

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paclitaxel-Ebewe, 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 5 ml fiolka zawiera 30 mg paklitakselu.

Każda 16,7 ml fiolka zawiera 100 mg paklitakselu.

Każda 25 ml fiolka zawiera 150 mg paklitakselu.

Każda 50 ml fiolka zawiera 300 mg paklitakselu.

Każda 100 ml fiolka zawiera 600 mg paklitakselu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

polioksyetylowany olej rycynowy (makrogoliglicerolu rycynooleinian): 522,4 mg/ml,
etanol bezwodny: 401,7 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Paclitaxel-Ebewe to przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Paklitaksel jest wskazany w chemioterapii drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika z przerzutami, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne.

Rak piersi: W leczeniu adjuwantowym paklitaksel jest wskazany u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych po terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie adjuwantowe paklitakselem należy uważać za alternatywę dla przedłużonej terapii AC.

Paklitaksel jest wskazany do początkowego leczenia miejscowego zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można zastosować leczenie antracykliną lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną 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 standardowe leczenie schematami zawierającymi antracyklinę okazało się nieskuteczne lub jest nieodpowiednie.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną

jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. non-small cell lung carcinoma, NSCLC) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS: Paklitaksel jest wskazany w leczeniu zaawansowanego mięsaka Kaposi'ego (ang. Kaposi's sarkoma, KS) w przebiegu AIDS u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie antracykliną liposomalną okazało się nieskuteczne.

Ograniczona ilość danych potwierdza skuteczność produktu leczniczego w tym wskazaniu, a podsumowanie istotnych badań przedstawiono w punkcie 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed podaniem produktu Paclitaxel-Ebewe u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację obejmującą kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptorów H₂, np.:

Lek	Dawka	Czas podania przed zastosowaniem produktu Paclitaxel-Ebewe
Deksametazon	20 mg doustnie* lub dożylnie	Doustnie: około 12 i 6 godzin lub dożylnie: 30 do 60 minut
Difenhydramina**	50 mg dożylnie	30 do 60 minut
Cymetydyna <u>lub</u> ranitydyna	300 mg dożylnie lub 50 mg dożylnie	30 do 60 minut

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

** lub równoważny lek przeciwhistaminowy, np. chlorofeniramina

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

Chemioterapia pierwszego rzutu w raku jajnika

Chociaż inne schematy dawkowania są obecnie w trakcie badań, zaleca się stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną. Zależnie od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwie dawki paklitakselu:

- dawka 175 mg/m² pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie lub
- dawka 135 mg/m² pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m² pc. z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii (patrz punkt 5.1).

Chemioterapia drugiego rzutu w raku jajnika

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Chemioterapia adjuwantowa raka piersi

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana przez 3 godziny co 3 tygodnie w czterech cyklach, po zakończeniu leczenia antracykliną i cyklofosfamidem (AC).

Chemioterapia pierwszego rzutu w raku piersi

W leczeniu skojarzonym z doksorubicyną (50 mg/m² pc.) paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu doksorubicyny. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m² pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia (patrz punkty 4.5 i 5.1).

W leczeniu skojarzonym z trastuzumabem zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc., podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii (patrz punkt 5.1). Infuzję paklitakselu można rozpocząć następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu lub bezpośrednio po podaniu kolejnej dawki trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana (szczegóły dotyczące dawkowania

trastuzumabu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego produktu Herceptin).

Chemioterapia drugiego rzutu w raku piersi

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m² pc., podaje się przez 3 godziny, a następnie podaje się cisplatynę w dawce 80 mg/m² pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m² pc. podawana w 3-godzinnej infuzji co 2 tygodnie.

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

Paklitakselu nie należy ponownie podawać dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego), a liczba płytek $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). Pacjenci z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ utrzymująca się przez tydzień lub dłużej) lub z ciężką neuropatią obwodową powinni w następnych cyklach leczenia otrzymywać dawkę paklitakselu zmniejszoną o 20% (o 25% u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego), patrz punkt 4.4.

Pacjenci z niewydolnością wątroby: dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić zmianę dawkowania u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy leczyć paklitakselem.

Dzieci i młodzież

Podawanie paklitakselu dzieciom w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, zwłaszcza na makroglicerolu rycynooleinian (patrz punkt 4.4).

Paklitaksel jest przeciwwskazany w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Paklitakselu nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów przed leczeniem wynosiła $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).

W przypadku mięsaka Kaposi'ego paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów z jednocześnie występującymi ciężkimi, niekontrolowanymi zakażeniami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Paklitaksel należy podawać pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w prowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu podtrzymującego czynności życiowe.

Ze względu na możliwość wynaczynienia zaleca się uważne kontrolowanie miejsca wkłucia, czy nie występują objawy przesączania produktu leczniczego podczas infuzji.

Przed podaniem paklitakselu pacjenci muszą otrzymać wstępne leczenie kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi i antagonistami receptorów H₂ (patrz punkt 4.2).

W razie 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 po odpowiedniej premedytacji. Reakcje te związane są prawdopodobnie z uwalnianiem histaminy. W razie ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać infuzję paklitakselu, wdrożyć leczenie objawowe i nie podawać ponownie tego leku pacjentowi.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego (głównie neutropenia) jest objawem toksyczności ograniczającym wielkość dawki paklitakselu. Należy często kontrolować morfologię krwi. Nie należy rozpoczynać kolejnego cyklu leczenia, jeśli liczba neutrofilów nie powróci do wartości $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego), a liczba płytek nie wyniesie $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). W badaniach klinicznych u pacjentów z KS większość chorych otrzymywała czynnik stymulujący wzrost granulocytów (G-CSF).

Po podaniu paklitakselu w monoterapii rzadko opisywano **ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca**. Jeśli podczas podawania paklitakselu wystąpią u pacjenta istotne zaburzenia w układzie przewodzącym serca (np. blok przewodzenia przedsionkowo-komorowego, częstoskurcz komorowy), należy wdrożyć odpowiednie leczenie i prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca podczas kolejnych cykli leczenia paklitakselem. Podczas podawania paklitakselu obserwowano bezobjawowe zazwyczaj i na ogół niewymagające leczenia niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie i bradykardię. Zaleca się częste monitorowanie czynności życiowych, zwłaszcza podczas pierwszej godziny infuzji paklitakselu. Ciężkie zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca niż z rakiem piersi lub jajnika. Opisano jeden przypadek niewydolności serca związanej z podaniem paklitakselu u pacjenta włączonego do badania klinicznego, oceniającego skuteczność produktu u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS.

