuzumabem w porównaniu z podaniem paklitakselu w monoterapii. Ciężkie działania niepożądane występowały z podobną częstością w przypadku stosowania skojarzonego leczenia paklitakselem z trastuzumabem i w przypadku stosowania paklitakselu w monoterapii.

Podczas podawania doksorubicyny w połączeniu z paklitakselem w raku piersi z przerzutami obserwowano **nieprawidłową czynność skurczową serca** (zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory o  $\geq 20\%$ ) u 15% pacjentów, a podczas standardowej terapii FAC – u 10% pacjentów.

**Zastoinowa niewydolność serca** występowała u < 1% pacjentów leczonych zarówno paklitakselem z doksorubicyną, jak i standardową terapią FAC. Podawanie trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem u pacjentów leczonych uprzednio antracyklinami powodowało zwiększenie częstości występowania i cięższy przebieg **zaburzeń czynności serca** w porównaniu do pacjentów leczonych paklitakselem w monoterapii (klasyfikacja wg NYHA, stopień I/II: 10% wzgl. 0%; stopień III/IV: 2% wzgl. 1%), które w nielicznych przypadkach kończyło się zgonem (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu). Poza tymi rzadkimi przypadkami, pacjenci reagowali na właściwe leczenie.

**Popromienne zapalenie płuc** występowało u pacjentów poddawanych dodatkowo radioterapii.

#### Mięsak Kaposiego związany z AIDS

Oprócz hematologicznych i wątrobowych działań niepożądanych (opisanych poniżej) częstość występowania i stopień nasilenia działań niepożądanych jest na podstawie badania klinicznego z udziałem 107 pacjentów zasadniczo podobny w przypadku pacjentów z mięśniakiem Kaposiego i pacjentów leczonych paklitakselem w monoterapii innych guzów litych.

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Toksyczność wywołująca mielosupresję była głównym czynnikiem wpływającym na zmniejszenie dawki. Neutropenia jest najważniejszym objawem hematologicznej toksyczności. Podczas początkowego leczenia ciężka neutropenia ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) występowała u 20% pacjentów. Podczas całego okresu leczenia ciężką neutropenię obserwowano u 39% pacjentów. Neutropenia utrzymywała się przez  $> 7$  dni u 41% pacjentów i przez 30-35 dni u 8% pacjentów. W ciągu 35 dni neutropenia ustępowała u wszystkich badanych pacjentów. Częstość występowania neutropenii czwartego stopnia trwającej  $\geq 7$  dni wynosiła 22%.

Gorączkę neutropeniczną związaną ze stosowaniem paklitakselu obserwowano u 14% pacjentów i w 1,3% cykli leczenia. Podczas podawania paklitakselu zanotowano 3 zakończone zgonem epizody posocznicy (2,8%), związane z podawaniem produktu leczniczego.

Trombocytopenię obserwowano u 50% pacjentów. W 9% przypadków miała ona ciężki przebieg ( $< 50 \times 10^9/l$ ). Spadek liczby płytek krwi  $< 75 \times 10^9/l$  przynajmniej raz podczas leczenia wystąpił jedynie u 14% pacjentów. Epizody krwawień związane ze stosowaniem paklitakselu odnotowano u  $< 3\%$  pacjentów, ale krwawienia były miejscowe.

Niedokrwistość ( $Hb < 11$  g/dl) obserwowano u 61% pacjentów. W 10% przypadków miała ona ciężki przebieg ( $Hb < 8$  g/dl). Transfuzje masy erytrocytarnej były konieczne u 21% pacjentów.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

U pacjentów ( $> 50\%$  stosowało inhibitory proteazy) z prawidłową wyjściową czynnością wątroby u 28% zwiększyło się stężenie bilirubiny, u 43% aktywność fosfatazy zasadowej i u 44% AspAT (SGOT). Znaczne zwiększenie dla każdego z powyżej opisanych parametrów laboratoryjnych występowało w 1% przypadków.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania paklitakselu. W przypadku przedawkowania pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją. Leczenie powinno być ukierunkowane na podstawowe spodziewane działania toksyczne, które obejmują mielosupresję, neurotoksyczność obwodową i zapalenie błon śluzowych.

