

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paclitaxel Hospira, 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*).

Każda fiolka 5 ml zawiera 30 mg paklitakselu.

Każda fiolka 16,7 ml zawiera 100 mg paklitakselu.

Każda fiolka 25 ml zawiera 150 mg paklitakselu.

Każda fiolka 50 ml zawiera 300 mg paklitakselu.

Substancje pomocnicze: zawiera również etanol, 393 mg na ml oraz makroglicerolu rycynooleinian w ilości 527 mg na 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

Chemioterapia pierwszego rzutu w skojarzeniu z cisplatyną w przypadkach zaawansowanego raka jajnika lub u chorych z resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii.

Chemioterapia drugiego rzutu raka jajnika z przerzutami w przypadkach, w których standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym), paklitaksel jest wskazany u pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi po standardowej 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 pacjentek, u których można zastosować leczenie antracyklinami lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracyklinami nie jest odpowiednie (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).

W monoterapii raka piersi z przerzutami u chorych, u których leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub u chorych, u których leczenie antracyklinami nie jest odpowiednie.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. NSCLC)

W leczeniu skojarzonym z cisplatyną, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

W leczeniu mięsaka Kaposiego występującego w przebiegu AIDS u chorych, u których leczenie antracyklinami 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

Premedykacja: przed podaniem produktu u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora H₂.

W tabeli poniżej podano przykładową premedykację:

Tabela 1: schemat premedykacji

Produkt stosowany w premedykacji	Dawka i droga podania	Czas podania 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 Kaposiego

** dożylnie

*** lub inny produkt o właściwościach przeciwhistaminowych np. 10 mg chlorfenaminy dożylnie na 30 do 60 minut przed podaniem paklitakselu

Paklitaksel należy podawać przez zestaw do wlewów dożylnych zawierający filtr wewnętrzny o średnicy porów ≤ 22 mikrometrów.

Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, w trakcie wlewu należy uważnie obserwować miejsce podawania produktu w celu szybkiego zidentyfikowania nacieku.

Rak jajnika - leczenie pierwszego rzutu: chociaż obecnie są w trakcie badań inne schematy leczenia paklitaksem, zaleca się podawanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną.

W zależności od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwa sposoby dawkowania paklitakselu: dawka 175 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym trzy godziny, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m² pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia; dawka 135 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m² pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kursami leczenia (patrz punkt 5.1).

Rak jajnika - leczenie drugiego rzutu: zalecana dawka wynosi 175 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy pomiędzy kolejnymi kursami leczenia.

Rak piersi -leczenie uzupełniające: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, co 3 tygodnie podczas 4 kursów leczenia, a następnie terapia antracyklinami i cyklofosfamidem (AC).

Rak piersi - leczenie pierwszego rzutu: W skojarzeniu z dokсорubicyną ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) paklitaksel należy podawać 24 godziny po dokсорubicynie. Zalecana dawka paklitakselu wynosi $220 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana we wlewie dożylnym trwającym trzy godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia (patrz punkty 4.5 oraz 5.1).

W skojarzeniu z trastuzumabem, zalecana dawka paklitakselu wynosi $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawana we wlewie dożylnym trwającym trzy godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia. Wlew paklitakselu można rozpocząć następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu lub zaraz po kolejnych dawkach, jeżeli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana.

Rak piersi -leczenie drugiego rzutu: zalecana dawka paklitakselu wynosi $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawana we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy pomiędzy kolejnymi kursami leczenia.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: zalecana dawka paklitakselu wynosi $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawana we wlewie dożylnym trwającym trzy godziny, a następnie podanie cisplatyny w dawce $80 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia.

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS: zalecana dawka wynosi $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawana we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 2-tygodniowej przerwy pomiędzy kolejnymi kursami leczenia.

Dostosowanie dawki: 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 $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$) a płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$).

U chorych z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ utrzymująca się przez minimum 7 dni) lub ciężką neuropatią obwodową, dawki paklitakselu podawane w kolejnych kursach leczenia należy zmniejszyć o 20% (o 25% u pacjentów z mięsakiem Kaposiego) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: dostępne dane są niewystarczające do zalecenia modyfikacji dawkowania u chorych z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 oraz 5.2). Nie wolno podawać paklitakselu u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie u dzieci: paklitaksel nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Paklitaksel jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką nadwrażliwością na paklitaksel, makroglicerolu rycynooleinian (patrz punkt 4.4) lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Nie należy stosować paklitakselu u pacjentów z wyjściową liczbą granulocytów obojętnochłonnych mniejszą niż $1,5 \times 10^9/\text{l}$ (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego mniejszą niż $1 \times 10^9/\text{l}$) lub liczbą płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/\text{l}$ (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego mniejszą niż $75 \times 10^9/\text{l}$).

Paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów z mięsakiem Kaposiego, jeśli jednocześnie występuje ciężkie, nieleczone lub niepoddające się leczeniu zakażenie.

Nie wolno podawać paklitakselu u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Paklitaksel należy podawać pod nadzorem lekarza wyspecjalizowanego w prowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu, należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu do intensywnej terapii.

Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, w trakcie wlewu należy uważnie obserwować miejsce podawania produktu w celu szybkiego zidentyfikowania nacieku.

Przed podaniem produktu pacjentowi 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 wymagającym leczenia, obrzękiem naczynioruchowym oraz uogólnioną pokrzywką występowały u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących paklitaksel, jeśli wcześniej zastosowano odpowiednią premedykację. Reakcje tego typu są prawdopodobnie związane z uwalnianiem histaminy. Jeśli dojdzie do wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać wlew produktu i rozpocząć leczenie objawowe. W takich przypadkach nie należy ponownie podawać leku u pacjenta. Reakcje nadwrażliwości tego typu są prawdopodobnie wywoływane przez substancję pomocniczą produktu – makrogoliglicerolu rycynooleinian.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego, głównie neutropenia, jest działaniem toksycznym ograniczającym wielkość dawki paklitakselu. W trakcie leczenia należy często wykonywać morfologię krwi. Nie należy rozpoczynać kolejnego kursu leczenia, jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości co najmniej $1,5 \times 10^9/l$ (u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego co najmniej $1 \times 10^9/l$) a liczba płytek krwi nie osiągnie wartości co najmniej $100 \times 10^9/l$ (u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego co najmniej $75 \times 10^9/l$). W badaniach klinicznych u chorych z mięśniakiem Kaposiego większość pacjentów otrzymywała czynnik stymulujący wzrost granulocytów (G-CSF).

Rzadko opisywano *ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca* po podaniu paklitakselu w monoterapii. W przypadku wystąpienia poważnych zaburzeń w układzie przewodzącym serca podczas podawania paklitakselu, należy zastosować odpowiednie leczenie i prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca podczas kolejnych kursów leczenia.

Podczas podawania paklitakselu obserwowano niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze i bradykardię – zwykle bezobjawowe i niewymagające leczenia. Zaleca się częste monitorowanie czynności życiowych szczególnie podczas pierwszej godziny podawania paklitakselu. Ciężkie zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca niż u chorych na raka piersi lub jajnika. Opisano pojedynczy przypadek niewydolności serca spowodowany podaniem paklitakselu u pacjenta włączonego do badania klinicznego oceniającego skuteczność produktu u chorych z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS.

Należy monitorować czynność serca w początkowym etapie leczenia przerzutowej postaci raka piersi z zastosowaniem paklitakselu w skojarzeniu z dokсорubicyną lub trastuzumabem. Jeśli pacjent jest zakwalifikowany do takich schematów postępowania, przed rozpoczęciem leczenia pacjenta należy poddać wstępnej ocenie kardiologicznej składającej się z wywiadu, badania fizykalnego, elektrokardiogramu (EKG), echokardiogram i (lub) wentrykulografię izotopową MUGA. Podczas leczenia, np. co trzy miesiące, należy monitorować czynność serca. Ułatwi to identyfikację pacjentów, u których rozwija się 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 kursy leczenia). *Dalsze informacje patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego dla trastuzumabu lub doksorubicyny.*

Neuropatia obwodowa: po podaniu paklitakselu często występuje neuropatia obwodowa; ciężkie objawy występują rzadko. W przypadku wystąpienia ciężkiej neuropatii obwodowej zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu we wszystkich kolejnych kursach leczenia o 20% (25% u pacjentów z mięsakiem Kaposiego). W leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną powodowało zwiększenie częstości występowania objawów toksycznego działania na układ nerwowy w porównaniu do stosowania paklitakselu w monoterapii. W leczeniu chorych na raka jajnika stosowanie paklitakselu jako leku pierwszego rzutu podawanego we wlewie trwającym 3 godziny w skojarzeniu z cisplatyną, częściej powodowało występowanie ciężkich objawów toksyczności na układ nerwowy, niż w przypadku podawania cyklofosfamid w skojarzeniu z cisplatyną.

Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może dojść do nasilenia toksyczności paklitakselu, zwłaszcza do zahamowania czynności szpiku kostnego 3. do 4. stopnia. Dostępne dane nie wskazują na nasilenie toksyczności paklitakselu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, którzy otrzymywali paklitaksel w 3-godzinny wlewie dożylnym. Brak danych dotyczących pacjentów z wyjściową, ciężką cholestazą wątrobową. Jeśli paklitaksel był podawany przez dłuższy okres czasu, u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano nasilenie zahamowania czynności szpiku kostnego. Należy ściśle monitorować, czy u pacjenta nie występuje ciężkie 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). Nie wolno podawać paklitakselu u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Etanol: Produkt ten zawiera etanol 49,7% obj. (alkohol), czyli średnio do 21 g na dawkę, co odpowiada 740 ml piwa 3,5%, 190 ml wina 14% na każdą dawkę. Taka ilość alkoholu może być szkodliwa dla osób z chorobą alkoholową. Należy również zwrócić na uwagę, jeżeli lek jest stosowany u dzieci i u osób z grup dużego ryzyka, w tym między innymi z chorobami wątroby lub padaczką. Ilość alkoholu zawarta w tym produkcie leczniczym może wpływać na skuteczność innych leków.

