

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paclitaxel Kabi, 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.
Jedna fiolka zawiera 5 ml paklitakselu (co odpowiada 30 mg paklitakselu).
Jedna fiolka zawiera 16,7 ml paklitakselu (co odpowiada 100 mg paklitakselu).
Jedna fiolka zawiera 25 ml paklitakselu (co odpowiada 150 mg paklitakselu).
Jedna fiolka zawiera 50 ml paklitakselu (co odpowiada 300 mg paklitakselu).
Jedna fiolka zawiera 100 ml paklitakselu (co odpowiada 600 mg paklitakselu).

Substancje pomocnicze:

Etanol, bezwodny, 393 mg/ml (49,7% [v/v])

Makroglicerolu rycynooleinian, 530 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty, lekko żółtawy roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak jajnika: w leczeniu pierwszego rzutu, Paclitaxel Kabi jest wskazany w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm) po wcześniejszej laparotomii.

W leczeniu drugiego rzutu, Paclitaxel Kabi jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami, w przypadkach, w których leczenie standardowe oparte na schematach zawierających platynę okazało się nieskuteczne.

Rak piersi: Paclitaxel Kabi jest wskazany w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, u chorych po standardowej terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie uzupełniające produktem Paclitaxel Kabi powinno być rozpatrywane jako alternatywa do przedłużonej terapii AC.

Paclitaxel Kabi jest wskazany w początkowym leczeniu miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych postaci raka piersi albo w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można stosować antracyklinę, albo w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2 - receptorów ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+, oznaczanym w badaniu immunohistochemicznym i u których stosowanie antracyklin jest niewskazane (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W monoterapii Paclitaxel Kabi jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których leczenie antracykliną nie przyniosło rezultatów lub u pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani standardowemu leczeniu antracykliną.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: Paclitaxel Kabi w skojarzeniu z cisplatyną, jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

Mięsak Kaposi'ego u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS): Paclitaxel Kabi jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym mięśniakiem Kaposi'ego związanym z AIDS, u których wstępna terapia antracyklinami liposomalnymi okazała się nieskuteczna.

Wskazanie to poparte jest ograniczonymi danymi na temat skuteczności, podsumowanie odpowiednich badań przedstawiono w punkcie 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed podaniem produktu leczniczego Paclitaxel Kabi, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi i antagonistami receptora H₂.

Paclitaxel w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji musi zostać rozcieńczony przed użyciem (patrz punkt 6.6) i powinien być podawany tylko dożylnie.

Produkt leczniczy	Dawka	Podanie przed zastosowaniem produktu leczniczego Paclitaxel Kabi
Deksametazon	20 mg doustnie* lub iv.	podanie doustne: około 12 i 6 godz. lub podanie iv.: 30 do 60 min
Difenhydramina**	50 mg iv.	30 do 60 min
Cymetydyna lub Ranitydyna	300 mg iv. 50 mg iv.	30 do 60 min

* 8 do 20 mg dla pacjentów z mięśniakiem Kaposi'ego

** lub odpowiednik leku przeciwhistaminowego, np. chlorfenyramina.

Paclitaxel Kabi powinien być podawany przez filtr wewnętrzny z membraną 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 leczenia produktu leczniczego Paclitaxel Kabi z cisplatyną. W zależności od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwa sposoby dawkowania produktu leczniczego Paclitaxel Kabi: Paclitaxel Kabi 175 mg/m² pc. podawany dożylnie przez 3 godziny, z następującym po nim podaniem cisplatyny w dawce 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie lub Paclitaxel Kabi w dawce 135 mg/m² pc. w 24-godzinny wlew dożylny z następującym po nim podaniem cisplatyny 75 mg/m² pc. z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia (patrz punkt 5.1).

Leczenie drugiego rzutu raka jajnika: zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 175 mg/m² pc. podawana w ciągu trzech godzin z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między cyklami leczenia.

Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) raka piersi: zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 175 mg/m² pc. podawana w ciągu trzech godzin z 3-tygodniowymi przerwami podczas 4 cykli leczenia, po terapii AC.

Leczenie pierwszego rzutu raka piersi: jeśli Paclitaxel Kabi jest stosowany w skojarzeniu z dokсорubicyną (50 mg/m² pc.) powinien być stosowany 24 godziny po dokсорubicynie. Zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 220 mg/m² pc. podawana dożylnie w ciągu trzech godzin, z 3-tygodniowymi przerwami pomiędzy cyklami leczenia (patrz punkty 4.5 i 5.1).

W skojarzeniu z trastuzumabem, zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 175 mg/m² pc. podawanego dożylnie w ciągu trzech godzin z 3-tygodniowymi odstępami pomiędzy cyklami leczenia (patrz punkt 5.1). Paclitaxel Kabi w skojarzeniu 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 trastuzumabu patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego leku Herceptin).

Leczenie drugiego rzutu raka piersi: zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 175 mg/m² pc. podawana w ciągu trzech godzin z 3-tygodniowymi przerwami między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie zaawansowanych postaci niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP): zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 175 mg/m² pc. podawana w ciągu trzech godzin, a następnie podanie cisplatyny w dawce 80 mg/m² pc., z 3-tygodniowymi przerwami między cyklami leczenia.

Leczenie mięsaka Kaposi'ego związanego z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS): zalecana dawka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi wynosi 100 mg/m² pc. podawana w 3-godzinny wlew dożylny co dwa tygodnie.

Kolejne dawki produktu leczniczego Paclitaxel Kabi należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta.

Produktu leczniczego Paclitaxel Kabi nie należy podawać ponownie do czasu, aż liczba neutrofili nie osiągnie wartości $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego) i liczba płytek krwi nie osiągnie wartości $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). U pacjentów z ciężką neutropenią (liczba neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$ utrzymująca się przez 7 dni lub dłużej) lub ciężką neuropatią obwodową, należy w kolejnych cyklach leczenia zmniejszyć dawkę leku o 20% (25% dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Paclitaxel Kabi u dzieci w wieku poniżej 18 lat, dlatego też nie zaleca się stosowania paklitakselu w tej grupie wiekowej.

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). Pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby nie należy leczyć paklitakselem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i dlatego brak wystarczających danych dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Paclitaxel Kabi jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką nadwrażliwością na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w szczególności rycynooleinian makroglicolu (patrz punkt 4.4).

Produktu leczniczego Paclitaxel Kabi nie należy podawać pacjentom z początkową liczbą neutrofili $<1,5 \times 10^9/l$ ($<1 \times 10^9/l$ dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).

