

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paclitaxelum TEVA6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 30 mg, 100 mg lub 300 mg paklitakselu (*Paclitaxelum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

##### ***Rak jajnika***

Paklitaksel jest wskazany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z cisplatyną w zaawansowanej postaci raka jajnika.

- Jako lek pierwszego rzutu, paklitaksel w połączeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu chorych na zaawansowaną lub resztkową postać (>1cm) raka, po wcześniejszej laparotomii.
- Jako lek drugiego rzutu jest wskazany w leczeniu guzów przerzutowych jajników w przypadkach, gdy standardowe leczenie z zastosowaniem platyny okazało się nieskuteczne.

##### ***Rak piersi***

Paklitaksel jest wskazany w leczeniu uzupełniającym raka piersi u chorych z zajętymi węzłami chłonnymi po standardowej terapii wielolekowej zawierającej antracyklinę i cyklofosfamid (AC). Leczenie uzupełniające należy rozważyć jako alternatywę do przedłużonego podawania terapii wielolekowej AC.

Paklitaksel jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych postaci raka piersi zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u chorych, u których można zastosować leczenie antracyklinami, jak i w skojarzeniu z trastuzumabem u chorych ze zwiększoną ekspresją receptora 2 (HER-2) na poziomie 3+ oznaczanym w badaniu immunohistochemicznym, u których leczenie antracyklinami nie jest odpowiednie (patrz punkty 4.4. i 5.1.).

W monoterapii paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których standardowa terapia z zastosowaniem antracyklin nie przyniosła poprawy lub u których nie można było ich zastosować.

##### ***Zaawansowana postać niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC)***

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów, u których nie można zastosować radykalnego leczenia chirurgicznego i(lub) radioterapii.

##### ***Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS***

Paklitaksel jest wskazany w leczeniu zaawansowanego mięsaka Kaposiego występującego w przebiegu AIDS u pacjentów, u których leczenie antracyklinami liposomalnymi okazało się nieskuteczne.

Niewielka liczba danych potwierdza skuteczność zastosowania leku w powyższym wskazaniu. Podsumowanie z odpowiednich badań zamieszczono w punkcie 5.1.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem stosowania paklitakselu u pacjentów należy zastosować premedykację kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi i antagonistami receptorów  $H_2$ .

| Lek                             | Dawka                         | Premedykacja przed podaniem paklitakselu                     |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Deksametazon                    | 20 mg doustnie* lub dożylnie  | Doustnie: około 12 i 6 godzin<br>Dożylnie: od 30 do 60 minut |
| Difenhydramina**                | 50 mg i.v.                    | 30-60 minut                                                  |
| Cymetydyna<br>lub<br>ranitydyna | 300 mg i.v.<br><br>50 mg i.v. | 30-60 minut                                                  |

\* 8-20 mg u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego

\*\* lub inny lek przeciwhistaminowy, np. chlorfenyramina

Paklitaksel należy podawać przez zestaw do infuzji z filtrem wewnętrznym zawierającym błonę z mikroporami o średnicy  $\leq 0,22 \mu m$  (patrz punkt 6.6.).

##### **Leczenie raka jajnika z zastosowaniem paklitakselu jako leku pierwszego rzutu**

Zaleca się podawanie produktu Paclitaxelum TEVA w skojarzeniu z cisplatyną, chociaż inne schematy dawkowania są w trakcie badań.

W zależności od czasu trwania wlewu dożylnego, zaleca się dwa sposoby dawkowania produktu Paclitaxelum TEVA:

- Paclitaxelum TEVA w dawce  $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w 3-godzinny wlew dożylny, z następującym po nim podaniem cisplatyny w dawce  $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia lub
- Paclitaxelum TEVA w dawce  $135 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w 24-godzinny wlew dożylny, z następującym po nim podaniem cisplatyny w dawce  $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia (patrz punkt 5.1.).

##### **Leczenie raka jajnika z zastosowaniem paklitakselu jako leku drugiego rzutu**

Zaleca się podawanie paklitakselu w dawce  $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w 3-godzinny wlew dożylny. Należy zachować trzytygodniową przerwę między kolejnymi kursami leczenia.

##### **Leczenie uzupełniające raka piersi**

Zaleca się podawanie paklitakselu w 3-godzinny wlew dożylny, w dawce  $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  co trzy tygodnie po terapii wielolekowej zawierającej antracyklinę i cyklofosfamid (AC). Leczenie powinno obejmować 4 kursy podawania paklitakselu.

##### **Leczenie raka piersi z zastosowaniem paklitakselu jako leku pierwszego rzutu**

Paklitaksel stosowany w skojarzeniu z doksorubicyną ( $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) należy podawać 24 godziny po doksorubicynie. Paklitaksel jest zalecany w dawce  $220 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  podawanej w 3-godzinny wlew, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia (patrz punkt 4.5. i 5.1.).

Stosując paklitaksel w skojarzeniu z trastuzumabem, zaleca się podawanie dawki  $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w 3-godzinny wlew dożylny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia (patrz punkt 5.1.). Podawanie produktu Paclitaxelum TEVA można rozpocząć następnego dnia po pierwszej dawce trastuzumabu lub bezpośrednio po kolejnych dawkach, jeżeli poprzednia

dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana (szczegóły dotyczące dawkowania trastuzumabu znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Herceptin).

#### ***Leczenie raka piersi z zastosowaniem paklitakselu jako leku drugiego rzutu***

Zaleca się podawanie paklitakselu w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> pc. w 3-godzinny wlew dożylny. Należy zachować trzytygodniową przerwę między kolejnymi kursami leczenia.

#### ***Leczenie zaawansowanej postaci niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC)***

Zaleca się podanie paklitakselu w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> pc. w 3-godzinny wlew dożylny, a następnie cisplatyny w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc. Należy zachować trzytygodniową przerwę między kolejnymi kursami leczenia.

#### ***Leczenie mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS***

Zaleca się podawanie paklitakselu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w 3-godzinny wlew dożylny. Należy zachować dwutygodniową przerwę między kolejnymi kursami leczenia.

**Dostosowywanie dawki:** Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji na lek.

Paklitakselu nie należy ponownie podawać do czasu, aż liczba granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów) i płytek krwi nie osiągną wartości (odpowiednio):  $\geq 1\,500$  krwinek/mm<sup>3</sup> (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego  $\geq 1000$  krwinek/mm<sup>3</sup>) i  $\geq 100\,000$  płytek/mm<sup>3</sup> (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego  $\geq 75\,000$  płytek/mm<sup>3</sup>). U pacjentów z nasiloną neutropenią (liczba neutrofilów  $< 500$  krwinek/mm<sup>3</sup> utrzymująca się przez 7 dni lub dłużej) lub nasiloną neuropatię obwodową, należy zmniejszyć dawki paklitakselu w kolejnych cyklach leczenia o 20% (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego o 25%) (patrz punkt 4.4.).