Jeśli paklitaksel jest podawany w skojarzeniu z dokсорubicyną lub trastuzumabem w początkowej fazie leczenia raka piersi z przerzutami, należy zwrócić szczególną uwagę na kontrolowanie czynności serca. Jeśli pacjent jest zakwalifikowany do leczenia paklitakselem w skojarzeniu z tymi lekami, należy ocenić wyjściową czynność serca, w tym zebrać dokładny wywiad, przeprowadzić badanie fizykalne, wykonać elektrokardiogram, echokardiogram i (lub) wentrykulografię radioizotopową techniką MUGA. Czynność serca należy kontrolować w trakcie dalszego leczenia (np. co trzy miesiące). Monitorowanie to może być pomocne w rozpoznaniu pacjentów, u których pojawią się zaburzenia czynności serca, a lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić skumulowaną dawkę podawanej antracykliny (w mg/m^2 pc.) przed podjęciem decyzji o częstotliwości oceny czynności komór serca. Jeśli wyniki badań wykazują pogorszenie czynności serca, nawet bezobjawowe, lekarz prowadzący powinien uważnie ocenić korzyści kliniczne wynikające z dalszego leczenia w stosunku do możliwości uszkodzenia serca, w tym potencjalnie nieodwracalnego. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy częściej kontrolować czynność serca (np. co 1-2 cykle leczenia). W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktu Herceptin lub dokсорubicyny.

Mimo częstego występowania **neuropatii obwodowej**, rozwijanie się jej ciężkich objawów jest rzadkie. W ciężkich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu we wszystkich kolejnych cyklach leczenia o 20% (o 25% u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). W leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem jajnika, stosowanie paklitakselu w 3-godzinnej infuzji w skojarzeniu z cisplatyną powodowało, że objawy ciężkiego działania neurotoksycznego występowały częściej, niż gdy paklitaksel i cyklofosfamid podawane były w monoterapii przed leczeniem cisplatyną.

U **pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby** może wystąpić zwiększone ryzyko toksyczności paklitakselu, zwłaszcza zahamowania czynności szpiku kostnego 3. do 4. stopnia. Nie ma dowodów, że toksyczność paklitakselu zwiększa się, gdy podawany jest w 3-godzinnej infuzji pacjentom

z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby. Jeśli paklitaksel jest podawany w dłuższej infuzji, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić nasilone zahamowanie czynności szpiku kostnego. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występuje ciężkie zahamowanie czynności szpiku (patrz punkt 4.2). Brak wystarczających danych, aby zalecić zmiany dawkowania u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

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

Ponieważ produkt Paclitaxel-Ebewe zawiera alkohol etylowy (401,7 mg/ml), należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy i inne skutki jego działania.

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

Rzadko obserwowano **rzekomobloniaste zapalenie jelit**, również u pacjentów, którzy nie otrzymywali jednocześnie antybiotyków. Taką reakcję należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej przypadków ciężkiej lub uporczywej biegunki występującej w trakcie leczenia lub wkrótce po leczeniu paklitakselem.

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

U pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego rzadko rozwija się **ciężkie zapalenie błon śluzowych**. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje, dawkę paklitakselu należy zmniejszyć o 25%.

Paclitaxel-Ebewe zawiera polioksyetylowany olej rycynowy (makroglicerolu rycynooleinian), który może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Premedykacja cymetydyną nie wpływa na klirens paklitakselu.

W chemioterapii pierwszego rzutu w raku jajnika zaleca się podawanie paklitakselu przed cisplatyną. Jeśli paklitaksel jest podany przed cisplatyną, jego profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem opisywanym po podaniu paklitakselu w monoterapii. Gdy paklitaksel podawano po cisplatynie, u pacjentów występowało silniejsze zahamowanie czynności szpiku kostnego i klirens paklitakselu zmniejszył się o około 20%. U pacjentek leczonych paklitakselem i cisplatyną ryzyko niewydolności nerek może być większe niż u pacjentek z nowotworami narządu rodowego leczonych samą cisplatyną.

W leczeniu początkowym raka piersi z przerzutami paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu doksorubicyny, gdyż eliminacja doksorubicyny i jej czynnych metabolitów może być zmniejszona w przypadku podawania obu leków w krótkim odstępie czasu (patrz punkt 5.2).

Metabolizm paklitakselu jest częściowo katalizowany przez izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4 cytochromu P450. Dlatego, w razie braku badań interakcji farmakokinetycznych między lekami, należy zachować ostrożność podczas podawania paklitakselu z lekami, które hamują aktywność CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ketokonazol i inne imidazolowe leki przeciwgrzybicze, erytromycyna, fluoksetyna, gemfibrozyl, klopidogrel, cymetydyna, rytonawir, sakwinawir, indynawir i nelfinawir), gdyż większa ekspozycja na paklitaksel może nasilić jego toksyczność. Nie zaleca się podawania paklitakselu razem z lekami, które pobudzają aktywność CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, efawirenz, newirapina), gdyż mniejszy ogólnoustrojowy wpływ paklitakselu może zmniejszyć jego skuteczność.

Badania przeprowadzone u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, którzy otrzymywali jednocześnie

wiele innych leków, sugerują, że ogólnoustrojowy klirens paklitakselu jest znacząco mniejszy w obecności nelfinawiru i rytonawiru, ale nie indynawiru. Dostępne dane dotyczące interakcji z innymi inhibitorami proteazy są niewystarczające. W związku z tym paklitaksel należy podawać z ostrożnością pacjentom otrzymującym inhibitory proteazy, jako jednoczesne leczenie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania paklitakselu u kobiet w ciąży. Wykazano, że paklitaksel ma właściwości embrio- i fetotoksyczne u królików oraz zmniejsza płodność u szczurów.

Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, paklitaksel podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Dlatego paklitakselu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Kobietom w wieku rozrodczym leczonym paklitakselem należy zalecić, aby unikały zaisciami w ciążę w czasie leczenia i aby w razie zaisciami w ciążę niezwłocznie poinformowały o tym lekarza prowadzącego.

Karmienie piersią

Stosowanie paklitakselu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo, czy paklitaksel przenika do mleka kobiecego. Karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia paklitakselem.