Stosowanie produktu leczniczego Paclitaxel Kabi jest przeciwwskazane w okresie laktacji (patrz punkt 4.6). Paclitaxel Kabi jest przeciwwskazany również u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, u których występują równocześnie ciężkie, niepoddające się leczeniu zakażenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Paclitaxel Kabi powinien być podawany pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych leków chemioterapeutycznych. Ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do intensywnej terapii.

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Paclitaxel Kabi należy zastosować premedykację kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi oraz antagonistami receptora H_2 (patrz punkt 4.2).

Paclitaxel Kabi należy podać przed cisplatyną, w przypadku leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.5).

Ciężkie reakcje nadwrażliwości (charakteryzujące się wymagającymi leczenia dusznością i niedociśnieniem, obrzękiem naczynioruchowym i uogólnioną pokrzywką) wystąpiły u $<1\%$ pacjentów otrzymujących paklitaksel po właściwej premedykacji. Reakcje tego typu są prawdopodobnie wywołane działaniem histaminy. Jeśli wystąpią objawy ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać wlew dożylny produktu leczniczego Paclitaxel Kabi, rozpocząć leczenie objawowe i nie podawać ponownie produktu leczniczego Paclitaxel Kabi pacjentowi.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego (głównie neutropenia) jest objawem toksyczności ograniczającym wielkość stosowanej dawki paklitakselu. W trakcie trwania terapii należy regularnie wykonywać morfologię krwi. Nie należy podawać leku pacjentowi, jeśli liczba neutrofili nie osiągnie wartości $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego), a liczba płytek krwi nie osiągnie $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). W badaniach klinicznych większość pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego otrzymywała czynnik stymulujący powstawanie granulocytów (G-CSF).

Ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca opisywano rzadko w trakcie monoterapii paklitakselem. W przypadku wystąpienia istotnych zaburzeń w układzie przewodzącym serca należy wdrożyć odpowiednie leczenie, a w czasie kolejnych cykli leczenia produktem leczniczym Paclitaxel Kabi prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca. W czasie leczenia paklitakselem obserwowano niedociśnienie, nadciśnienie oraz bradykardię, zwykle bezobjawowe i niewymagające leczenia. W trakcie terapii produktem leczniczym Paclitaxel Kabi zalecane jest częste monitorowanie czynności życiowych, szczególnie podczas pierwszej godziny wlewu. Ciężkie zaburzenia czynności układu krążenia obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca niż u pacjentów z rakiem piersi lub jajnika. Pojedynczy przypadek niewydolności serca związanej ze stosowaniem paklitakselu zaobserwowano w badaniu klinicznym mięsaka Kaposi'ego związanego z AIDS.

Stosując Paclitaxel Kabi w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem w leczeniu początkowym raka piersi z przerzutami, należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie czynności serca. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem powyższego leczenia skojarzonego należy przeprowadzić podstawowe badanie kardiologiczne z historią choroby, badaniem fizykalnym, EKG, ECHO i (lub) obrazowaniem techniką MUGA. Należy monitorować czynność serca podczas całego okresu leczenia

(np. co 3 miesiące). Monitorowanie może pomóc w rozpoznaniu pacjentów, u których występują zaburzenia czynności serca. Lekarz prowadzący, podejmując decyzję o częstotliwości badania czynności komorowej serca powinien dokładnie ocenić skumulowaną dawkę antracykliny (mg/m² pc.). Jeśli badania wykazują osłabienie czynności serca, nawet bezobjawowe, lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić korzyści leczenia w porównaniu z możliwością wystąpienia uszkodzenia serca, włączając uszkodzenie nieodwracalne. Jeśli leczenie zostaje wprowadzone, monitorowanie czynności serca powinno być przeprowadzane częściej (np. co 1 - 2 cykle). W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin lub doksorubicyny.

Chociaż **neuropatia obwodowa** występuje często, to rzadko dochodzi do rozwinięcia ciężkich jej postaci. W ciężkich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Paclitaxel Kabi w kolejnych cyklach leczenia o 20% (25% u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). Ciężka neurotoksyczność występuje częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z rakiem jajnika poddanych chemioterapii pierwszego rzutu paklitakselem podanym w 3-godzinny wlew w skojarzeniu z cisplatyną, niż u pacjentów poddanych leczeniu paklitakselem lub cyklofosfamidem w monoterapii, po którym następnie podaje się cisplatynę.

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby może zwiększać się ryzyko toksyczności, szczególnie mielosupresji III - IV stopnia. Nie ma dowodów na to, że toksyczność produktu leczniczego Paclitaxel Kabi zwiększa się po podaniu w 3-godzinny wlew dożylny u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Po podawaniu produktu leczniczego Paclitaxel Kabi w dłuższych wlewach dożylnych u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby może pojawić się zwiększona mielosupresja. Pacjenci powinni być dokładnie monitorowani w kierunku rozwoju głębokiej mielosupresji (patrz punkt 4.2). Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić dostosowywanie dawek u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Brak danych dotyczących pacjentów z ciężką wyjściową cholestazą wątrobową. Nie należy podawać paklitakselu pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Podczas stosowania produktu leczniczego Paclitaxel Kabi, należy zwrócić szczególną uwagę, aby unikać dotętniczego podawania, ponieważ w badaniach miejscowej tolerancji przeprowadzonych na zwierzętach, po podaniu dotętnicznym obserwowano ciężkie odczyny tkankowe.

Rzekomobloniaste zapalenie okrężnicy rzadko obserwowano, w tym u pacjentów, którzy nie otrzymywali równocześnie antybiotyków. Należy rozważyć tę reakcję w diagnozie różnicowej w przypadku wystąpienia ciężkiej lub uporczywej biegunki występującej w czasie lub krótko po zakończeniu leczenia paklitakselem.

Paclitaxel Kabi w skojarzeniu z radioterapią płuc, niezależnie od kolejności zastosowania, może przyczynić się do rozwoju **śródmieższowego zapalenia płuc**.

Pacjenci w wieku rozrodczym i (lub) ich partnerzy powinni stosować środki antykoncepcyjne przez okres co najmniej 6-ciu miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem (patrz punkt 4.6).

U pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego rzadko dochodzi do **ciężkiego zapalenia błon śluzowych**. Jeśli wystąpi **ciężkie zapalenie błon śluzowych** dawkę paklitakselu należy zmniejszyć o 25%.