#### ***Pacjenci z niewydolnością wątroby***

Brak wystarczających danych, aby proponować zmiany dawkowania u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4. oraz 5.2.). Nie zaleca się stosowania paklitakselu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Paklitaksel jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką nadwrażliwością w wywiadzie na paklitaksel lub którykolwiek składnik produktu, zwłaszcza rycynoleinian makroglicerolu (patrz punkt 4.4.).

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

Nie należy go również podawać pacjentom, u których wyjściowa liczba neutrofilów wynosi  $< 1\,500$ /mm<sup>3</sup> lub liczba płytek  $< 100\,000$ /mm<sup>3</sup> (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego odpowiednio:  $< 1\,000$ /mm<sup>3</sup> i  $< 75\,000$ ).

U pacjentów z mięsakiem Kaposiego paklitaksel jest także przeciwwskazany w przypadku jednocześnie występującego ciężkiego niepoddającego się leczeniu zakażenia.

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

Paklitaksel powinien być podawany pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza mającego doświadczenie w prowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Ze względu na możliwość nasilonych reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu, należy zapewnić odpowiednie środki i sprzęt umożliwiające podjęcie intensywnej terapii.

Przed podaniem paklitakselu pacjenci powinni otrzymać premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptorów H<sub>2</sub> (patrz punkt 4.2.).

W przypadku leczenia skojarzonego z cisplatyną, paklitaksel należy podawać przed cisplatyną (patrz punkt 4.5.).

#### ***Nasilone reakcje nadwrażliwości***

W razie wystąpienia nasilonej reakcji nadwrażliwości (duszność i niedociśnienie, obrzęk naczynioruchowy, uogólniona pokrzywka) wymagane jest wdrożenie leczenia objawowego. Reakcje nadwrażliwości obserwuje się u mniej niż 1 % pacjentów leczonych paklitakselem, u których wcześniej zastosowano odpowiednią premedykację. Reakcje tego typu są prawdopodobnie związane z

uwalnianiem histaminy. Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać podawanie paklitakselu i rozpocząć leczenie objawowe. Nie należy ponownie podawać tego leku pacjentowi. Reakcję nadwrażliwości może wywołać rycynooleinian makroglicerolu.

**Zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku** (głównie neutropenia) jest objawem toksyczności ograniczającym wielkość zastosowanej dawki paklitakselu. Dlatego w trakcie leczenia należy regularnie kontrolować obraz krwi. Lek można podawać, dopiero gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości  $\geq 1500$  krwinek/mm<sup>3</sup> (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego  $\geq 1000$  krwinek/mm<sup>3</sup>), a liczba płytek krwi wartość  $\geq 100\,000$ /mm<sup>3</sup> (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego  $\geq 75\,000$ /mm<sup>3</sup>). W badaniach klinicznych u pacjentów z mięsakiem Kaposiego większość chorych otrzymywała czynnik stymulujący wzrost granulocytów (G-CSF).

**Nasilone zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego** podczas monoterapii paklitakselem opisywano rzadko. Jeżeli w czasie leczenia paklitakselem wystąpią zaburzenia w układzie przewodzącym serca, należy wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe, a podczas kolejnych kursów leczenia prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca.

Podczas leczenia paklitakselem stwierdzano również niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze i bradykardię, zwykle bezobjawowe. Nie jest wówczas wymagane dodatkowe leczenie. Zaleca się regularną kontrolę czynności życiowych, zwłaszcza w czasie pierwszej godziny wlewu paklitakselu. Ciężkie zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego częściej obserwowano u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) niż u chorych na nowotwory piersi lub jajnika. Opisano pojedynczy przypadek niewydolności serca spowodowanej podaniem paklitakselu u pacjenta z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS.

W przypadku leczenia przerzutowej postaci raka piersi z zastosowaniem paklitakselu jako leku pierwszego rzutu w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem należy monitorować czynność serca. Jeżeli pacjent jest zakwalifikowany do stosowania paklitakselu w takim schemacie leczenia, przed rozpoczęciem terapii należy wykonać badanie kardiologiczne - zebrać dokładny wywiad pod kątem oceny czynności serca, przeprowadzić badanie fizykalne, wykonać elektrokardiogram, echokardiogram i (lub) wentrykulografię izotopową MUGA. Podczas leczenia (np. co 3 miesiące) należy monitorować pracę serca. Pomaga to zidentyfikować pacjentów, u których rozwijają się w tym czasie zaburzenia pracy serca.

Lekarz prowadzący terapię powinien dokładnie określić wielkość dawki skumulowanej (mg/m<sup>2</sup>) podanej antracykliny, podejmując decyzję co do częstości oceny czynności komór serca. Jeżeli wyniki badań czynnościowych serca wykazują pogorszenie jego pracy, nawet bezobjawowe, lekarz powinien uważnie rozważyć korzyści kliniczne wynikające z dalszego leczenia w aspekcie możliwego uszkodzenia serca, w tym potencjalnie nieodwracalnego. Jeżeli leczenie jest kontynuowane, należy częściej kontrolować czynność serca (np. co 1-2 kursy leczenia).

Po podaniu paklitakselu często występuje **neuropatia obwodowa**, choć rzadko ma ona nasiloną postać. W razie nasilonej neuropatii obwodowej zaleca się zmniejszenie dawki leku o 20% w kolejnych kursach leczenia (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego o 25%). W leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz chorych na raka jajnika w leczeniu pierwszego rzutu, podawanie paklitakselu w 3-godzinny wlew w skojarzeniu z cisplatyną powodowało zwiększenie częstości objawów uszkodzenia nerwów obwodowych w porównaniu ze stosowaniem paklitakselu w monoterapii, jak i w porównaniu ze stosowaniem cyklofosfamid z cisplatyną.

U pacjentów z **zaburzeniami czynności wątroby** może dojść do nasilenia toksycznego działania paklitakselu, zwłaszcza do zahamowania czynności szpiku kostnego III, IV stopnia. Nie ma danych potwierdzających, że toksyczność paklitakselu się zwiększa, kiedy jest on podawany w 3-godzinny wlew dożylny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby po podaniu paklitakselu w dłuższych wlewach dożylnych obserwowano nasilenie działania mielosupresyjnego. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie dochodzi do pogłębienia zahamowania czynności krwiotwórczej szpiku kostnego (patrz punkt 4.2.). Brak wystarczających danych, aby zalecać zmianę dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2.).

Brak danych dotyczących pacjentów z wyjściową ciężką cholestazą wątrobową. Nie zaleca się podawania produktu Paclitaxelum TEVA pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby.

Ponieważ Paclitaxelum TEVA zawiera etanol, należy uwzględnić możliwe działanie alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy, jak również inne objawy jego działania.

Należy szczególnie unikać podania leku do naczyń tętniczych. W badaniach tolerancji miejscowej prowadzonych na zwierzętach po podaniu dotętniczym obserwowano ciężkie reakcje miejscowe.