Płodność

Pacjenci (kobiety i mężczyźni) w wieku rozrodczym i (lub) ich partnerzy powinni stosować antykoncepcję przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem. Przed rozpoczęciem leczenia paklitakselem pacjenci powinni zasięgnąć porady na temat możliwości zamrożenia nasienia ze względu na możliwość niepłodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wykazano, aby paklitaksel zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak pamiętać, że Paclitaxel-Ebewe zawiera alkohol (patrz punkty 4.4 i 6.1).

4.8 Działania niepożądane

Jeśli nie podano inaczej, poniższe omówienie odnosi się do bazy danych dotyczących ogólnego bezpieczeństwa stosowania paklitakselu w monoterapii w badaniach klinicznych u 812 pacjentów z guzami litymi. Ponieważ populacja osób z mięsakiem Kaposi'ego jest bardzo szczegółowa, na końcu tego punktu zamieszczono osobny rozdział przygotowany na podstawie badania klinicznego przeprowadzonego u 107 pacjentów.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych, jeśli nie podano inaczej, były zasadniczo podobne u pacjentów otrzymujących paklitaksel w leczeniu raka jajnika, raka piersi lub niedrobnokomórkowego raka płuca. Żadne z obserwowanych działań toksycznych nie było jednoznacznie zależne od wieku pacjenta.

Najczęściej występującym istotnym działaniem niepożądanym było **zahamowanie czynności szpiku**. Ciężka neutropenia (<500 komórek/ mm^3) występowała u 28% pacjentów, ale nie była związana z epizodami gorączkowymi. Tyko u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała przez ≥ 7 dni. Małopłytkowość notowano u 11% pacjentów. U 3% pacjentów nadir liczby płytek ($<50\ 000/\text{mm}^3$) wystąpił co najmniej raz w czasie trwania badania. Niedokrwistość obserwowano u 64% pacjentów, ale w ciężkiej postaci (Hb <5 mmol/l) wystąpiła tylko u 6% pacjentów. Częstość i nasilenie niedokrwistości jest zależne od wyjściowego stężenia hemoglobiny.

Wydaje się, że **neurotoksyczność**, głównie **neuropatia obwodowa**, występowała częściej i miała cięższy przebieg po podaniu dawki 175 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji (85% przypadków działania neurotoksycznego, z czego 15% ciężkiego) niż po podaniu dawki 135 mg/m² pc. w 24-godzinnej

infuzji (25% przypadków działania neurotoksycznego, z czego 3% ciężkiego), jeśli paklitaksel był podawany w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel w 3-godzinnej infuzji, a następnie cisplatynę, stwierdza się wyraźne zwiększenie częstości ciężkiej neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może wystąpić już po pierwszym cyklu leczenia i nasilać się wraz ze zwiększeniem ekspozycji na paklitaksel.

W kilku przypadkach neuropatia obwodowa była przyczyną przerwania leczenia paklitaksellem. Objawy czuciowe zwykle zmniejszały się lub ustępowały w ciągu kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitaksellem. Neuropatie uprzednio występujące na skutek wcześniejszego leczenia nie są przeciwwskazaniem dla leczenia paklitaksellem. Wykazano ponadto, że neuropatia obwodowa może się utrzymywać przez ponad 6 miesięcy od odstawienia paklitakselu.

Ból stawów lub ból mięśni występował u 60% pacjentów, a u 13% był ciężki.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości z możliwością zgonu (definiowane jako niedociśnienie tętnicze wymagające leczenia, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa wymagająca leczenia rozszerzającego oskrzela lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u dwóch pacjentów (<1%). Lżejsze reakcje nadwrażliwości wystąpiły u 34% pacjentów (17% wszystkich cykli leczenia). Reakcje te, głównie nagle zaczerwienienie i wysypka, nie wymagały leczenia ani nie powodowały konieczności przerwania leczenia paklitaksellem.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występujące podczas podania dożylnego mogą prowadzić do miejscowego obrzęku, bólu, rumienia i stwardnienia, a w przypadku wynaczynienia może dojść do zapalenia tkanki łącznej. Opisywano oddzielenie się skóry martwiczej i (lub) złuszczenie skóry, czasami spowodowane wynaczynieniem. Może również wystąpić odbarwienia skóry. Rzadko w miejscu poprzedniego wynaczynienia występowały nawroty miejscowych reakcji skórnych po podaniu paklitakselu w innym miejscu wkłucia. Obecnie nie jest znana specyficzna metoda leczenia reakcji po wynaczynieniu.

W niektórych przypadkach reakcja w miejscu wstrzyknięcia występowała w trakcie przedłużonej infuzji lub pojawiała się z opóźnieniem od tygodnia do 10 dni.

W poniższej tabeli wymieniono niezależnie od ich nasilenia, działania niepożądane związane z monoterapią paklitaksellem podawanym w 3-godzinnej infuzji pacjentom z przerzutami (812 pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych) oraz działania niepożądane z doświadczeń po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu*. Te ostatnie można powiązać ze stosowaniem paklitakselu niezależnie od schematu leczenia.

Częstość wymienionych niżej działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane przedstawione zostały zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:	<i>Bardzo często:</i> zakażenia (głównie dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), ze zgłoszonymi przypadkami zgonów <i>Niezbyt często:</i> wstrząs septyczny <i>Rzadko*:</i> zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	<i>Bardzo często:</i> zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie <i>Rzadko*:</i> gorączka neutropeniczna <i>Bardzo rzadko*:</i> ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia układu immunologicznego:	<i>Bardzo często:</i> łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka) <i>Niezbyt często:</i> ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa, uogólniona pokrzywka, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, ból kończyn, nadmierne pocenie się i nadciśnienie tętnicze)