Produkt leczniczy zawiera 49,7% objętościowych etanolu (alkoholu). Może on wywierać szkodliwy wpływ na pacjentów uzależnionych od alkoholu. Należy uwzględnić to w przypadku dzieci oraz pacjentów z grupy dużego ryzyka, takich jak osoby z chorobami wątroby lub padaczką.

Ponieważ Paclitaxel Kabi zawiera etanol (393 mg/ml), należy uwzględnić możliwość wpływu alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy i inne efekty jego działania.

Produkt zawiera rycynooleinian makroglicerolu, który może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Cymetydyna podawana w premedykacji nie wpływa na klirens paklitakselu.

W zalecanym schemacie leczenia pierwszego rzutu chorych na raka jajnika, Paclitaxel Kabi należy podawać przed cisplatyną. Podawanie produktu leczniczego Paclitaxel Kabi przed cisplatyną powoduje, że profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Paclitaxel Kabi jest taki, jak w przypadku jego stosowania w monoterapii. W przypadku podania produktu leczniczego Paclitaxel Kabi po cisplatynie, u pacjentów obserwowano zwiększoną mielosupresję oraz zmniejszenie klirensu paklitakselu o około 20%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Paclitaxel Kabi w skojarzeniu z cisplatyną zwiększa się ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w porównaniu z pacjentami przyjmującymi wyłącznie cisplatynę w terapii nowotworów ginekologicznych.

Zalecanym schematem stosowania produktu leczniczego Paclitaxel Kabi w początkowym leczeniu przerzutowej postaci raka piersi jest podawanie produktu leczniczego Paclitaxel Kabi 24 godziny po doksorubicynie, ponieważ wydalanie doksorubicyny i jej aktywnych metabolitów może być zmniejszone, jeśli paklitaksel i doksorubicynę podaje się w mniejszych odstępach czasu (patrz punkt 5.2).

Metabolizm paklitakselu jest częściowo katalizowany przez izoenzymy CYP2C8 i 3A4 cytochromu P450 (patrz punkt 5.2). Badania kliniczne wykazały, że głównym szlakiem metabolicznym paklitakselu przy udziale izoenzymu CYP2C8 jest przemiana paklitakselu do 6 α -hydroksypaklitakselu. Jednoczesne stosowanie ketokonazolu, będącego znanym silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4, nie hamuje eliminacji paklitakselu, dlatego oba produkty mogą być stosowane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawkowania. Dalsze dane dotyczące możliwości interakcji paklitakselu z innymi substratami/inhibitorami izoenzymu CYP3A4 są ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania paklitakselu z lekami o znanych właściwościach hamujących (np. erytromycyna, fluoksetyna, gemfibrozyl) lub indukujących (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, efawirenz, newirapina) izoenzym CYP2C8 lub CYP3A4.

Z badań z udziałem pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, u których stosowano leczenie skojarzone, wynika, że klirens paklitakselu był znacząco mniejszy w obecności nelfinawiru i rytonawiru, ale nie w obecności indynawiru. Nie ma wystarczających danych na temat interakcji z innymi inhibitorami proteazy. W konsekwencji paklitaksel powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy w leczeniu skojarzonym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wiele badań wykazało działanie teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne paklitakselu.

W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ produktu leczniczego Paclitaxel Kabi na zarodek i płód u królików oraz zmniejszenie płodności u szczurów.

Brak danych dotyczących stosowania paklitakselu u kobiet w ciąży. Podobnie jak inne leki cytotoksyczne, Paclitaxel Kabi może powodować uszkodzenie płodu i dlatego nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Kobiety powinny być poinformowane o konieczności zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym Paclitaxel Kabi i o konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego o zajściu w ciążę w trakcie leczenia. Pacjentki i pacjenci w wieku rozrodczym i (lub) ich partnerzy powinni stosować antykoncepcję przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitaksem.

Mężczyźni powinni poszukać porady dotyczącej możliwości zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia paklitaksem ze względu na ryzyko wystąpienia bezpłodności.

Laktacja

Nie wiadomo, czy paklitaksel jest wydzielany z mlekiem matki. Stosowanie produktu leczniczego Paclitaxel Kabi w okresie laktacji jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w trakcie terapii powinny zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Należy jednak wziąć pod uwagę, że Paclitaxel Kabi zawiera alkohol (patrz punkty 4.4 i 6.1).

4.8 Działania niepożądane

Jeśli nie podano inaczej, poniższe dane odnoszą się do wyników uzyskanych w badaniach klinicznych obejmujących 812 pacjentów z guzami litymi, którzy byli leczeni paklitakselem w monoterapii. Ze względu na specyficzność grupy pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, na końcu tego punktu przedstawiono specjalny akapit w oparciu o badania 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 niedrobnokomórkowego raka płuc. Żaden z obserwowanych objawów toksyczności nie był wyraźnie zależny od wieku pacjentów.

Najczęstszym działaniem niepożądanym było **zahamowanie czynności szpiku**. Ciężka neutropenia ($<0,5 \times 10^9$ komórek/l) występowała u 28% pacjentów, jednak nie była związana z epizodami gorączki. Jedynie u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała ≥ 7 dni. Trombocytopenię zaobserwowano u 11% pacjentów. U 3% pacjentów co najmniej raz w trakcie badania liczba płytek krwi osiągnęła najniższą wartość $<50 \times 10^9/l$. Niedokrwistość obserwowano u 64% pacjentów, jednak tylko u 6% pacjentów miała ona ciężką postać (stężenie Hb <5 mmol/l). Częstość występowania i nasilenie objawów niedokrwistości były zależne od wyjściowego stężenia hemoglobiny.

Neurotoksyczność, głównie **neuropatia obwodowa**, występowały częściej i miały cięższy przebieg u pacjentów, którym podano paklitaksel $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w 3-godzinny wlewie dożylnym (85% neurotoksyczność, 15% o ciężkim przebiegu) niż u pacjentów leczonych paklitakselem w dawce $135 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w 24-godzinny wlewie dożylnym (25% neuropatia obwodowa, 3% o ciężkim przebiegu) w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i rakiem jajników leczonych paklitakselem podawanym w 3-godzinny wlewie z następczym podaniem cisplatyny stwierdzono wyraźny wzrost częstości występowania ciężkiej neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może wystąpić już po pierwszym cyklu leczenia, a następnie ulegać nasileniu w miarę zwiększania ekspozycji na Paclitaxel Kabi. W nielicznych przypadkach neuropatia obwodowa była przyczyną przerwania leczenia z zastosowaniem paklitakselu. W ciągu kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem zwykle obserwowano poprawę lub ustąpienie objawów ze strony obwodowego układu nerwowego. Neuropatie będące następstwem wcześniejszego leczenia paklitakselem nie są przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Paclitaxel Kabi.

