

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paclitaxel Lefarm, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

1 fiolka 5 ml zawiera 30 mg paklitakselu.

1 fiolka 25 ml zawiera 150 mg paklitakselu.

1 fiolka 50 ml zawiera 300 mg paklitakselu.

Produkt leczniczy Paclitaxel Lefarm zawiera następujące substancje pomocnicze: makroglicerolu rycynooleinian i etanol 392 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny do żółtawego, lepki roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak jajnika

Jako lek pierwszego rzutu w chemioterapii paklitaksel jest wskazany w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem jajnika lub z resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii.

Jako lek drugiego rzutu w chemioterapii paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami w przypadkach, w których standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne.

Rak piersi

W leczeniu adjuwantowym, paklitaksel jest wskazany u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi po terapii wielolekowej zawierającej antracyklinę i cyklofosfamid (AC). Leczenie uzupełniające paklitakselem należy rozważyć jako alternatywę do przedłużonego podawania terapii wielolekowej AC.

Paklitaksel jest wskazany do początkowego leczenia miejscowo zaawansowanych postaci lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u chorych, u których można zastosować leczenie antracyklinami lub w skojarzeniu z trastuzumabem u chorych ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczanym w badaniu immunohistochemicznym, u których leczenie antracyklinami nie jest odpowiednie (patrz punkt 4.4 oraz 5.1).

W monoterapii paklitaksel jest wskazany w leczeniu przerzutowych postaci raka piersi u chorych,

u których leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub u chorych, którzy nie mogą być poddani leczeniu standardowemu antracyklinami.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca

Paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u chorych, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Paklitaksel jest wskazany w leczeniu mięsaka Kaposi'ego występującego w przebiegu AIDS u chorych, u których leczenie liposomalnymi postaciami antracyklin okazało się nieskuteczne.

Nieliczne dane o skuteczności stosowania potwierdzają to wskazanie. Zestawienie odpowiednich badań przedstawiono w punkcie 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed podaniem produktu u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora H_2 , przykładowo:

Produkt	Dawka	Podanie przed zastosowaniem paklitakselu
Deksametazon	20 mg doustnie* lub dożylnie*	Doustnie: około 12 godzin i 6 godzin: Dożylnie: od 30 do 60 minut
Difenhydramina**	50 mg dożylnie	od 30 do 60 minut
Cymetydyna lub ranitydyna	300 mg dożylnie 50 mg dożylnie	od 30 do 60 minut

* od 8 do 20 mg u chorych z mięsakiem Kaposi'ego

** lub inny produkt o właściwościach przeciwhistaminowych np. chlorfenamina

Paklitaksel należy podawać przy zastosowaniu zestawu do wlewów dożylnych z filtrem wewnętrznym z błoną mikroporową o średnicy porów ≤ 22 mikrometrów (patrz punkt 6.6).

Leczenie pierwszego rzutu raka jajnika: zaleca się podawanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną, chociaż inne schematy dawkowania są w trakcie badań.

W zależności od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwa sposoby dawkowania paklitakselu: paklitaksel w dawce 175 mg/m^2 pc. podawany dożylnie w ciągu 3 godzin, z następczym podaniem cisplatyny w dawce 75 mg/m^2 pc., z zachowaniem trzytygodniowej przerwy w kolejnych cyklach leczenia lub paklitaksel w dawce 135 mg/m^2 pc. podawany we wlewie dożylnym w ciągu 24 godzin, z następczym podaniem cisplatyny w dawce 75 mg/m^2 pc., z zachowaniem trzytygodniowej przerwy w kolejnych cyklach leczenia (patrz punkt 5.1).

Rak jajnika - leczenie drugiego rzutu: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m^2 pc. podawana dożylnie w ciągu 3 godzin, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy w kolejnych cyklach leczenia.

Rak piersi - leczenie adjuwantowe: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m^2 pc. podawana dożylnie w ciągu 3 godzin, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy w kolejnych cyklach leczenia, po podaniu antracykliny i cyklofosfamidu (AC).

Rak piersi - leczenie pierwszego rzutu: 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 w ciągu 3 godzin, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy w kolejnych cyklach leczenia (patrz punkt 4.5 oraz 5.1).

W skojarzeniu z trastuzumabem, zalecana dawka paklitakselu wynosi $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana dożylnie w ciągu 3 godzin, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy w kolejnych kursach leczenia (patrz punkt 5.1). Wlew paklitakselu może być rozpoczęty następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu lub zaraz po kolejnych dawkach, jeżeli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana (szczegóły dotyczące dawkowania trastuzumabu znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Herceptin).

Rak piersi - leczenie drugiego rzutu: zalecana dawka wynosi $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawana dożylnie w ciągu 3 godzin, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy w kolejnych cyklach leczenia.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: zalecana dawka paklitakselu wynosi $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawana dożylnie w ciągu 3 godzin, z następczym podaniem cisplatyny w dawce $80 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy w kolejnych cyklach leczenia.

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS: zalecana dawka wynosi $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawana dożylnie w ciągu 3 godzin, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy w kolejnych cyklach leczenia.

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

Paklitaksel nie powinien być ponownie podawany, do czasu, aż liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągnie wartość $\geq 1500 \text{ komórek/mm}^3$ (u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego $\geq 1000 \text{ komórek/mm}^3$) a płytek krwi $\geq 100\,000 \text{ komórek/mm}^3$ (u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego $\geq 75\,000 \text{ komórek/mm}^3$).

U chorych z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów $< 500 \text{ komórek/mm}^3$ utrzymująca się przez minimum 7 dni) lub ciężką neuropatią obwodową, dawki paklitakselu podawane w kolejnych cyklach leczenia należy zmniejszyć o 20% (o 25% u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby: dostępne dane są niewystarczające do zalecenia modyfikacji dawkowania u chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4 oraz 5.2). Nie zaleca się stosowania paklitakselu u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Paklitaksel jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką nadwrażliwością na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zwłaszcza polioksetylowany olej rycynowy (patrz punkt 4.4).

Paklitaksel jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

Nie należy stosować paklitakselu u pacjentów z wyjściową liczbą granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1500 \text{ komórek/mm}^3$ (u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego poniżej $1000 \text{ komórek/mm}^3$).

Paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, jeśli jednocześnie występuje ciężkie, nielezione zakażenie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Paklitaksel powinien być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu, leczenie powinno być prowadzone w warunkach zapewniających dostęp do odpowiedniego wyposażenia stosowanego w intensywnej terapii.