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

Rzadko obserwowano *rzekomobłoniaste zapalenie jelit* również u pacjentów, którzy nie otrzymali równocześnie antybiotyków. Taką możliwość należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej przypadków ciężkiej lub przewlekłej biegunki występującej w trakcie leczenia lub zaraz po leczeniu paklitakselem.

W skojarzeniu z napromienianiem tkanki płucnej, paklitaksel (niezależnie od kolejności zastosowania) może przyczyniać się do wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc.

W wielu modelach doświadczalnych potwierdzono, że paklitaksel ma właściwości teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne. W związku z powyższym, mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, a także ich partnerzy, powinni otrzymywać skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6). Mężczyźni powinni poszukać porady dotyczącej możliwości zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na ryzyko wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej terapią paklitakselem.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Premedykacja cymetydyną nie wpływa na klirens paklitakselu.

Cisplatyna: paklitaksel należy podawać przed cisplatyną. Profil bezpieczeństwa paklitakselu podanego przed cisplatyną jest taki sam, jak w przypadku podania paklitakselu w monoterapii. W przypadku podania paklitakselu po cisplatynie u pacjentów dochodziło do silniejszego zahamowania czynności szpiku kostnego i zmniejszenia klirensu paklitakselu o około 20%.

U pacjentek leczonych paklitakselem i cisplatyną, w porównaniu do pacjentek z nowotworami narządu rodowego leczonych tylko cisplatyną, ryzyko wystąpienia niewydolności nerek może być zwiększone.

Doksorubicyna: Jeśli paklitaksel i doksorubicyna są podawane w krótkim odstępie czasu, wydalanie doksorubicyny i jej aktywnych metabolitów może być zmniejszone. W początkowej fazie leczenia raka piersi z przerzutami paklitaksel należy podawać 24 godziny po doksorubicynie (patrz punkt 5.2).

Substancje czynne metabolizowane w wątrobie: należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania paklitakselu i leków metabolizowanych w wątrobie, ponieważ mogą one hamować metabolizm paklitakselu. Metabolizm paklitakselu jest częściowo katalizowany przez cytochrom P450 (CYP450), izoenzymy CYP2C8 i 3A4 (patrz punkt 5.2). Badania kliniczne wykazały, że główną ścieżką metabolizmu paklitakselu u ludzi jest metabolizm, w którym pośredniczy CYP2C8 (do 6 α -hydroksypaklitakselu). Na podstawie współczesnej wiedzy, nie przewiduje się znaczących klinicznie interakcji pomiędzy paklitakselem a innymi substratami izoenzymu CYP2C8. Równoczesne podawanie pacjentom ketokonazolu (znanego silnego inhibitora izoenzymu CYP3A4) nie hamuje eliminacji paklitakselu, dlatego oba produkty mogą być podawane w tym samym czasie, bez konieczności modyfikacji dawkowania. Dalsze dane dotyczące możliwych interakcji paklitakselu z innymi substratami lub inhibitorami izoenzymu CYP3A4 są ograniczone. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania paklitakselu ze znanymi inhibitorami (np. erytromycyną, fluoksetyną, gemfibrozylem) lub aktywatorami (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, efawirenzem, newirapiną) CYP3A4.

Z badań przeprowadzonych u pacjentów z mięsakiem Kaposiego, którzy otrzymywali jednocześnie wiele innych produktów wynika, że 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, u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory proteazy, paklitaksel należy stosować z ostrożnością.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wykazano, że u królików paklitaksel działa toksycznie na zarodki i płody (patrz także punkt 5.3).

Brak jest odpowiednich danych dotyczących stosowania paklitakselu u kobiet w ciąży, jednakże, podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, paklitaksel może powodować uszkodzenie płodu, gdy stosuje się go u kobiet w ciąży.

Nie należy stosować produktu Paclitaxel Hospira podczas ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga zastosowania leczenia paklitakselem.

Kobietom w wieku rozrodczym, leczonym paklitakselem, należy odradzić zajście w ciążę i zalecić natychmiastowe poinformowanie lekarza o zajściu w ciążę. Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym i (lub) ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy paklitaksel jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Stosowanie paklitakselu jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią. Podczas leczenia paklitakselem należy zaprzestać karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Wpływ na płodność

Wykazano, że paklitaksel zmniejsza płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

Mężczyźni powinni zasięgnąć porady dotyczącej możliwości zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia paklitakselem, ze względu na możliwość wystąpienia niepłodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt zawiera alkohol, który może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Jeśli nie podano inaczej, częstość i nasilenie działań niepożądanych opisane poniżej dotyczą 812 pacjentów z guzami litymi, leczonych paklitakselem w monoterapii, znajdujących się w bazie dotyczącej bezpieczeństwa stosowania. Dane dotyczące pacjentów z mięsakiem Kaposiego są podane na końcu punktu i obejmują 107 chorych włączonych o badań klinicznych.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych, jeśli nie podano inaczej, były 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**.