Bóle stawów lub ból mięśni występowały u 60% pacjentów i w przypadku 13% miały ciężkie nasilenie.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości zagrażające życiu (definiowane jako wymagające leczenia niedociśnienie, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania wymagające podawania leków rozszerzających oskrzela lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u dwóch pacjentów ($<1\%$). U 34% pacjentów (17% wszystkich cykli leczenia) wystąpiły łagodne reakcje nadwrażliwości. Te łagodne reakcje, głównie uderzenia gorąca i wysypki, ani nie wymagały interwencji lekarskiej ani nie uniemożliwiały dalszego leczenia paklitakselem.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występujące podczas dożylnego podawania mogą spowodować obrzęk, ból, rumień oraz stwardnienie skóry w miejscu podania. Wynaczynienie może spowodować zapalenie tkanki łącznej. Obserwowano oddzielenie się i (lub) złuszczenie naskórka, czasem związane z wynaczynieniem. Może wystąpić przebarwienie skóry. Rzadko donoszono o reakcjach skórnych tzw. reakcjach „przypominających” w miejscach wcześniejszych wynaczynień po podaniu paklitakselu w innym miejscu. Obecnie nie jest znane specyficzne leczenie wynaczynień.

Poniższe zestawienie przedstawia działania niezależnie od ich nasilenia związane z podaniem paklitakselu w monoterapii w 3-godzinny wlew dożylny w leczeniu przerzutów (812 pacjentów poddanych leczeniu w badaniach klinicznych) oraz działania niepożądane zgłaszane podczas monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu (oznaczone *).

Częstości występowania działań niepożądanych podane w poniższym zestawieniu zostały określone według następującej konwencji:

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).

Badania diagnostyczne

Często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej AspAT (SGOT),
znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
Niezbyt często: znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny
Rzadko:* zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Zaburzenia serca

Często: bradykardia
Niezbyt często: kardiomiopatia, bezobjawowy częstoskurcz komorowy, tachykardia ze skurczami dodatkowymi, blok przedsionkowo-komorowy i omdlenie, zawał mięśnia sercowego
Bardzo rzadko:* migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: mielosupresja, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie
Rzadko:* gorączka neutropeniczna
Bardzo rzadko:* ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: objawy neurotoksyczności (głównie: neuropatia obwodowa)
Rzadko:* neuropatia ruchowa (z łagodnym osłabieniem obwodowym)
Bardzo rzadko:* neuropatia autonomiczna (prowadząca do niedrożności porażennej jelit i ortostatycznych spadków ciśnienia), napady toniczno-kloniczne (grand mal), drgawki, encefalopatia, zawroty głowy, ból głowy, ataksja

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko:* zaburzenia czynności nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (błyszczące mroczki), szczególnie u pacjentów otrzymujących dawki większe niż zalecane

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko:* ototoksyczność, utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko:* duszność, wysięk opłucnowy, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zatorowość płucna, niewydolność oddechowa
Bardzo rzadko:* kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych

Rzadko:* niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki

Bardzo rzadko:* zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie przełyku, zaparcie, wodobrzusze, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: łysienie

Często: przemijające i łagodne zmiany w obrębie skóry i paznokci

Rzadko:* świąd, wysypka, rumień

Bardzo rzadko:* zespół Stevens-Johnsona, martwica rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się płytki paznokci od jej łożyska

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: bóle stawów, bóle mięśni

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko:* jadłowstręt

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenie (głównie zakażenia układu moczowego i górnych dróg oddechowych), z notowanymi przypadkami zgonów

Niezbyt często: wstrząs septyczny

Rzadko:* zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, sepsa

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: niedociśnienie

Niezbyt często: nadciśnienie, zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył

Bardzo rzadko:* wstrząs

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: odczyn w miejscu podania (włącznie z ograniczonym obrzękiem, bólem, rumieniem, stwardnieniem, sporadyczne wynaczynienia mogą powodować zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry i martwicę skóry)

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

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo często: łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie uderzenia gorąca i wysypka)

Niezbyt często: nasilone reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, ból kończyn, obfite pocenie się i nadciśnienie)

Rzadko:* reakcje anafilaktyczne

Bardzo rzadko:* wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko:* martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu przypadkach zanotowano przypadki zgonów)

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko:* stan splątania

U pacjentów z rakiem piersi, którzy otrzymywali paklitaksel jako leczenie uzupełniające po terapii AC, odnotowano więcej przypadków neurotoksyczności, reakcji nadwrażliwości, bólu stawów i (lub) mięśni, niedokrwistości, zakażeń, gorączki, nudności i (lub) wymiotów i biegunki niż pacjentów, którzy poddani byli wyłącznie terapii AC. Częstość występowania tych działań niepożądanych była taka sama jak w monoterapii paklitaksel, jak opisano powyżej.

Leczenie skojarzone

Poniższa dyskusja odnosi się do dwóch dużych badań klinicznych dotyczących chemioterapii pierwszego rzutu w raku jajnika (paklitaksel + cisplatyna: ponad 1050 pacjentów) oraz dwóch badań klinicznych III fazy dotyczących leczenia pierwszego rzutu w przerzutowej postaci raka piersi: jedno leczenie skojarzone z doksorubicyną (paklitaksel + doksorubicyna: 267 pacjentów), drugie leczenie skojarzone z trastuzumabem (planowana podgrupa analiz paklitaksel + trastuzumab: 188 pacjentów) i dwóch badań fazy III dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (paklitaksel + cisplatyna: ponad 360 pacjentów) (patrz punkt 5.1).

Neurotoksyczność, bóle stawów i (lub) mięśni oraz nadwrażliwość występowały częściej i miały 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 paklitaksel w 3-godzinny wlewie dożylnym z następującym po nim podaniem cisplatyny niż po leczeniu cyklofosfamidem, a następnie cisplatyną.

U chorych z przerzutowym rakiem piersi, neutropenia, anemia, neuropatia obwodowa, bóle stawów i (lub) mięśni, osłabienie, gorączka i biegunka występowały częściej i miały cięższy przebieg podczas stosowania w chemioterapii pierwszego rzutu paklitakselu (220 mg/m² pc.) w 3-godzinny wlewie dożylnym 24 godziny po podaniu doksorubicyny (50 mg/m² pc.), niż podczas chemioterapii standardowej FAC (5-FU 500 mg/m² pc., doksorubicyny 50 mg/m² pc., cyklofosfamid 500 mg/m² pc.). Nudności i wymioty występowały rzadziej i miały łagodniejszy przebieg podczas stosowania paklitakselu (220 mg/m² pc.) w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m² pc.) niż podczas stosowania standardowej terapii FAC. Zastosowanie kortykosteroidów powodowało zmniejszenie częstości występowania oraz zmniejszenie nasilenia nudności i wymiotów u chorych leczonych paklitaksel w skojarzeniu z doksorubicyną.