Rzadko obserwowano **rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy**, również u pacjentów, którzy w czasie leczenia paklitaksellem nie otrzymywali jednocześnie antybiotyków. W razie stwierdzenia ciężkiej lub uporczywej biegunki w czasie stosowania leku lub krótko po tym, należy rozważyć możliwość wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy.

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

Wykazano, że paklitaksel ma działanie teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne. W związku z powyższym kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą stosować antykoncepcję zarówno dla zabezpieczenia siebie, jak i swoich partnerów w trakcie terapii oraz co najmniej 6 miesięcy po jej zakończeniu (patrz punkt 4.6.). Zaleca się, aby mężczyźni przeanalizowali możliwość zasięgnięcia porady o przechowywaniu nasienia zebranego przed leczeniem, ponieważ paklitaksel może nieodwracalnie wpływać na płodność.

U pacjentów z mięśniakiem Kaposiego rzadko dochodzi do ciężkiego zapalenia błon śluzowych. Jeżeli dojdzie jednak do ciężkiego stanu, 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 raka jajnika paklitaksel należy podawać przed cisplatyną. Wówczas profil bezpieczeństwa paklitakselu jest taki sam, jak w przypadku podania leku w monoterapii. Podając paklitaksel po cisplatynie obserwowano u pacjentów silniejsze zahamowanie czynności szpiku kostnego i zmniejszenie klirensu paklitakselu o około 20 %. U pacjentek leczonych paklitaksellem i cisplatyną, w porównaniu do pacjentek z nowotworami narządu rodowego leczonych tylko cisplatyną, ryzyko niewydolności nerek może być zwiększone.

W początkowym leczeniu przerzutowej postaci raka piersi zaleca się podawanie produktu Paclitaxelum TEVA 24 godziny po dokсорubicynie, ponieważ eliminacja dokсорubicyny i jej aktywnych metabolitów może być zmniejszone, kiedy leki te podaje się w krótszych odstępach czasu (patrz punkt 5.2.).

Paklitaksel jest częściowo katalizowany przez izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4 cytochromu P-450 (patrz punkt 5.2.). Badania kliniczne wykazały, że głównym szlakiem metabolicznym paklitakselu u człowieka jest przemiana paklitakselu do 6 $\alpha$ -hydroksypaklitakselu z udziałem izoenzymu CYP2C8. Jednoczesne stosowanie ketokonazolu, który jest znanym silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4, nie hamuje eliminacji paklitakselu u pacjentów, dlatego oba produkty mogą być stosowane jednocześnie, bez konieczności dostosowywania dawek. Nie dysponujemy wieloma danymi dotyczącymi możliwości wystąpienia interakcji paklitakselu z innymi substratami/inhibitorami izoenzymu CYP3A4. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania paklitakselu razem ze znanymi inhibitorami (np. erytromycyną, fluoksetyną, gemfibrozilem) lub aktywatorami (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, efawirenzem, newirapiną) zarówno CYP2C8, jak i CYP3A4.

Z badań przeprowadzonych u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego, którzy otrzymywali jednocześnie wiele innych produktów wynika, że układowy klirens paklitakselu może być znacząco zmniejszony podczas równoczesnego stosowania nelfinawiru i rytonawiru, natomiast stosowanie indynawiru nie wpływa na klirens produktu. Brak wystarczających danych, by ocenić interakcje z innymi inhibitorami proteazy. W związku z powyższym, paklitaksel powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory proteazy.

#### 4.6. Cięża i laktacja

Brak danych dotyczących stosowania paklitakselu u ciężarnych kobiet. Podobnie jak inne leki cytotoksyczne, paklitaksel może powodować uszkodzenie płodu i dlatego jest przeciwwskazany w czasie ciąży (patrz punkt 5.3.). Kobiety w wieku rozrodczym leczone paklitaksem powinny być poinformowane o konieczności zapobiegania ciąży oraz o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi ewentualnego zajścia w ciążę w trakcie leczenia (patrz punkt 4.6.).

Nie ma danych dotyczących przenikania paklitakselu do mleka matki. Stosowanie leku w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane. Należy przerwać karmienie piersią w trakcie terapii paklitaksem (patrz punkt 4.3.).

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

Nie stwierdzono wpływu paklitakselu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zwrócić uwagę na obecność alkoholu w składzie leku (patrz punkt 4.4. i 6.1.).

#### 4.8. Działania niepożądane

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskano z badania klinicznego obejmującego 812 pacjentów z guzami litymi, u których stosowano paklitaksel w monoterapii. Przedstawiono także dane z badań klinicznych obejmujących 107 pacjentów z mięśniakiem Kaposiego, wydzielone z uwagi na specyfikę tej grupy chorych.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych są podobne (chyba że zaznaczono inaczej) u pacjentów otrzymujących paklitaksel w leczeniu raka jajnika, raka piersi jak i niedrobnokomórkowego raka płuc. Nie wykazano wyraźnej zależności między nasileniem działań szkodliwych leku i wiekiem pacjenta.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było **zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku**. Nasilona neutropenia ( $<500$  krwinek/ $\text{mm}^3$ ) występowała u 28 % pacjentów, jednak nie była powikłana epizodami gorączki. Jedynie u 1 % pacjentów nasilona neutropenia trwała 7 dni lub dłużej. Trombocytopenię stwierdzono u 11 % pacjentów. U 3 % leczonych co najmniej raz w trakcie badania liczba płytek krwi zmniejszyła się do najmniejszej wartości  $<50\,000$  płytek/ $\text{mm}^3$ . Niedokrwistość obserwowano u 64% pacjentów, jednak w ciężkiej postaci (stężenie  $\text{Hb} < 8,1$  g/dl) występowała ona tylko u 6 % leczonych. Częstość występowania i nasilenie niedokrwistości były zależne od początkowych stężeń hemoglobiny u poszczególnych pacjentów.

**Działanie uszkadzające układ nerwowy**, głównie w postaci **neuropatii obwodowej**, występowało częściej i miało cięższy przebieg u pacjentów, którym podano paklitaksel w dawce  $175\text{ mg/m}^2$  pc. w 3-godzinym wlewie dożylnym (u 85% pacjentów stwierdzono działanie neurotoksyczne, w tym u 15 % pacjentów o ciężkim przebiegu) niż u pacjentów leczonych paklitaksem w dawce  $135\text{ mg/m}^2$  pc. w 24-godzinym wlewie w skojarzeniu z cisplatyną (u 25 % pacjentów stwierdzono neuropatię obwodową, a w tym u 3% pacjentów o ciężkim przebiegu).

