

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eucol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg/ml paklitakselu.

1 fiolka 5 ml zawiera 30 mg paklitakselu.

1 fiolka 16,7 ml zawiera 100 mg paklitakselu.

1 fiolka 50 ml zawiera 300 mg paklitakselu.

Substancje pomocnicze:

makrogloglicerolu rycynooleinian 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.

Produkt Eucol jest przezroczystym, bezbarwnym do jasnożółtego, lepkim roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak jajnika: W leczeniu pierwszego rzutu w raku jajnika, paklitaksel jest wskazany w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub z resztkowym nowotworem (> 1 cm) po wcześniejszej laparotomii.

W leczeniu drugiego rzutu w raku jajnika, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami, po niepowodzeniu standardowego leczenia produktami zawierającymi platynę.

Rak piersi: W leczeniu uzupełniającym, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych po leczeniu antracyklinami i cyklofosfamidem (AC). Leczenie uzupełniające paklitakselem należy rozważyć jako alternatywę do przedłużonego stosowania terapii AC.

Paklitaksel jest wskazany jako początkowe leczenie miejscowo zaawansowanych postaci lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u pacjentów, u których można zastosować leczenie antracyklinami lub w skojarzeniu z trastuzumabem, u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczanym w badaniu immunohistochemicznym i u pacjentów, u których leczenie antracyklinami jest nieodpowiednie (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Paklitaksel jest wskazany w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których standardowe leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub leczenie antracyklinami jest nieodpowiednie.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: Paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. NSCLC - *Non-Small-Cell Lung Carcinoma*) u pacjentów nie kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego, dającego szansę na wyleczenie i (lub) radioterapii.

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS: paklitaksel wskazany jest w leczeniu pacjentów z zaawansowanym mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS, u których leczenie antracykliną liposomalną okazało się nieskuteczne.

Ograniczone dane potwierdzają skuteczność produktu w tym wskazaniu; podsumowanie odpowiednich badań przedstawiono w punkcie 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed podaniem paklitakselu u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora H₂, np.

LEK	DAWKA	CZAS PODANIA PRZED ZASTOSOWANIEM paklitakselu
deksametazon	20 mg doustnie* lub dożylnie	Doustnie: około 12 i 6 godzin lub Dożylnie: 30 do 60 minut
difenhydramina**	50 mg dożylnie	30 do 60 minut
cymetydyna	300 mg dożylnie	30 do 60 minut
ranitydyna	50 mg dożylnie	30 do 60 minut

* 8-20 mg u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego

** równoważna dawka leku antyhistaminowego, (np. chlorfenyramina)

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć przed użyciem (patrz punkt 6.6) i może być podany tylko dożylnie.

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

Leczenie pierwszego rzutu raka jajnika:

Zaleca się stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną, chociaż inne schematy dawkowania są w trakcie badań. W zależności od czasu trwania infuzji dożylnej, zaleca się dwie dawki paklitakselu: paklitaksel w dawce $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawany w infuzji dożylnej, trwającej trzy godziny, a następnie podanie cisplatyny w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia lub paklitaksel w dawce $135 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawany w infuzji dożylnej trwającej 24 godziny, a następnie podanie cisplatyny w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia (patrz punkt 5.1).

Leczenie drugiego rzutu raka jajnika:

Zalecana dawka paklitakselu wynosi $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawana przez ponad 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie uzupełniające raka piersi:

Zalecana dawka paklitakselu wynosi $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawana przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między 4. cyklami leczenia, po leczeniu antracykliną i cyklofosfamidem (AC).

Leczenie pierwszego rzutu raka piersi:

Paklitaksel w skojarzeniu z doksorubicyną ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) należy podawać 24 godziny po doksorubicynie. Zalecana dawka paklitakselu wynosi $220 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawana dożylnie przez okres ponad 3 godzin, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia (patrz punkt 4.5 i 5.1). W skojarzeniu z trastuzumabem, zalecana dawka paklitakselu wynosi $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawana dożylnie przez okres ponad 3 godzin, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia (patrz punkt 5.1). W skojarzeniu z trastuzumabem infuzję paklitakselu można rozpocząć następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu lub bezpośrednio po drugiej dawce trastuzumabu, jeżeli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana (szczegóły dotyczące dawkowania trastuzumabu patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego, zawierającego trastuzumab).

Leczenie drugiego rzutu raka piersi:

Zalecana dawka paklitakselu wynosi $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawana przez okres ponad 3 godzin, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca:

Zalecana dawka paklitakselu wynosi $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawana przez okres ponad 3 godzin, a następnie podanie cisplatyny w dawce $80 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m^2 , podawana we wlewie dożylnym, trwającym 3 godziny, raz na dwa tygodnie.

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

Podawania paklitakselu nie należy powtarzać do czasu, aż liczba granulocytów obojętnochnych osiągnie wartości $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ($\geq 1 \times 10^9/\text{l}$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego), a liczba płytek krwi wartości $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). U pacjentów z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochnych $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$, utrzymująca się przez 7 dni lub dłużej) lub ciężką neuropatią obwodową, dawkę paklitakselu w kolejnych cyklach leczenia należy zmniejszyć o 20 % (25 % u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby: brak wystarczających danych do zalecenia modyfikacji dawkowania u chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Nie zaleca się leczenia paklitakselem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Paklitaksel jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką nadwrażliwością na paklitaksel lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, szczególnie makroglicyrolu rycynooleinian (patrz punkt 4.4).

Paklitaksel jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6) i nie powinien być stosowany u pacjentów z wyjściową liczbą granulocytów obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ ($< 1 \times 10^9/l$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).

Paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, jeśli jednocześnie występują ciężkie, nie poddające się leczeniu zakażenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Paklitaksel należy podawać pod nadzorem lekarza, posiadającego doświadczenie w prowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu leczniczego należy zapewnić dostęp do wyposażenia stosowanego w intensywnej terapii.

Przed podaniem paklitakselu pacjent powinien otrzymać premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora H_2 , (patrz punkt 4.2).

W przypadku leczenia skojarzonego z cisplatyną, paklitaksel należy podawać *przed* cisplatyną (patrz punkt 4,5).

Ciężkie reakcje nadwrażliwości, charakteryzujące się dusznością i wymagającym leczenia niedociśnieniem, obrzękiem naczynioruchowym i uogólnioną pokrzywką występowały u $< 1\%$ pacjentów otrzymujących paklitaksel po odpowiedniej premedykacji. Reakcje te prawdopodobnie wynikają z uwalniania histaminy. Przy pierwszych objawach nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać infuzję paklitakselu. Należy rozpocząć leczenie objawowe i nie należy podawać ponownie paklitakselu temu pacjentowi.