	<i>Rzadko*</i> : reakcje anafilaktyczne <i>Bardzo rzadko*</i> : wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	<i>Bardzo rzadko*</i> : jadłowstręt <i>Częstość nieznaną</i> : zespół rozpadu guza*
Zaburzenia psychiczne:	<i>Bardzo rzadko*</i> : splątanie
Zaburzenia układu nerwowego:	<i>Bardzo często</i> : neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa)***. <i>Rzadko*</i> : neuropatia ruchowa (nieznaczne osłabienie w części dystalnej kończyn) <i>Bardzo rzadko*</i> : neuropatia autonomiczna (powodująca niedrożność porażenną i niedociśnienie ortostatyczne), napady drgawkowe typu <i>grand mal</i> , drgawki, encefalopatia, zawroty głowy, ból głowy, ataksja
Zaburzenia oka:	<i>Bardzo rzadko*</i> : zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów otrzymujących dawki większe niż zalecane <i>Częstość nieznaną</i> : obrzęk płamki*, fotopsja*, męty ciała szklistego*
Zaburzenia ucha i błędnika:	<i>Bardzo rzadko*</i> : ototoksyczność, utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca:	<i>Często</i> : bradykardia. <i>Niezbyt często</i> : kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, zawał mięśnia sercowego <i>Rzadko</i> : niewydolność serca <i>Bardzo rzadko*</i> : migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa
Zaburzenia naczyniowe:	<i>Bardzo często</i> : niedociśnienie tętnicze <i>Niezbyt często</i> : nadciśnienie tętnicze, zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył <i>Bardzo rzadko*</i> : wstrząs <i>Częstość nieznaną</i> : zapalenie żyły*; notowano przypadki rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. disseminated intravascular coagulation), często w związku z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	<i>Rzadko*</i> : duszność, naciek opłucnej, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zator płucny, niewydolność oddechowa <i>Bardzo rzadko*</i> : kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit:	<i>Bardzo często</i> : nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych <i>Rzadko*</i> : niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie jelit, zapalenie trzustki <i>Bardzo rzadko*</i> : zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zapalenie przetyku, zaparcie, wodobrzusze, neutropeniczne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	<i>Bardzo rzadko*</i> : martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu rodzajach zaburzeń zgłoszono przypadki zgonów)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	<i>Bardzo często</i> : łysienie** <i>Często</i> : przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry <i>Rzadko*</i> : świąd, wysypka, rumień <i>Bardzo rzadko*</i> : zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielenie się paznokcia od łożyska (podczas leczenia pacjenci powinni stosować przeciwsłoneczną ochronę rąk i stóp) <i>Częstość nieznaną</i> : twardzina*, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	<i>Bardzo często</i> : ból stawów, ból mięśni <i>Częstość nieznaną</i> : toczeń rumieniowaty układowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	<i>Często</i> : reakcje w miejscu podania (w tym obrzęk miejscowy, ból, rumień, stwardnienie, sporadycznie w wyniku wynaczynienia może

	wystąpić zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry i martwica skóry) <i>Rzadko*</i> : osłabienie, gorączka, odwodnienie, obrzęki, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne:	<i>Często</i> : znaczne zwiększenie aktywności AspAT, znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej <i>Niezbyt często</i> : znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny <i>Rzadko*</i> : zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

** Łysienie. Łysienie o nagłym początku notowano u 87% pacjentów . U większości pacjentów, u których występuje łysienie, spodziewana jest wyraźna utrata włosów ($\geq 50\%$).

*** Mogą się utrzymywać ponad 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem.

U pacjentek z rakiem piersi, otrzymujących paklitaksel jako leczenie adjuwantowe po podaniu antracykliny z cyklofosfamidem (AC), częściej niż u pacjentek leczonych tylko AC występowała neurotoksyczność, reakcje nadwrażliwości, bóle stawów i (lub) mięśni, niedokrwistość, zakażenie, gorączka, nudności i (lub) wymioty oraz biegunka. Jednak częstość tych działań była podobna, jak w przypadku podawania paklitakselu w monoterapii, jak wyżej.

Leczenie skojarzone

Poniższe omówienie odnosi się do dwóch dużych badań klinicznych dotyczących chemioterapii pierwszego rzutu w raku jajnika (paklitaksel+cisplatyna: ponad 1050 pacjentek); dwóch badań III fazy, w których stosowano leczenie pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami: w jednym badaniu oceniano leczenie skojarzone z doksorubicyną (paklitaksel+doksorubicyna: 267 pacjentek), a w drugim z trastuzumabem (zaplanowana analiza podgrupy paklitaksel+trastuzumab: 188 pacjentek) oraz dwóch badań III fazy u pacjentów w zaawansowanym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca (paklitaksel+cisplatyna: ponad 360 pacjentów), patrz punkt 5.1.

Gdy w ramach chemioterapii pierwszego rzutu paklitaksel podawany był pacjentkom z rakiem jajnika w 3-godzinnej infuzji poprzedzającej podanie cisplatyny, działania neurotoksyczne, bóle stawów i (lub) mięśni oraz reakcje nadwrażliwości występowały częściej i miały cięższy przebieg niż u pacjentek leczonych cyklofosfamidem, a następnie cisplatyną. Okazało się, że zahamowanie czynności szpiku występowało rzadziej i miało łżejszy przebieg po podaniu paklitakselu w 3-godzinnej infuzji poprzedzającej podanie cisplatyny niż po podaniu cyklofosfamidu, a następnie cisplatyny.

W przypadku chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami objawy takie, jak neutropenia, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, bóle stawów i (lub) bóle mięśniowe, osłabienie, gorączka i biegunka występowały częściej i miały cięższy przebieg, jeśli paklitaksel (220 mg/m² pc.) podawany był w 3-godzinnej infuzji 24 godziny po podaniu doksorubicyny (50 mg/m² pc) w porównaniu ze standardowym leczeniem w schemacie FAC (5-FU 500 mg/m² pc., doksorubicyna 50 mg/m² pc., cyklofosfamid 500 mg/m² pc.). Wydaje się, że nudności i wymioty występują rzadziej i są łagodniejsze po zastosowaniu leczenia skojarzonego paklitakselem (220 mg/m² pc.) z doksorubicyną (50 mg/m² pc.) w porównaniu ze standardowym schematem FAC. Podanie kortykosteroidów mogło przyczynić się do zmniejszenia częstości oraz nasilenia nudności i wymiotów u pacjentek otrzymujących paklitaksel z doksorubicyną.