U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i raka jajnika leczonych paklitaksem w 3-godzinym wlewie dożylnym z następującym po nim podaniem cisplatyny obserwowano częstsze występowanie poważnej neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może występować po pierwszym cyklu leczenia paklitaksem i nasilać się wraz ze zwiększeniem ekspozycji pacjentów na lek. W nielicznych przypadkach neuropatia była przyczyną przerwania leczenia. W ciągu kilku miesięcy po zakończeniu podawania leku obserwowano poprawę i ustąpienie objawów ze strony obwodowego układu nerwowego. Przebyte neuropatie będące następstwem wcześniejszego leczenia nie stanowią przeciwwskazania do podawania paklitakselu.

**Bóle stawów** lub **bóle mięśni** występowały u 60 % pacjentów, a w 13 % przypadków miały duże nasilenie.

**Ciężkie reakcje nadwrażliwości**, także zagrażające życiu (opisane jako: wymagające leczenia niedociśnienie krwi, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania wymagające leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u 2 pacjentów ( $<1\%$ ). Łagodniejsze

reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienia i wysypkę) obserwowano u 34 % pacjentów (tj. w 17 % wszystkich podanych kursów leczenia). Reakcje te nie wymagały leczenia i nie powodowały konieczności przerwania stosowania paklitakselu.

**Reakcja w miejscu podania:** podczas podawania dożylnego może dojść do obrzęku, bólu, rumienia i stwardnienia w miejscu podania. W razie podania poza żyłę może wystąpić zapalenie tkanki łącznej. Opisywano martwicę skóry i(lub) złuszczenie skóry, czasami spowodowane wynaczynieniem. Mogą także wystąpić odbarwienia skóry. Rzadko obserwowano wtórne zmiany skórne w miejscu poprzedniego wynaczynienia po podaniu kolejnych dawek paklitakselu w innym miejscu. Nie jest znane swoiste leczenie objawów wynaczynienia.

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane występujące po podaniu paklitakselu w monoterapii we wlewie trwającym 3 godziny w leczeniu zmian przerzutowych (badanie kliniczne obejmujące 812 pacjentów) oraz działania niepożądane zebrane z raportów po wprowadzeniu leku do obrotu\*.

Częstość występowania działań niepożądanych oznaczono następująco:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ).

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</b>  | <p><i>Bardzo często:</i> zakażenia (zwłaszcza układu moczowego i górnych dróg oddechowych)</p> <p><i>Niezbyt często:</i> wstrząs septyczny</p> <p><i>Rzadko*:</i> zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, posocznica</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</b>  | <p><i>Bardzo często:</i> zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie</p> <p><i>Rzadko*:</i> gorączka neutropeniczna</p> <p><i>Bardzo rzadko*:</i> ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny</p>                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego:</b>  | <p><i>Bardzo często:</i> łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie: zaczerwienienia i wysypka)</p> <p><i>Niezbyt często:</i> ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np.: niedociśnienie krwi, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, częstoskurcz, ból brzucha, ból kończyn, obfite pocenie się i nadciśnienie)</p> <p><i>Rzadko*:</i> reakcje anafilaktyczne</p> <p><i>Bardzo rzadko*:</i> wstrząs anafilaktyczny</p> |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</b> | <i>Bardzo rzadko*:</i> jadłowstręt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Zaburzenia psychiczne:</b>               | <i>Bardzo rzadko*:</i> stany splątania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego:</b>         | <p><i>Bardzo często:</i> neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa)</p> <p><i>Rzadko*:</i> neuropatia ruchowa (z łagodnym osłabieniem obwodowym)</p> <p><i>Bardzo rzadko*:</i> neuropatia nerwów autonomicznych (prowadząca do niedrożności porażennej jelit i hipotonii ortostatycznej), drgawki</p>                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        | typu <i>grand mal</i> , drgawki, encefalopatia, zawroty głowy, bóle głowy, ataksja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Zaburzenia oka:</b>                                                 | <i>Bardzo rzadko*</i> : zaburzenia czynności nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (błyskające mroczki) szczególnie u pacjentów otrzymujących większe dawki leku niż zalecane                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika:</b>                                     | <i>Bardzo rzadko*</i> : ototoksyczność, utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy z uczuciem wirowania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Zaburzenia serca:</b>                                               | Często: bradykardia<br><br><i>Niezbyt często</i> : kardiomiopatia, bezobjawowy częstoskurcz komorowy, częstoskurcz z rytmem bliźniaczym, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniami, zawał mięśnia sercowego<br><br><i>Bardzo rzadko*</i> : migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa                                                                                                                                                                                      |
| <b>Zaburzenia naczyniowe:</b>                                          | <i>Bardzo często</i> : niedociśnienie<br><br><i>Niezbyt często</i> : nadciśnienie tętnicze, zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył<br><br><i>Bardzo rzadko*</i> : wstrząs                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</b> | <i>Rzadko*</i> : duszność, wysięk opłucnowy, śródmiąższowe zapalenie płuc, zator płucny, niewydolność oddechowa.<br><br><i>Bardzo rzadko*</i> : kaszel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit:</b>                                     | <i>Bardzo często</i> : nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych<br><br><i>Rzadko*</i> : niedrożność jelit, perforacje jelit, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki<br><br><i>Bardzo rzadko</i> : zakrzepica naczyń krezki, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie przełyku, zaparcia, wodobrzusze                                                                                                                                        |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</b>                           | <i>Bardzo rzadko*</i> : martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obydwu sytuacjach zgłaszano przypadki śmiertelne)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</b>                           | <i>Bardzo często</i> : łysienie<br><br><i>Często</i> : przemijające łagodne zmiany w obrębie skóry i paznokci<br><br><i>Rzadko*</i> : świąd, wysypka, rumień<br><br><i>Bardzo rzadko*</i> : zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokcia od łożyska (pacjenci w trakcie leczenia powinni stosować środki chroniące ręce i stopy przed promieniowaniem słonecznym) |

|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</b> | <i>Bardzo często:</i> bóle stawów i mięśni                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</b>       | <i>Często:</i> odczyny w miejscu podania (obrzęk, ból, rumień), stwardnienia w miejscu podania, w przypadku podania poza żyłę może wystąpić zapalenie tkanki podskórnej<br><br><i>Rzadko*:</i> osłabienie, gorączka, odwodnienie, obrzęki, złe samopoczucie |
| <b>Badania:</b>                                           | <i>Często:</i> znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz; AspAT - fosfatazy kwaśnej i AlAT- fosfatazy zasadowej<br><br><i>Niezbyt często:</i> znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny<br><br><i>Rzadko*:</i> zwiększenie stężenia kreatyniny           |

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

### Terapia skojarzona

Poniższe dane odnoszą się do dwóch dużych badań klinicznych, w których stosowano paklitaksel jako lek pierwszego rzutu w chemioterapii raka jajnika (paklitaksel + cisplatyna, ponad 1050 pacjentek); dwóch badań III fazy, w których stosowano leczenie pierwszego rzutu przerzutowej postaci raka piersi: w jednym badaniu stosowano paklitaksel w połączeniu z doksorubicyną (paklitaksel + doksorubicyna, 267 pacjentek), a w drugim w skojarzeniu z trastuzumabem (zaplanowana analiza w podgrupach, paklitaksel + trastuzumab, 188 pacjentek); oraz do dwóch badań III fazy u chorych z zaawansowanym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca (paklitaksel + cisplatyna, ponad 360 pacjentów).