Zahamowanie czynności szpiku (głównie neutropenia) jest działaniem toksycznym, ograniczającym wielkość dawki paklitakselu. W trakcie leczenia paklitakselem, należy często kontrolować morfologię krwi. Nie należy podawać leku pacjentowi do czasu, aż liczba granulocytów obojętnochłonnych 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 wartości $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). W badaniach klinicznych u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego większość chorych otrzymywała czynnik stymulujący wzrost granulocytów (*ang. Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF*).

Rzadko obserwowano **ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca** po leczeniu paklitakselem w monoterapii. W przypadku wystąpienia typowych zaburzeń w układzie przewodzącym serca, podczas leczenia paklitakselem, należy wprowadzić odpowiednie leczenie oraz ciągle monitorowanie czynności serca podczas kolejnych cykli leczenia. Podczas podawania paklitakselu u pacjentów obserwowano niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, bradykardię – zwykle bezobjawowe i nie wymagające leczenia. Zaleca się częste monitorowanie czynności życiowych, szczególnie podczas pierwszej godziny infuzji paklitakselu. Ciężkie zaburzenia układu krążenia obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca niż u chorych z rakiem piersi lub jajnika. Opisano pojedynczy przypadek niewydolności serca, spowodowany podaniem paklitakselu u pacjenta z mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS, obserwowany w badaniach klinicznych.

W przypadku, kiedy paklitaksel jest stosowany w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem w początkowym leczeniu raka piersi z przerzutami, należy monitorować czynność serca. Pacjenci zakwalifikowani do stosowania paklitakselu w takim schemacie leczenia powinni zostać poddani podstawowym badaniom serca, obejmującym wywiad, badanie kliniczne, EKG, echokardiogram i (lub) arteriografię metodą wielobramkową

(ang. MUGA scan – Multiply Gated Acquisition). Czynność serca należy monitorować przez cały okres leczenia (np. co trzy miesiące). Monitorowanie czynności serca umożliwi wykrycie rozwoju zaburzeń czynności serca u danego pacjenta. Lekarz prowadzący powinien dokonać dokładnej oceny wielkości dawki skumulowanej (mg/m^2) podanej antracykliny przy podejmowaniu decyzji dotyczących częstości badania czynności komór serca. Jeśli badanie wykaże pogorszenie czynności serca, nawet jeśli jest ono bezobjawowe, lekarz prowadzący powinien dokonać uważnej oceny korzyści klinicznych, wynikających z dalszego leczenia w stosunku do możliwości uszkodzenia serca, w tym uszkodzenia nieodwracalnego. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy częściej monitorować czynność serca (np. co drugi kurs leczenia). W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktu zawierającego trastuzumab lub doksorubicynę.

Pomimo, że po podaniu paklitakselu często występuje **neuropatia obwodowa**, ciężkie jej objawy obserwowane są rzadko. W ciężkich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu w kolejnych kursach leczenia o 20% (25% u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). Ciężkie objawy neurotoksyczne występowały częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i rakiem jajnika, poddanych leczeniu paklitakselem, jako lekiem pierwszego rzutu, podawanym w 3 godzinnej infuzji w skojarzeniu z cisplatyną, niż u pacjentów, którzy otrzymywali sam paklitaksel lub cyklofosfamid a następnie cisplatynę.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może dojść do nasilenia toksyczności paklitakselu, zwłaszcza do zahamowania czynności szpiku kostnego 3. do 4. stopnia. Nie ma dowodów wskazujących na to, aby toksyczność paklitakselu była nasiloną przy podaniu leku w trzygodzinnej infuzji dożylniej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku podawania paklitakselu w dłuższej infuzji dożylniej pacjentom z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, może dojść do nasilenia działania hamującego czynność szpiku. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występuje ciężkie zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego (patrz punkt 4.2). Brak wystarczających danych w celu zalecenia zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Brak danych dotyczących pacjentów z wyjściową, ciężką cholestazą wątrobową. Nie należy podawać paklitakselu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Należy zachować środki ostrożności, aby uniknąć dotętniczego podania paklitakselu. W badaniach tolerancji miejscowej, przeprowadzonych na zwierzętach po podaniu dotętnicznym stwierdzono ciężkie odczyny tkankowe.

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit występowało rzadko. Rzekomobłoniaste zapalenie jelit obserwowano nawet u pacjentów, którzy nie otrzymywali równocześnie antybiotyków. Należy uwzględnić taką możliwość w diagnostyce różnicowej przypadków ciężkiej biegunki, występującej w trakcie leczenia lub bezpośrednio po leczeniu paklitakselem.

Paklitaksel stosowany w skojarzeniu z napromienieniem tkanki płucnej, niezależnie od kolejności stosowania, może przyczynić się do wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc.

Badania na wielu układach eksperymentalnych wykazały działanie teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne paklitakselu. Dlatego kobiety oraz mężczyźni w wieku rozrodczym i (lub) ich partnerzy powinni stosować środki antykoncepcyjne przez okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem.

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

Produkt zawiera 50,17 % v alkoholu etylowego, tzn. do 20 g w jednej dawce, co jest równoważne 500 ml piwa lub 210 ml wina w dawce. Szkodliwy dla osób uzależnionych od alkoholu. Należy wziąć ten składnik produktu pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci oraz w przypadku grup zwiększonego ryzyka, jak np. pacjenci ze schorzeniami wątroby lub padaczką.

Zawartość alkoholu w produkcie może wpływać na działanie innych leków.

Ponieważ produkt Eucol zawiera alkohol etylowy (395 mg/ml) należy uwzględnić możliwość wpływu alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy i inne skutki jego działania.

Produkt zawiera makroglicerol rycynoleinian, który może wywoływać ciężkie reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Premedykacja cymetydyną nie wpływa na klirens paklitakselu.

W chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika zaleca się podawanie paklitakselu przed cisplatyną. Jeśli paklitaksel podany jest przed cisplatyną, jego profil bezpieczeństwa jest taki sam, jak w przypadku podania paklitakselu w monoterapii. W przypadku podawania paklitakselu po cisplatynie obserwowano u pacjentów silniejsze zahamowanie czynności szpiku kostnego i zmniejszenie klirensu paklitakselu o około 20 %. U pacjentek leczonych paklitaksem w skojarzeniu z cisplatyną może występować większe ryzyko niewydolności nerek w porównaniu do pacjentek leczonych cisplatyną, stosowaną w monoterapii nowotworów narządów rodnych.