W przypadku, gdy paklitaksel podawany był w 3-godzinnej infuzji w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu pierwszego rzutu w raku piersi z przerzutami, następujące działania niepożądane (niezależnie od ich związku z paklitakselem lub trastuzumabem) zgłaszano częściej niż po podaniu paklitakselu w monoterapii: niewydolność serca (8% wobec 1%), zakażenie (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%), wzmożone napięcie (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%), zapalenie błony śluzowej nosa (22% wobec 5%), zapalenie zatok (21% wobec 7%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (7% wobec 1%). Niektóre z tych różnic mogą wynikać ze zwiększonej liczby oraz czasu trwania cykli leczenia skojarzonego paklitakselem z trastuzumabem w porównaniu z czasem trwania monoterapii paklitakselem. Ciężkie zdarzenia

zgłaszano z podobną częstością podczas skojarzonego podawania paklitakselu z trastuzumabem i podczas podawania paklitakselu w monoterapii.

U 15% pacjentek z rakiem piersi z przerzutami otrzymujących dokсорubicynę w skojarzeniu z paklitakselem opisywano **zaburzenia kurczliwości serca** ($\geq 20\%$ zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory) w porównaniu z 10% pacjentek leczonych według standardowego schematu FAC. **Zastoinowa niewydolność serca** występowała u $< 1\%$ pacjentek w obu ramionach: paklitakselu z dokсорubicyną i standardowego schematu FAC. Podawanie trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem pacjentkom leczonym wcześniej antracyklinami powodowało zwiększenie częstości i stopnia nasilenia **zaburzeń czynności serca** w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi paklitaksel w monoterapii (klasa I/II wg NYHA 10% wobec 0%; klasa III/IV wg NYHA 2% wobec 1%) i rzadko prowadziło do zgonu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu). We wszystkich przypadkach, oprócz rzadkich przypadków zgonu, pacjentki odpowiadały na właściwe leczenie.

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

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Na podstawie badania klinicznego z udziałem 107 pacjentów stwierdzono, że częstość i nasilenie działań niepożądanych (poza dotyczącymi układu krwiotwórczego i wątroby, patrz niżej) u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego i u pacjentów otrzymujących paklitaksel w monoterapii innych guzów litych były zazwyczaj podobne.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zahamowanie czynności szpiku kostnego było głównym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę produktu. Najważniejszym hematologicznym działaniem toksycznym jest neutropenia. Ciężka neutropenia (< 500 komórek/ mm^3) wystąpiła u 20% pacjentów podczas pierwszego cyklu leczenia. W trakcie całego okresu leczenia ciężką neutropenię obserwowano u 39% pacjentów. Neutropenia trwała przez > 7 dni u 41% pacjentów, a przez 30 do 35 dni u 8% pacjentów. U wszystkich obserwowanych pacjentów ustąpiła w ciągu 35 dni. Neutropenia o 4. stopniu nasilenia, trwająca co najmniej 7 dni, występowała u 22% pacjentów.

Gorączkę neutropeniczną związaną z podaniem paklitakselu zgłaszano u 14% pacjentów i w 1,3% cykli leczenia. Podczas podawania paklitakselu wystąpiły 3 zakończone zgonem przypadki posocznicy (2,8%), związanej ze stosowaniem produktu leczniczego.

Małopłytkowość obserwowano u 50% pacjentów, a ciężkiego stopnia ($< 50\ 000$ komórek/ mm^3) u 9%. Tylko u 14% pacjentów liczba płytek zmniejszyła się do wartości poniżej $75\ 000$ komórek/ mm^3 co najmniej raz w trakcie leczenia. Epizody krwawień związane z podawaniem paklitakselu zgłaszano u mniej niż 3% pacjentów i były one miejscowe.

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Wśród pacjentów ($> 50\%$ leczonych inhibitorami proteazy) z prawidłowymi wyjściowymi parametrami czynności wątroby, u 28% stwierdzono zwiększenie stężenia bilirubiny, u 43% zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i u 44% zwiększenie aktywności AspAT. Zwiększenie wartości każdego z tych parametrów było poważne w 1% przypadków.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania paklitakselu. W razie przedawkowania pacjenta należy uważnie monitorować. Sposób leczenia należy uzależnić od głównych przewidywanych działań toksycznych, do których należy zahamowanie czynności szpiku kostnego, neuropatia obwodowa i zapalenie błon śluzowych.

Przedawkowanie u dzieci i młodzieży może wiązać się z ostrym zatruciem etanolem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe (taksany)
Kod ATC: L01CD01

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który wspomaga powstawanie mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubuli, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i podziału mitotycznego komórki. Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przez cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy.

Rak jajnika

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność paklitakselu w leczeniu pierwszego rzutu w raku jajnika oceniano w dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (w porównaniu z leczeniem skojarzonym cyklofosfamidem w dawce 750 mg/m² pc. z cisplatyną w dawce 75 mg/m² pc.). W badaniu Intergroup (BMS CA139-209) ponad 650 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika (o stopniu zaawansowania II_{b-c}, III lub IV) otrzymało maksymalnie 9 cykli leczenia obejmujących paklitaksel (w dawce 175 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji), następnie cisplatynę (75 mg/m² pc.) lub leczenie stanowiące kontrolę. W drugim dużym badaniu (GOG 11 I/BMS CA139-022) oceniano wynik zastosowania maksymalnie 6 cykli leczenia paklitakselem (w dawce 135 mg/m² pc., w 24-godzinnej infuzji) poprzedzającym podanie cisplatyny (75 mg/m² pc.) lub leczenia kontrolnego u ponad 400 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika (stopień III/IV) i resztkowym nowotworem >1 cm po laparotomii etapowej lub z przerzutami odległymi. Chociaż nie porównywano ze sobą bezpośrednio dwóch różnych sposobów dawkowania paklitakselu, to w obydwu badaniach u pacjentek leczonych paklitakselem w skojarzeniu z cisplatyną uzyskano znacząco większy odsetek odpowiedzi na leczenie, dłuższy czas do progresji choroby i dłuższy okres przeżycia w porównaniu z leczeniem standardowym. U pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika otrzymujących paklitaksel w 3-godzinnej infuzji i cisplatynę częściej obserwowano objawy neurotoksyczności, bóle stawów i (lub) mięśni, lecz rzadziej zahamowanie czynności szpiku w porównaniu z pacjentkami, które otrzymały cyklofosfamid z cisplatyną.