Przed podaniem produktu pacjenci powinni otrzymać premedykację składającą się z glikokortykosteroidów, 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 niedociśnieniem tętniczym wymagającymi leczenia, obrzękiem naczynioruchowym oraz uogólnioną pokrzywką występowały u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących paklitaksel, jeśli wcześniej zastosowano u nich odpowiednią premedykację. Reakcje tego typu są prawdopodobnie związane z uwalnianiem histaminy. Jeśli dojdzie do wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy niezwłocznie przerwać wlew paklitakselu i rozpocząć leczenie objawowe, a w takich przypadkach nie należy ponawiać prób dalszego podawania produktu u tego pacjenta.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego (głównie neutropenia) jest działaniem toksycznym ograniczającym wielkość możliwej do podania dawki paklitakselu. W trakcie leczenia należy regularnie wykonywać morfologię krwi. Nie należy rozpoczynać kolejnego cyklu leczenia, jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości co najmniej $1500 \text{ komórek/mm}^3$ (u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego co najmniej $1000 \text{ komórek/mm}^3$) a liczbą płytek krwi nie osiągnie wartości co najmniej $100\,000 \text{ komórek/mm}^3$ (u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego co najmniej $75\,000 \text{ komórek/mm}^3$). W badaniach klinicznych dotyczących mięsaka Kaposi'ego większość pacjentów otrzymywała czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (G-CSF).

Rzadko opisywano występowanie **ciężkich zaburzeń w układzie przewodzącym serca** po podaniu paklitakselu w monoterapii. W przypadku wystąpienia istotnych zaburzeń w układzie przewodzącym serca podczas podawania paklitakselu, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie lecznicze i prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca w czasie kolejnych cykli leczenia paklitakselem. Podczas podawania paklitakselu u pacjentów występowały niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze i bradykardia – zwykle bezobjawowe i niewymagające leczenia. Podczas podawania paklitakselu zaleca się częste monitorowanie czynności życiowych, szczególnie w czasie pierwszej godziny trwania wlewu paklitakselu. Ciężkie zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca niż u chorych na raka piersi lub jajnika.

Odnotowano pojedynczy przypadek niewydolności serca spowodowany podaniem paklitakselu w badaniu klinicznym u chorych z mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS.

Należy monitorować czynność serca w przypadku początkowego leczenia przerzutowej postaci raka piersi z zastosowaniem paklitakselu w skojarzeniu z dokсорubicyną lub trastuzumabem. Jeśli pacjent jest zakwalifikowany do takiego schematu postępowania, przed rozpoczęciem leczenia należy zebrać dokładny wywiad, przeprowadzić badanie fizykalne, wykonać elektrokardiogram, echokardiogram oraz wentrykulografię izotopową MUGA. W trakcie leczenia należy monitorować czynność serca (np. co trzy miesiące). Ułatwi to identyfikację pacjentów, u których występuje niewydolność serca. Przed podjęciem decyzji dotyczącej częstości oceny czynności komór serca lekarz prowadzący leczenie powinien dokładnie ocenić całkowitą dawkę (mg/m^2) podanej antracykliny. Jeśli wyniki badań czynnościowych serca wykazują pogorszenie czynności serca, nawet bezobjawowe, lekarz powinien uważnie ocenić korzyści kliniczne wynikające z dalszego leczenia w aspekcie możliwego uszkodzenia serca, w tym nieodwracalnego. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy częściej monitorować czynność serca (np. co 1-2 cykle leczenia). Więcej szczegółowych informacji znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Herceptin

Pomimo że **neuropatia obwodowa** po podaniu paklitakselu występuje często, to rzadko dochodzi do rozwinięcia się ciężkich jej postaci. W przypadku wystąpienia ciężkiej neuropatii obwodowej zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu o 20% w kolejnych cyklach leczenia. W leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i chorych z rakiem jajnika z zastosowaniem paklitakselu jako leku pierwszego rzutu, podawanie paklitakselu w trzygodzinnym wlewie w skojarzeniu z cisplatyną powodowało zwiększenie częstości występowania objawów uszkodzenia nerwów obwodowych,

zarówno w porównaniu do stosowania paklitakselu w monoterapii jak i cyklofosfamid z następczym podaniem cisplatyny.

U pacjentów z **zaburzeniami czynności wątroby** może wystąpić zwiększone ryzyko nasilenia toksyczności paklitakselu, zwłaszcza zahamowania czynności szpiku kostnego 3 – 4 stopnia. Nie ma dowodów wskazujących na to, że u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zwiększa się toksyczność paklitakselu podawanego w trzygodzinnym wlewie dożylnym. W przypadku podawania paklitakselu w dłuższym wlewie dożylnym u chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby może dojść do nasilenia działania hamującego czynność krwiotwórczą szpiku kostnego. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występuje zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego (patrz punkt 4.2). Brak wystarczających danych w celu zalecenia zmiany dawkowania u chorych z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Brak danych o toksyczności produktu u chorych z ciężką, wyjściową, cholestazą wątrobową. Nie zaleca się podawania paklitakselu chorym z ciężką niewydolnością wątroby.

Ponieważ paklitaksel zawiera etanol (395 mg/ml), należy uwzględnić możliwość wpływu alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy i inne skutki jego działania. Ilość alkoholu może także zmienić efekty działania produktu.

Produkt Paclitaxel Lefarm zawiera makroglicerol rycynooleinian, który może powodować ciężkie reakcje uczuleniowe.

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

Rzadko opisywano **rzekomobloniaste zapalenie jelit**, w tym również u chorych, którzy nie otrzymali równocześnie antybiotyków. Taką możliwość należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej przypadków ciężkiej lub utrzymującej się biegunki, występującej w trakcie leczenia lub zaraz po leczeniu paklitakselem.

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

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Cymetydyna podawana w premedykacji nie wpływa na klirens paklitakselu.

W zalecanym schemacie pierwszego rzutu leczenia pacjentów z rakiem jajnika, paklitaksel należy podawać przed cisplatyną. Profil bezpieczeństwa paklitakselu podanego przed cisplatyną jest taki sam, jak w przypadku podania paklitakselu w monoterapii. W przypadku podawaniu paklitakselu po cisplatynie u chorych dochodziło do silniejszego zahamowania czynności szpiku kostnego i zmniejszenia klirensu paklitakselu o około 20%. Ryzyko wystąpienia niewydolności nerek u chorych leczonych paklitakselem i cisplatyną może być zwiększone w porównaniu do chorych z nowotworami narządu rodowego leczonych tylko cisplatyną.