Wydalanie dokсорubicyny i jej aktywnych metabolitów może być zmniejszone w przypadku podawania paklitakselu i dokсорubicyny w za krótkim odstępie czasu, dlatego paklitaksel w początkowym leczeniu raka piersi z przerzutami, należy podawać 24 godziny po dokсорubicynie (patrz punkt 5.2).

Metabolizm paklitakselu jest częściowo katalizowany przez izoenzymy CYP2C8 i 3A4 cytochromu P450 (patrz punkt 5.2). Badania kliniczne wykazały, iż u ludzi głównym szlakiem metabolizmu jest przemiana paklitakselu do 6 α -hydroksypaklitakselu, w której pośredniczy CYP2C8. Na podstawie współczesnej wiedzy nie przewiduje się znaczących klinicznie interakcji pomiędzy paklitaksem a innymi substratami CYP2C8. Równoczesne podawanie ketokonazolu, znanego silnego inhibitora CYP3A4, nie hamuje u pacjentów eliminacji paklitakselu, dlatego leki te mogą być podawane w tym samym czasie bez konieczności modyfikacji dawkowania. Dalsze dane dotyczące możliwości wystąpienia interakcji paklitakselu z innymi substratami/inhibitorami izoenzymu CYP3A4 są ograniczone. Dlatego też zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania paklitakselu z produktami hamującymi (np. erytromycyną, fluoksetyną, gemfibrozilem) lub aktywującymi (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, efawirenzem, newirapiną) CYP2C8 lub 3A4.

Z badań przeprowadzonych u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, którzy otrzymywali jednocześnie wiele innych produktów leczniczych wynika, że ogólnoustrojowy klirens paklitakselu może być znacząco zmniejszony podczas jednoczesnego stosowania nelfinawiru i rytonawiru, natomiast stosowanie indynawiru nie wpływa na klirens paklitakselu. Dostępne

dane są niewystarczające do oceny interakcji z innymi inhibitorami proteazy. W związku z tym, u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory proteazy, paklitaksel należy podawać z ostrożnością.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:

Wykazano właściwości embriotoksyczne i fetotoksyczne u królików oraz zmniejszenie płodności u szczurów.

Brak jest danych, dotyczących stosowania paklitakselu u kobiet w ciąży. Podobnie jak inne leki cytotoksyczne paklitaksel, podczas leczenia kobiet w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Dlatego nie wolno podawać paklitakselu kobietom w ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie uzasadnione. Należy poinformować pacjentkę o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia paklitakselem oraz o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi, jeśli pacjentka podczas leczenia zajdzie w ciążę.

Aktywni płciowo mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym i (lub) ich partnerzy powinni stosować środki antykoncepcyjne przez co najmniej 6 miesięcy po leczeniu paklitakselem. Mężczyźni powinni zasięgnąć porady odnośnie zamrożenia spermy przed leczeniem, z powodu możliwej bezpłodności.

Laktacja:

Nie wiadomo, czy paklitaksel jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Paklitaksel jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią. Podczas leczenia należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano, aby paklitaksel wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Należy jednak zwrócić uwagę, że paklitaksel zawiera alkohol. Zawartość alkoholu w produkcie może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn (patrz punkty 4.4 i 6.1).

4.8 Działania niepożądane

Jeśli nie podano inaczej, poniższy opis dotyczy danych zebranych z badań klinicznych przeprowadzonych na grupie 812 pacjentów z guzami litymi, leczonych paklitakselem w monoterapii.

W związku z tym, że populacja pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego jest bardzo specyficzna, na końcu tego punktu umieszczono rozdział, przygotowany w oparciu o dane z badań klinicznych, obejmujących 107 pacjentów.

Jeśli nie podano inaczej, częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych, były na ogół podobne u pacjentów leczonych paklitakselem z powodu raka jajnika, raka piersi lub niedrobnokomórkowego raka płuc. Żadne z obserwowanych działań toksycznych nie było zależne od wieku.

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym było **zahamowanie czynności szpiku**. Ciężką neutropenię ($< 0,5 \times 10^9/l$) obserwowano u 28 % pacjentów, ale nie była ona związana z występowaniem gorączki. Tylko u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała ≥ 7 dni.

Malopłytkowość występowała u 11 % pacjentów. U 3 % pacjentów, co najmniej raz w czasie trwania badania wystąpił nadir liczby płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$. **Niedokrwistość** obserwowano u 64 % pacjentów, jednak w ciężkiej postaci (stężenie Hb < 5 mmol/l) występowała tylko u 6 % pacjentów. Częstość występowania i nasilenie niedokrwistości były zależne od początkowych stężeń hemoglobiny.

Neurotoksyczność, głównie w postaci neuropatii obwodowej, występuje częściej i ma cięższy przebieg przy trzygodzinnej infuzji dożylniej 175 mg/m^2 pc. (85 % objawy neurotoksyczności, 15 % o ciężkim przebiegu) niż przy 24-godzinnej infuzji 135 mg/m^2 pc. (25 % neuropatia obwodowa, 3 % o ciężkim przebiegu), gdy paklitaksel podawany był w skojarzeniu z cisplatyną. Obserwowano wyraźny wzrost częstości występowania ciężkich objawów neurotoksyczności u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i u pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących w trzygodzinnej infuzji paklitaksel, a następnie cisplatynę. Neuropatia obwodowa może wystąpić podczas pierwszego cyklu leczenia, a następnie może nasilać się w miarę zwiększenia ekspozycji pacjenta na paklitaksel. W nielicznych przypadkach neuropatia była przyczyną przerwania leczenia. Objawy czuciowe zmniejszały się lub ustępowały w ciągu kilku miesięcy po zakończeniu podawania paklitakselu. Występujące neuropatie, będące wynikiem wcześniejszego leczenia nie stanowią przeciwwskazania do leczenia paklitakselem.