Rak piersi

W leczeniu adjuwantowym raka piersi 3121 pacjentek z dodatnim wynikiem badania węzłów chłonnych otrzymywało leczenie adjuwantowe paklitakselem lub nie otrzymywało chemioterapii po podaniu czterech cykli leczenia dokсорubicyną i cyklofosfamidem (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Mediana czasu obserwacji następczej wynosiła 69 miesięcy. U pacjentek otrzymujących paklitaksel nastąpiło znaczące zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 18% (p=0,0014) i znaczące zmniejszenie ryzyka zgonu o 19% (p=0,0044) w porównaniu do pacjentek otrzymujących tylko leczenie AC. Analizy retrospektywne wykazały korzyści z leczenia dla pacjentek we wszystkich podgrupach. U pacjentek, których status receptorowy guza był ujemny lub nieznan, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 28% (95% przedział ufności: 0,59-0,86). W podgrupie pacjentek

z dodatnim receptorem guza, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 9% (95% przedział ufności: 0,78-1,07). Jednak plan badania nie obejmował oceny skutków przedłużonego leczenia AC ponad 4 cykle. 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 cykle; AC + paklitaksel: 8 cykli). Z tego względu adjuwantowe leczenie paklitakselem należy traktować jako alternatywę dla przedłużonego leczenia AC.

W drugim dużym, podobnie zaprojektowanym badaniu klinicznym, dotyczącym adjuwantowego leczenia raka piersi u pacjentek z dodatnim wynikiem badania węzłów chłonnych, 3060 pacjentek po leczeniu czterema cyklami AC (NSABP B-28, BMS CA139-270) przydzielono losowo do grupy otrzymującej 4 cykle leczenia paklitakselem w większej dawce (225 mg/m² pc.) lub nieotrzymującej leczenia paklitakselem. Podczas obserwacji po zakończeniu badania, która trwała średnio (mediana) 64 miesiące, u pacjentek otrzymujących paklitaksel stwierdzono znaczące zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 17% (p=0,006) w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi tylko leczenie AC; leczenie paklitakselem wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 7% (95% przedział ufności: 0,78-1,12). Analizy wyników we wszystkich podgrupach wykazały przewagę leczenia paklitakselem. W badaniu tym u pacjentek z dodatnim hormonalnym receptorem guza zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 23% (95% przedział ufności: 0,6-0,92); u pacjentek z ujemnym receptorem hormonalnym guza zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 10% (95% przedział ufności: 0,7-1,11).

W leczeniu pierwszego rzutu w raku piersi z przerzutami skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu oceniano w dwóch kluczowych, randomizowanych i kontrolowanych, otwartych badaniach III fazy.

- W pierwszym badaniu (BMS CA139-278) porównywano leczenie skojarzone doksorubicyną podawaną w bolusie (50 mg/m² pc.) i paklitakselem (220 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji) podawanym po 24 godzinach (AT) ze standardowym schematem leczenia FAC (5-FU 500 mg/m² pc., doksorubicyna 50 mg/m² pc., cyklofosfamid 500 mg/m² pc.); oba schematy leczenia były podawane co 3 tygodnie przez 8 cykli. Do tego randomizowanego badania włączono 267 pacjentki z rakiem piersi z przerzutami, które nie otrzymywały uprzednio chemioterapii lub otrzymywały jako leczenie adjuwantowe chemioterapię bez antracykliny. Wyniki wykazały znaczącą różnicę w czasie do wystąpienia progresji choroby u pacjentek otrzymujących leczenie AT w porównaniu z pacjentkami leczonymi schematem FAC (8,2 w porównaniu do 6,2 miesiąca; p=0,029). Mediana okresu przeżycia była większa w grupie otrzymującej paklitaksel z doksorubicyną w porównaniu z grupą otrzymującą FAC (23,0 w porównaniu z 18,3 miesiąca; p=0,004). W ramieniu AT i FAC odpowiednio 44% i 48% pacjentek poddano po zakończeniu leczenia chemioterapii z zastosowaniem taksanów, odpowiednio w 7% i 50% przypadków. Całkowity odsetek odpowiedzi był również znacząco większy w ramieniu AT w porównaniu z ramieniem FAC (68% wobec 55%). Pełną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 19% pacjentek otrzymujących paklitaksel z doksorubicyną w porównaniu z 8% pacjentek leczonych według schematu FAC. Wszystkie wyniki dotyczące skuteczności leczenia zostały następnie potwierdzone przez niezależną, zaślepią analizę.
- W drugim, kluczowym badaniu skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego stosowania paklitakselu z produktem Herceptin były oceniane jako planowa analiza podgrup pacjentów (z rakiem piersi z przerzutami, otrzymujących uprzednio adjuwantowe leczenie antracyklinami) z badania HO648g. Nie dowiedziono skuteczności leczenia produktem Herceptin w skojarzeniu z paklitakselem u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej adjuwantowego leczenia antracyklinami. U 188 pacjentów z rakiem piersi z przerzutami i nadmierną ekspresją antygenu HER2 (2+ lub 3+ oznaczane w badaniu immunohistochemicznym), leczonych uprzednio antracyklinami porównywano leczenie skojarzone trastuzumabem (dawka nasycająca 4 mg/kg mc, a następnie 2 mg/kg mc./tydzień) z paklitakselem (175 mg/m² pc.), podawanym w 3-godzinnej infuzji co 3 tygodnie do monoterapii paklitakselem (175 mg/m² pc.), podawanym w 3-godzinnej infuzji co 3 tygodnie. Paklitaksel podawano w 3-godzinnej infuzji co 3 tygodnie przez co najmniej 6 cykli leczenia, podczas gdy trastuzumab podawano raz w tygodniu, aż do wystąpienia progresji choroby. Badanie wykazało istotną korzyść z leczenia skojarzonego paklitakselem z trastuzumabem w porównaniu do paklitakselu stosowanego w monoterapii w kategoriach czasu

do wystąpienia progresji choroby (6,9 wobec 3,0 miesiący), współczynnika odpowiedzi (41% wobec 17%) i czasu trwania odpowiedzi klinicznej (10,5 wobec 4,5 miesiąca). Najważniejszym działaniem toksycznym obserwowanym podczas leczenia skojarzonego paklitakselem z trastuzumabem były zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.8).