Zalecanym schematem stosowania produktu w początkowym leczeniu postaci raka piersi z przerzutami jest podawanie paklitakselu 24 godziny po doksorubicynie, ponieważ wydalenie doksorubicyny i jej aktywnych metabolitów może być zmniejszone, kiedy paklitaksel i doksorubicynę podaje się w krótszych odstępach czasu (patrz 5.2).

Metabolizm paklitakselu jest częściowo katalizowany przez izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4 cytochromu P450 (patrz punkt 5.2). Badania kliniczne wykazały, że u człowieka głównym szlakiem

metabolicznym paklitakselu przy udziale izoenzymu CYP2C8 jest przemiana paklitakselu do 6 α -hydroksypaklitakselu. Na podstawie współczesnej wiedzy, nie przewiduje się znaczących klinicznie interakcji pomiędzy paklitakselem u innymi substratami izoenzymu CYP3A4. Jednoczesne stosowanie u chorych ketokonazolu, będącego znanym potencjalnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4, nie hamuje wydalania paklitakselu, dlatego oba produkty mogą być podawane w tym samym czasie, bez konieczności modyfikacji dawkowania. Dalsze dane dotyczące możliwości interakcji paklitakselu z innymi substratami/inhibitorami izoenzymu CYP3A4 są jeszcze ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność przy podawaniu paklitakselu razem ze znanymi inhibitorami (np. erytromycyna, fluoksetyna, gemfibrozyl) lub induktorami (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, efawirenz, newirapina) izoenzymu CYP 2C8 lub 3A4.

Badania przeprowadzone u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, którzy otrzymywali jednocześnie leczenie wielolekowe sugerują, że układowy klirens paklitakselu może być znacząco zmniejszony podczas jednoczesnego stosowania nelfinawiru i rytonawiru, natomiast stosowanie indynawiru nie wpływa na klirens produktu. Dostępne dane są niewystarczające do oceny interakcji z innymi inhibitorami proteazy. W związku z powyższym, paklitaksel należy stosować z ostrożnością u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory proteazy.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Wykazano toksyczny wpływ paklitakselu na zarodek i płód w badaniach prowadzonych na królikach oraz zmniejszenie płodności w badaniach prowadzonych na szczurach. Brak informacji o stosowaniu paklitakselu u kobiet w ciąży. Podobnie jak inne leki cytotoksyczne, paklitaksel może powodować uszkodzenia płodu, dlatego jest on przeciwwskazany w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym leczone paklitakselem powinny być poinformowane o konieczności zapobiegania ciąży w tym okresie oraz o konieczności zgłoszenia lekarzowi zajęcia w ciążę w trakcie leczenia.

Laktacja

Nie wiadomo czy paklitaksel przenika do mleka kobiecego. Stosowanie paklitakselu jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią. Kobiety leczone paklitakselem powinny zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

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

Nie zaobserwowano, aby paklitaksel wpływał na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę maszyn. Należy jednak zwrócić uwagę, że produkt Paclitaxel Lefarm zawiera alkohol (patrz punkt 4.4 i 6.1).

4.8 Działania niepożądane

Jeśli nie podano inaczej, podane poniżej dane odnoszą się do ogólnej bazy danych dotyczącej wyników badań klinicznych obejmujących 812 pacjentów z guzami litymi, którzy byli leczeni paklitakselem w monoterapii. Ponieważ populacja pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego jest specyficzna, dane dotyczące 107 chorych włączonych o badań klinicznych są podane na końcu punktu.

Jeśli nie podano inaczej, to ogólnie częstość i nasilenie działań niepożądanych były podobne

u pacjentów leczonych paklitakselem z powodu raka jajnika, raka piersi lub niedrobnokomórkowego raka płuc. Żadne z obserwowanych działań toksycznych nie było wyraźnie zależne od wieku chorych.

Najczęściej występującym istotnym działaniem niepożądanym było **zahamowanie czynności szpiku**. Ciężka neutropenia (<500 komórek/ mm^3) występowała u 28% pacjentów, ale nie była związana z występowaniem gorączki. Tylko u 1% pacjentów wystąpiła ciężka neutropenia, trwająca ≥ 7 dni. Małopłytkowość odnotowano u 11% pacjentów. W czasie trwania całego badania, liczba płytek zmniejszyła się do najmniejszej wartości $< 50\ 000$ komórek/ mm^3 co najmniej raz u 3% pacjentów. Niedokrwistość obserwowano u 64% pacjentów, jednak w ciężkiej postaci (stężenie hemoglobiny < 5 mmol/l) tylko u 6% pacjentów. Częstość występowania i nasilenie niedokrwistości były zależne od wyjściowych stężeń hemoglobiny u poszczególnych pacjentów.

Uszkodzenie nerwów, głównie w postaci **neuropatii obwodowej**, wydaje się występować częściej i mieć cięższy przebieg po zastosowaniu dawki 175 mg/m^2 pc. podawanej w trzygodzinnym wlewie (uszkodzenie nerwów obwodowych w 85%, ciężkiego stopnia w 15%) niż po zastosowaniu dawki 135 mg/m^2 pc. podawanej w 24-godzinnym wlewie (neuropatia obwodowa w 25%, ciężkiego stopnia w 3%), jeśli paklitaksel jest podawany w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i chorych z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel w trzygodzinnym wlewie z następczym podaniem cisplatyny, stwierdza się wyraźny wzrost częstości występowania i cięższy przebieg powikłań wynikających z neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może występować już po pierwszym cyklu leczenia, a następnie ulegać nasileniu w miarę zwiększania ekspozycji na paklitaksel. W kilku przypadkach leczenie paklitakselem zostało przerwane z powodu neuropatii obwodowej. Objawy czuciowe zwykle zmniejszają się lub ustępują w okresie kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem. Istniejące wcześniej uszkodzenie nerwów obwodowych, będące wynikiem wcześniejszego leczenia nie stanowią przeciwwskazania do leczenia paklitakselem.

Ból stawów lub ból mięśni występowały u 60% pacjentów, a u 13% - miały ciężkie nasilenie.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości zagrażające życiu (definiowane jako niedociśnienie tętnicze wymagające leczenia, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania wymagające leczenia rozszerzającego oskrzela lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u dwóch pacjentów ($< 1\%$). Łącznie, reakcje nadwrażliwości o łagodnym przebiegu wystąpiły u 34% pacjentów (17% wszystkich cykli leczenia). Reakcje tego typu, obejmujące głównie uderzenia gorąca i wysypkę, nie wymagały leczenia ani nie powodowały przerwania leczenia paklitakselem.