Bóle stawów lub bóle mięśni obserwowano u 60 % pacjentów, a u 13 % leczonych były one silne.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości, z możliwym skutkiem śmiertelnym (opisane jako wymagające leczenia niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania, wymagające leczenia rozszerzającego oskrzela, lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u dwóch pacjentów ($< 1\%$). Reakcje nadwrażliwości o łagodnym przebiegu obserwowano u 34 % pacjentów (17 % wszystkich cykli leczenia). Te łagodne reakcje, głównie gwałtowne zaczerwienienie i wysypka nie wymagały leczenia, ani odroczenia stosowania paklitakselu.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia podczas podania dożylnego mogą prowadzić do miejscowego obrzęku, bólu, rumienia i stwardnienia. Wynaczynienie może powodować zapalenie tkanki łącznej. Obserwowano oddzielanie się i(lub) złuszczenie skóry, związane czasami z wynaczynieniem. Mogą występować odbarwienia skóry. W pojedynczych przypadkach obserwowano reakcje skórne, tzw. „zjawisko pamięci” w miejscu poprzedniego wynaczynienia po podaniu paklitakselu w innym miejscu. Obecnie nie jest znane specyficzne leczenie reakcji wskutek wynaczynienia.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane, niezależnie od ich nasilenia, związane z podaniem paklitakselu w monoterapii w 3- godzinnej infuzji, podczas leczenia pacjentów z przerzutami (812 pacjentów objętych badaniami klinicznymi) oraz działania niepożądane, zgłoszone po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu*.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono poniżej i zdefiniowano następująco: Bardzo często ($> 1/10$), często ($> 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($> 1/1\,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Bardzo często:</i> zakażenia (głównie układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych) z przypadkami zgonów. <i>Niezbyt często:</i> wstrząs septyczny <i>Rzadko*:</i> zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, posocznica
------------------------------------	---

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często:</i> zahamowanie czynności szpiku, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie <i>Rzadko:</i> gorączka z neutropenią <i>Bardzo rzadko*:</i> ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Bardzo często:</i> łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie nagłe zaczerwienienie skóry i wysypka) <i>Niezbyt często:</i> nasilone reakcje nadwrażliwości, wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze krwi, obrzęk naczyńioruchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, ból kończyn, nadmierna potliwość i nadciśnienie tętnicze) <i>Rzadko*:</i> reakcje anafilaktyczne <i>Bardzo rzadko*:</i> wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Bardzo rzadko*:</i> anoreksja
Zaburzenia psychiczne	<i>Bardzo rzadko*:</i> stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Bardzo często:</i> neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa) <i>Rzadko*:</i> neuropatia ruchowa (z łagodnym osłabieniem dystalnym) <i>Bardzo rzadko*:</i> neuropatia nerwów autonomicznych (prowadząca do niedrożności porażennej jelit i hipotonii ortostatycznej), napady drgawek typu <i>grand mal</i> , drgawki, encefalopatia, zawroty głowy, bóle głowy, ataksja
Zaburzenia oka	<i>Bardzo rzadko*:</i> zaburzenia nerwu wzrokowego i(lub) widzenia (błyskające mroczki), szczególnie u pacjentów otrzymujących dawki większe niż zalecane
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Bardzo rzadko*:</i> ototoksyczność, utrata słuchu, szumy w uszach, zawroty głowy
Zaburzenia serca	<i>Często:</i> bradykardia <i>Niezbyt często:</i> kardiomiopatia, bezobjawowy częstoskurcz komorowy, częstoskurcz ze skurczem dodatkowym, blok przedsionkowo-komorowy (AV) i omdlenia, zawał serca <i>Bardzo rzadko*:</i> migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy
Zaburzenia naczyniowe	<i>Bardzo często:</i> niedociśnienie <i>Niezbyt często:</i> nadciśnienie tętnicze, zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył <i>Bardzo rzadko*:</i> wstrząs
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Rzadko*:</i> duszności, naciek opłucnej, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zator płucny, niewydolność oddechowa <i>Bardzo rzadko*:</i> kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Bardzo często:</i> nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych <i>Niezbyt często:</i> niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki <i>Bardzo rzadko*:</i> zakrzepica naczyń kręgowych, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie przełyku, zaparcia, wodobrzusze, neutropeniczne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i	<i>Bardzo rzadko*:</i> martwica komórek wątrobowych, encefalopatia

dróg żółciowych	wątrobowa (w obydwu rodzajach zaburzeń obserwowano przypadki 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-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielenie się paznokcia od łożyska (pacjenci w trakcie leczenia powinni stosować przeciwsłoneczną ochronę rąk i stóp)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Bardzo często:</i> bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często::</i> reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym miejscowy obrzęk, ból, zaczerwienienie, stwardnienie, niekiedy wynaczynienie może spowodować zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry. <i>Rzadko*:</i> osłabienie, gorączka, odwodnienie, obrzęk, złe samopoczucie.
Badania diagnostyczne	<i>Często::</i> znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy AspAT (ang. <i>SGOT-Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase</i>) i fosfatazy zasadowej <i>Niezbyt często:</i> znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny <i>Rzadko*:</i> zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

U pacjentek z rakiem piersi, otrzymujących paklitaksel, jako leczenie uzupełniające po podaniu AC (antracyklina z cyklofosfamidem), w porównaniu do pacjentek leczonych tylko AC, częściej występowała neurotoksyczność, reakcje nadwrażliwości, bóle stawów i mięśni, niedokrwistość, zakażenia, gorączka, nudności i wymioty oraz biegunka. Częstość występowania tych działań niepożądanych była podobna, jak w opisanym wcześniej przypadku stosowania paklitakselu w monoterapii.

Leczenie skojarzone

Poniższe opisy dotyczą dwóch dużych badań klinicznych, podczas których stosowano paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu w raku jajnika (paklitaksel + cisplatyna: ponad 1050 pacjentek), dwóch badań III fazy, podczas których stosowano leczenie pierwszego rzutu w raku piersi z przerzutami, z czego w jednym z badań stosowano paklitaksel w skojarzeniu z dokсорubicyną (paklitaksel + dokсорubicyna: 267 pacjentek), a w drugim stosowano paklitaksel w skojarzeniu z trastuzumabem (zaplanowana analiza w podgrupach paklitaksel + trastuzumab: 188 pacjentek) oraz dwóch badań III fazy leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc (paklitaksel + cisplatyna: ponad 360 pacjentów) (patrz punkt 5.1).

Neurotoksyczność, ból stawów i ból mięśni oraz nadwrażliwość występowały częściej i były cięższe u pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel jako 3-godzinną infuzję, a następnie cisplatynę w leczeniu pierwszego rzutu, niż u pacjentek leczonych cyklofosfamidem, a następnie cisplatyną. Zahamowanie czynności szpiku występowało rzadziej i miało łagodniejszy przebieg w przypadku stosowania paklitakselu w infuzji trwającej 3 godziny z następującym po tym podaniem cisplatyny, niż u leczonych cyklofosfamidem, a następnie cisplatyną.

W przypadku chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami z zastosowaniem paklitakselu ($220 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) podawanego w infuzji dożylniej, trwającej 3 godziny po upływie 24 godzin od podaniu dokсорubicyny ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w porównaniu do standardowego leczenia w schemacie FAC (5-FU $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, dokсорubicyna $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, cyclofosfamid $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$), następujące działania niepożądane występowały częściej i miały cięższy przebieg: neutropenia, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, bóle stawów i mięśni, osłabienie, gorączka i biegunka. Nudności i wymioty występowały rzadziej, a ich przebieg był łagodniejszy po zastosowaniu leczenia skojarzonego paklitakselem ($220 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) z dokсорubicyną ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w porównaniu do standardowego schematu FAC. Zastosowanie kortykosteroidów mogło przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania i nasilenia nudności i wymiotów w grupie pacjentów otrzymujących paklitaksel i dokсорubicynę.