Ciężka neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/l$) występowała u 28% pacjentów, ale nie była związana z występowaniem gorączki. Tylko u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała ≥ 7 dni.

Małopłytkowość występowała u 11% pacjentów. U 3% leczonych, co najmniej raz w czasie trwania całego badania, liczba płytek zmniejszyła się do najmniejszej wartości $< 50 \times 10^9/l$. Niedokrwistość obserwowano u 64% pacjentów, jednak w ciężkiej postaci (stężenie hemoglobiny $< 8,1$ g/dl) – tylko u 6% pacjentów. Częstość występowania i nasilenie niedokrwistości były zależne od wyjściowych stężeń hemoglobiny u poszczególnych pacjentów.

Neurotoksyczność, głównie w postaci **neuropatii obwodowej**, wydaje się występować częściej i mieć cięższy przebieg po zastosowaniu dawki 175 mg/m^2 pc. podawanej w 3 – godzinny wlew (w 85% działania neurotoksyczne, a 15% o ciężkim przebiegu) niż po zastosowaniu dawki 135 mg/m^2 pc. podawanej w 24 – godzinny wlew (neuropatia obwodowa w 25%, ciężkiego stopnia w 3%), jeśli paklitaksel jest podawany w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel w 3 – godzinny wlew a następnie cisplatynę, stwierdza się wyraźny wzrost częstości występowania i cięższy przebieg powikłań wynikających z neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może występować już po pierwszym kursie 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. Występujące wcześniej neuropatie, będące wynikiem wcześniejszego leczenia nie stanowią przeciwwskazania do leczenia paklitakselem.

Ból stawów lub **ból mięśni** występował u 60% pacjentów, a u 13% - miał 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 kursów

leczenia). Te łagodne reakcje, obejmujące głównie uderzenia gorąca i wysypki, nie wymagały leczenia ani nie powodowały przerwania leczenia paklitaksemem.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występujące podczas podania dożylnego mogą prowadzić do miejscowego obrzęku, bólu, rumienia i stwardnienia. W przypadku wynaczynienia może dojść do zapalenia tkanki łącznej. Opisywano oddzielanie się skóry martwiczej i (lub) złuszczenie skóry, czasami spowodowane wynaczynieniem. Mogą występować odbarwienia skóry. Sporadycznie, w miejscu poprzedniego podania produktu z wynaczynieniem, następowały nawroty skórnych objawów miejscowych po podaniu kolejnych dawek produktu w innym miejscu wkłucia. Obecnie nie jest znany specyficzny sposób postępowania po podaniu do przestrzeni pozanaczyniowej.

W niektórych przypadkach odczyny w miejscu wstrzyknięcia występowały podczas długotrwałej infuzji lub ich wystąpienie było opóźnione o tydzień do 10 dni.

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 3-godzinny wlew dożylny oraz zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu *.

Częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych zdefiniowano stosując następującą klasyfikację: 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

Bardzo często:	zakażenia (głównie dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), z opisanymi przypadkami zgonów;
Niezbyt często:	wstrząs septyczny;
Rzadko*:	zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, posocznica;

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często:	zahamowanie czynności szpiku, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie;
Rzadko*:	gorączka spowodowana neutropenią;
Bardzo rzadko*:	ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny;

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo często:	łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka);
Niezbyt często:	ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka, drgawki, bóle pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, bóle kończyn, nadmierne pocenie się i nadciśnienie tętnicze);
Rzadko*:	reakcje anafilaktyczne;
Bardzo rzadko*:	wstrząs anafilaktyczny;

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko*:	jadłowstręt;
Nie znana*:	zespół rozpadu guza;

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko*:	splątanie;
-----------------	------------

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często:	neurotoksyczność (zwykle neuropatia obwodowa);
Rzadko*:	neuropatia ruchowa (skutkujące łagodnym osłabieniem w części dystalnej kończyn);
Bardzo rzadko*:	neuropatia autonomiczna (skutkujące niedrożnością porażenną jelit, hipotonią ortostatyczną), napady drgawek typu grand mal, encefalopatia,

zawroty głowy, bóle głowy, ataksja;

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko*: zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), szczególnie u pacjentów leczonych dawkami produktu większymi niż zalecane;

Nie znana*: obrzęk plamki, mroczki iskrzące, męty ciała szklстого;

Zaburzenia ucha i błędnika

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

Zaburzenia serca

Często: bradykardia;

Niezbyst często: kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym serca, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, zawał serca;

Rzadko: niewydolność serca;

Bardzo rzadko*: migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa;

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: niedociśnienie tętnicze;

Niezbyst często: nadciśnienie tętnicze, zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył;

Bardzo rzadko*: wstrząs;

Nie znana*: zapalenie żył;

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko*: duszność, naciek opłucnej, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zator płucny, niewydolność oddechowa;

Bardzo rzadko*: kaszel;

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Rzadko*: niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie jelit, ostre zapalenie trzustki;

Bardzo rzadko*: zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, neutropeniczne zapalenie jelit, zapalenie przełyku, zaparcie, wodobrzusze;