Odczyny w miejscu podania występujące podczas infuzji dożylniej mogą obejmować miejscowy obrzęk, bolesność, rumień i stwardnienie. W przypadku wynaczynienia może dojść do zapalenia tkanki łącznej. Opisywano oddzielanie się skóry martwiczej i (lub) złuszczenie skóry, czasami spowodowane wynaczynieniem. Może wystąpić także odbarwienie skóry. Rzadko obserwowano nawroty skórnych objawów miejscowych w miejscu poprzedniego podania produktu z wynaczynieniem po podaniu kolejnych dawek produktu w innym miejscu wkłucia. Obecnie nie jest znany specyficzny sposób postępowania po podaniu do przestrzeni pozanaczyniowej.

W tabeli poniżej podano częstość występowania oraz nasilenie zdarzeń niepożądanych, które występowały u pacjentów z przerzutami (812 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych), po podaniu paklitakselu stosowanego w monoterapii, podawanego w trzygodzinnym wlewie dożylnym oraz zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu *.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Bardzo często:</i> zakażenia (zwykle zakażenia układu moczowego i górnych dróg oddechowych); odnotowano przypadki, które zakończyły się zgonem
---	---

	<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, krwawienia <i>Rzadko:</i> gorączka spowodowana neutropenią <i>Bardzo rzadko*:</i> ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Bardzo często:</i> łagodne reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka) <i>Niezbyt często:</i> ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka, drgawki, ból pleców, tachykardia, ból brzucha, ból kończyn, obfite pocenie się i nadciśnienie tętnicze) <i>Rzadko*:</i> reakcje anafilaktyczne <i>Bardzo rzadko*:</i> wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Bardzo rzadko*:</i> jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	<i>Bardzo rzadko*:</i> stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Bardzo często:</i> uszkodzenie nerwów (zwykle neuropatia obwodowa) <i>Rzadko*:</i> neuropatia ruchowa (z osłabieniem części dystalnej kończyn) <i>Bardzo rzadko*:</i> neuropatia autonomiczna (z niedrożnością porażenną, hipotonią ortostatyczną), napady drgawek typu grand mal, drgawki, encefalopatia, zawroty głowy, ból głowy, ataksja
Zaburzenia oka	<i>Bardzo rzadko*:</i> zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) zaburzenia widzenia (mroczki iskrzące), szczególnie u pacjentów leczonych dawkami produktu większymi niż zalecane
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Bardzo rzadko*:</i> ototoksyczność, utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy
Zaburzenia serca	<i>Często:</i> bradykardia <i>Niezbyt często:</i> kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym serca, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, zawał serca <i>Bardzo rzadko*:</i> migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa
Zaburzenia naczyniowe	<i>Bardzo często:</i> niedociśnienie tętnicze; <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> duszność, 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>Rzadko*</i> : niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie jelit, zapalenie trzustki <i>Bardzo rzadko*</i> : zakrzepica krezki, rzekomoblioniaste zapalenie jelit, zapalenie przełyku, zaparcia, wodobrzusze, zapalenie jelit z powodu neutropenii
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Bardzo rzadko*</i> : martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (dla obydwu odnotowano przypadki, które zakończyły się zgonem)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Bardzo często</i> : wysypka <i>Często</i> : przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry <i>Rzadko*</i> : świąd, wysypka, rumień <i>Bardzo rzadko*</i> : zespół Stevens-Johnson'a, martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokci od łożyska (pacjenci w trakcie leczenia powinni stosować przeciwsłoneczny krem ochronny do rąk oraz nóg)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Bardzo często</i> : ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często</i> : reakcje w miejscu podania (w tym obrzęk miejscowy, ból, rumień, stwardnienie, w przypadku pozanaczyniowego podania, zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry, martwica skóry) <i>Rzadko*</i> : astenia, gorączka, odwodnienie, obrzęki
Badania diagnostyczne	<i>Często</i> : znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), fosfatazy zasadowej <i>Niezbędnie często</i> : znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny <i>Rzadko*</i> : zwiększenie stężenia kreatyniny

W przypadku leczenia raka piersi z zastosowaniem paklitakselu w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) po podaniu AC (antracyklina z cyklofosfamidem), częściej notowano działania neurotoksyczne, reakcje nadwrażliwości, bóle stawów i mięśni, niedokrwistość, zakażenia, gorączkę, nudności i wymioty oraz biegunkę niż u chorych leczonych tylko AC. Jednakże, częstość występowania tych działań niepożądanych była podobna, jak w przypadku stosowania paklitakselu w monoterapii.

Leczenie skojarzone

Poniższe dane dotyczą dwóch dużych badań klinicznych, podczas których stosowano paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rakiem jajnika (paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną, ponad 1050 pacjentek); dwóch badań III fazy, podczas których stosowano leczenie pierwszego rzutu w przypadkach raka piersi z przerzutami nowotworowymi: w tym w jednym z badań stosowano paklitaksel w skojarzeniu z doksorubicyną (paklitaksel w skojarzeniu z doksorubicyną: 267 pacjentek), inne badanie - paklitaksel w skojarzeniu z trastuzumabem (zaplanowana analiza w podgrupach, paklitaksel i trastuzumab: 188 pacjentek) oraz dwóch badań III fazy u chorych w zaawansowanym stadium niedrobnokomórkowego raka płuc (paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną, ponad 360 pacjentów) (patrz punkt 5.1).

W przypadku leczenia chorych z rakiem jajnika z zastosowaniem paklitakselu jako leku pierwszego rzutu w 3-godzinym wlewie, częściej notowano działania neurotoksyczne, bóle mięśni i stawów oraz

reakcje uczuleniowe u chorych otrzymujących paklitaksel z następującym po tym podaniem cisplatyny, niż u chorych leczonych cyklofosfamidem, a następnie cisplatyną.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego występowało rzadziej i miało łagodniejszy przebieg w przypadku stosowania paklitakselu w 3-godzinny wlew z następującym po tym podaniem cisplatyny, niż u chorych leczonych cyklofosfamidem i cisplatyną.

W przypadku chemioterapii pierwszego rzutu u chorych z rakiem piersi i przerzutami nowotworowymi z zastosowaniem paklitakselu ($220 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w trzygodzinnym wlewie dożylnym po podaniu dokсорubicyny ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w 24-godzinnego wlewie, następujące działania niepożądane występowały częściej i miały cięższy przebieg w porównaniu do standardowego leczenia w schemacie FAC (5-FU $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, dokсорubicyna $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, cyklofosfamid $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$): neutropenia, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, ból stawów i mięśni, osłabienie, gorączka i biegunka. W porównaniu do standardowego schematu FAC nudności i wymioty występowały rzadziej i miały łagodniejszy przebieg po zastosowaniu leczenia skojarzonego paklitaksellem ($220 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) i dokсорubicyną ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$). Mniejsza częstość występowania i mniejsze nasilenie nudności i wymiotów w ramieniu otrzymującym leczenie skojarzone paklitaksellem i dokсорubicyną mogła być spowodowana zastosowaniem glikokortykosteroidów w premedykacji.