Po stosowaniu paklitakselu w 3-godzinny wlewie w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi następujące zdarzenia (niezależne od związku obserwowanych objawów z paklitaksel lub trastuzumabem) odnotowano częściej niż w przypadku podawania paklitakselu w monoterapii: niewydolność serca (8% vs 1%), zakażenie (46% vs 27%), dreszcze (42% vs 4%), gorączka (47% vs 23%), kaszel (42% vs 22%), wysypka (39% vs 18%), bóle stawów (37% vs 21%), tachykardia (12% vs 4%), biegunka (45% vs 30%), nadciśnienie (11% vs 3%), krwawienie z nosa (18% vs 4%), trądzik (11% vs 3%), opryszczka (12% vs 3%), przypadkowe urazy (13% vs 3%), bezsenność (25% vs 13%), nieżyt błony śluzowej nosa (22% vs 5%), zapalenie zatok (21% vs 7%) i reakcje w miejscu podania (7% vs 1%). Niektóre z różnic w częstości występowania mogą wynikać ze zwiększonej liczby i czasu trwania cykli leczenia skojarzeniem paklitaksel z trastuzumabem w porównaniu do podawania paklitakselu w monoterapii. Ciężkie działania niepożądane występowały z podobną częstością w przypadku stosowania skojarzonego leczenia paklitaksel z trastuzumabem jak i dla paklitakselu w monoterapii.

W trakcie stosowania doksorubicyny w skojarzeniu z paklitaksel w leczeniu przerzutowych postaci raka piersi obserwowano **nieprawidłową czynność skurczową serca** (zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory o $\geq 20\%$) u 15% pacjentów, a przy standardowej terapii FAC – u 10% pacjentów.

Zastoinowa niewydolność serca występowała u $<1\%$ pacjentów leczonych zarówno paklitaksel w skojarzeniu z doksorubicyną jak i standardową terapią FAC. Podawanie trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksel u pacjentów leczonych uprzednio antracyklinami powodowało zwiększenie częstości występowania i cięższy przebieg **zaburzeń czynności serca** w porównaniu do pacjentów leczonych paklitaksel w monoterapii (klasyfikacja wg NYHA, stopień I/II: 10% vs 0%; stopień III/IV: 2% vs

1%), przy czym w rzadkich przypadkach prowadziły one do zgonu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu). Poza tymi rzadkimi przypadkami, pacjenci reagowali właściwie na leczenie.

Popromienne zapalenie płuc występowało u pacjentów poddawanych jednocześnie radioterapii.

Mięsak Kaposi'ego 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 u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego i pacjentów leczonych paklitakselem w monoterapii innych guzów litych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku było głównym zaburzeniem powodującym ograniczenie dawki. Neutropenia jest najpoważniejszym zaburzeniem hematologicznym. Podczas pierwszego cyklu leczenia ciężka neutropenia ($<0,5 \times 10^9$ krwinek/l) wystąpiła u 20% pacjentów. Podczas całego leczenia, ciężka neutropenia wystąpiła u 39% pacjentów. Neutropenia trwała >7 dni u 41% pacjentów i 30 - 35 dni u 8% pacjentów. Ustąpiła po 35 dniach u wszystkich pacjentów, którzy byli badani. Częstość występowania neutropenii 4. stopnia trwającej ≥ 7 dni wynosiła 22%.

Gorączkę neutropeniczną związaną ze stosowaniem paklitakselu stwierdzono u 14% pacjentów i w 1,3% cyklów leczenia. W trakcie stosowania paklitakselu wystąpiły 3 epizody posocznicy (2,8%) związane z jego podawaniem, które doprowadziły do zgonu.

U 50% pacjentów zaobserwowano trombocytopenię, a jej ciężką postać ($<50 \times 10^9$ krwinek/l) u 9%. Tylko u 14% pacjentów stwierdzono zmniejszenie liczby płytek $<75 \times 10^9$ krwinek/l co najmniej raz w czasie leczenia. Krwawienia związane ze stosowaniem paklitakselu zanotowano u $<3\%$ pacjentów, przy czym epizody te były miejscowo ograniczone.

Niedokrwistość (Hb <11 g/dl) zaobserwowano u 61% pacjentów, a ciężką jej postać (Hb <8 g/dl) u 10%. Transfuzja czerwonych krwinek była konieczna u 21% pacjentów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Wśród pacjentów ($>50\%$ otrzymywało inhibitory proteazy) z prawidłową wyjściową czynnością wątroby u 28% zwiększyło się stężenie bilirubiny, u 43% zwiększyła się aktywność fosfatazy zasadowej i u 44% zwiększyła się aktywność AspAT (SGOT). Zwiększenie wartości każdego z wymienionych parametrów było poważne w mniej niż 1% przypadków.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Paclitaxel Kabi. Najbardziej spodziewane objawy związane z przedawkowaniem to zahamowanie czynności szpiku, neuropatia obwodowa i zapalenie błon śluzowych. W przypadku przedawkowania pacjent powinien być ściśle monitorowany. Leczenie powinno być ukierunkowane na leczenie najbardziej przewidywanych objawów toksyczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksony, kod ATC: L01C D01.

Paklitaksel jest nowym lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje je zapobiegając ich depolimeryzacji.