W leczeniu raka jajnika, po podaniu paklitakselu jako leku pierwszego rzutu w 3-godzinym wlewie dożylnym a następnie cisplatyny, obserwowano częstsze i silniejsze działania toksyczne na układ nerwowy, artralgię/mialgię i nadwrażliwość niż u pacjentek leczonych cyklofosfamidem, a następnie cisplatyną. Zahamowanie czynności szpiku występowało natomiast w tym układzie (paklitaksel we wlewie 3-godzinym z następującym po nim podaniem cisplatyny) rzadziej i miało łagodniejszy przebieg niż wówczas, gdy stosowano leczenie cyklofosfamidem, a następnie cisplatyną.

W przypadku chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami znacznie częściej obserwowano (i silniej wyrażone) neutropenię, niedokrwistość, neuropatię obwodową, artralgię/mialgię, osłabienie, gorączkę i biegunkę, gdy zastosowano paklitaksel (220 mg/m<sup>2</sup> pc.) w 3-godzinym wlewie dożylnym, a w 24 godziny później doksorubicynę (50 mg/m<sup>2</sup> pc.), niż po standardowym leczeniu w schemacie FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> pc., doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> pc., cyklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup> pc.). Nudności i wymioty występowały rzadziej, a ich przebieg był łagodniejszy po zastosowaniu leczenia skojarzonego paklitakselem (220 mg/m<sup>2</sup>) z doksorubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> pc.), w porównaniu do standardowego schematu FAC. Zastosowanie w premedykacji kortykosteroidów może przyczyniać się do zmniejszenia częstości i nasilenia nudności i wymiotów w grupie leczonej paklitakselem i doksorubicyną.

Następujące zaburzenia (niezależnie czy wywołane paklitakselem, czy trastuzumabem) odnotowano częściej w leczeniu przerzutowej postaci raka piersi z zastosowaniem 3-godzinnego wlewu paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem, jako leczenia pierwszego rzutu, niż gdy podawano paklitaksel w monoterapii: niewydolność krążenia (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 %), krwawienie z nosa (18 % wobec 4 %), trądzik (11% wobec 3 %), opryszczka (12 % wobec 3 %), przypadkowe urazy (13 % wobec 3 %), bezsenność (25 % wobec 13 %), katar (22% wobec 5 %), stan zapalny zatok (21 % wobec 7 %), zakażenie w miejscu podania (7 % wobec 1 %). Niektóre z tych różnic w częstości występowania mogą wynikać z większej liczby i dłuższego trwania kursów leczenia połączeniem paklitaksel/trastuzumab w porównaniu do podawania paklitakselu w monoterapii. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w przypadku stosowania schematu paklitaksel/trastuzumab, jak i paklitakselu w monoterapii.

Podczas podawania doksorubicyny w skojarzeniu z paklitakselu pacjentkom z rakiem piersi z przerzutami u 15 % chorych opisywano **zaburzenia kurczliwości serca** ( $\geq 20$  % zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory), a w przypadku standardowego schematu FAC u 10 % pacjentów.

**Zastoinowa niewydolność serca** występowała u <1% pacjentów otrzymujących paklitaksel i doksorubicynę, jak i standardowy schemat FAC. Podawanie trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselu u pacjentów wcześniej leczonych antracyklinami powodowało zwiększenie częstości oraz stopnia nasilenia niewydolności serca w porównaniu z leczeniem paklitakselu w monoterapii (klasyfikacja wg NYHA klasa I/II – 10% wobec 0%, klasa III/IV – 2 % wobec 1 %). W pojedynczych przypadkach kończyło się to zgonem (patrz trastuzumab, Charakterystyka Produktu Leczniczego). We wszystkich pozostałych przypadkach uzyskiwano oczekiwaną odpowiedź na leczenie.

U pacjentów poddawanych dodatkowo radioterapii odnotowywano **popromienne zapalenie płuc**.

#### **Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS**

Podczas badania z udziałem 107 pacjentów z rozpoznaniem mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS zaobserwowano, iż z wyjątkiem zaburzeń układu krwiotwórczego oraz wątroby (patrz poniżej) częstość oraz nasilenie działań niepożądanych były porównywalne jak u pacjentów leczonych paklitakselu w monoterapii innych guzów litych.

#### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest głównym objawem toksyczności ograniczającym wielkość dawki produktu. Najważniejszym wyrazem toksyczności hematologicznej jest neutropenia. Podczas pierwszego kursu leczenia ciężka neutropenia ( $<500$  krwinek/ $\text{mm}^3$ ) występowała u 20 % pacjentów, a podczas całego okresu terapii – u 39 %. 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 neutropeniczna związana z podaniem paklitakselu występowała u 14 % pacjentów i w 1,3 % kursów leczenia. Podczas podawania paklitakselu opisano 3 incydenty posocznicy (2,8 %) zakończone zgonem chorego.

Trombocytopenia występowała u 50 % pacjentów i w 9 % przypadków była ciężkiego stopnia ( $<50\,000$  krwinek/ $\text{mm}^3$ ). Tylko u 14 % pacjentów opisywano zmniejszenie liczby płytek krwi  $<75\,000$  krwinek/ $\text{mm}^3$ , przynajmniej raz w czasie trwania leczenia. Krwawienia (miejscowe) związane z podawaniem paklitakselu obserwowano u mniej niż 3 % pacjentów.

Niedokrwistość ( $\text{Hb} < 11 \text{ g/dl}$ ) występowała u 61 % pacjentów, a ciężka niedokrwistość ( $\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$ ) u 10 % chorych. Przetoczenie krwi było konieczne u 21 % pacjentów.

#### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Pośród pacjentów ( $>50$  % leczonych inhibitorami proteazy) z prawidłowymi wyjściowymi parametrami czynności wątroby u 28 % stwierdzono wzrost stężenia bilirubiny, u 43 % - ALAT i u 44 % - AspAT, przy czym znaczący wzrost wartości dla każdego z tych parametrów opisywano w 1 % przypadków.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania produktu.

Najbardziej spodziewane objawy związane z przedawkowaniem to: zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego, neuropatia obwodowa i zapalenie błon śluzowych.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

*Grupa farmakoterapeutyczna: środek cytostatyczny; Kod ATC: L01C D01.*

Paklitaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, który sprzyja tworzeniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje je, zapobiegając ich depolimeryzacji. Wynikiem tego działania jest zahamowanie reorganizacji sieci mikrotubuli, niezbędnej dla podstawowych czynności komórki związanych z podziałem mitotycznym i interfazą. Dodatkowo paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz tworzenie wielokrotnych wrzecion podziałowych w trakcie mitozy.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność paklitakselu jako leku pierwszego rzutu w leczeniu raka jajnika oceniano w dwóch dużych, randomizowanych badaniach kontrolowanych (w porównaniu do terapii: cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> pc. i cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> pc.).