## Dzieci i młodzież

Przedawkowaniu u dzieci i młodzieży może towarzyszyć ostra toksyczność spowodowana obecnością etanolu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany, kod ATC: L01C D01

#### Mechanizm działania

Paklitaksel jest nowym lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubul, który sprzyja tworzeniu mikrotubul z dimeru tubuliny i stabilizuje je zapobiegając ich depolimeryzacji. Wynikiem tego działania jest zahamowanie prawidłowej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, niezbędnej dla podstawowych czynności komórki związanych z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych skupisk mikrotubul w trakcie całego cyklu komórkowego oraz powstawanie wiązek mikrotubul astralnych w trakcie mitozy.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność stosowania paklitakselu jako leku pierwszego rzutu w leczeniu raka jajnika oceniano w dwóch dużych badaniach klinicznych z randomizacją, z grupą kontrolną (w porównaniu z leczeniem cyklofosfamidem w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> z cisplatyną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>). W pierwszym badaniu klinicznym (B-MS CA 139-209) ponad 650 pacjentkom z pierwotnym rakiem jajnika w stopniu zaawansowania II<sub>b-c</sub>, III lub IV podano maksymalnie 9 cykli leczenia paklitakselem (175 mg/m<sup>2</sup> w ciągu 3 godzin), a następnie cisplatynę (75 mg/m<sup>2</sup>) lub zastosowano leczenie kontrolne. W drugim dużym badaniu (GOG-111/B-MS CA 139-022) u ponad 400 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika z III/IV stopniem zaawansowania, z resztkowym nowotworem > 1 cm po stopniowej laparotomii lub z przerzutami odległymi oceniano terapię składającą się z maksymalnie 6 cykli paklitakselu (135 mg/m<sup>2</sup> w ciągu 24 godzin) z następującym podaniem cisplatyny (75 mg/m<sup>2</sup>) w porównaniu z grupą kontrolną. Chociaż nie porównywano bezpośrednio obu różnych dawek paklitakselu, to w obu badaniach pacjentki leczone paklitakselem w połączeniu z cisplatyną wykazywały znamienne lepszą odpowiedź kliniczną, wydłużenie czasu bez progresji choroby i dłuższy czas przeżycia w porównaniu z terapią standardową. W leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, którym podawano trzygodzinny wlew paklitakselu jednocześnie z cisplatyną obserwowano nasilenie neurotoksyczności, bólów stawów/mięśni, ale mniejszą mielosupresję w porównaniu do pacjentek otrzymujących cyklofosfamid z cisplatyną.

3 121 pacjentek z rakiem piersi z obecnością przerzutów do węzłów otrzymało terapię uzupełniającą paklitakselem lub pozostawało bez chemioterapii po 4 cyklach leczenia z doksorubicyną i cyklofosfamidem (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Mediana czasu obserwacji wynosiła 69 miesięcy. Pacjentki otrzymujące leczenie paklitakselem miały znamienne mniejsze (o 18%) ryzyko nawrotu ( $p = 0,0014$ ) oraz znamienne mniejsze (o 19%) ryzyko zgonu ( $p = 0,0044$ ) niż pacjentki, które otrzymały tylko AC. Badania retrospektywne wykazały korzyści dla wszystkich pacjentek. U pacjentek z nowotworami bez ekspresji receptorów hormonalnych lub nieznanym statusem receptorów hormonalnych zmniejszenie ryzyka nawrotu nowotworu wyniosło 28% (95% przedział ufności 0,59-0,86). W podgrupie pacjentów z nowotworami z dodatnią ekspresją receptorów hormonalnych zmniejszenie ryzyka nawrotu nowotworu wyniosło 9% (95% przedział ufności: 0,78-1,07). Schemat badania nie przewidywał badania wpływu dłuższego niż 4 cykle leczenia AC, dlatego nie można wykluczyć opierając się o to badanie, że obserwowane działanie może być częściowo spowodowane różnicą okresu chemioterapii w dwóch ramionach leczenia (AC 4 cykle

leczenia; AC + paklitaksel 8 cykli leczenia). Dlatego terapię uzupełniającą z zastosowaniem paklitakselu należy traktować jako alternatywę do przedłużonej terapii AC.