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko*: martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obydwu przypadkach opisywano zgony);

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: wyłysienie;

Często: przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry;

Rzadko*: świąd, wysypka, rumień;

Bardzo rzadko*: zespół Stevensa-Johnsona, 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);

Nie znane*: twardzina skóry;

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: bóle stawów i mięśni;

Nie znane*: toczень rumieniowaty układowy;

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: reakcje w miejscu podania (w tym obrzęk miejscowy, ból, rumień,

stwardnienie, w przypadku pozanaczyniowego podania – zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry i martwica skóry;
Rzadko*: astenia, gorączka, odwodnienie, obrzęki, złe samopoczucie;

Badania diagnostyczne

Często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), fosfatazy zasadowej;
Nierzbyt często: znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny;
Rzadko*: zwiększenie stężenia kreatyniny;

U pacjentek z rakiem piersi otrzymujących paklitaksel jako leczenie uzupełniające po podaniu AC (antracyklina z cyklofosfamidem), w porównaniu do pacjentek leczonych tylko AC, częściej występuje neurotoksyczność, reakcje nadwrażliwości, bóle stawów i (lub) mięśni, niedokrwistość, zakażenia, gorączka, nudności i (lub) wymioty oraz biegunka. Niemniej jednak częstość występowania tych działań niepożądanych jest 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 chorych na raka 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 na raka jajnika z zastosowaniem paklitakselu jako leku pierwszego rzutu w 3-godzinny wlew, częściej notowano działania neurotoksyczne, bóle mięśni i (lub) stawów oraz reakcje nadwrażliwości u chorych otrzymujących paklitaksel z następującym po tym podaniem cisplatyny, niż u pacjentek 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 pacjentek leczonych cyklofosfamidem a następnie cisplatyną.

W przypadku chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem piersi i przerzutami nowotworowymi z zastosowaniem paklitakselu ($220 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) podawanym we wlewie dożylnym trwającym trzy godziny po podaniu doksorubicyny ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$), w porównaniu do standardowego leczenia w schemacie FAC (5-FU $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, doksorubicyna $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, cyklofosfamid $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$), 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 ($220 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) i doksorubicyną ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$), w porównaniu do standardowego schematu FAC. Mniejsza częstość występowania i mniejsze nasilenie nudności i wymiotów w ramieniu otrzymującym leczenie skojarzone paklitakselem i doksorubicyną mogła być spowodowana zastosowaniem glikokortykosteroidów w premedykacji.

Następujące zdarzenia niepożądane (niezależnie od związku obserwowanych objawów z paklitakselem lub trastuzumabem) odnotowano częściej w trakcie leczenia pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami, z zastosowaniem 3-godzinnego wlewu paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem, niż w przypadku podawania paklitakselu w monoterapii: niewydolność serca (8% 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 (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 różnic w częstości występowania może wynikać ze zwiększonej liczby oraz czasu trwania kursów leczenia skojarzonego paklitaksemem i trastuzumabem w porównaniu do czasu podawania paklitakselu w monoterapii. Ciężkie zdarzenia były odnotowywane z podobną częstością w przypadku leczenia skojarzonego paklitaksemem i trastuzumabem jak i w przypadku paklitakselu podawanego w monoterapii.

Jeśli doksorubicyna była podawana w skojarzeniu z paklitaksemem u pacjentek z rakiem piersi i przerzutami nowotworowymi, u 15% chorych opisywano **zaburzenia kurczliwości serca** ($\geq 20\%$ zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory), w porównaniu do standardowego schematu FAC, gdzie częstość występowania tego zaburzenia wynosiła 10%. **Zastoinowa niewydolność serca** występowała u $< 1\%$ pacjentów otrzymujących paklitaksel i doksorubicynę, 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 paklitaksemem w monoterapii (ang. New York Heart Association -NYHA klasa I/II - 10% wobec 0%; NYHA klasa III/IV 2% wobec 1%). Rzadko opisywano zgony (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego preparatu 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 Kaposiego w przebiegu AIDS

Podczas badania z udziałem 107 pacjentów z rozpoznaniem mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS, częstość występowania oraz nasilenie zdarzeń niepożądanych, za wyjątkiem zaburzeń układu krwiotwórczego oraz zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby (patrz poniżej), była porównywalna do częstości występowania oraz nasilenia działań niepożądanych występujących podczas podawania paklitakselu w monoterapii.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Zahamowanie czynności szpiku kostnego (mielosupresja) jest głównym czynnikiem toksycznym ograniczającym dawkę produktu. Najważniejszym objawem toksyczności hematologicznej jest neutropenia. Podczas pierwszego kursu leczenia ciężka neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/l$) występowała u 20% pacjentów, a u 39% - podczas wszystkich 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% kursów leczenia. W 3 przypadkach, podczas podawania paklitakselu, opisano incydenty posocznicy (2,8%) zakończone zgonem chorego.