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca

Skuteczność paklitakselu (175 mg/m² pc.) podawanego przed cisplatyną (80 mg/m² pc.) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca oceniano w dwóch badaniach III fazy (367 pacjentów, u których stosowano schemat leczenia obejmujący paklitaksel). Oba badania były randomizowane: w jednym grupa porównawcza otrzymywała cisplatynę w dawce 100 mg/m² pc., a w drugim tenipozyd w dawce 100 mg/m² pc. przed cisplatyną w dawce 80 mg/m² pc. (367 pacjentów w grupie porównawczej). Wyniki obu badań były podobne. W odniesieniu do głównego wyniku badania, jakim była śmiertelność, nie stwierdzono istotnych różnic między porównywanymi schematami (mediana czasu przeżycia w schematach leczenia zawierających paklitaksel wynosiły 8,1 i 9,5 miesiąca, a w grupach porównawczych 8,6 i 9,9 miesiąca). Podobnie, nie było różnic w okresie przeżycia bez postępu choroby między badanymi schematami leczenia. Obserwowano natomiast znaczącą korzyść w kategorii czasu odpowiedzi klinicznej na stosowane leczenie. Ocena jakości życia wykazała, że korzystniejsze działanie w odniesieniu do utraty apetytu mają schematy leczenia zawierające paklitaksel. Dowiedziono jednak, że schemat ten jest mniej korzystny w odniesieniu do neuropatii obwodowej (p<0,008).

Zaawansowany mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu u pacjentów z zaawansowanym mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS, uprzednio leczonych ogólnoustrojową chemioterapią, oceniano w badaniu bez grupy kontrolnej. Za pierwszorzędowy punkt końcowy badania przyjęto najlepszą odpowiedź kliniczną guza. Spośród 107 pacjentów 63 uznano za opornych na liposomalne postaci antracyklin. Tę podgrupę uznano za główną populację do oceny skuteczności leczenia. U pacjentów opornych na liposomalne antracykliny ogólny współczynnik skuteczności (całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie) po 15 cyklach leczenia wynosił 57% (przedział ufności: 44-70%). Ponad 50% odpowiedzi na leczenie widocznych było po pierwszych 3 cyklach leczenia. U pacjentów opornych na liposomalne postaci antracyklin odsetek odpowiedzi na leczenie był porównywalny do obserwowanego u pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali inhibitora proteazy (55,6%) oraz do pacjentów, którzy go otrzymali co najmniej 2 miesiące przed podaniem paklitakselu (60,9%). Mediana czasu do progresji choroby u pacjentów opornych na liposomalne antracykliny wynosił 468 dni (95% przedział ufności od 257 do nieoceniałnego). Mediana przeżycia nie była możliwa do obliczenia, ale dolna granica 95% przedziału ufności wynosiła w tej grupie 617 dni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym paklitaksel wykazuje dwufazowe zmniejszenie stężenia w osoczu.

Właściwości farmakokinetyczne paklitakselu ustalano po podaniu dawek 135 mg/m² pc. i 175 mg/m² pc. w infuzjach trwających 3 i 24 godziny. Oszacowany średni końcowy okres półtrwania obejmował zakres od 3,0 do 52,7 godziny, a średnie, wartości klirensu całkowitego, na podstawie analizy niekompartmentowej, mieściły się w zakresie od 11,6 do 24,0 l/h/m² pc. Wydaje się, że całkowity klirens paklitakselu zmniejsza się w przypadku większych stężeń paklitakselu w osoczu. Średnia wartość objętości dystrybucji paklitakselu w stanie stacjonarnym wynosiła od 198 do 688 l/m² pc., co wskazuje na dużą dystrybucję do przestrzeni pozanaczyniowej i (lub) silne wiązanie z tkankami. Podanie rosnących dawek paklitakselu w trzygodzinnej infuzji prowadziło do nieliniowej farmakokinetyki leku. Zwiększenie dawki o 30% (od 135 mg/m² pc. do 175 mg/m² pc.) powodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC_{0-∞} odpowiednio o 75% i 81%.

Po dożylnym podaniu paklitakselu w dawce 100 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji 19 pacjentom z KS, średnia wartość C_{max} wynosiła 1,530 ng/ml (zakres 761-2,860 ng/ml), a średnia wartość AUC wynosiła 5,619 ng x h/ml (zakres 2,609-9,428 ng x h/ml). Klirens wynosił 20,6 l/h/m² pc. (zakres 11-38), a objętość dystrybucji wynosiła 291 l/m² pc. (zakres 121-638). Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił średnio 23,7 godziny (zakres 12-33).

Różnice osobnicze w ogólnoustrojowej ekspozycji na paklitaksel były minimalne. Nie było dowodów kumulacji paklitakselu podawanego po wielokrotnych cyklach leczenia.

Badania *in vitro* wykazały, że u ludzi 89-98% leku związane jest z białkami surowicy. Obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu lub difenhidraminy nie wpływa na wiązanie paklitakselu z białkami.

Dystrybucja i metabolizm paklitakselu u ludzi nie zostały w pełni poznane. Średnie wartości skumulowanego odzysku leku wydalanego w niezmienionej postaci w moczu wynoszą od 1,3 do 12,6% podanej dawki, co wskazuje na znaczny klirens pozanerkowy. Głównymi mechanizmami eliminacji paklitakselu mogą być metabolizm wątrobowy i wydzielenie z żółcią. Wydaje się, że paklitaksel jest metabolizowany głównie z udziałem enzymów układu cytochromu P450. Po podaniu znakowanego izotopem paklitakselu, średnio 26%, 2% i 6% radioaktywnego związku wydalane było z kałem w postaci, odpowiednio, 6-alfa-hydroksypaklitakselu, 3'-p-hydroksypaklitakselu i 6-alfa-3'-p-dihydroksypaklitakselu. Powstawanie tych hydroksylowanych metabolitów katalizowane jest, odpowiednio, przez izoenzymy CYP2C8, CYP3A4 i przez obydwa. Nie badano formalnie wpływu zaburzeń czynności nerek lub wątroby na wydalanie paklitakselu podanego w 3-godzinnej infuzji. Wartości parametrów farmakokinetycznych u jednego pacjenta poddanego hemodializie, który otrzymywał paklitaksel w dawce 135 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji mieściły się w przedziale określonym dla pacjentów niedializowanych.

W badaniach klinicznych, w których podawano jednocześnie paklitaksel i dokсорubicynę, dystrybucja oraz eliminacja dokсорubicyny i jej metabolitów były wydłużone. Całkowita ekspozycja na dokсорubicynę była o 30% większa, gdy paklitaksel był podawany bezpośrednio po dokсорubicynie niż gdy leki podawano w odstępie 24 godzin.