W innym dużym badaniu (NSABP B-28, BMS CA139-270) o podobnym schemacie 3 060 pacjentek z rakiem piersi randomizowano i otrzymały one leczenie paklitakselem w dawkach większych niż 225 mg/m<sup>2</sup> po 4 cyklach leczenia AC. U pacjentek otrzymujących paklitaksel przez okres, którego mediana wynosiła 64 miesiące czasu obserwacji stwierdzono statystycznie znamienne (p = 0,006) zmniejszenie o 17% ryzyka nawrotów w porównaniu z chorymi otrzymującymi jedynie leczenie AC. Leczenie paklitakselem powodowało zmniejszenie ryzyka zgonu o 7% (95% przedział ufności: 0,78-1,12). Wszystkie analizy w podgrupach potwierdzają korzyść leczenia paklitakselem. W tym badaniu u pacjentek z nowotworami z dodatnią ekspresją receptora hormonalnego stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotów o 23% (95% przedział ufności: 0,6-0,92). W podgrupie pacjentów z nowotworami o ujemnej ekspresji receptorów hormonalnych występowało zmniejszenie ryzyka nawrotów o 10% (95% przedział ufności: 0,7-1,11).

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia pierwszego rzutu paklitakselem raka piersi z przerzutami oceniano w dwóch otwartych badaniach III fazy z randomizacją, z grupą kontrolną.

W pierwszym badaniu (BMS CA139-278) połączenie doksorubicyny podanej w bolusie w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> i paklitakselu podanego po 24 godzinach (220 mg/m<sup>2</sup> w 3-godzinym wlewie dożylnym) (terapia AT) porównano ze standardową terapią FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>). Obydwa schematy leczenia były podawane co trzeci tydzień przez 8 cykli leczenia. W tym badaniu brało udział 267 pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, które albo nie otrzymały wcześniej chemioterapii, albo otrzymały tylko chemioterapię w leczeniu dodatkowym bez antracyklin. Wyniki pokazały istotną różnicę w czasie rozwoju nowotworu pomiędzy pacjentkami leczonymi AT i pacjentkami leczonymi FAC (8,2 wzgl. 6,2 miesiąca; p = 0,029). Mediana czasu przeżycia była lepsza dla grupy otrzymującej paklitaksel/doksorubicynę niż dla grupy otrzymującej FAC (23 wzgl. 18,3 miesiąca; p = 0,004). W grupie leczonej AT i w grupie leczonej FAC w okresie kontrolnym odpowiednio 44% i 48% pacjentów otrzymało chemioterapię, która w odpowiednio 7% przypadków i w 50% przypadków wiązała się z podaniem taksanów. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie był również znamienne wyższy w grupie leczonej AT niż w grupie leczonej FAC (68% wzgl. 55%).

Całkowita odpowiedź na leczenie wynosiła 19% u pacjentów leczonych paklitakselem z doksorubicyną w porównaniu do 8% pacjentów leczonych FAC. Wszystkie kolejne niezależne badania skuteczności ze ślełą próbą potwierdziły te wyniki.

W drugim zasadniczym badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu i trastuzumabu w analizie planowej w podgrupach (pacjentki z rakiem piersi z przerzutami, które otrzymywały wcześniej terapię uzupełniającą antracyklinami) badania HO648g. Nie badano skuteczności skojarzonego leczenia trastuzumabem i paklitakselem u pacjentek nieleczonych uprzednio terapią uzupełniającą antracyklinami. Porównywano połączenie trastuzumabu (4 mg/kg dawka nasycająca z następującą po niej dawką 2 mg/kg na tydzień) i paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup>) w 3-godzinym wlewie dożylnym co trzy tygodnie z monoterapią paklitakselem (175 mg/m<sup>2</sup>) w 3-godzinym wlewie dożylnym co trzy tygodnie u 188 pacjentek z rakiem piersi z przerzutami z nadmierną ekspresją HER-2 (2+ lub 3+ oznaczane w badaniu immunohistochemicznym) i z wcześniejszym podawaniem antracyklin. Paklitaksel był podawany co trzy tygodnie w co najmniej 6 cyklach leczenia, natomiast trastuzumab był stosowany co tydzień, aż do wystąpienia progresji choroby. Wyniki pokazały istotną korzyść stosowania leczenia skojarzonego paklitakselem z trastuzumabem w porównaniu do monoterapii paklitakselem z zastosowaniem kryterium czasowego czasu do wystąpienia progresji nowotworu (6,9 wzgl. 3,0 miesięcy), odsetka odpowiedzi (41% wzgl. 17%) i okresu trwania odpowiedzi klinicznej (10,5 wzgl. 4,5 miesiąca). Najpoważniejszym działaniem niepożądanym po stosowaniu paklitakselu z trastuzumabem były zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.8).