Wynikiem tego działania jest zahamowanie prawidłowej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, niezbędnej dla podstawowych czynności komórki związanej z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo paklitaksel powoduje powstanie nieprawidłowych agregatów lub skupisk mikrotubul w trakcie całego cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania paklitakselu jako leku pierwszego rzutu w leczeniu raka jajnika oceniono w dwóch dużych, randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną (w porównaniu do terapii cyklofosfamidem 750 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 75 mg/m² pc.). W badaniu grupy Intergroup (BMS CA139-209) ponad 650 pacjentom z pierwotnym rakiem jajnika w II_{b-c}, III lub IV stopniu zaawansowania podano maksymalnie 9 cykli leczenia paklitakselem (175 mg/m² pc. w ciągu 3 godzin), a następnie cisplatynę (75 mg/m² pc.) lub zastosowano produkt kontrolny. W drugim dużym badaniu (GOG-111/BMS CA139-022) u ponad 400 pacjentów z pierwotnym rakiem jajnika z III/IV stopniem zaawansowania, z resztkowym nowotworem >1 cm po wcześniejszej laparotomii lub z przerzutami odległymi oceniano terapię składającą się z maksymalnie 6 cykli paklitakselu (135 mg/m² pc. w ciągu 24 godzin), z następującym podaniem cisplatyny (75 mg/m² pc.) w porównaniu z grupą kontrolną. Chociaż nie porównywano bezpośrednio obu różnych dawek paklitakselu, to w obu badaniach pacjenci leczeni paklitakselem w skojarzeniu z cisplatyną wykazywali znamienne lepszą odpowiedź kliniczną, wydłużenie czasu bez progresji choroby i dłuższy czas przeżycia w porównaniu do pacjentów otrzymujących terapię standardową. U chorych z zaawansowanymi postaciami raka jajnika otrzymujących w 3-godzinny wlew paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do chorych otrzymujących cyklofosfamid w skojarzeniu z cisplatyną obserwowano nasilenie objawów neurotoksyczności, bólów mięśni i stawów, natomiast zmniejszenie działania hamującego czynność szpiku.

3121 pacjentów z rakiem piersi, z przerzutami do węzłów otrzymywało terapię uzupełniającą paklitakselem lub pozostawało bez leczenia po czterech cyklach leczenia dokсорubicyną i cyklofosfamidem (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Mediana czasu obserwacji wynosiła 69 miesięcy. Pacjenci otrzymujący paklitaksel, mieli znamienne mniejsze (18%) ryzyko nawrotu (p=0,0014) oraz znamienne mniejsze (19%) ryzyko zgonu (p=0,0044) w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko terapię AC. Badania retrospektywne wykazały korzyść dla wszystkich pacjentów. U pacjentów z guzami bez ekspresji receptorów hormonalnych lub guzami o nieokreślonym statusie receptorowym zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 28% (95% przedział ufności: 0,59-0,86), natomiast w podgrupie pacjentów z nowotworami z ekspresją receptorów hormonalnych zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wyniosło 9% (95% przedział ufności: 0,78-1,07). Schemat badania nie przewidywał badania wpływu dłuższego niż 4 cykle leczenia AC. Dlatego nie można na podstawie tego badania wykluczyć, że zaobserwowane działanie może być częściowo spowodowane różnicą czasu trwania chemioterapii w dwóch ramionach leczenia (AC 4 cykle leczenia; AC + paklitaksel 8 cykli leczenia). Dlatego terapię uzupełniającą z zastosowaniem produktu leczniczego Paclitaxel Kabi należy traktować jako alternatywę do przedłużonej terapii AC.

W drugim dużym badaniu klinicznym (NSABP B-28, BMS CA139-270) o podobnym schemacie 3060 pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych po zastosowaniu czterech cykli terapii AC zostało zrandomizowanych do grupy bez chemioterapii lub otrzymało cztery cykle leczenia paklitakselem w dawkach większych niż 225 mg/m² pc. Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 64 miesiące, u pacjentów leczonych paklitakselem stwierdzono statystycznie znaczne (p=0,006) zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 17% w porównaniu do pacjentów poddawanych tylko terapii AC. Leczenie paklitakselem powodowało także zmniejszenie ryzyka zgonu o 7% (95% przedział ufności: 0,78-1,12). Wszystkie analizy podgrup wykazywały lepsze wyniki w ramieniu paklitakselu. W tym badaniu pacjenci z nowotworami z ekspresją receptora hormonalnego mieli zmniejszone ryzyko nawrotu o 23% (95% przedział ufności: 0,6-0,92), natomiast w podgrupie pacjentów z nowotworami bez ekspresji receptorów hormonalnych występowało zmniejszenie ryzyka nawrotów o 10% (95% przedział ufności: 0,7-1,11).

Skuteczność i bezpieczeństwo paklitakselu w leczeniu pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami oceniano w dwóch głównych, randomizowanych, kontrolowanych i otwartych badaniach III fazy.

W pierwszym badaniu (BMS CA139-278) skojarzenie dokсорubicyny podawanej w bolusie (50 mg/m² pc.) z paklitakselem podawanym po 24 godzinach (220 mg/m² pc. w 3-godzinym wlewie dożylnym) (terapia AT) zostało porównane ze standardową terapią FAC (5-FU 500 mg/m² pc., dokсорubicyna 50 mg/m² pc. i cyklofosfamid 500 mg/m² pc.), przy czym w obu przypadkach podawano 8 cykli leczenia co 3 tygodnie. W tym randomizowanym badaniu brało udział 267 pacjentów z przerzutową postacią raka piersi, którzy albo nie otrzymywali chemioterapii albo otrzymywali tylko chemioterapię w leczeniu uzupełniającym bez antracykliny. Wyniki wykazały istotną różnicę w czasie rozwoju choroby pomiędzy pacjentami leczonymi AT i pacjentami leczonymi FAC (8,2 vs. 6,2 miesiąca; p=0,029). Mediana czasu przeżycia była lepsza dla grupy otrzymującej paklitaksel w skojarzeniu z dokсорubicyną niż dla grupy otrzymującej FAC (23,0 vs. 18,3 miesiąca; p=0,004). W grupie leczonej AT oraz w grupie leczonej FAC w okresie kontrolnym odpowiednio 44% i 48% pacjentów otrzymywało chemioterapię, która odpowiednio w 7% oraz w 50% przypadkach wiązała się z podaniem taksoidów. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie był również znamienne większy w grupie leczonej AT niż w grupie leczonej FAC (68% wobec 55%). Całkowita odpowiedź na leczenie wyniosła 19% u pacjentów leczonych paklitakselem w skojarzeniu z dokсорubicyną w porównaniu do 8% pacjentów leczonych FAC. Wszystkie kolejne niezależne badania skuteczności ze ślepą próbą potwierdziły te wyniki.