Wymienione poniżej zaburzenia (niezależnie od związku obserwowanych objawów z paklitakselem lub trastuzumabem) obserwowano częściej w leczeniu raka piersi z przerzutami z zastosowaniem 3-godzinnej infuzji dożylniej paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem, jako leczenia pierwszego rzutu niż w przypadku podawania paklitakselu w monoterapii: niewydolność serca (8 % wobec 1 %), zakażenia (46 % wobec 27 %), dreszcze (42 % wobec 4 %), gorączka (47 % wobec 23 %), kaszel (42 % wobec 22 %), wysypka (39 % wobec 18 %), bóle stawów (37 % wobec 21 %), tachykardia (12 % wobec 4 %), biegunka (45 % wobec 30 %), nadciśnienie tętnicze (11 % wobec 3 %), krwawienie z nosa (18 % wobec 4 %), trądzik (11 % wobec 3 %), opryszczka (12 % wobec 3 %), przypadkowe urazy (13 % wobec 3 %), bezsenność (25 % wobec 13 %), katar (22 % wobec 5 %), zapalenie zatok (21 % wobec 7 %) i reakcje w miejscu podania (7 % wobec 1 %). Niektóre z różnic w częstości występowania mogą wynikać z większej liczby i czasu trwania cykli leczenia skojarzonego paklitakselem i trastuzumabem w porównaniu z paklitakselem w monoterapii. Ciężkie działania niepożądane występowały z podobną częstością w przypadku leczenia skojarzonego paklitakselem i trastuzumabem, jak i paklitakselem w monoterapii.

Podczas stosowania dokсорubicyny w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu raka piersi z przerzutami obserwowano zaburzenia kurczliwości serca (zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory o $\geq 20 \%$) u 15% pacjentek w porównaniu do 10% pacjentek poddanych leczeniu według standardowego schematu FAC. Zastoinową niewydolność serca obserwowano u $< 1 \%$ zarówno w grupie leczonej wg schematu paklitaksel/dokсорubicyna, jak i grupie leczonej wg schematu FAC. Podawanie trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem pacjentom leczonym uprzednio antracyklinami powodowało zwiększenie ilości i ciężkości przebiegu **zaburzeń czynności serca** w porównaniu do pacjentów leczonych paklitakselem w monoterapii (klasyfikacja według NYHA stopień I/II: 10 % wobec 0 %; stopień III/IV: 2% wobec 1%) i rzadko kończyło się zgonem (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego, zawierającego trastuzumab). Poza tymi rzadkimi przypadkami wszyscy pacjenci reagowali na właściwe leczenie.

Popromienne zapalenie płuc występowało u pacjentów poddawanych równocześnie radioterapii.

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Na podstawie badań klinicznych z udziałem 107 pacjentów, stwierdzono, iż z wyjątkiem zaburzeń układu krwiotwórczego oraz działań niepożądanych, dotyczących wątroby (patrz poniżej), częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych była porównywalna u pacjentów z mięśniakiem Kaposi'ego oraz u pacjentów leczonych paklitakselem w monoterapii innych guzów litych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zahamowanie czynności szpiku kostnego było głównym działaniem toksycznym, ograniczającym wielkość dawki paklitakselu. Najważniejszym objawem toksyczności hematologicznej jest neutropenia. Podczas pierwszego cyklu leczenia ciężka neutropenia ($< 0,5 \times 10^9$ komórek/l) występowała u 20% pacjentów. W całym okresie leczenia ciężką neutropenię obserwowano u 39% pacjentów. Neutropenia utrzymywała się przez > 7 dni w przypadku 41 % pacjentów i przez 30-35 dni w przypadku 8 % pacjentów. Zaburzenie to ustępowało po 35 dniach u wszystkich badanych pacjentów. Częstość występowania neutropenii 4 stopnia trwającej ≥ 7 dni wynosiła 22%.

Gorączka neutropeniczna, związana z podaniem paklitakselu, występowała u 14% pacjentów i w 1,3 % cykli leczenia. Podczas podawania paklitakselu wystąpiły trzy przypadki sepsy (2,8 %) związanych z lekiem, które zakończyły się zgonem.

Małopłytkowość obserwowano u 50% pacjentów, miała ona ciężki przebieg ($< 50 \times 10^9$ komórek/l) w 9% przypadków. Tylko u 14% pacjentów zmniejszenie liczby płytek krwi $< 75 \times 10^9$ komórek/l wystąpiło co najmniej raz w trakcie leczenia. Przypadki krwawień, związane z paklitaksem, obserwowano u $< 3\%$ pacjentów i były one miejscowe.

Niedokrwistość ($Hb < 11$ g/dl) obserwowano u 61 % pacjentów, a ciężką niedokrwistość ($Hb < 8$ g/dl) w 10 % przypadków. Transfuzja czerwonych krwinek była konieczna u 21% pacjentów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Spośród pacjentów (> 50 % przyjmujących inhibitory proteazy) z prawidłową czynnością wątroby na początku leczenia, u 28 % obserwowano zwiększenie stężenia bilirubiny, u 43 % zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej i u 44 % zwiększenie aktywności AspAT (SGOT). Dla każdego z tych parametrów poważne zwiększenie wystąpiło w 1% przypadków.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania paklitakselu. Do najbardziej spodziewanych powikłań przedawkowania należą zahamowanie czynności szpiku kostnego, neuropatia obwodowa i zapalenie błon śluzowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Alkaloidy roślinne i inne środki naturalne, taksany.
Kod ATC: L01C D01

Paklitaksel jest nowatorskim produktem leczniczym o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z podziałem mitotycznym i interfazą. Dodatkowo paklitaksel powoduje powstanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność paklitakselu jako leku pierwszego rzutu raka jajnika oceniano w dwóch dużych, randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną (w porównaniu z cyklofosfamidem $750 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ / cisplatyną $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$). W

badaniu Intergroup trial (B-MS CA 139-209), obejmującym ponad 650 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika IIb-c, III lub IV stopnia otrzymywało maksymalnie po 9 cyklach leczenia paklitakselem ($175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w ciągu 3 godzin) a następnie cisplatyną ($75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) lub lek kontrolny. W drugim dużym badaniu (GOG-111/B-MS CA 139-022) oceniano leczenie obejmujące maksymalnie 6 cykli - paklitaksel ($135 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w ciągu 24 godzin) a następnie cisplatynę ($75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) lub lek kontrolny u ponad 400 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika III/IV stopnia i z resztkowym nowotworem $> 1 \text{ cm}$ po wcześniejszej laparotomii albo z odległymi przerzutami. Mimo, że te dwa różne schematy leczenia nie były ze sobą bezpośrednio porównywane, to w obu badaniach pacjentki leczone paklitakselem wykazywały istotnie większy odsetek odpowiedzi, wydłużenie czasu do progresji choroby i dłuższy czas przeżycia w porównaniu do pacjentek poddanych standardowej terapii. U pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, otrzymujących 3-godzinną infuzję dożylną paklitakselu i cisplatynę obserwowano zwiększoną neurotoksyczność, ból mięśni/stawów, lecz mniejszą mielosupresję w porównaniu do pacjentek otrzymujących cyklofosfamid i cisplatynę.