Leczenie zaawansowanej postaci NSCLC paklitakselem w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> z następującym po nim podaniem cisplatyny 80 mg/m<sup>2</sup> oceniano w dwóch badaniach III fazy (367 pacjentów otrzymujących

terapię paklitakselem). Oba badania przeprowadzono z randomizacją. W jednym porównywano terapię paklitakselem z leczeniem cisplatyną 100 mg/m<sup>2</sup>, w drugim stosowano tenipozyd 100 mg/m<sup>2</sup>, z następującym podaniem cisplatyny 80 mg/m<sup>2</sup> (367 pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze). Wyniki uzyskane w obu badaniach były podobne. Nie obserwowano znamiennych różnic śmiertelności pacjentów leczonych m.in. paklitakselem i w grupach porównawczych (mediana czasu przeżycia 8,1 i 9,5 miesiąca w grupie z paklitakselem oraz 8,6 i 9,9 miesiąca w grupach porównawczych). Nie odnotowano również znamiennych różnic pomiędzy badanymi schematami leczenia w zakresie okresu przeżycia bez progresji choroby. Obserwowano znaczącą korzyść dotyczącą czasu odpowiedzi klinicznej na stosowane leczenie. Badania jakości życia pokazały, że leczenie paklitakselem jest korzystniejsze dla pacjentów, jeśli chodzi o utratę apetytu, ale jest wyraźnie mniej korzystne, jeśli chodzi o występowanie neuropatii obwodowej ( $p < 0,008$ ).

W leczeniu mięsaka Kaposiego związanego z AIDS skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu badano w badaniu nieporównawczym z udziałem pacjentów z zaawansowaną postacią mięsaka Kaposiego, poprzednio leczonych chemioterapią układową. Głównym punktem końcowym była reakcja nowotworu na leczenie. Spośród 107 pacjentów 63 uznano za opornych na antracykliny liposomalne. Ta podgrupa jest uważana za stanowiącą podstawową populację analizy skuteczności. Ogólny odsetek skuteczności (pełna/częściowa) odpowiedzi po podaniu 15 cykli leczenia wynosił 57% (przedział ufności 44% - 70%) u pacjentów opornych na antracykliny liposomalne. Ponad 50% odpowiedzi była widoczna po pierwszych 3 cyklach. U pacjentów opornych na antracykliny liposomalne odsetki odpowiedzi były porównywalne w przypadku pacjentów, którzy nigdy nie otrzymali inhibitora proteazy (55,6%) i tych, którzy otrzymali go raz przynajmniej 2 miesiące przed leczeniem paklitakselem (60,9%). Mediana czasu do progresji u pacjentów podstawowej populacji wynosiła 468 dni (95% przedział ufności 257-NE). Mediana czasu przeżycia nie mogła być obliczona, lecz dolna granica zakresu 95% wynosiła 617 dni u pacjentów z podstawowej populacji.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym paklitaksel wykazuje dwufazowy spadek stężenia w osoczu krwi.

Badania *in vitro* u ludzi wykazały, że 89% - 98% produktu leczniczego wiąże się z białkami osocza. Obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu albo difenhydraminy nie miała wpływu na stopień wiązania paklitakselu z białkami.

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła od 198 do 688 l/m<sup>2</sup>, wskazując na dużą dystrybucję pozanaczyniową i/lub duży stopień związania z tkankami.

Różnice wewnątrzsobnicze w ekspozycji organizmu na paklitaksel były minimalne. Nie obserwowano kumulacji paklitakselu w następstwie powtarzanych cykli leczenia.

### Metabolizm

Rozmieszczenie metaboliczne paklitakselu u ludzi nie zostało w pełni poznane. Średnie wartości całkowitej ilości niezmienionego produktu leczniczego wydalanego w moczu wynosiły od 1,3% do 12,6% dawki podanej, co wskazuje na duży udział klirensu pozanerkowego. Metabolizm wątrobowy i wydzielenie z żółcią mogą być uznane za główną drogę eliminacji paklitakselu. Lek metabolizowany jest, jak się wydaje, głównie z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P450. Po podaniu znaczonego paklitakselu, przeciętnie 26%, 2% i 6% radioaktywnego związku wydalane było z kałem, odpowiednio jako 6 $\alpha$ -hydroksypaklitaksel, 3'-p-hydroksy-paklitaksel i 6 $\alpha$ -3'-p-dihydroksy-paklitaksel. Powstawanie tych hydroksylowanych metabolitów katalizowane jest odpowiednio przez izoenzymy CYP2C8, -3A4 lub przez obydwa izoenzymy razem.