Następujące zdarzenia niepożądane (niezależnie od związku obserwowanych objawów z paklitaksellem lub trastuzumabem) odnotowano częściej w trakcie leczenia pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami, z zastosowaniem trzygodzinnego wlewu paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem, 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%), przyspieszenie czynności serca (12% wobec 4%), biegunka (45% wobec 30%), nadciśnienie (11% wobec 3%), krwawienia 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%), stan zapalny zatok (21% wobec 7%), reakcje w miejscu podania (7% wobec 1%). Część tych różnic w częstości występowania może wynikać ze zwiększonej liczby oraz czasu trwania kursów leczenia skojarzonego paklitaksellem i trastuzumabem w porównaniu do czasu podawania paklitakselu w monoterapii.

W przypadku, gdy dokсорubicyna była podawana w skojarzeniu z paklitaksellem u chorych z rakiem piersi i przerzutami nowotworowymi, u 15% chorych opisywano **zaburzenia kurczliwości serca** (zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory $\geq 20\%$), w porównaniu do standardowego schematu FAC, gdzie częstość występowania tego zaburzenia wynosiła 10%. **Zastoinową niewydolność serca** obserwowano u $< 1\%$ chorych otrzymujących paklitaksel i dokсорubicynę, jak i standardowy schemat FAC. Podawanie paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali antracykliny powodowało zwiększenie częstości oraz stopnia nasilenia **niewydolności serca** w porównaniu do pacjentów leczonych paklitaksellem w monoterapii (ang. New York Heart Association -NYHA klasa I/II - 10% wobec 0%; NYHA klasa III/IV 2% wobec 1%), rzadko połączone ze zgonem (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego produktu zawierającego trastuzumab). W tych wszystkich, rzadko opisywanych przypadkach, uzyskiwano odpowiedź na właściwe leczenie.

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

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS

W trakcie badania klinicznego z udziałem 107 pacjentów częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych, za wyjątkiem zaburzeń układu krwiotwórczego oraz zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby (patrz poniżej), była porównywalna u chorych z rozpoznaniem mięsaka Kaposi'ego i u chorych z innymi guzami litymi, u których stosowano paklitaksel w monoterapii.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zahamowanie czynności szpiku kostnego było głównym czynnikiem toksycznym ograniczającym dawkę produktu. Najważniejszą toksycznością hematologiczną jest neutropenia. Podczas pierwszego kursu leczenia ciężka neutropenia (<500 komórek/ mm^3) występowała u 20% pacjentów, a u 39% - podczas kolejnych kursów leczenia. U 41% pacjentów neutropenia trwała powyżej 7 dni, a u 8% - przez 30 do 35 dni. U wszystkich obserwowanych pacjentów ustępowała po 35 dniach. Neutropenia o 4 stopniu nasilenia trwająca co najmniej 7 dni występowała w 22% przypadków.

Gorączka w przebiegu neutropenii związana z podaniem paklitakselu występowała u 14% pacjentów i w 1,3% cykli leczenia. W trakcie podawania paklitakselu wystąpiły 3 przypadki (2,8%) posocznicy, związane z zastosowaniem produktu leczniczego, zakończone zgonem pacjenta.

Małopłytkowość obserwowano u 50% pacjentów, w 9% przypadków była ona ciężkiego stopnia ($<50\ 000$ komórek/ mm^3). Zmniejszenie liczby płytek krwi $<75\ 000$ komórek/ mm^3 w czasie trwania leczenia wystąpiło co najmniej raz tylko u 14% pacjentów. Krwawienia związane z podawaniem paklitakselu odnotowano u mniej niż 3% pacjentów, jednakże krwotoki występowały miejscowo.

Niedokrwistość ($\text{Hb} < 11$ g/l) obserwowano u 61% pacjentów, a ciężką niedokrwistość ($\text{Hb} < 8$ g/l) u 10% chorych. Przetoczenie krwinek czerwonych było konieczne u 21% pacjentów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: wśród pacjentów ($> 50\%$ leczonych inhibitorami proteazy) z prawidłowymi wyjściowymi parametrami czynności wątroby, u 28% stwierdzono zwiększenie stężenia bilirubiny, u 43% - fosfatazy zasadowej i u 44% - AspAT. Ciężkie zaburzenia wartości wymienionych parametrów opisano w 1% przypadków.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania paklitakselu. Do najbardziej spodziewanych powikłań przedawkowania należą: zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neuropatia obwodowa i zapalenie błon śluzowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe/taksany
Kod ATC: L01C D01

Paklitaksel jest produktem 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 produkt powoduje powstanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność paklitakselu w leczeniu pierwszego rzutu chorych na raka jajnika oceniano podczas dwóch dużych, randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (porównywano do leczenia skojarzonego cyklofosfamidem w dawce 750 mg/m^2 pc. z cisplatyną w dawce 75 mg/m^2 pc.).

W leczeniu pierwszego rzutu raka jajnika bezpieczeństwu i skuteczności paklitakselu była oceniana w dwóch głównych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach (porównywano do leczenia cyklofosfamidem w dawce 750 mg/m^2 z cisplatyną w dawce 75 mg/m^2). W badaniu Intergroup (B-MS CA 139-209) ponad 650 chorych z pierwotnym rakiem jajnika o stopniu zaawansowania II_{b-c}, III lub IV otrzymywało maksymalnie 9 kursów leczenia paklitaksem (175 mg/m^2 w ciągu 3h) z następczym

podaniem cisplatyny (75 mg/m^2) lub leczenie będące kontrolą. Drugie główne badanie (GOG-H1/B-MS CA 139-022) przeprowadzone w grupie ponad 400 chorych z pierwotnym rakiem jajnika o stopniu zaawansowania III/IV i resztkowym nowotworem ($>1 \text{ cm}$) po wcześniejszej laparotomii lub z odległymi przerzutami, oceniało zastosowanie maksymalnie 6 kursów leczenia paklitakselem (135 mg/m^2 we wlewie w ciągu 24h) z następczym podaniem cisplatyny (75 mg/m^2) w porównaniu do leczenia kontrolnego. Podczas gdy różne sposoby dawkowania paklitakselu nie były ze sobą bezpośrednio porównywane to w obydwu badaniach u chorych leczonych paklitakselem w skojarzeniu z cisplatyną stopień odpowiedzi na leczenie był znacznie większy, dłuższy okres do nasilenia postępu choroby oraz dłuższy okres przeżycia w porównaniu do leczenia standardowego. U chorych z zaawansowanymi postaciami raka jajnika otrzymujących w 3-godzinny wlewie paklitaksel/cisplatynę w porównaniu do chorych otrzymujących cyklofosfamid/cisplatynę obserwowano nasilenie działań neurotoksycznych, bólów mięśni i stawów, natomiast osłabienie działania hamującego czynność szpiku.