Małopłytkowość występowała u 50% pacjentów i w 9% przypadków była ciężkiego stopnia ($< 50 \times 10^9/l$). Tylko u 14% pacjentów opisano zmniejszenie liczby płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ co najmniej raz w czasie trwania leczenia. Krwotoki związane z podawaniem paklitakselu występowały u mniej niż 3% pacjentów i były miejscowe.

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Wśród pacjentów ($> 50\%$ leczonych inhibitorami proteazy) z prawidłowymi wyjściowymi wartościami parametrów 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.

W przypadku przedawkowania pacjenta należy uważnie monitorować. Leczenie powinno być ukierunkowane na leczenie najbardziej przewidywanych objawów toksyczności, które obejmują zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neuropatię obwodową i zapalenie błon śluzowych.

Przedawkowanie u dzieci i młodzieży może być związane z ostrym zatruciem etanolem

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

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

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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/m² pc. z cisplatyną w dawce 75 mg/m² pc.).

W badaniu Intergroup (BMS CA 139-209) ponad 650 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika o stopniu zaawansowania II_{b-c}, III lub IV otrzymało maksymalnie 9 kursów leczenia paklitakselem (175 mg/m² pc. w 3 –godzinnym wlewie) z następującym podaniem cisplatyny (75 mg/m² pc.) lub leczenie będące kontrolą. Podczas innego głównego badania (GOG 111/B-MS CA139-022), podano maksymalnie 6 kursów leczenia paklitakselem (135 mg/m² pc., we wlewie trwającym 24 godziny) w skojarzeniu z cisplatyną (75 mg/m² pc.) lub leczenie będące kontrolą. Badanie przeprowadzono w grupie ponad 400 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika III lub IV stopnia i resztkowym nowotworem (>1 cm) po wcześniejszej laparotomii lub z odległymi przerzutami. Podczas gdy dwa różne sposoby dawkowania paklitakselu nie były ze sobą bezpośrednio porównywane, to w obydwu badaniach, u pacjentek leczonych paklitakselem w skojarzeniu z cisplatyną, odsetek odpowiedzi na leczenie był znacznie większy, czas do nasilenia postępu choroby – dłuższy, a także dłuższy był okres całkowitego przeżycia w porównaniu do leczenia standardowego. U pacjentek z rakiem jajnika otrzymujących paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną we wlewie trwającym 3 godziny, w porównaniu do chorych otrzymujących cyklofosfamid w skojarzeniu z cisplatyną częściej obserwowano objawy neurotoksyczności, bóle mięśni i stawów, natomiast rzadziej - zahamowanie czynności szpiku kostnego. Częstość występowania objawów ciężkiej toksyczności była porównywalna w obu ramionach badania.

W leczeniu uzupełniającym raka piersi 3 221 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 ujemnym lub nieznanym receptorem hormonalnym guza, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 28% (CI=95%: 0,59-0,86). W podgrupie pacjentek z dodatnim receptorem hormonalnym guza zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 9% (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 paklitaksem, 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 paklitaksem w dawce 225 mg/m² pc. lub nie otrzymujących leczenia paklitaksem. 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% (CI=95%: 0,78-1,12). Analiza wyników we wszystkich podgrupach wykazała korzyści dla wszystkich pacjentek leczonych paklitaksem. W tym badaniu, u pacjentek z obecnością receptora hormonalnego guza, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 23% (CI=95%: 0,6-0,92); u pacjentek z bez receptorów hormonalnych guza, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 10% (CI=95%: 0,7-1,11).

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

W pierwszym badaniu (BMS CA 139-278) porównywano leczenie skojarzone dokсорubicyną podawaną w iniekcji (50 mg/m² pc.) z następczym podaniem po 24 godzinach paklitakselu (220 mg/m² pc. w 3-godzinny wlew) (AT) i leczenie standardowe schematem FAC (5-FU 500 mg/m² pc., dokсорubicyna 50 mg/m² pc., cyklofosfamid 500 mg/m² pc.); oba schematy leczenia były podawane, co 3 tygodnie, przez 8 kursów leczenia. Do tego randomizowanego badania włączono 267 pacjentek z rakiem piersi i przerzutami, które nie otrzymywały uprzednio chemioterapii lub otrzymywały jako leczenie uzupełniające chemioterapię bez antracyklin. Wyniki wykazały istotne różnice w czasie do wystąpienia progresji choroby w grupie pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone paklitaksem 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 (23 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 taksany. 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 paklitaksem 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 paklitaksem 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 paklitaksem (175 mg/m² pc.), podawanym co 3 tygodnie w 3-godzinny wlew porównywano z paklitaksem stosowanym w monoterapii (175 mg/m² pc.), podawanym co 3 tygodnie w 3-godzinny wlew. 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 kursów 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 miesięcy), stopnia odpowiedzi (41% wobec 17%) i czasu trwania odpowiedzi klinicznej (10,5 wobec 4,5 miesięcy). Najpoważniejszym objawem działania toksycznego obserwowanym podczas leczenia skojarzonego paklitaksem z trastuzumabem były zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.8).