### Eliminacja

Właściwości farmakokinetyczne paklitakselu badano po zastosowaniu dawek 135 mg/m<sup>2</sup> i 175 mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym trwającym 3 i 24 godziny. Średni okres półtrwania fazy końcowej wynosił od 3,0 do 52,7 godziny, a średnia wartość niekompartimentowego klirensu całkowitego wyniosła od 11,6 do 24 l/godz./m<sup>2</sup>. Całkowity klirens paklitakselu zmniejszał się w przypadku większych stężeń w osoczu.

### Liniowość lub nieliniowość

Stosując rosnące dawki w 3-godzinym wlewie dożylnym, stwierdzono nieliniową farmakokinetykę leku. Zwiększenie dawki o 30% ze 135 mg/m<sup>2</sup> do 175 mg/m<sup>2</sup> powodowało zwiększenie wartości maksymalnego stężenia w osoczu (C<sub>max</sub>) i powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu (AUC<sub>0-∞</sub>) odpowiednio o 75% i 81%.

### Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego

Po podaniu 100 mg/m<sup>2</sup> w 3-godzinym wlewie dożylnym 19 pacjentom z mięśniakiem Kaposiego średnie C<sub>max</sub> wyniosło 1 530 ng/ml (zakres: 761-2 860 ng/ml) a średnie AUC wyniosło 5 619 ng godz./ml (zakres: 2 609-9 428 ng godz./ml). Klirens wynosił 20,6 l/godz./m<sup>2</sup> (zakres 11-38 l/godz./m<sup>2</sup>), a wielkość dystrybucji – 291 l/m<sup>2</sup> (zakres: 121-638 l/m<sup>2</sup>). Uśredniony końcowy okres połowicznej eliminacji leku wynosił 23,7 godziny (zakres 12-33 godzin).

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie badano w szczególności wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na wydalanie paklitakselu podawanego w 3-godzinym wlewie dożylnym. Parametry farmakokinetyczne u chorego hemodializowanego, otrzymującego paklitaksel (135 mg/m<sup>2</sup>) w 3-godzinym wlewie dożylnym mieściły się w przedziale określonym dla pacjentów niedializowanych (patrz punkt 4.2).

### Paklitaksel w połączeniu z innymi produktami leczniczymi

W badaniach klinicznych, w których podawano paklitaksel z doksorubicyną, dystrybucja i eliminacja doksorubicyny i jej metabolitów uległy wydłużeniu. Całkowita ekspozycja osocza na doksorubicynę była o 30% wyższa podczas podania paklitakselu bezpośrednio po doksorubicynie niż w przypadku podania w odstępie 24-godzinym (patrz punkt 4.5).

Przed zastosowaniem paklitakselu w połączeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z treścią Charakterystyk Produktów Leczniczych cisplatyny, doksorubicyny lub trastuzumabu w celu uzyskania dalszych informacji o zastosowaniu tych produktów leczniczych.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego paklitakselu. Jednakże, ze względu na mechanizm działania paklitaksel może mieć działanie rakotwórcze i genotoksyczne. W badaniach *in vitro* i *in vivo* u ssaków wykazano, że paklitaksel działa mutagennie.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rycynooleinian makrogoliglicerolu

Etanol bezwodny

Kwas cytrynowy bezwodny

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Rycynooleinian makrogoliglicerolu może powodować wypłukiwanie DEHP (di-(2-etyloheksylo)ftalanu) z pojemników wykonanych z polichlorku winylu (PCW), w ilościach zwiększających się wraz z

upływem czasu i ze wzrostem stężenia leku. Dlatego przygotowanie, przechowywanie i podawanie rozcieńzonego produktu leczniczego Paclimedac powinno odbywać się z użyciem sprzętu nie zawierającego PCW.

### 6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 3 lata

#### *Po otwarciu:*

Pod względem mikrobiologicznym, chemicznym i fizycznym produkt leczniczy może być przechowywany przez maksymalnie 28 dni w temperaturze 25°C. Za inne warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

#### *Po rozcieńczeniu:*

Rozcieńczony roztwór do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 72 godzin w temperaturze 25°C.

Nie należy przechowywać w lodówce rozcieńczonych roztworów (patrz punkt 6.6).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór należy natychmiast zużyć.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I (z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym politetrafluoroetylenem (PTFE)) zawierające 30 mg, 100 mg, 300 mg lub 600 mg paklitakselu odpowiednio w 5 ml, 16,7 ml, 50 ml lub 100 ml roztworu.