W leczeniu uzupełniającym raka piersi 3212 pacjentek z dodatnim wynikiem badania węzłów chłonnych (CALGB 9344, BMS CA 139-223) otrzymywało leczenie uzupełniające paklitakselem lub nie otrzymywało chemioterapii po podaniu czterech kursów leczenia doksorubicyną i cyklofosfamidem. Średni czas obserwacji następczej wynosił 69 miesięcy. U pacjentek otrzymujących paklitaksel, w porównaniu do pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone AC, wystąpiło znaczące zmniejszenie o 18% ($p=0,0014$) ryzyka nawrotu choroby i znaczące zmniejszenie o 19% ($p=0,0044$) ryzyka śmierci. Analiza retrospektywna wykazała korzyści dla pacjentek we wszystkich podgrupach. U pacjentek z ujemny lub nieznanym receptorem hormonalnym guza, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 28% ($\text{CI}=95\%: 0,59-0,86$). W podgrupie pacjentek z dodatnim receptorem hormonalnym guza zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 9% ($\text{CI}=95\%: 0,78-1,07$). Niemniej jednak, schemat badania nie zakładał przedłużonej obserwacji, dłuższej niż 4 kursy leczenia, u pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone AC. Na podstawie wyników tylko tego badania nie można wykluczyć, że obserwowane wyniki mogą być częściowo spowodowane różnym czasem trwania chemioterapii w obu ramionach badania (AC - 4 kursy leczenia; AC i paklitaksel - 8 kursów leczenia). W związku z powyższym należy rozważyć zastosowanie uzupełniającego leczenia paklitakselem, jako alternatywnej metody postępowania do przedłużonego stosowania schematu AC.

W drugim, dużym badaniu o podobnym schemacie, dotyczącym leczenia uzupełniającego u pacjentek z dodatnim wynikiem badania węzłów chłonnych, 3060 pacjentek po leczeniu czterema kursami AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270) randomizowano do grupy otrzymującej 4 kursy leczenia paklitakselem w dawce 225 mg/m^2 pc. lub nie otrzymujących leczenia paklitakselem. Podczas średniego czasu obserwacji następczej, który wynosił 64 miesiące, u pacjentek otrzymujących paklitaksel, w porównaniu do pacjentek otrzymujących tylko leczenie skojarzone AC, wystąpiło znaczące zmniejszenie o 17% ($p=0,006$) ryzyka nawrotu choroby; w grupie pacjentek otrzymujących paklitaksel występowało również zmniejszenie ryzyka śmierci o 7% ($\text{CI}=95\%: 0,78-1,12$). Analiza wyników we wszystkich podgrupach wykazała korzyści dla wszystkich pacjentek leczonych paklitakselem. W tym badaniu, u pacjentek z dodatnim receptorem hormonalnym guza, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 23% ($\text{CI}=95\%: 0,6-0,92$); u pacjentek z ujemny receptorem hormonalnym guza, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 10% ($\text{CI}=95\%: 0,7-1,11$).

W pierwszorazowym leczeniu przerzutowej postaci raka piersi skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu jako leku pierwszego rzutu było oceniane w dwóch kluczowych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach fazy III z fazą otwartą.

W pierwszym badaniu (BMS CA 139-278) skojarzenie doksorubicyny (50 mg/m^2) podawanej w jednorazowej iniekcji z następczym podaniem po 24 godzinach paklitakselu (220 mg/m^2 w 3-godzinny wlewie) (AT) porównywano ze standardowym schematem FAC (5-FU 500 mg/m^2 , doksorubicyna 50 mg/m^2 , cyklofosfamid 500 mg/m^2) stosowanych w odstępie 3 tygodni w 8 cyklach leczenia. Do tego randomizowanego badania włączono 267 chorych z przerzutową postacią raka piersi, które nie otrzymywały wcześniej chemioterapii, lub chemioterapie bez antracyklin w leczeniu dodatkowym. Wyniki wykazały istotne różnice w czasie do wystąpienia progresji i medianie czasu przeżycia na korzyść połączenia paklitaksel/doksorubicyna w porównaniu do schematu FAC (8,3

wobec 6,2 miesiący, $p=0,029$). Średni czas przeżycia był dłuższy w grupie pacjentek otrzymujących paklitaksel i dokсорubicynę w porównaniu do pacjentek leczonych schematem FAC (23,0 w porównaniu do 18 miesięcy; $p=0,004$). W ramieniu AT (44%) a w ramieniu FAC (48%), odpowiednio 7% i 50% pacjentek otrzymywało w okresie obserwacji następczej chemioterapię, w skład której wchodziły taksoidy. Średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie w ramieniu AT w porównaniu do ramienia FAC był wyższy (68% w porównaniu do 55%). Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 19% pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone paklitaksellem i dokсорubicyną i u 8% pacjentek leczonych schematem FAC. Wszystkie wyniki skuteczności leczenia były potwierdzone po wykonaniu zaślepionej, niezależnej analizy.

W drugim badaniu skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem była oceniana jako planowa analiza w podgrupach (chore na raka piersi z przerzutami, uprzednio leczone antracyklinami) w badaniu HO648g. Nie ustalono skuteczności leczenia skojarzonego paklitaksellem i trastuzumabem u chorych, które nie otrzymały uprzednio leczenia uzupełniającego antracyklinami. Leczenie skojarzone trastuzumabem (dawka nasycająca – 4 mg/kg mc., a następnie 2 mg/kg/tydzień) i paklitaksellem (175 mg/m² pc.), podawanym co 3 tygodnie w 3-godzinny wlewie porównywano z paklitaksellem stosowanym w monoterapii (175 mg/m² pc.), podawanym co 3 tygodnie w 3-godzinny wlewie. Badanie przeprowadzono w grupie 188 pacjentek z rakiem piersi z przerzutami i nadmierną ekspresją antygenu HER2 (2+ lub 3+ oznaczane w badaniu immunohistochemicznym), leczonych uprzednio antracyklinami. Paklitaksel podawano w 3-godzinny wlew co 3 tygodnie, przez co najmniej 6 cykli leczenia. Trastuzumab podawano raz w tygodniu, aż do wystąpienia progresji choroby. Badanie wykazało istotną korzyść stosowania leczenia skojarzonego paklitaksel/trastuzumab w porównaniu do paklitakselu stosowanego w monoterapii, z zastosowaniem następujących kryteriów: czasu do wystąpienia progresji choroby nowotworowej (6,9 wobec 3,0 miesiący), stopnia odpowiedzi (41% wobec 17%) i czasu trwania odpowiedzi klinicznej (10,5 wobec 4,5 miesiący). Najpoważniejszym działaniem toksycznym obserwowanym podczas leczenia skojarzonego paklitaksel/trastuzumab były zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.8).