W dwóch badaniach III fazy (367 pacjentów leczonych paklitaksem) podawano paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. w leczeniu skojarzonym z cisplatyną – 80 mg/m² pc. (podawaną po paklitakselu) u pacjentów z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca o dużym stopniu zaawansowania. Obydwa badania były randomizowane. W jednym z badań grupa kontrolna otrzymywała cisplatynę (100 mg/m² pc.), a w drugim - tenipozyd w dawce 100 mg/m² pc, a następnie cisplatynę w dawce 80 mg/m² pc. (367 pacjentów 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 leczenia zawierających paklitaksel, 8,6 i 9,9 – w grupach kontrolnych). Podobnie, nie było różnic w okresie przeżycia bez postępu choroby pomiędzy badanymi schematami leczenia. Znaczącą różnicę zaobserwowano w odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie. Ocena jakości życia wykazała, że korzystniejsze działanie w aspekcie oceny utraty apetytu mają schematy zawierające paklitaksel. Niemniej jednak, w tych grupach zaobserwowano zwiększenie częstości występowania neuropatii obwodowej (p<0,008).

U chorych na mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS skuteczność i bezpieczeństwo paklitakselu oceniano w badaniu bez zastosowania grupy kontrolnej, u chorych z zaawansowaną chorobą, uprzednio leczonych chemioterapią. Za podstawowy parametr oceny przyjęto najlepszą odpowiedź kliniczną guza. Ze 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 lub częściowa odpowiedź na leczenie) po 15 kursach leczenia wynosiła 57% (przedział ufności (CI) wynosił od 44 do 70%). Ponad 50% odpowiedzi na leczenie zaobserwowano po pierwszych trzech kursach 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. we wlewie trwającym 3 i 24 godziny. Średni okres półtrwania wynosił od 3 do 52,7 godzin, a średnia wartość niekompartimentowego klirensu całkowitego wynosiła od 11,6 do 24 l/godz/m² pc. Klirens paklitakselu zmniejszał się w przypadku większych stężeń w osoczu. Średnie wartości objętości dystrybucji paklitakselu w stanie stacjonarnym wynosiły od 198 do 688 l/m² pc., co wskazuje na dużą dystrybucję do przestrzeni pozanaczyniowej i (lub) silne wiązanie się z tkankami. Podczas 3-godzinnej 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%.

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

Badania *in vitro* wskazują, że paklitaksel wiąże się z białkami w 89 do 98%, a obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu lub difenhidraminy nie wpływa na stopień wiązania z białkami.

Dystrybucja i metabolizm paklitakselu u ludzi nie zostały w pełni poznane. Całkowita ilość produktu wydalanej w niezmienionej postaci w moczu wynosi średnio 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 6 α -hydroksypaklitakselu, 2% w postaci 3'p-dihydroksypaklitakselu, a 6% w postaci 6 α -3'p-dihydroksypaklitakselu. 6 α -hydroksypaklitaksel powstaje ze związku macierzystego w wyniku działania CYP2C8, 3'p-hydroksypaklitaksel - w wyniku działania CYP3A4, a 6 α -3'p-dihydroksypaklitaksel - w wyniku działania CYP2C8 i CYP3A4. Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek lub wątroby na eliminację paklitakselu podawanego w 3-godzinny wlew. Parametry farmakokinetyczne wyznaczone u pacjenta otrzymującego paklitaksel w dawce 135 mg/m² pc. w 3-godzinny wlew poddanego jednocześnie hemodializie były podobne do wartości parametrów wyznaczonych u pacjentów nie dializowanych.

Po dożylnym podaniu paklitakselu w 3-godzinny wlew w dawce 100 mg/m² pc. u 19 pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS średnie wartości C_{max} wynosiły 1530 ng/ml (zakres od 761 do 2 860 ng/ml), średnie AUC – 5 619 ng x godz/ml (zakres od 2 609 do 9 428 ng x godz/ml), klirens - 20,6 l/godz/m² pc. (zakres od 11 do 38), a objętość dystrybucji wynosiła 291 l/m² (zakres od 121 do 638). Końcowy okres półtrwania eliminacji produktu wynosił średnio 23,7 godzin (zakres od 12 do 33 godzin).

W badaniach klinicznych, podczas których paklitaksel był podawany w skojarzeniu z doksorubicyną, dystrybucja i eliminacja doksorubicyny, a także jej metabolitów były wydłużone. 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, doksorubicynę lub trastuzumab, gdzie podane są informacje dotyczące stosowania tych produktów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie produktu przed lub podczas kopulacji powodowało zmniejszenie płodności u samców i samic szczura. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie płodności i reprodukcji oraz zwiększoną toksyczność dla zarodka i płodu.

Nie badano właściwości rakotwórczych paklitakselu. Niemniej jednak, na podstawie właściwości farmakodynamicznych wiadomo, że paklitaksel ma potencjalne właściwości rakotwórcze i genotoksyczne. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* w modelach eksperymentalnych u ssaków wykazano, że paklitaksel ma właściwości mutagenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makroglicerolu rycynooleinian,
Etanol bezwodny,
Kwas cytrynowy bezwodny.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Makroglicerolu rycynooleinian (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 nie zawierającego PCW, np. wykonanych ze szkła, polipropylenu lub poliolefin.