W leczeniu uzupełniającym raka piersi, 3121 pacjentkom z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych podawano paklitaksel lub zaniechano chemioterapii po czterech cyklach leczenia doksorubicyną i cyklofosfamidem (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Średni czas trwania obserwacji następczej wynosił 69 miesięcy. W sumie u pacjentek przyjmujących paklitaksel obserwowano znaczne zmniejszenie nawrotu choroby o 18% w porównaniu do leczonych tylko wg schematu AC ($p=0,0014$) oraz znaczne zmniejszenie ryzyka zgonu o 19% ($p=0,0044$) w porównaniu do leczonych tylko wg schematu AC. Analiza retrospektywna wykazała korzyść we wszystkich podgrupach. U pacjentek z ujemnym lub nieznanym receptorem hormonalnym guza, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 28% (95 % CI: 0,59-0,86). W podgrupie pacjentek z dodatnim receptorem hormonalnym guza, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 9 % (95 % CI: 0,78-1,07). Jednak ze względu na schemat badania nie oceniano przedłużonej, poza 4 cykle, terapii w schemacie AC. Na podstawie wyłącznie tego badania nie można wykluczyć, że obserwowane wyniki mogą częściowo wynikać z różnicy czasu trwania chemioterapii obu ramion badania (AC 4 cykle leczenia; AC + paklitaksel 8 cykli leczenia). Z tego powodu leczenie uzupełniające paklitakselem należy rozważać jako alternatywę do przedłużonej terapii AC.

W drugim, dużym badaniu o podobnym schemacie, dotyczącym leczenia uzupełniającego u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, 3060 pacjentek po leczeniu czterema cyklami AC (NSABP B-28, BMS CA139-270) randomizowano do grupy otrzymującej 4 cykle leczenia paklitakselem w większej dawce $225 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ lub nie otrzymującej leczenia paklitakselem. Przy średnim czasie obserwacji następczej, który wynosił 64 miesiące, u pacjentek otrzymujących paklitaksel wystąpiło znaczne zmniejszenie o 17% ryzyka nawrotu choroby w porównaniu do pacjentek otrzymujących tylko leczenie w schemacie AC ($p=0,006$). W grupie otrzymującej paklitaksel występowało również zmniejszenie ryzyka śmierci o 7% (95 % CI: 0,78-1,12). Analiza wyników we wszystkich podgrupach wykazała korzyści dla pacjentek leczonych paklitakselem. W tym badaniu, u pacjentek z dodatnim receptorem hormonalnym guza, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 23 % (95 % CI: 0,6-0,92). W podgrupie pacjentek z ujemnym receptorem hormonalnym guza, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 10 % (95 % CI: 0,7-1,11).

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

W pierwszym badaniu (BMS CA139-278) porównywano leczenie skojarzone doksorubicyną, podawaną w bolusie ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$), z następczym podaniem po 24 godzinach paklitakselu

(220 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji dożylniej) (AT) i leczenie standardowe w schemacie FAC (5-FU 500 mg/m²pc., dokсорubicyna 50 mg/m²pc, cyklofosfamid 500 mg/m²pc.); obydwie schematy leczenia były podawane co 3 tygodnie, przez 8 cykli leczenia. Do tego randomizowanego badania włączono 267 pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, które nie otrzymywały uprzednio chemioterapii lub otrzymywały jako leczenie uzupełniające chemioterapię bez antracykliny. Wyniki wykazały istotne różnice w czasie do wystąpienia progresji choroby w grupie pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone paklitakselem i dokсорubicyną (AT) w porównaniu do pacjentek leczonych schematem FAC (8,2 w porównaniu do 6,2 miesięcy, p=0,029). Średni czas przeżycia był dłuższy w grupie pacjentek otrzymujących paklitaksel i dokсорubicynę w porównaniu do pacjentek leczonych schematem FAC. 44 % i 48 % pacjentek odpowiednio w ramieniu AT i FAC po zakończeniu leczenia było poddanych chemioterapii z wykorzystaniem taksanów, odpowiednio w 7 % i 50 % przypadków. Całkowity odsetek odpowiedzi był również znacząco wyższy w ramieniu badania AT w porównaniu do FAC (68 % wobec 55 %). Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 19% pacjentek, otrzymujących leczenie skojarzone paklitakselem z dokсорubicyną wobec 8% pacjentek leczonych schematem FAC. Wszystkie wyniki skuteczności leczenia były potwierdzone po wykonaniu zaślepionej, niezależnej analizy.

W drugim, kluczowym badaniu (HO648g) skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego leczenia paklitakselem i trastuzumabem były oceniane jako planowa analiza w podgrupach (pacjentki z rakiem piersi z przerzutami, które uprzednio otrzymywały leczenie uzupełniające antracyklinami). Nie badano skuteczności leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem u pacjentek uprzednio nie leczonych uzupełniająco antracyklinami. U 188 pacjentek z rakiem piersi z przerzutami z nadmierną ekspresją antygenu HER (2+ lub 3+ oznaczane w badaniu immunohistochemicznym) leczonych uprzednio antracyklinami, połączenie trastuzumabu (dawka nasycająca dawka 4 mg/kg mc., a następnie 2 mg/kg mc./tydzień) z paklitakselem (175 mg/m² pc.), podawanym w infuzji dożylniej, trwającej trzy godziny, co trzy tygodnie. Paklitaksel podawano w co najmniej 6 cyklach w odstępach trzytygodniowych, podczas gdy trastuzumab podawano co tydzień, aż do wystąpienia progresji choroby. Badanie wykazało istotną korzyść stosowania skojarzonego leczenia paklitakselu/trastuzumabu w porównaniu do paklitakselu stosowanego w monoterapii, w kategoriach: czas do wystąpienia progresji choroby (6,9 w porównaniu do 3,0 miesięcy), stopnia odpowiedzi (41% wobec 17%) i czasu trwania odpowiedzi klinicznej (10,5 wobec 4,5 miesięcy). Najistotniejszym działaniem toksycznym, obserwowanym podczas leczenia skojarzonego paklitakselem z trastuzumabem były zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.8).