Skuteczność paklitakselu w dawce 175 mg/m² z następczym podaniem cisplatyny w dawce 80 mg/m² w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oceniano w dwóch randomizowanych badaniach III fazy (367 chorych w schematach leczenia zawierających paklitaksel). W jednym badaniu porównywano powyższy schemat do leczenia cisplatyną w dawce 100 mg/m², w drugim do schematu tenipozyd w dawce 100 mg/m² z następczym podaniem cisplatyny w dawce 80 mg/m² (367 chorych w grupie porównywanej). Wyniki w obu badaniach były podobne. Nie było istotnych różnic w śmiertelności, przyjętej za podstawowy parametr oceny porównywanych schematów (mediana czasu przeżycia 8,1 i 9,5 miesiąca w schematach zawierających paklitaksel 8,6 i 9,9 w grupach porównawczych). Podobnie nie było istotnych różnic w okresie przeżycia bez postępu choroby pomiędzy badanymi schematami leczenia. Znaczącą różnicę zaobserwowano w odpowiedzi klinicznej na stosowane leczenie. Ocena jakości życia wykazała, że korzystniejsze działanie pod względem utraty apetytu mają schematy zawierające paklitaksel oraz dostarczają jednoznacznych dowodów, że stosowaniu schematów zawierających paklitaksel częściej towarzyszy neuropatia obwodowa ($p<0,008$).

W przypadku leczenia chorych na mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS skuteczność i bezpieczeństwo paklitakselu oceniano w badaniu bez zastosowania grupy kontrolnej przeprowadzonym u chorych z zaawansowaną chorobą, uprzednio leczonych chemioterapią układową. Za podstawowy parametr oceny przyjęto najlepszą odpowiedź kliniczną guza. W grupie 107 pacjentów 63 było opornych na liposomalne postaci antracyklin. W tej podgrupie uzyskano największą skuteczność leczenia. U pacjentów opornych na liposomalne postaci antracyklin średni współczynnik skuteczności leczenia (całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie) po 15 cyklach leczenia wynosiła 57% (przedział ufności (CI) wynosił od 44 do 70%). Ponad 50% odpowiedzi na leczenie zaobserwowano po pierwszych 3-ch cyklach leczenia. U pacjentów opornych na liposomalne postaci antracyklin odsetek odpowiedzi był porównywalny do pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie otrzymali leczenia inhibitorem proteazy (55,6%), oraz do pacjentów, którzy otrzymali jednorazowo leczenie inhibitorem proteazy co najmniej 2 miesiące przed podaniem paklitakselu (60,9%). Średni czas do progresji choroby w grupie pacjentów opornych na liposomalne postaci antracyklin wynosił

468 dni (95% CI od 257 do nieocenialnego). Mediana przeżycia nie była możliwa do wyliczenia, niemniej jednak dolny, 95% zakres wynosił w tej grupie 617 dni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym paklitaksel wykazuje dwufazowy spadek stężenia w osoczu.

Farmakokinetykę paklitakselu badano po podaniu dawek 135 i 175 mg/m² pc. w 3- i 24- godzinnym wlewie. Średni końcowy okres półtrwania wynosił od 3,0 do 52,7 godzin, a średnia wartość niekompartimentowego klirensu całkowitego wynosiła od 11,6 do 24,0 l/godz/m² pc. Klirens paklitakselu zmniejszał się w przypadku większych stężeń w osoczu. Średnie wartości objętości dystrybucji paklitakselu w stanie stacjonarnym mieściły się w zakresie od 198 do 688 l/m² pc., co wskazuje na jego dużą dystrybucję do przestrzeni pozanaczyniowej i (lub) silne wiązanie się z tkankami. Podczas 3-godzinnego wlewu dożylnego 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_{0-∞} o 81%.

Po podaniu 19 chorym z rozpoznaniem mięsaka Kaposi'ego dawki 100 mg/ m² pc w 3- godzinnym wlewie dożylnym, średnie C_{max} wynosiło 1,530 ng/ml (zakres od 761-2,860 ng/ml) a średnie AUC 5,619 ng x godz/ml (zakres 2,609-9,428 ng x godz/ml). Klirens wynosił 20,6 l/godz/m² (zakres 11-38) a objętość dystrybucji 291 l/ m² (zakres 121-638). Średni końcowy okres półtrwania wynosił 23,7 godzin (zakres 12-33).

Różnice osobnicze w układowej ekspozycji na paklitaksel były nieznaczne. Nie opisywano kumulacji paklitakselu po wielokrotnym podaniu produktu.

Badaniach paklitakselu *in vitro* wskazują, że 89-98% podanego leku wiąże się z białkami surowicy. Obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu lub difenhydraminy nie wpływa na stopień wiązania z białkami.

Stopień metabolizm paklitakselu u ludzi nie zostały w pełni poznany. Średnia ilość produktu wydalanego w niezmienionej postaci w moczu wynosi od 1,3% do 12,6 % podanej dawki, co wskazuje na 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-dihydroksypaklitakselu, a 6% w postaci 6α-3'p-dihydroksypaklitakselu.

6α-hydroksypaklitaksel powstaje ze związku macierzystego w wyniku działania CYP2C8, 3'p-hydroksypaklitaksel - w wyniku działania CYP3A4, a 6α-3'p-dihydroksypaklitaksel - w wyniku działania CYP2C8 i CYP3A4. Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek lub wątroby na eliminację paklitakselu podawanego w 3-godzinnym wlewie. Parametry farmakokinetyczne wyznaczone u pacjenta otrzymującego paklitaksel w dawce 135 mg/m² pc. w 3-godzinnym wlewie poddanego jednocześnie hemodializie były podobne do wartości parametrów wyznaczonych u pacjentów nie dializowanych.