W badaniu (BMS CA139-209) obejmującym ponad 650 chorych na pierwotnego raka jajnika w II<sub>b-c</sub>, III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego według skali FIGO (Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników) porównywano grupę otrzymującą maksymalnie 9 kursów terapii: paklitakselem (175 mg/m<sup>2</sup> pc. w ciągu 3 godzin), a następnie cisplatyną (75 mg/m<sup>2</sup> pc.) oraz grupę kontrolną. W drugim dużym badaniu (GOG-111/BMS CA139-022) oceniano terapię obejmującą maksymalnie 6 kursów: paklitakselem (135 mg/m<sup>2</sup> pc. w 24 – godzinnym wlewie), a następnie cisplatyną (75 mg/m<sup>2</sup> pc.) w porównaniu z grupą kontrolną, u ponad 400 chorych na raka jajnika z III/IV stopniem zaawansowania i z resztkowym nowotworem >1 cm po wcześniejszej laparotomii albo z przerzutami odległymi.

Chociaż te dwa różne schematy leczenia nie były ze sobą bezpośrednio porównywane, to w obu badaniach pacjentki leczone paklitakselem wykazywały statystycznie lepszą odpowiedź kliniczną, wydłużenie czasu bez progresji choroby i dłuższy czas przeżycia w porównaniu z terapią standardową. W leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, którym podawano 3-godzinny wlew paklitakselu i cisplatynę w porównaniu do pacjentek otrzymujących cyklofosfamid i cisplatynę, obserwowano nasilenie neurotoksyczności, bólów stawów i(lub) mięśni, ale mniejsze uszkodzenie szpiku.

W leczeniu uzupełniającym raka piersi 3121 pacjentek z dodatnim wynikiem badania węzłów chłonnych, otrzymywało paklitaksel lub nie otrzymywało chemioterapii po 4 kursach leczenia doksorubicyną i cyklofosfamidem (CALGB 9344, BMS CA139-223). Mediana czasu obserwacji następczej wynosiła 69 miesięcy. U pacjentek otrzymujących paklitaksel, w porównaniu do pacjentek otrzymujących leczenie AC, wystąpiło znaczące zmniejszenie o 18 % (p=0,0014) ryzyka nawrotu choroby i znaczące zmniejszenie o 19 % (p=0,0044) ryzyka zgonu. Analiza retrospektywna wykazała korzyści dla pacjentek we wszystkich podgrupach. U pacjentek z guzem bez receptora hormonalnego (lub status nieznany) ryzyko nawrotu choroby zmniejszyło się o 28 % (CI=95 %: 0,59-0,86). W podgrupie pacjentek z dodatnim receptorem hormonalnym w guzie, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 9% (CI=95 %: 0,78-1,07). Jednak projekt badania nie zakładał analizy wyników leczenia trwającej powyżej 4 kursów terapii według schematu AC. Jedynie na podstawie badania nie można wykluczyć, że obserwowane efekty mogą wynikać z czasu trwania leczenia w obu ramionach badania (AC - 4 kursy leczenia; AC + paklitaksel - 8 kursów leczenia). W związku z powyższym należy rozważyć uzupełniające leczenie paklitakselem, jako alternatywę do przedłużonego stosowania schematu AC.

W drugim dużym badaniu o podobnym schemacie (NSABP B-28, BMS CA139-270), dotyczącym leczenia uzupełniającego pacjentek z rakiem piersi i dodatnim wynikiem badania węzłów chłonnych, 3060 pacjentek po leczeniu czterema kursami AC losowo przydzielono do grup otrzymującej 4 kursy leczenia paklitakselem (dawka 225 mg/m<sup>2</sup> pc.) lub nie. W okresie obserwacji następczej, której mediana wynosiła 64 miesiące, u pacjentek otrzymujących paklitaksel, w porównaniu do pacjentek otrzymujących tylko leczenie AC, wystąpiło znaczące zmniejszenie o 17 % (p=0,006) ryzyka nawrotu choroby i zmniejszenie ryzyka śmierci o 7 % (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 ryzyko nawrotu choroby zmalało o 23 % (CI=95 %: 0,6-0,92); u pacjentek z ujemnym receptorem hormonalnym guza – o 10 % (CI=95 %: 0,7-1,11).

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

W pierwszym badaniu (BMS CA139-278) porównywano leczenie skojarzone dokсорubicyną w postaci bolusa ( $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) z następczym podaniem po 24 godzinach paklitakselu ( $220 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w 3-godzinny wlew) (AT) i leczenie standardowe schematem FAC (5-FU  $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , dokсорubicyna  $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , cyklofosfamid  $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ); oba schematy leczenia stosowano co 3 tygodnie w 8 kursach. Randomizowanym badaniem objęto 267 pacjentek z przerzutowym rakiem piersi, które nie otrzymały 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 miesiąca w porównaniu do 6,2 miesiąca;  $p=0,029$ ). Mediana czasu przeżycia była również bardziej korzystna w grupie pacjentek otrzymujących paklitaksel i dokсорubicynę w porównaniu do pacjentek leczonych schematem FAC (23,0 w porównaniu do 18,3 miesięcy;  $p=0,004$ ). W ramieniu AT (44 %) a w ramieniu FAC (48 %) w okresie obserwacji następcej chore otrzymywały chemioterapię, w skład której wchodziły taksany (odpowiednio 7 % i 50 % pacjentek). Średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie w ramieniu AT w porównaniu do ramienia FAC był wyższy (68 % do 55 %). Pełną odpowiedź na leczenie obserwowano u 19 % pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone paklitaksem i dokсорubicyną i u 8% pacjentek leczonych wg schematu FAC.

Wszystkie wskaźniki skuteczności leczenia potwierdzono następnie w sposób niezależny metodą ślepej próby.