Każda fiolka jest pakowana oddzielnie w pudełko. Dostępne są zbiorcze opakowania po 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Należy przestrzegać aktualnych krajowych przepisów dotyczących stosowania leków przeciwnowotworowych.

**Stosowanie.** Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, podczas stosowania paklitakselu należy zachować ostrożność. Rozcieńczanie powinno być wykonywane w warunkach jałowych przez przeszkolony personel w specjalnie do tego przeznaczonym miejscu. Należy używać odpowiednich rękawic ochronnych. Należy przestrzegać środków ostrożności zapobiegających kontaktowi leku ze skórą i błonami śluzowymi. W razie kontaktu roztworu leku ze skórą, miejsce to należy dokładnie umyć wodą z mydłem. W przypadku kontaktu miejscowego obserwowano mrowienie, pieczenie i zaczerwienienie skóry. W razie kontaktu leku z błonami śluzowymi, należy natychmiast przepłukać je wodą. Wdychanie oparów roztworu powodowało duszność, ból w klatce piersiowej, pieczenie w gardle i nudności .

W zamkniętej fiołce przechowywanej w lodówce może wytrącić się osad, który ponownie rozpuszcza się po delikatnym wstrząsaniu lub nawet bez wstrząsania, po osiągnięciu temperatury pokojowej. Nie



wpływa to na jakość produktu. Fiolkę należy zniszczyć, jeśli roztwór pozostaje mętny lub jeśli powstały osad nie rozpuszcza się.

Po wielokrotnym wprowadzaniu igły i pobieraniu 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.

Nie zaleca się używania aplikatorów do podawania leków przeciwnowotworowych, ponieważ mogą one uszkadzać korek powodując utratę sterylności.

**Przygotowanie roztworu do podania dożylnego.** Przed zastosowaniem we wlewie dożylnym paklitaksel należy rozcieńczyć stosując jałowe techniki do końcowego stężenia 0,3-1,2 mg/ml w 0,9% roztworze NaCl lub w 5% roztworze glukozy lub w mieszaninie tych roztworów lub w roztworze Ringera z 5% roztworem glukozy.

Rozcieńczone roztwory do infuzji zachowują stabilność chemiczną i fizyczną przez 72 godziny w temperaturze 25°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Po rozcieńczeniu roztwór może być mętny, co należy przypisać nośnikowi zawartemu w leku, który nie jest zatrzymywany przez filtrację. Paklitaksel należy podawać dożylnie przez zestaw do wlewów z filtrem wewnętrznym z mikroporowatą membraną o średnicy porów nie większej niż 0,22 µm. W badaniach testowych nie stwierdzono istotnej utraty mocy leku po podaniu roztworu przez zestaw do wlewów dożylnych z filtrem wewnętrznym.

Rzadko zgłaszano przypadki wytrącania osadu podczas podawania paklitakselu, zwykle pod koniec 24-godzinowego wlewu. Chociaż przyczyna tego zjawiska nie została wyjaśniona, prawdopodobnie ma to związek z nadmiernym wysyceniem roztworu. Aby zmniejszyć ryzyko precypitacji, paklitaksel należy podawać możliwie jak najszybciej po rozcieńczeniu oraz unikać gwałtownego wstrząsania i drgań roztworu. Zestawy do wlewów należy dokładnie przepłukać przed zastosowaniem. Podczas wlewu dożylnego należy często sprawdzać wygląd roztworu, a w przypadku wytrącania się roztworu przerwać podawanie leku.

Aby zminimalizować ryzyko narażenia pacjenta na kontakt z DEHP (di-[2-etyloheksylo]ftalan), który może być wypłukiwany z worków, zestawów do wlewów i z innego sprzętu medycznego wykonanego z PCW, rozcieńczony roztwór paklitakselu do infuzji należy przechowywać w butelkach wykonanych z innych materiałów niż PCW (szklanych, polipropylenowych) albo w pojemnikach plastikowych (polipropylenowych, poliolefinowych) i podawać poprzez zestawy do infuzji pokryte polietylenem. Stosowanie filtrów wykonanych z PCW (np. Ivex-2<sup>®</sup>) z krótkim wejściem i wyjściem nie powoduje znaczącego wypłukiwania DEHP.

**Usuwanie.** Wszystkie przedmioty użyte do przygotowania, podawania roztworu i te, które miały kontakt z paklitakselem należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania z substancjami cytotoksycznymi.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Niemcy

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

15657

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

17.06.2009 r.

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

07/2015