W drugim głównym badaniu (HO648g) skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego paklitakselem i produktem Herceptin badano w analizie planowej podgrupy (pacjenci z przerzutową postacią raka piersi, którzy otrzymywali wcześniej terapię uzupełniającą antracyklinami). Nie badano skuteczności skojarzonego leczenia produktem Herceptin i paklitakselem u pacjentów nieleczonych uprzednio terapią uzupełniającą antracyklinami. Porównano połączenie trastuzumabu (4 mg/kg mc. dawka nasycająca z następującą po niej dawką 2 mg/kg mc./tydzień) i paklitakselu (175 mg/m² pc.) w 3-godzinym wlewie dożylnym co 3 tygodnie z monoterapią paklitakselem (175 mg/m² pc.) w 3-godzinym wlewie co 3 tygodnie u 188 pacjentów z przerzutową postacią raka piersi z nadmierną ekspresją HER-2 (2+ lub 3+ oznaczane w badaniu immunohistochemicznym) i z wcześniejszą premedykacją antracyklinami. Paklitaksel podawano co 3 tygodnie przez przynajmniej 6 cykli leczenia, natomiast trastuzumab stosowano 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 czasu do wystąpienia progresji choroby nowotworowej (6,9 vs. 3 miesiące), odsetek odpowiedzi (41% vs. 17%) i okresu trwania odpowiedzi klinicznej (10,5 wobec 4,5 miesiąca). Najpoważniejszym działaniem toksycznym po stosowaniu paklitakselu skojarzeniu z trastuzumabem były zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.8).

Leczenie zaawansowanej postaci NSCLC paklitakselem 175 mg/m² pc. z następującym po nim podaniem cisplatyny 80 mg/m² pc. oceniono w dwóch badaniach III fazy (367 pacjentów z otrzymujących terapię paklitakselem). Były to badania randomizowane, gdzie w jednym porównywano terapię paklitakselem z leczeniem cisplatyną 100 mg/m² pc., w drugim stosowano tenipozyd 100 mg/m² pc., z następującym podaniem cisplatyny 80 mg/m² pc. (367 pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze). Wyniki uzyskane w obu badaniach były podobne. Nie obserwowano znamiennych różnic w śmiertelności pacjentów leczonych paklitakselem i w grupach porównawczych (mediana czasów przeżycia: 8,1 i 9,5 miesiąca w grupie z paklitakselem oraz 8,6 i 9,9 miesiąca w grupach porównawczych). Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy badanymi schematami leczenia w zakresie okresu przeżycia bez progresji choroby. Obserwowano znaczącą korzyść dotyczącą czasu odpowiedzi klinicznej. Badania jakości życia pokazały, że leczenie paklitakselem jest korzystniejsze dla pacjentów, w odniesieniu do utraty apetytu, ale jest wyraźnie mniej korzystne, jeśli chodzi o występowanie neuropatii obwodowej (p <0,008).

W leczeniu mięsaka Kaposi'ego związanego z AIDS skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu badano w badaniu nieporównawczym z udziałem pacjentów z zaawansowaną postacią mięsaka Kaposi'ego leczonych chemioterapią układową. Głównym punktem końcowym była reakcja nowotworu na leczenie. Spośród 107 pacjentów 63 uznano za opornych na leczenie antracyklinami liposomalnymi. Ta podgrupa jest uważana za podstawową populację do analizy skuteczności. Ogólny odsetek skuteczności (pełna lub częściowa odpowiedź) po podaniu 15 cykli leczenia wynosił 57% (przedział ufności 44-70%) u pacjentów opornych na leczenie antracyklinami liposomalnymi. Ponad 50%

odpowiedzi była widoczna po pierwszych 3 cyklach. U pacjentów opornych na leczenie antracyklinami liposomalnymi odsetki odpowiedzi były porównywalne do pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali inhibitora proteazy (55,6%) i tych, którzy otrzymywali go raz przynajmniej 2 miesiące przed leczeniem paklitaksem (60,9%). Mediana czasu do progresji u pacjentów podstawowej populacji wynosiła 468 dni (95% przedział ufności: 257-nieokreślony). Obliczenie mediany przeżycia nie było możliwe, lecz dolna granica 95% przedziału ufności wynosiła 617 dni u pacjentów z podstawowej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym paklitaksel wykazuje dwufazowe zmniejszenie stężenia w osoczu.

Właściwości farmakokinetyczne paklitakselu badano po zastosowaniu dawek 135 mg/m² pc. i 175 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym 3 i 24 godziny. Średni okres półtrwania fazy końcowej wynosił od 3 do 52,7 godziny, a średnia wartość niekompartimentowego klirensu całkowitego (obliczanego bez podziału ustroju na przedziały) wynosiła od 11,6 do 24 l/godz./m² pc. Całkowity klirens paklitakselu zmniejszał się w przypadku większych stężeń w osoczu. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła od 198 do 688 l/m² pc., wskazując na dużą dystrybucję w przestrzeni pozanaczyniowej i (lub) duży stopień wiązania z tkankami. Stosując rosnące dawki w 3-godzinny wlewie dożylnym, stwierdzono nieliniową farmakokinetykę. Zwiększenie dawki o 30% ze 135 mg/m² pc. do 175 mg/m² pc. powodowało zwiększenie C_{max} i AUC_∞ odpowiednio do 75% i 81%.

Po podaniu 100 mg/m² pc. w 3-godzinny wlewie dożylnym 19 pacjentom z mięsakiem Kaposi'ego średnia wartość C_{max} wynosiła 1530 ng/ml (zakres: 761-2860 ng/ml), a średnia wartość AUC 5619 ng·godz./ml (zakres: 2609-9428 ng·godz./ml). Klirens wynosił 20,6 l/godz./m² pc. (zakres: 11-38), a objętość dystrybucji wynosiła 291 l/m² pc. (zakres: 121-638). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 23,7 godz. (zakres: 12-33).

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

Badania *in vitro* wykazały, że 89-98% paklitakselu wiąże się z białkami osocza. Obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu lub difenhidraminy nie wpływa na stopień wiązania paklitakselu z białkami.

Rozmieszczenie metaboliczne paklitakselu u ludzi nie zostało w pełni poznane. Średnie wartości całkowitej ilości niezmienionego leku wydalanego w moczu wynosiły od 1,3 do 12,6% dawki podanej, co wskazuje na duży udział klirensu pozanerkowego. Metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią mogą być uznane za główną drogą eliminacji paklitakselu. Lek metabolizowany jest głównie z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P450. Po podaniu znaczonego paklitakselu, przeciętnie 26%, 2% i 6% radioaktywnego związku wydalane jest z kałem, odpowiednio jako 6α-hydroksypaklitaksel, 3'-p-hydroksypaklitaksel i 6α-3'-p-dihydroksypaklitaksel. Powstawanie tych hydroksylowanych metabolitów katalizowane jest odpowiednio przez izoenzymy CYP2C8, -3A4 oraz obydwa izoenzymy -2C8 i -3A4 razem. Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na wydalanie paklitakselu podawanego w 3-godzinny wlewie dożylnym. Parametry farmakokinetyczne u chorego hemodializowanego, otrzymującego paklitaksel w dawce 135 mg/m² pc. w 3-godzinny wlewie dożylnym mieściły się w przedziale określonym dla pacjentów niedializowanych.