W drugim badaniu (HO648g) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania skojarzonego leczenia paklitaksem i trastuzumabem w leczeniu przerzutowej postaci raka piersi u pacjentów leczonych uprzednio antracyklinami. Nie dowiedziono skuteczności skojarzonego leczenia paklitaksem i trastuzumabem u pacjentów nieleczonych uprzednio antracyklinami. Leczenie skojarzone trastuzumabem (dawka nasycająca  $4 \text{ mg/kg mc.}$ , a następnie  $2 \text{ mg/kg mc./tydzień}$ ) i paklitaksem ( $175 \text{ mg/m}^2$ , podawanym co 3 tygodnie w 3-godzinny wlew) porównywano do stosowania paklitakselu w monoterapii ( $175 \text{ mg/m}^2$ , podawanym co 3 tygodnie w 3-godzinny wlew) u 188 pacjentek z przerzutową postacią raka piersi o zwiększonej ekspresji antygenu HER2 (2+ lub 3+ oznaczane w badaniu immunochemicznym) leczonych uprzednio antracyklinami. Paklitaksel podawano co 3 tygodnie przez co najmniej 6 kursów, natomiast trastuzumab był podawany co tydzień, aż do wystąpienia progresji choroby. Badanie wykazało istotną przewagę stosowania połączenia paklitaksel/trastuzumab nad monoterapią paklitaksem pod względem czasu do wystąpienia progresji choroby nowotworowej (6,9 wobec 3 miesięcy), odsetka odpowiedzi (41 % wobec 17 %) i okresu trwania odpowiedzi klinicznej (10,5 wobec 4,5 miesięcy). Najpoważniejszym działaniem niepożądanym połączenia paklitaksel/trastuzumab były zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.8).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność paklitakselu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc (NSCLC) oceniano w dwóch badaniach III fazy, stosując lek w dawce  $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , a po nim cisplatynę w dawce  $80 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  (367 chorych). Oba badania były randomizowane, w jednym porównywano terapię paklitaksem z leczeniem cisplatyną w dawce  $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , w drugim stosowano tenipozyd  $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  z następczym podaniem cisplatyny w dawce  $80 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  (367 pacjentów w grupie kontrolnej). Wyniki uzyskane w obu badaniach były podobne. Nie notowano istotnych różnic w śmiertelności pacjentów leczonych paklitaksem i w grupach kontrolnych (średni czas przeżycia 8,1 i 9,5 miesiąca w grupie z paklitaksem i 8,6 i 9,9 w grupach porównywanych). Nie notowano również istotnych różnic między badanymi schematami leczenia w zakresie mediany czasu przeżycia do progresji choroby. Obserwowano natomiast znaczące korzyści dotyczące częstości odpowiedzi klinicznej. W opinii pacjentów leczenie paklitaksem

dawało poprawę jakości życia (np. w odniesieniu do apetytu). Schemat ten okazał się mniej korzystny, jeżeli chodzi o objawy 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. Podstawowym punktem końcowym była najlepsza odpowiedź kliniczna na leczenie guza. Ze 107 pacjentów 63 było opornych na liposomalne postaci antracyklin. Uważa się, że jest to podgrupa o największej skuteczności leczenia. Średni współczynnik skuteczności leczenia (całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie) po 15 kursach leczenia wynosiła u tych pacjentów 57 % (CI = od 44 do 70 %). Ponad 50 % odpowiedzi na leczenie zaobserwowano po pierwszych 3 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 takie leczenie co najmniej 2 miesiące przed podaniem paklitakselu (60,9 %). Mediana czasu do progresji choroby w grupie pacjentów opornych na działanie liposomalnych postaci antracyklin wynosiła 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

Paklitaksel po podaniu dożylnym wykazuje dwufazowy spadek stężenia w osoczu krwi. Właściwości farmakokinetyczne paklitakselu badano po zastosowaniu dawek 135 i 175 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny lub 24 godziny. Średni okres półtrwania fazy końcowej wynosił od 3,0 do 52,7 godziny, średnia wartość niekompartimentowego klirensu całkowitego mieściła się w zakresie 11,6 do 24,0 l/h/m<sup>2</sup> pc. Całkowity klirens paklitakselu zmniejszał się w przypadku większych stężeń leku w osoczu. Średnia wartość objętości dystrybucji paklitakselu w stanie stacjonarnym wynosiła od 198 do 688 l/m<sup>2</sup> pc., co wskazuje na dużą dystrybucję pozanaczyniową i(lub) duży stopień wiązania z tkankami. Stosując rosnące dawki w 3-godzinny wlew dożylny stwierdzono nieliniową farmakokinetykę leku. Zwiększenie dawki o 30 % (od 135 do 175 mg/m<sup>2</sup> pc.) powodowało zwiększenie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{0-\infty}$ , odpowiednio o 75 i 81 %.

Różnice osobnicze w ekspozycji organizmu na lek były minimalne. Nie opisywano kumulacji paklitakselu w następstwie powtarzanych kursów leczenia. Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że stopień wiązania z białkami osocza wynosi 89-98 %. Obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu albo difenhydraminy nie wpływa na stopień tego wiązania.

Wydalenie paklitakselu u ludzi nie zostało dotychczas w pełni poznane. Całkowita ilość niezmetabolizowanego leku wydalanego w moczu wynosi średnio od 1,3 do 12,6 % podanej dawki, co wskazuje na duży udział wydalania pozanerkowego w procesie eliminacji. Metabolizm wątrobowy i wydzielenie z żółcią mogą być uznane za główną drogę eliminacji paklitakselu. Lek metabolizowany jest głównie z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P-450. Po podaniu znakowanego paklitakselu przeciętnie 26% dawki radioaktywnego związku wydalone było z kałem jako 6 $\alpha$ -hydroksypaklitaksel, 2 % jako 3'-p-hydroksypaklitaksel i 6% jako 6 $\alpha$ -3'-p-dihydroksypaklitaksel. Powstawanie tych hydroksylowanych metabolitów katalizowane jest przez izoenzymy (odpowiednio): CYP2C8, CYP3A4 i przez obydwa.

Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na wydalenie paklitakselu podawanego w 3-godzinny wlew dożylny. Parametry farmakokinetyczne wyznaczone u pacjenta poddanego hemodializie, u którego stosowano 3-godzinny wlew paklitakselu w dawce 135 mg/m<sup>2</sup> pc. mieściły się w przedziale określonym dla pacjentów niedializowanych.

Po dożylnym podaniu paklitakselu w 3-godzinny wlew w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. u 19 pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS średnie wartości  $C_{max}$  wynosiły 1530 mg/ml (zakres 761-2860 ng/ml), średnie wartości  $AUC$  – 5619 ng x godz./ml (zakres 2609-9428 ng x godz./ml), klirens – 20,6 l/godz./m<sup>2</sup> pc. (zakres 11-38), a objętość dystrybucji wynosiła 291 l/m<sup>2</sup> pc. (zakres 121-638). Końcowy okres półtrwania eliminacji produktu wynosił średnio 23,7 godzin (zakres 12-33 godzin).

W badaniach klinicznych, podczas których paklitaksel był podawany w skojarzeniu z dokсорubicyną, dystrybucja i eliminacja dokсорubicyny, 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 wówczas gdy występowała 24-godzinna przerwa między podaniem obu produktów.

Przed zastosowaniem paklitakselu w terapii skojarzonej z innymi produktami, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego cisplatyny, doksorubicyny lub trastuzumabu, gdzie podano wskazówki dotyczące ich stosowania.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Podawanie paklitakselu szczurom płci męskiej i żeńskiej przed lub w trakcie parzenia się zaburzało płodność. Dodatkowo paklitaksel powodował obniżenie płodności i zdolności rozrodczych oraz wykazywał zwiększoną embriotoksyczność i toksyczne działanie na płód.