6.3 Okres ważności

2 lata (opakowanie w sprzedaży)

Po rozcieńczeniu, produkt przechowywany w normalnym oświetleniu oraz w temperaturze 25°C, zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 72 godziny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest podany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu. Czas przechowywania produktu po rozcieńczeniu nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, jeśli rekonstytucja i (lub) rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Po pierwszym użyciu oraz wielokrotnym pobraniu produktu z fiolki niewykorzystany koncentrat, przechowywany w temperaturze 25°C i zabezpieczony przed działaniem światła zachowuje stabilność mikrobiologiczną, chemiczną i fizyczną do 28 dni. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za inne warunki oraz czas przechowywania produktu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Opakowanie przeznaczone do sprzedaży: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Zamrażanie nie ma wpływu na produkt. Po zamrożeniu może dojść do precypitacji produktu, jednak po doprowadzeniu do temperatury pokojowej i lekkim wstrząsaniu fiolki lub bez - osad ulegnie rozpuszczeniu. Jeśli roztwór pozostanie mętny lub osad nie ulegnie rozpuszczeniu, fiolkę należy zniszczyć.

Postępowanie po pierwszym rozcieńczeniu produktu jest opisane w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I zamknięta korkiem z elastomeru w tekturowym pudełku (5 ml, 16,7 ml, 25 ml i 50 ml).

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie: paklitaksel jest cytotoksycznym lekiem przeciwnowotworowym w związku z powyższym podczas przygotowania produktu należy zachować ostrożność. Rozcieńczanie koncentratu powinno być wykonywane w warunkach aseptycznych, w przeznaczonym do tego pomieszczeniu i przez wyszkolony personel. Należy stosować odpowiednie rękawice ochronne. Należy zastosować odpowiednie środki ostrożności zapobiegające kontaktowi produktu ze skórą i błonami śluzowymi.

W przypadku kontaktu roztworu produktu ze skórą należy natychmiast, dokładnie umyć skórę wodą z mydłem. W wyniku miejscowego kontaktu z produktem opisywano występowanie mrowienia, pieczenia i zaczerwienienia. W przypadku kontaktu roztworu produktu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą. Po wdychaniu produktu opisywano występowanie duszności, bólu w klatce piersiowej, pieczenia gardła i nudności.

Przygotowanie produktu do podania dożylnego: Podczas rozcieńczania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, nie należy używać igieł do rozdzielania cytostatycznego lub podobnych igieł ze

szpikulcem, ponieważ mogą powodować zapadnięcie korka i w konsekwencji utratę jałowości roztworu.

Przed podaniem dożylnym, paklitaksel należy rozcieńczyć do uzyskania ostatecznego stężenia roztworu (od 0,3 do 1,2 mg/ml) w warunkach zapewniających jałowość, używając jeden z następujących roztworów:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do infuzji,
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji,
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy z 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do infuzji, lub
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w roztworze płynu Ringera.

Po rozcieńczeniu, gotowy do użycia roztwór jest przeznaczony do jednorazowego zastosowania.

Przechowywanie gotowego wlewu patrz punkt 6.3.

Roztwór gotowy do podania należy ocenić wzrokowo czy nie jest obecny osad i przebarwienie.

W czasie przygotowania roztwór może być nieprzejrzysty, co jest spowodowane nośnikiem zawartym w leku, który nie jest zatrzymywany przez filtry. Brak przejrzystości roztworu nie wpływa na aktywność produktu. Roztwór do infuzji należy podawać przez zestaw do przetaczania z filtrem wewnętrznym o średnicy porów nie większej niż 0,22 mikrometra. Nie zaobserwowano istotnej utraty aktywności produktu w czasie symulowanego podawania roztworu za pomocą zestawu do wlewów dożylnych z filtrem wewnętrznym (0,22 mikrometra).

Pojawiają się rzadkie doniesienia o występowaniu precypitacji pod koniec 24-godzinnego wlewu paklitakselu. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia precypitacji, paklitaksel należy podawać możliwie jak najszybciej po rozcieńczeniu oraz unikać nadmiernego wstrząsania lub wzburzania. Podczas wlewu należy regularnie kontrolować roztwór, a w przypadku wystąpienia precypitacji należy przerwać wlew.

W celu zmniejszenia ekspozycji pacjenta na DEHP, który może być wypłukiwany z worków, zestawów do przetaczania lub innego sprzętu medycznego impregnowanego PCW, rozcieńczony paklitaksel należy przechowywać w butelkach nie zawierających PCW (np. szkło, polipropylen) lub plastikowych workach (polipropylen, poliolefiną), oraz podawać przez zestawy do przetaczania z polietylenu. Stosowanie filtrów z krótkim wejściem i (lub) wyjściem pokrytych PCW nie powoduje znaczącego wypłukiwania DEHP.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW,
Wielka Brytania

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

Pozwolenie nr: 11397

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

31.03.2005/2011-10-17

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

29.06.2012