W dwóch badaniach III fazy (367 pacjentów leczonych paklitakselem) podawano paklitaksel w dawce 175 mg/m²pc. w skojarzeniu z cisplatyną 80 mg/m²pc.(podawaną po paklitakselu) u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Obydwa badania prowadzono z randomizacją. W jednym grupie kontrolnej otrzymywała cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc., a w drugim teniposyd w dawce 100 mg/m² pc., a następnie cisplatynę w dawce 80 mg/m² pc. (367 pacjentów w grupie porównywanej). W obu badaniach uzyskano podobne wyniki. Nie było istotnych różnic w śmiertelności pacjentów leczonych paklitakselem (średni czas przeżycia 8,1 i 9,5 miesiąca w grupie z paklitakselem i 8,6 i 9,9 w grupach porównywanych). Nie było również istotnych różnic pomiędzy badanymi schematami leczenia w zakresie czasu przeżycia bez progresji choroby. Obserwowano natomiast znaczącą korzyść, dotyczącą czasu odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie. Ocena jakości życia sugeruje, że leczenie paklitakselem dawało poprawę w odniesieniu do apetytu, natomiast schemat ten okazał się mniej korzystny, jeśli chodzi o objawy neuropatii obwodowej (p < 0,008).

U chorych na mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS skuteczność i bezpieczeństwo paklitakselu oceniano w badaniu bez zastosowania grupy kontrolnej, u pacjentów z

zaawansowaną chorobą, uprzednio leczonych chemioterapią. Za podstawowy parametr przyjęto najlepszą odpowiedź kliniczną guza. Spośród 107 pacjentów, 63 było opornych na antracykliny liposomalne. Tę podgrupę uznano za główną populację dla skuteczności. Ogólny współczynnik skuteczności (odpowiedź pełna/częściowa) po 15 cyklach leczenia wynosił 57% (CI 44 – 70%) u pacjentów opornych na liposomalne postacie antracyklin. Ponad 50% odpowiedzi zaobserwowano po 3 pierwszych cyklach leczenia. U pacjentów opornych na liposomalne postacie antracyklin odsetek odpowiedzi był porównywalny do pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie otrzymali leczenia inhibitorem proteazy (55,6%) oraz do pacjentów, którzy otrzymali jednorazowe leczenie inhibitorem proteazy co najmniej 2 miesiące przed podaniem paklitakselu (60,9%). Średni czas do progresji choroby w głównej populacji wynosił 468 dni (95% CI od 257 do nieocencionalnego). Mediana przeżycia nie była możliwa do wyliczenia, jednak dolny, 95% zakres wynosił w tej grupie 617 dni.

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. w infuzji dożylnej, trwającej 3 godziny lub 24 godziny. Średni okres półtrwania wynosił od 3,0 do 52,7 godzin, a średnia wartość niekompartimentowego klirensu całkowitego mieściła się w zakresie od 11,6 do 24,0 l/h/m² pc. Całkowity klirens paklitakselu zmniejszał się w przypadku większych stężeń paklitakselu w osoczu. Średnia wartość objętości dystrybucji paklitakselu w stanie stacjonarnym wynosiła od 198 do 688 l/m² pc., co wskazuje na dużą dystrybucję do przestrzeni pozanaczyniowej i (lub) duży stopień wiązania z tkankami. Podczas 3-godzinnej infuzji dożylnej stwierdzono nieliniowość farmakokinetyki paklitakselu, podawanego w rosnących dawkach. Zwiększenie dawki o 30% w zakresie od 135 mg/m² pc. do 175 mg/m² pc. powodowało zwiększenie C_{max} o 75 % i AUC_∞ o 81%.

Po dożylnym podaniu paklitakselu w 3-godzinnej infuzji w dawce 100 mg/m² pc. u 19 pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, średnie wartości C_{max} wynosiły 1530 ng/ml (zakres od 761 do 2860 ng/ml) średnie AUC - 5619 ng h/ml (zakres od 2609 do 9428 ng h/ml). Klirens wynosił 20,6 l/h/m² (zakres 11-38) a objętość dystrybucji 29 l/m² (zakres od 121 do 638). Końcowy okres półtrwania eliminacji leku wynosił średnio 23,7 godzin (zakres od 12 do 33).

Różnice osobnicze w układowej ekspozycji organizmu na paklitaksel były nieznaczne. Nie opisywano kumulacji paklitakselu po wielokrotnych cyklach leczenia.

Badania *in vitro* wykazały, że stopień wiązania z białkami osocza wynosi 89-98 %. Obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu lub difenhydraminy nie wpływa na stopień tego wiązania.

Metaboliczne usuwanie paklitakselu u ludzi nie zostało w pełni poznane. Całkowita ilość nie zmienionego leku wydalonego w moczu wynosi średnio od 1,3 do 12,6 % podanej dawki, co wskazuje na duży udział wydalania pozanerkowego w procesie eliminacji paklitakselu. Za główną drogę eliminacji paklitakselu można uznać metabolizm w wątrobie i wydzielanie z żółcią. Paklitaksel jest metabolizowany głównie przy udziale enzymów cytochromu P450. Średnio 26% znakowanej radioizotopem dawki paklitakselu było eliminowane z kałem w postaci 6α-hydroksypaklitakselu, 2% w postaci 3'-p-hydroksypaklitakselu, a 6% w postaci 6α-3'-p-dihydroksypaklitakselu. Powstawanie tych hydroksylowanych metabolitów katalizowane jest odpowiednio przez izoenzymy CYP2C8, CYP3A4 lub przez obydwa. Nie

badano wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na usuwanie paklitakselu, podawanego w trzygodzinnej infuzji dożylniej. Parametry farmakokinetyczne u pacjenta poddanego hemodializie, u którego stosowano 3-godziną infuzję paklitakselu w dawce 135 mg/m² pc. mieściły się w przedziale, określonym dla pacjentów nie dializowanych.

W badaniach klinicznych, paklitaksel podawano jednocześnie z doksorubicyną, dystrybucja oraz eliminacja doksorubicyny i jej metabolitów były wydłużone. Stężenie doksorubicyny w osoczu było o 30% większe, gdy paklitaksel był podawany bezpośrednio po doksorubicynie, niż gdy występowała 24 godzinna przerwa między podaniem obu leków.

W celu stosowania paklitakselu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego zawierającego cisplatynę, doksorubicynę lub trastuzumab, gdzie przedstawiono wskazówki dotyczące stosowania tych produktów leczniczych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie badano właściwości rakotwórczych paklitakselu.. Jednak biorąc pod uwagę jego mechanizm działania należy uznać, że paklitaksel jest lekiem o potencjalnym działaniu rakotwórczym. W badaniach w warunkach *in vitro* i *in vivo* w modelach eksperymentalnych u ssaków wykazano, że paklitaksel ma właściwości mutagenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogloglicerolu rycynooleinian
Etanol bezwodny
Kwas cytrynowy bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Makrogloglicerolu rycynooleinian może powodować wypłukiwanie z pojemników, impregnowanych polichlorkiem winylu (PCW), di-(2-etyloheksylo)ftalanu [DEHP] w ilości zależnej od czasu oraz stężenia. Dlatego przygotowywanie, przechowywanie i podawanie rozcieńczonego produktu Eucol powinno odbywać się z zastosowaniem sprzętu nie zawierającego PCW.

6.3 Okres ważności

Fiolki przed otwarciem: 3 lata

Po otwarciu przed rozcieńczeniem:

Badania mikrobiologiczne, chemiczne i fizyczne *in-use* wykazały stabilność produktu leczniczego przez 28 dni w temperaturze 25°C, po wielokrotnym wprowadzaniu igły i pobieraniu produktu. Za inne niż wymienione warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano, że rozcieńczony roztwór do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 72 godziny w temperaturze 25°C.

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

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór należy użyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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 bezbarwnego typu I (zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej powleczonej PTFE oraz aluminiowym uszczelnieniem) zawierające odpowiednio 30 mg, 100 mg, lub 300 mg paklitakselu, odpowiednio w 5 ml, 16,7 ml lub 50 ml roztworu.

Każda fiołka pakowana jest oddzielnie do pudełka. Dostępne jest również opakowanie, zawierające 10 pudełek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Należy stosować się do krajowych instrukcji dotyczących chemioterapeutyków przeciwnowotworowych.

Stosowanie: Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność podczas stosowania paklitakselu. Rozcieńczanie produktu powinno być przeprowadzane w warunkach aseptycznych przez personel wyspecjalizowany w przygotowywaniu takich produktów leczniczych i w specjalnie do tego przeznaczonym miejscu. Zaleca się stosowanie rękawic. Należy zastosować odpowiednie środki ostrożności, zapobiegające kontaktowi produktu ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu ze skórą zanieczyszczoną okolicę należy dokładnie umyć wodą z mydłem. Po miejscowym wystawieniu na działanie leku obserwowano mrowienie, uczucie palenia oraz zaczerwienienie. W przypadku zetknięcia leku z błonami śluzowymi, należy dokładnie przepłukać skażoną powierzchnię wodą. Po wdychaniu leku obserwowano duszności, ból w klatce piersiowej, pieczenie w gardle oraz nudności.

Przechowywanie nie otwartych fiolek w lodówce może prowadzić do wytrącenia się osadu, który ulega rozpuszczeniu przy lekkim wstrząśnięciu lub bez wstrząśnięcia po osiągnięciu przez produkt temperatury pokojowej. Nie ma to wpływu na jakość produktu. Jeśli roztwór pozostaje mętny lub, jeśli powstały osad nie rozpuszcza się, fiołkę należy zniszczyć.

W przypadku wielokrotnego wprowadzania igły i pobierania produktu fiołki zachowują stabilność mikrobiologiczną, chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze 25°C. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za inne warunki i czas przechowywania produktu.

Nie należy stosować wstrzykiwaczy typu "Chemo-Dispensing Pin" ani "Spike", ponieważ mogą powodować uszkodzenie korka i naruszyć jałowość produktu.

Przygotowanie roztworu do infuzji. Przed podaniem infuzji dożylniej należy rozcieńczyć paklitaksel w warunkach aseptycznych. Paklitaksel rozcieńcza się w 0,9% roztworze NaCl,

5 % roztworze glukozy lub 5% roztworze glukozy i 0,9% roztworze NaCl bądź płynie Ringera z 5% roztworem glukozy, do stężenia 0,3–1,2 mg/ml.

Przygotowany roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną w temperaturze 25° przez 72 godziny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany produkt leczniczy do infuzji powinien być użyty natychmiast. Za warunki i czas przechowywania niezużytego natychmiast produktu odpowiada użytkownik.

Po przygotowaniu roztwór może wykazywać zmętnienie. Wywołuje je nośnik, zawarty w leku, który nie jest zatrzymywany przez filtry. Paklitaksel należy podawać przez zestaw do infuzji dożylnych zawierający filtr wewnętrzny o średnicy porów nie większej niż 0,22 µm. Nie zaobserwowano istotnej utraty aktywności produktu w czasie symulowanego podawania roztworu za pomocą zestawu do infuzji dożylnych z filtrem wewnętrznym.

Pojawiają się rzadkie doniesienia o występowaniu precypitacji podczas podawania paklitakselu, zazwyczaj pod koniec 24-godzinnej infuzji. Chociaż przyczyna precypitacji nie została określona, jest ona prawdopodobnie spowodowana nadmiernym wysyceniem rozcieńczonego roztworu. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia precypitacji, produkt leczniczy należy podawać możliwie jak najszybciej po rozcieńczeniu oraz unikać nadmiernych wibracji i gwałtownego wstrząsania. Zestaw do infuzji powinien być bardzo dokładnie przepłukany przed użyciem. Podczas infuzji należy regularnie sprawdzać wygląd roztworu, a w przypadku precypitacji przerwać infuzję.

Aby zmniejszyć ekspozycję pacjenta na DEHP (di-(2-etyloheksylo)ftalan), który może być wypłukiwany z wykonanych z PCW worków, zestawów do infuzji oraz innego sprzętu medycznego, rozcieńczone roztwory paklitakselu należy przechowywać w butelkach wykonanych z innego niż PCW materiału (szklanych, polipropylenowych) i podawać pacjentom przez zestawy do infuzji wyposażone w dreny z wewnętrzną powłoką polietylenową. Stosowanie urządzeń filtrujących (np. Ivex-2®), wyposażonych w krótkie odcinki wlotowe i wylotowe, wykonane z PCW nie powoduje istotnego wypłukiwania DEHP.

Usuwanie: Wszystkie przedmioty użyte do przygotowania, podawania roztworu oraz te, które miały kontakt z paklitakselem powinny być zniszczone zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi usuwania leków przeciwnowotworowych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapeszt
Węgry

8. NUMER(NUMERY) 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