Nie badano działania rakotwórczego paklitakselu. Biorąc jednak pod uwagę mechanizm jego działania i właściwości farmakodynamiczne, paklitaksel jest lekiem o potencjalnym działaniu rakotwórczym i genotoksycznym. W badaniach w warunkach *in vitro* i *in vivo* na modelach eksperymentalnych u ssaków wykazano, że paklitaksel ma właściwości mutagenne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Oczyszczony rycynooleinian makrogoliglicerolu, alkohol etylowy bezwodny, azot.

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Rycynooleinian makrogoliglicerolu może powodować wypłukiwanie DEHP [di-(2-etyloheksylo)ftalanu] z pojemników wykonanych z polichlorku winylu (PCW), w ilościach zwiększających się wraz z upływem czasu przechowywania i ze wzrostem stężenia leku. Dlatego przygotowanie, przechowywanie i podawanie rozcieńczonego paklitakselu powinno odbywać się z użyciem sprzętu niezawierającego PCW.

### **6.3. Okres ważności**

2 lata

### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Chronić od światła. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przygotowane roztwory do infuzji zachowują stabilność przez 27 godzin w temperaturze poniżej 25°C. Produkt zachowuje mikrobiologiczną, chemiczną i fizyczną stabilność po pierwszym pobraniu przez 28 dni, przechowywany w warunkach oświetlenia i temperatury pokojowej, tj. poniżej 25°C. Biorąc pod uwagę aspekt mikrobiologiczny, zaleca się użycie produktu natychmiast po rozcieńczeniu. Odpowiedzialność za inny czas i inne warunki przechowywania ponosi użytkownik. Roztworów rozcieńczonych nie należy przechowywać w lodówce.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Bezbarwne fiolki ze szkła typu I z korkiem bromobutylovym, umożliwiającym wielokrotne przebicie i pobieranie leku, oraz aluminiowym kapslem z polipropylenową nakrętką, w tekturowym pudełku.

Fiolka zawiera 30 mg, 100 mg lub 300 mg paklitakselu w postaci roztworu o stężeniu 6 mg/ml.

Opakowania: 1 fiolka po 30 mg,  
10 fiolek po 30 mg,  
1 fiolka po 100 mg,  
1 fiolka po 300 mg.

## 6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Podobnie jak w przypadku innych leków cytostatycznych należy zachować szczególną ostrożność podczas sporządzania roztworu paklitakselu do wlewu dożylnego oraz jego stosowania.

Rozcieńczanie koncentratu i przygotowanie roztworów do wlewu powinno być wykonywane przez wyszkolony personel, w warunkach aseptycznych i w przeznaczonym do tego pomieszczeniu. Należy używać odpowiednich rękawic ochronnych i przestrzegać środków ostrożności zapobiegających kontaktowi leku ze skórą i błonami śluzowymi.

W razie kontaktu roztworu leku ze skórą, miejsce to należy natychmiast dokładnie umyć wodą z mydłem. W przypadkach kontaktu miejscowego występowało mrowienie, pieczenie i zaczerwienienie skóry. W razie kontaktu roztworu leku z błonami śluzowymi, należy przepłukać je bardzo dokładnie wodą.

Po przypadkowym wdychaniu oparów roztworu obserwowano duszności, ból w klatce piersiowej, pieczenie w gardle i nudności.

Jeżeli zamknięte fiolki są przechowywane w lodówce, może powstać osad powodujący zmętnienie roztworu. Podgrzany do temperatury pokojowej osad rozpuszcza się samoistnie lub po delikatnym wstrząśnięciu. Nie wpływa to na jakość produktu. Jeżeli roztwór pozostaje mętny lub widać w nim nierozpuszczone osady, fiolkę należy wyrzucić.

### Przygotowanie roztworu do podania dożylnego

Gęstość koncentratu wynosi 0,928 g/cm<sup>3</sup>.

Przed zastosowaniem we wlewie dożylnym Paclitaxelum TEVA należy rozcieńczyć tak, aby uzyskać stężenie od 0,3 do 1,2 mg/ml, w warunkach zapewniających jałowość roztworu w:

0,9 % roztworze chlorku sodu,

5 % roztworze glukozy,

5 % roztworze glukozy i 0,9 % roztworze chlorku sodu

lub 5 % roztworze glukozy w płynie Ringera.

Przygotowane w ten sposób roztwory są trwałe przez 27 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

W przypadku wielokrotnego wprowadzania igły i pobierania produktu fiolki zachowują mikrobiologiczną, chemiczną i fizyczną przez 28 dni, przechowywane w warunkach oświetlenia i temperatury pokojowej, tj. poniżej 25°C. Roztworów rozcieńczonych nie należy przechowywać w lodówce.

Po przygotowaniu roztwory mogą być nieprzejrzyste, co wynika z właściwości substancji pomocniczych; nie da się tego zmienić poprzez filtrację.

Roztwór produktu Paclitaxelum TEVA powinien być podawany dożylnie przez zestaw do wlewów z filtrem wewnętrznym o średnicy porów nie większej niż 0,22 µm. Nie stwierdzono istotnej utraty aktywności leku po symulowanym podaniu roztworu przez zestaw do wlewów dożylnych z filtrem wewnętrznym.

Rzadko donoszono o przypadkach precypitacji, zwykle pod koniec 24-godzinnej wlewu paklitakselu. Chociaż przyczyna tego zjawiska nie została wyjaśniona, prawdopodobnie ma ono związek z przesyceniem rozcieńczonego roztworu. Aby zmniejszyć ryzyko precypitacji, roztwór paklitakselu należy podawać możliwie jak najszybciej po rozcieńczeniu oraz unikać gwałtownego wstrząsania i wibracji (drgań) roztworu. Zestaw do wlewu powinien być bardzo dokładnie przepłukany (płynem stosowanym do sporządzenia wlewu) bezpośrednio przed użyciem. W czasie infuzji należy dokładnie sprawdzać wygląd roztworu, a w przypadku precypitacji należy przerwać wlew.

Aby zmniejszyć ryzyko narażenia pacjenta na kontakt z DEHP, który może być wypłukiwany z wykonanych z PCW worków, zestawów do wlewów, torebek lub z innych materiałów i sprzętu medycznego, rozcieńczone roztwory paklitakselu należy przechowywać w butelkach wykonanych z innych niż PCW materiałów (szkło, polipropylen) albo w workach plastikowych (polipropylen, poliolefiny) i podawać przez zestawy pokryte polietylenem. Użycie zestawów z filtrem z krótkim dopływem i (albo) rurką wykonaną z PCW nie powoduje znaczącego wypłukania DEHP.

### Procedury usuwania pozostałości

Wszystkie przedmioty użyte do przygotowania, podawania roztworu i te, które miały kontakt z lekiem powinny być zniszczone zgodnie z lokalnymi wytycznymi regulującymi utylizację środków cytotoksycznych.

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa

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

10606

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

29.04.2004 r. / 27.02.2008 r.

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

14.04.2011 r.