Przed podaniem paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną, dokсорubicyną lub trastuzumabem należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego każdego z tych leków, w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania tych produktów leczniczych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie badano właściwości rakotwórczych paklitakselu. Jednak ze względu na farmakodynamiczny mechanizm działania paklitaksel może być środkiem o potencjalnym działaniu rakotwórczym i genotoksycznym. Badania *in vitro* i *in vivo* na doświadczalnych modelach u ssaków wykazały, że paklitaksel ma właściwości mutagennie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makroglicerolu rycynooleinian
Etanol bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Polioksyetylowany olej rycynowy może powodować wypłukiwanie di(2-etyloheksylo)ftalanu [DEHP] z pojemników impregnowanych polichlorkiem winylu (PCW), w ilości zależnej od czasu oraz stężenia. Dlatego przygotowanie, przechowywanie i podawanie rozcieńczonego produktu Paclitaxel-Ebewe należy wykonywać z zastosowaniem sprzętu i pojemników, które nie zawierają PCW.

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

6.3 Okres ważności

Fiolki przed otwarciem

3 lata

Fiolki po otwarciu, przed rozcieńczeniem

Po wielokrotnym wprowadzeniu igły do fiolki wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po pierwszym otwarciu fiolki z koncentratem do sporządzania roztworu produkt można przechowywać przez maksymalnie 28 dni w temperaturze 25°C. Za stosowanie innego czasu i warunków przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Po rozcieńczeniu

Wykazano, że przygotowany roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w temperaturze 25°C i w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeśli nie jest zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania sporządzonego roztworu odpowiedzialność ponosi użytkownik. Zazwyczaj czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolka przed otwarciem: przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym (tekturowe pudełko) w celu ochrony przed światłem. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte korkiem z gumy butylowej z aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku, zawierające 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml lub 100 ml roztworu.

W kartonie znajduje się 1, 5 lub 10 fiolek z ochronnym opakowaniem (Onco-Safe lub Sleeving) albo bez takiego opakowania. Opakowania OOnco-Safe i Sleeving nie mają styczności z produktem leczniczym i stanowią dodatkową ochronę podczas transportu, zwiększając tym samym bezpieczeństwo personelu medycznego i farmaceutycznego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Postępowanie z produktem leczniczym

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, podczas przygotowania produktu Paclitaxel-Ebewe należy zachować ostrożność.

Kobiety w ciąży lub w wieku rozrodczym należy ostrzec, aby unikały kontaktu z lekami cytotoksycznymi.

Produkt leczniczy powinien być rozcieńczany przez przeszkolony personel w warunkach aseptycznych, w miejscu do tego przeznaczonym. Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne. Należy unikać kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi. Jeśli lek dostanie się na skórę, należy przemyć ją wodą z mydłem. Miejscowy kontakt z roztworem powoduje mrowienie, pieczenie i zaczerwienienie. W razie kontaktu leku z błonami śluzowymi, należy przemyć je obficie wodą. Wdychanie oparów roztworu powodowało duszność, ból w klatce piersiowej, pieczenia w gardle i nudności.

Jeśli zamknięte fiołki przechowywane są w lodówce, może wytrącić się osad, który ponownie rozpuszcza się po lekkim poruszeniu lub nawet bez poruszenia, gdy fiołka osiąga temperaturę pokojową. Nie ma to wpływu na jakość produktu. Jeżeli roztwór pozostaje mętny lub jeśli powstały osad nie rozpuszcza się, fiołkę należy zniszczyć.

Po wielokrotnym wprowadzaniu igły i pobieraniu produktu z fiołki, zawartość fiołek zachowuje stabilność mikrobiologiczną, chemiczną i fizyczną do 28 dni w temperaturze 25°C. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za inne warunki oraz czas przechowywania produktu.

Przygotowanie produktu leczniczego do podania dożylnego

Przed podaniem w infuzji paklitaksel musi być rozcieńczony w warunkach aseptycznych 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań, lub mieszaniną 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań i 5% roztworu glukozy, do końcowego stężenia od 0,3 do 1,2 mg/ml.

Wykazano, że przygotowany roztwór do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w temperaturze 5°C i w temperaturze 25°C, jeśli został rozcieńczony 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie jest zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Zazwyczaj czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Przygotowany roztwór przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego zastosowania.

W trakcie przygotowywania roztwory mogą być mętne ze względu na nośnik zawarty w leku, którego nie można usunąć przez filtrowanie. Produkt Paclitaxel-Ebewe należy podawać przez zestaw do infuzji z wbudowanym filtrem wewnętrznym z mikroporowatą błoną (średnica porów nie większa niż 0,22 µm). Nie stwierdzono istotnej utraty mocy produktu podczas symulowanego podawania roztworu przez zestaw do infuzji dożylnych z filtrem wewnętrznym.

Istnieją rzadkie doniesienia o wytrącaniu osadu podczas podawania paklitakselu, zazwyczaj pod koniec 24-godzinnej infuzji. Wprawdzie nie wyjaśniono przyczyny precypitacji, jest to prawdopodobnie spowodowane nadmiernym wysyceniem rozcieńzonego roztworu. W celu zmniejszenia ryzyka precypitacji, roztwór paklitakselu należy użyć możliwie jak najszybciej po rozcieńczeniu oraz unikać nadmiernego wstrząsania lub wzbudzania. Przed użyciem należy dokładnie przepłukać zestaw do infuzji. Podczas infuzji należy regularnie kontrolować wygląd roztworu, a w razie wytrącania osadu należy przerwać podawanie infuzji.

Aby zminimalizować ekspozycję pacjenta na DEHP, który może być wypłukiwany z worków infuzyjnych, zestawów lub innego sprzętu medycznego impregnowanego PCW, rozcieńczone roztwory produktu Paclitaxel-Ebewe należy przechowywać w butelkach, które nie zawierają PCW (wykonanych ze szkła, polipropylenu) lub w workach plastikowych (z polipropylenu, poliolefiny) i podawać przez polietylenowe zestawy do infuzji. Zastosowanie urządzeń filtrujących wyposażonych w krótkie odcinki wlotowe i (lub) wylotowe drenów wykonanych z PCW nie powodowało istotnego wypłukiwania DEHP.

Usuwanie

Cały sprzęt użyty do przygotowania i podawania lub taki, który w jakikolwiek sposób miał styczność z paklitakselem, należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dla postępowania z cytostatykami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11

A-4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12603

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.01.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.01.2012 r.

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

13.01.2022 r.