W badaniach klinicznych, podczas których paklitaksel był podawany w skojarzeniu z doksorubicyną, dystrybucja i eliminacja doksorubicyny, a także jej metabolitów były przedłużone. Całkowita ekspozycja na doksorubicynę w surowicy była o 30% większa, jeśli paklitaksel był podawany bezpośrednio po podaniu doksorubicyny, niż gdy występowała 24-godzinna przerwa pomiędzy podaniem obu produktów.

W celu stosowania paklitakselu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy opierać się na charakterystyce produktu leczniczego zawierającego cisplatynę lub trastuzumab, gdzie opisane są wskazówki dotyczące stosowania tych produktów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze paklitakselu nie było badane. Niemniej jednak paklitaksel jest silnym środkiem genotoksycznym i rakotwórczym, biorąc pod uwagę farmakodynamiczny mechanizm jego działania. W badaniach *in vitro* i *in vivo* w modelach eksperymentalnych u ssaków wykazano, że paklitaksel działa mutagennie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogolglycerolu rycynooleinian
Kwas cytrynowy, bezwodny
Etanol, bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Polioksyetylowany olej rycynowy 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 paklitakselu należy wykonywać z zastosowaniem sprzętu i pojemników niezawierającego PCW.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem fiołki:
2 lata

Po otwarciu fiołki:
Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt może być przechowywany nie dłużej niż 28 dni w temperaturze 25°C. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu.

Po rozcieńczeniu:
Produkt przechowywany w temperaturze od 2 do 8°C i w 25°C, zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 14 dni po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu i przez 7 dni po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub w 5% roztworze glukozy w roztworze Ringera.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast, chyba, że sposób rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać fiołki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiołka typu I (zamknięta gumowym korkiem), zawierająca odpowiednio 30 mg, 100 mg lub 300 mg paklitakselu w 5 ml, 16,7 ml lub 50 ml roztworu.

Pudełko tekturowe zawiera 1 fiołkę.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie: podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, podczas przygotowywania i stosowania paklitakselu należy zachować szczególną ostrożność. Rozcieńczanie koncentratu produktu i przygotowanie roztworów do wlewów powinno być wykonywane przez wyszkolony personel, w warunkach aseptycznych i w przeznaczonych do tego pomieszczeniach. Osoby pracujące z produktem powinny używać odpowiednich rękawic ochronnych. Należy przestrzegać środków ostrożności zapobiegających kontaktowi produktu ze skórą i błonami śluzowymi. W razie kontaktu roztworu leku ze skórą należy ją natychmiast dokładnie umyć wodą z mydłem. W przypadku zetknięcia produktu z błonami śluzowymi należy przepłukać je starannie wodą. Donoszono o duszności, bólu w klatce piersiowej, pieczeniu w gardle i nudnościach po wdychaniu produktu.

Jeżeli nie otwarte fiołki są przechowywane w lodówce, to może powstać osad, który po uzyskaniu temperatury pokojowej rozpuszcza się samoistnie lub po lekkim wstrząsaniu. Nie wpływa to na jakość produktu. Jeżeli roztwór pozostaje mętny lub jeżeli widać nierozpuszczony osad, to fiołkę należy wyrzucić.

Po wielokrotnym wkłuciu igły do fiołki i nabraniu produktu, fiołki zachowują stabilność mikrobiologiczną, chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze 25°C. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu.

Urządzenia wspomagające podawanie chemioterapii, wyposażone w bolce typu Chemo-Dispensing Pin lub inne podobne urządzenia ze szpikulcem nie powinny być używane do fiołek, ponieważ mogą spowodować zapadnięcie się korka i w konsekwencji utratę jałowości roztworu.

Przygotowanie roztworu do podania dożylnego: przed podaniem dożylnym paklitaksel należy rozcieńczyć w warunkach zapewniających jałowość roztworu, używając 0,9% roztworu chlorku sodu, 5% roztworu glukozy, 5% roztworu glukozy z 0,9% roztworem chlorku sodu, 5% roztworu glukozy w roztworze Ringera do uzyskania ostatecznego stężenia paklitakselu od 0,3 do 1,2 mg/ml.

Przygotowane w ten sposób roztwory zachowują stabilność w temperaturze od 2 °C do 8°C i w temperaturze 25°C (patrz punkt 6.3). Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu.

Przygotowane do podania roztwory mogą być nieprzejrzyste, co wynika z właściwości substancji pomocniczych i nie daje się tego zmienić poprzez filtrację. Roztwór paklitakselu powinien być podawany dożylnie przez zestaw z filtrem wewnętrznym o średnicy porów nie większej niż 0,22 mikrometra. Nie stwierdzono istotnej utraty aktywności leku w czasie symulowanego podawania roztworu przy użyciu zestawu do wlewów dożylnych z filtrem wewnętrznym.

Pojawiają się rzadkie doniesienia o występowaniu precypitacji pod koniec podawania paklitakselu w 24-godzinnym wlewie. Chociaż przyczyna tego zjawiska nie została wyjaśniona, ma to najprawdopodobniej związek z przesyleniem rozcieńczanego roztworu. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia precypitacji paklitaksel należy podawać możliwie jak najszybciej po rozcieńczeniu oraz unikać nadmiernego wzbudzania i wibracji. Przed rozpoczęciem wlewu należy dokładnie przepłukać zestaw do infuzji. Podczas wlewu należy regularnie kontrolować roztwór, a w przypadku wystąpienia precypitacji należy przerwać wlew.

W celu zmniejszenia ryzyka narażenia pacjenta na kontakt z DEHP [di-(2-etyloheksylo) ftalan], który może być wypłukiwany z wykonanych z PCW worków, zestawów do wlewów oraz innego rodzaju materiałów i sprzętu medycznego, rozcieńczone roztwory paklitaksel należy przechowywać w butelkach nie zawierających PCW (szkło, polipropylen) lub workach plastikowych (polipropylen, poliolefinu) i podawać przez zestawy do wlewów pokryte polietylenem. Użycie zestawów z filtrem (np. typu IVEX-2), które zawierają krótki odcinek przewodu wykonany z PCW nie miało istotnego wpływu na wypłukiwanie.

Usuwanie: wszystkie materiały użyte do przygotowania, podania, wlewu lub mające w inny sposób kontakt z paklitakselem powinny być zniszczone zgodnie z lokalną procedurą regulującą utylizację produktów cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratorium Galenowe Lefarm Sp. z o.o., ul. Dworcowa 47, 85-009 Bydgoszcz

8. NUMER POZWOLENIA 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