W badaniach klinicznych, w których podawano pacjentom paklitaksel z doksorubicyną, dystrybucja i eliminacja doksorubicyny i jej metabolitów ulegała wydłużeniu. Całkowita ekspozycja osocza na doksorubicynę była o 30% większa przy podaniu paklitakselu bezpośrednio po doksorubicynie, niż przy podaniu w odstępie 24-godzinny.

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Paclitaxel Kabi w skojarzeniu z innymi terapiami należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego cisplatyny, doksorubicyny lub trastuzumabu w celu uzyskania dalszych informacji o tych produktach leczniczych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie badano działania rakotwórczego produktu leczniczego Paclitaxel Kabi. Jednakże, ze względu na mechanizm farmakodynamiczny paklitaksel może mieć działanie rakotwórcze lub genotoksyczne. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* u ssaków wykazano, że paklitaksel działa mutagennie. Wykazano również, że Paclitaxel Kabi działa embriotoksycznie i fetotoksycznie u królików oraz zmniejsza płodność u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol, bezwodny (patrz punkt 4.4)

Makrogol glicerolu rycynooleinian (patrz punkt 4.4)

Kwas cytrynowy, bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Makrogol glicerolu rycynooleinian 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 zwiększeniem stężenia leku. Dlatego przygotowywanie, przechowywanie i podawanie rozcieńzonego produktu Paclitaxel Kabi powinno odbywać się z użyciem sprzętu niezawierającego PCW.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Po otwarciu, przed rozcieńczeniem

Po wielokrotnym wprowadzeniu igły oraz pobieraniu produktu leczniczego wykazano jego stabilność chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze 25°C. Za inny czas oraz inne warunki przechowywania produktu odpowiada użytkownik.

Po rozcieńczeniu

Roztwór przygotowany do infuzji, rozcieńczony w 5% roztworze glukozy, w 0,9% roztworze chlorku sodu, w 5% roztworze glukozy w płynie Ringera lub w 5% roztworze glukozy z 0,9% roztworem chlorku sodu, zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast wykorzystany, wówczas za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Produktu leczniczego nie można przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że został odtworzony i rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

Po rozcieńczeniu roztwór jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej pokrytej teflonem zawierają 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg lub 600 mg paklitakselu w odpowiednio 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml lub 100 ml koncentratu.

Opakowanie zewnętrzne (pudełko tekturowe) zawierające 1 lub 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie:

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas przygotowania produktu leczniczego Paclitaxel Kabi do stosowania. Rozcieńczenie powinno być wykonywane przez wyszkolony personel w specjalnie do tego przeznaczonym pomieszczeniu i w warunkach aseptycznych. Należy używać odpowiednich rękawic ochronnych. Należy przestrzegać środków ostrożności zapobiegających kontaktowi produktu ze skórą i błonami śluzowymi. W razie kontaktu ze skórą miejsce to należy umyć dokładnie mydłem i wodą. W przypadku miejscowego kontaktu obserwowano mrowienie, pieczenie i zaczerwienienie skóry. W razie kontaktu produktu z błonami śluzowymi, należy natychmiast przepłukać je wodą. Duszności, ból w klatce piersiowej, pieczenie w gardle i nudności obserwowano po wdychaniu oparów roztworu.

Do pobierania dawek z fiolki nie należy stosować urządzenia Chemo-Dispensing Pin lub podobnych aplikatorów z bolcami, ponieważ mogą uszkodzić korek, powodując tym samym utratę jałowości.

Okresu ważności produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Kobiety w ciąży nie powinny przygotowywać paklitakselu (patrz punkt 4.6).

Przygotowanie roztworu do podania dożylnego:

Przed zastosowaniem we wlewie dożylnym Paclitaxel Kabi należy rozcieńczyć w warunkach aseptycznych w 0,9% roztworze chlorku sodu, 5% roztworze glukozy, w 5% roztworze glukozy w roztworze Ringera lub w 5% roztworze glukozy z 0,9% roztworem chlorku sodu, aby uzyskać stężenie od 0,3 do 1,2 mg/ml.

Po przygotowaniu roztwory mogą być mętne, co wynika z właściwości substancji pomocniczych i nie może być usunięte przez filtrację. Paclitaxel Kabi powinien być podawany dożylnie przez zestaw do wlewów z filtrem wewnętrznym z mikroporowatą membraną o średnicy porów $\leq 0,22 \mu\text{m}$. W badaniach testowych nie stwierdzono istotnej utraty aktywności produktu po podaniu roztworu przez zestaw do wlewów dożylnych z filtrem wewnętrznym.

Rzadko donoszono o przypadkach precypitacji podczas infuzji paklitakselu, zwykle pod koniec 24-godzinnej wlewu. Chociaż przyczyna precypitacji nie została wyjaśniona, prawdopodobnie ma ona związek z przesyceniem rozcieńczonego roztworu. Aby zmniejszyć ryzyko precypitacji, Paclitaxel Kabi należy podawać możliwie jak najszybciej po rozcieńczeniu oraz unikać gwałtownego wstrząsania i drgań roztworu. Zestawy do wlewów należy dokładnie przepłukać przed zastosowaniem. Wygląd roztworu należy regularnie sprawdzać podczas wlewu dożylnego i w przypadku wytrącania się osadu przerwać wlew.

Aby zmniejszyć ryzyko narażenia pacjenta na kontakt z DEHP (di-(2-etyloheksylo)ftalanem), który może być wypłukiwany z worków z PCW, zestawów do wlewów i innego sprzętu medycznego, rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Paclitaxel Kabi należy przechowywać w butelkach wykonanych z innych niż PCW materiałów (szkło, polipropylen) lub w workach plastikowych (polipropylen, poliolefina) i podawać poprzez zestawy do wlewów pokryte polietylenem. Użycie zestawów z filtrem (np. IVEX-2) z krótkim dopływem lub rurką wylotową wykonanymi z PCW nie powoduje znaczącego wypłukania DEHP.

Okres ważności produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Usuwanie pozostałości:

Wszystkie niewykorzystane resztki produktu oraz jego odpady i wszelkie materiały zastosowane do przygotowania, podania lub inaczej wchodzące w kontakt z produktem leczniczym Paclitaxel Kabi, powinny być usunięte w sposób zgodny z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania z lekami cytostatycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Hrubieszowska 2
01-209 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO