

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

1 fiolka 5 ml zawiera 30 mg paklitakselu.

1 fiolka 16,67 ml zawiera 100 mg paklitakselu.

1 fiolka 43,33 ml zawiera 260 mg paklitakselu.

1 fiolka 50 ml zawiera 300 mg paklitakselu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny lub jasnożółty, lepki roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak jajnika

W monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z cisplatyną u chorych z zaawansowaną postacią raka jajnika.

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

Leczenie drugiego rzutu u chorych z przerzutami po niepowodzeniu standardowego leczenia schematami zawierającymi platynę.

Rak piersi

Początkowe leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u chorych, u których można zastosować leczenie antracyklinami lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracyklinami nie jest odpowiednie.

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

W leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) raka piersi u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi i nowotworem niewykazującym ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, podawany sekwencyjnie według schematu zawierającego 4 cykle AC (antracyklina i cyklofosfamid) i 4 cykle leczenia paklitakselem, po standardowej terapii wielolekowej AC.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca

Leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii.

Mięsak Kaposiego (MK) związany z AIDS

W leczeniu mięsaka Kaposiego u chorych z AIDS, u których leczenie antracyklinami liposomalnymi okazało się nieskuteczne. Nieliczne dane potwierdzają skuteczność leku w tym wskazaniu; zestawienie odpowiednich badań przedstawiono w punkcie 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

W tabeli poniżej podano przykładową premedykację:

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

* 8-20 mg dla pacjentów z MK

** lub inny lek o właściwościach przeciwhistaminowych np. chlorfenyramina

Sindaxel powinien być podawany przez umieszczony w zestawie do wlewów dożylnych filtr membranowy $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (patrz punkt 6.6).

Leczenie raka jajnika z zastosowaniem paklitakselu jako leku pierwszego rzutu

Zaleca się podawanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną, chociaż trwają badania również innych schematów dawkowania. W zależności od czasu trwania wlewu dożylnego, zaleca się dwa sposoby dawkowania:

175 mg/m² pc. paklitakselu podawany dożylnie w ciągu 3 godzin, a następnie cisplatyna w dawce

75 mg/m² pc., z zachowaniem trzytygodniowej przerwy w kolejnych kursach leczenia lub

135 mg/m² pc. paklitakselu podawany we wlewie dożylnym w ciągu 24 godzin, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m² pc., z zachowaniem trzytygodniowej przerwy w kolejnych kursach leczenia (patrz punkt 5.1).

Rak jajnika – leczenie drugiego rzutu

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m². Produkt należy podawać w 3-godzinnym wlewie dożylnym. Odstęp między kolejnymi kursami leczenia powinien wynosić 3 tygodnie.

Rak piersi – leczenie pierwszego rzutu

Paklitaksel stosowany w skojarzeniu z dokсорubicyną (50 mg/m²) należy podawać 24 godziny po niej.

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m²pc. we wlewie dożylnym trwającym trzy godziny.

Odstęp między kolejnymi kursami leczenia powinien wynosić 3 tygodnie.

Paklitaksel stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem - zalecana dawka paklitakselu wynosi

175 mg/m². Produkt należy podawać w 3-godzinnym wlewie dożylnym. Wlew można podać

następnego dnia po pierwszej dawce trastuzumabu lub zaraz po kolejnych jego dawkach, jeżeli

poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Odstęp między kolejnymi kursami leczenia powinien wynosić 3 tygodnie.

Rak piersi - leczenie drugiego rzutu

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m². Produkt należy podawać w 3-godzinnym wlewie dożylnym. Odstęp między kolejnymi kursami leczenia powinien wynosić 3 tygodnie.

Kolejne dawki produktu powinny być uzależnione od tolerancji chorego na leczenie.

Rak piersi - leczenie uzupełniające

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m². Produkt należy podawać w 3-godzinnym wlewie dożylnym, po podaniu schematu AC. Odstęp między 4-ma kolejnymi kursami leczenia powinien wynosić 3 tygodnie.

Kolejne dawki produktu powinny być uzależnione od tolerancji chorego na leczenie.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m². Produkt należy podawać w 3-godzinnym wlewie dożylnym z następczym podaniem cisplatyny. Odstęp pomiędzy kolejnymi kursami leczenia powinien wynosić 3 tygodnie.

Mięsak Kaposiego związany z AIDS

Zalecana dawka wynosi 100 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 2-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia.

Nie należy podawać kolejnego kursu leczenia, jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a liczba krwinek płytkowych $\geq 100 \times 10^9/l$. U chorych z ciężką neutropenią ($\leq 0,5 \times 10^9$ przez 7 lub więcej dni) oraz u chorych z ciężkimi obwodowymi neuropatiami w kolejnym kursie leczenia należy zmniejszyć dawkę leku o 20%, a u chorych z mięsakiem Kaposiego o 25% (patrz punkt 4.4).

Przygotowanie roztworu do wlewu: przed podaniem należy rozcieńczyć roztwór w warunkach aseptycznych. Produkt można rozcieńczyć 0,9% roztworem soli fizjologicznej, 5% glukozy, mieszaniną 5% glukozy i 0,9% soli fizjologicznej, 5% glukozy w płynie Ringera. Końcowe stężenie roztworu powinno wynosić od 0,3 mg/ml do 1,2 mg/ml. Stabilność roztworu po rozcieńczeniu – patrz punkt 6.3. Nie należy przechowywać rozcieńczonego roztworu w lodówce. Po przygotowaniu roztwór może być lekko opalizujący. Jest to związane z zastosowaniem rozcieńczalnika.

Roztwór powinien być podawany dożylnie z zastosowaniem filtra o średnicy otworów w membranie nie większej niż 0,22 μm . Taki rozmiar filtra gwarantuje zachowanie aktywności paklitakselu.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Paklitaksel nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na paklitaksel lub którąkolwiek substancję pomocniczą, szczególnie na polioksyetylenowany olej rycynowy (Cremophor EL) (patrz punkt 4.4)

Paklitaksel nie powinien być stosowany u pacjentów z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/mm³ (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego poniżej 1000/mm³).

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

U pacjentów z mięsakiem Kaposiego, paklitaksel jest także przeciwwskazany w przypadku jednocześnie występujących, poważnych i niepoddających się leczeniu zakażeń.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt powinien być podawany pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu produktów z grupy chemioterapeutyków przeciwnowotworowych. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości powinien być zapewniony dostęp do odpowiedniego sprzętu pomocniczego i leków.

Mając na uwadze możliwość wynacznienia podczas podawania leku, wskazane jest ściśle monitorowanie miejsca infuzji w kierunku możliwego wydostania się leku poza naczynek.

Przed podaniem produktu pacjenci powinni otrzymać właściwą premedykację składającą się z glikortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora H₂ (patrz punkt 4.2).

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

U 1% chorych, mimo stosowania właściwej premedykacji, wystąpiły *ciężkie reakcje nadwrażliwości* charakteryzujące się dusznością, obniżeniem ciśnienia tętniczego, które wymaga leczenia, obrzękiem naczynioruchowym i uogólnioną pokrzywką. Reakcje tego typu są prawdopodobnie związane z uwalnianiem histaminy. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości należy natychmiast przerwać wlew z paklitaksem, rozpocząć leczenie objawowe oraz nie należy podawać ponownie produktu.

Reakcje uczuleniowe są prawdopodobnie wywołane przez substancję pomocniczą produktu Sindaxel (polioksyetylowany olej rycynowy).

Zahamowanie czynności szpiku kostnego (głównie neutropenia), jest objawem toksyczności produktu ograniczającym dawkę. Podczas leczenia paklitaksem należy regularnie wykonywać badanie pełnej morfologii krwi obwodowej. Nie należy ponownie podawać produktu do czasu, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposiego) i liczba płytek $\geq 100000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposiego). W badaniach klinicznych u pacjentów z mięsakiem Kaposiego większość chorych otrzymywała czynnik stymulujący wzrost granulocytów (G-CSF).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą być narażeni na zwiększone ryzyko działania toksycznego, zwłaszcza zahamowanie czynności szpiku kostnego 3. do 4. stopnia. Brak dowodów na to, że toksyczność paklitakselu nasila się u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, którym podawano paklitaksel w 3-godzinny wlew dożylny. Jeśli paklitaksel jest podawany w dłuższym wlewie dożylnym, u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić nasilenie zahamowania czynności szpiku kostnego. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występuje ciężkie zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego (patrz punkt 4.2). Brak wystarczających danych w celu zalecenia zmiany dawkowania leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z początkową ciężką cholestazą. Nie wolno stosować leczenia paklitaksem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Rzadko opisywano ciężkie *zaburzenia przewodzenia w obrębie układu przewodzącego mięśnia sercowego* po podaniu paklitakselu w monoterapii. Jeśli u pacjenta dojdzie do znacznych zaburzeń przewodzenia podczas podawania paklitakselu, należy rozpocząć odpowiednie leczenie oraz w sposób ciągły monitorowanie czynności serca podczas kolejnych kursów leczenia.

Podczas podawania paklitakselu obserwowano niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze i bradykardię - zwykle bezobjawowe i niewymagające leczenia. Podczas pierwszej godziny podawania paklitakselu zaleca się częste monitorowanie czynności życiowych.

Ciężkie zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego obserwowano częściej u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, niż u chorych z rakiem piersi lub rakiem jajnika. Opisano pojedynczy przypadek niewydolności serca spowodowany podaniem paklitakselu u pacjenta włączonego do badania klinicznego oceniającego skuteczność produktu u chorych z mięsakiem Kaposiego związanym z AIDS.

W przypadku stosowania paklitakselu w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem w początkowym leczeniu raka piersi z przerzutami, należy monitorować czynność serca. Planując chemioterapię z użyciem paklitakselu, pacjenta należy poddać podstawowym badaniom kardiologicznym - zebrać wywiad, przeprowadzić badanie fizykalne, EKG, badanie echokardiograficzne serca i (lub) scyntyografię serca obrazowaniem MUGA (ang. Multiple Gated Acquisition scan). Należy także monitorować czynność serca podczas leczenia (np. co trzy miesiące). Monitorowanie może pomóc w identyfikacji pacjentów, u których rozwija się zaburzenie czynności serca a lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić dawkę skumulowaną (mg/m^2) podanej antracykliny, przed podjęciem decyzji dotyczącej częstości oceny czynności komór serca. Jeśli wyniki

badan czynnościowych serca wykazują pogorszenie czynności serca, nawet bezobjawowe, lekarz powinien uważnie ocenić korzyści kliniczne wynikające z dalszego leczenia w aspekcie możliwego uszkodzenia serca, w tym nieodwracalnego. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy częściej monitorować czynność serca (np. co 1-2 kursy leczenia). W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego leku Herceptin lub doksorubicyny.

Pomimo że po podaniu paklitakselu często występuje *neuropatia obwodowa*, rzadko daje ciężkie objawy. W ciężkich przypadkach, zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu w kolejnych kursach leczenia o 20% (u chorych z mięśniakiem Kaposiego - o 25%). W leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i w leczeniu pierwszego rzutu pacjentek z rakiem jajnika, stosowanie paklitakselu w 3-godzinym wlewie dożylnym w skojarzeniu z cisplatyną powodowało zwiększenie częstości występowania objawów ciężkiego działania neurotoksycznego w porównaniu do stosowania paklitakselu i cyklofosfamidu w monoterapii, a następnie leczeniu cisplatyną.

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

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

Z uwagi na to, że Sindaxel zawiera alkohol absolutny (etanol) (385 mg/ml), należy uwzględnić możliwość wpływu alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy i inne skutki jego działania.

Przypadki występowania *rzekomoblioniastego zapalenia jelit* zgłaszano rzadko, w tym również u pacjentów, którzy nie byli jednocześnie poddani leczeniu antybiotykami. Taką reakcję należy rozważyć w diagnostyce różnicowej przypadków ciężkiej lub przewlekłej biegunki występującej w trakcie leczenia lub bezpośrednio po leczeniu paklitakselem.

U pacjentów z mięśniakiem Kaposiego rzadko dochodzi do *ciężkiego zapalenia błon śluzowych*. Jeśli wystąpi ciężka reakcja, należy zmniejszyć dawkę paklitakselu o 25%.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika zaleca się zastosowanie schematu podawania paklitakselu przed podaniem cisplatyny. Jeśli paklitaksel jest podany przed cisplatyną, profil bezpieczeństwa paklitakselu jest taki sam, jak w przypadku podania leku w monoterapii. Jeśli paklitaksel był podawany po cisplatynie, u pacjentów dochodziło do silniejszego zahamowania czynności szpiku kostnego i zmniejszenia klirensu paklitakselu o około 20%. U pacjentek z nowotworami narządów płciowych leczonych paklitakselem i cisplatyną, w porównaniu do pacjentek leczonych tylko cisplatyną, ryzyko wystąpienia niewydolności nerek może być zwiększone.

Paklitaksel w początkowym leczeniu postaci raka piersi z przerzutami należy podawać 24 godziny po doksorubicynie, ponieważ eliminacja doksorubicyny i jej aktywnych metabolitów może być zmniejszona, kiedy paklitaksel i doksorubicynę podaje się w krótszym odstępie czasu (patrz punkt 5.2).

Metabolizm paklitakselu jest częściowo katalizowany przez izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4 cytochromu P450. Dlatego też, jeśli nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych między lekami, należy zachować ostrożność podczas podawania paklitakselu razem z lekami, które działają hamująco na CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ketokonazol i inne imidazolowe leki przeciwgrybicze, erytromycyna, fluoksetyna, gemfibrozyl, klopidogrel, cymetydyna, rytonawir, sakwinawir, indynawir i nelfinawir), ponieważ toksyczność paklitakselu może się wówczas zwiększyć z powodu większego ogólnoustrojowego wpływu paklitakselu. Nie zaleca się również podawania paklitakselu razem z lekami, które działają pobudzająco na CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, efawirenz, newirapina), ponieważ jego skuteczność może się zmniejszyć z powodu zmniejszenia ogólnoustrojowego wpływu paklitakselu.

Premedykacja cymetydyną nie wpływa na klirens paklitakselu.

Badania przeprowadzone u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego, którzy przyjmowali równocześnie wiele leków, sugerują, że układowy klirens paklitakselu był istotnie niższy podczas jednoczesnego stosowania nelfinawiru oraz rytonawiru, ale nie indynawiru. Nie ma dostatecznych informacji dotyczących interakcji z innymi inhibitorami proteazy. Z tego wynika, że paklitaksel należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących równocześnie inhibitory proteazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych dotyczących stosowania paklitakselu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach potwierdziły właściwości embrio- i fetotoksyczne paklitakselu u królików oraz zmniejszenie płodności u szczurów.

Tak jak inne leki o właściwościach cytotoksycznych, podawanie paklitakselu kobiecie w ciąży może powodować wady rozwojowe płodu. W związku z powyższym nie należy podawać paklitakselu kobietom w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym leczone paklitakselem powinny być poinformowane o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji oraz o konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego, jeśli zajądą w ciążę podczas leczenia.

Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym i (lub) partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Pacjenci płci męskiej powinni zasięgnąć porady w zakresie możliwości zamrożenia nasienia przed leczeniem paklitakselem ze względu na możliwość wystąpienia bezpłodności.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wykazano wpływu paklitakselu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Należy jednak zauważyć, że produkt zawiera alkohol (patrz punkt 4.4 i 6.1).

4.8 Działania niepożądane

Jeśli nie podano inaczej, nasilenie działań niepożądanych opisane poniżej dotyczy 812 pacjentów z badań klinicznych z guzami litymi, leczonych paklitakselem w monoterapii.

W związku z tym, że populacja osób z mięśniakiem Kaposiego jest bardzo szczególna, specjalny podpunkt przygotowany w oparciu o dane z badań klinicznych, obejmujących 107 pacjentów, znajduje się na końcu tego punktu.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych, jeśli nie podano inaczej, były zbliżone u pacjentów poddanych leczeniu raka jajnika, raka piersi lub niedrobnokomórkowego raka płuc z zastosowaniem paklitakselu. Żadne z obserwowanych działań toksycznych nie było zależne od wieku.

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

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym było *zahamowanie czynności szpiku kostnego*. Ciężka neutropenia (<500 komórek/ mm^3) występowała u 28% pacjentów, ale nie była związana z występowaniem epizodów gorączki. Jedynie u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała ≥ 7 dni. Małopłytkowość odnotowano u 11% pacjentów. U 3% pacjentów, liczba płytek zmniejszyła się do najmniejszej wartości $<50\ 000/\text{mm}^3$, co najmniej raz w czasie trwania całego badania. Niedokrwistość była obserwowana u 64% pacjentów, ale miała ciężki przebieg (stężenie hemoglobiny <5 mmol/l) tylko u 6% pacjentów. Częstość występowania i nasilenie niedokrwistości jest zależne od wyjściowych stężeń hemoglobiny.

Neurotoksyczność, głównie w postaci *neuropatii obwodowej*, występuje, jak się wydaje, częściej i ma cięższy przebieg po zastosowaniu dawki $175\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. podawanej w 3-godzinnym wlewie (85% działania neurotoksyczne, 15% o ciężkim przebiegu) niż po zastosowaniu dawki $135\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. podawanej w 24-godzinnym wlewie (25% neuropatia obwodowa, 3% o ciężkim przebiegu), jeśli paklitaksel podawano w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel w 3-godzinnym wlewie, a następnie cisplatynę, stwierdza się wyraźne zwiększenie częstości występowania ciężkiej neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może występować już po pierwszym kursie leczenia, a następnie ulegać nasileniu w miarę zwiększania ekspozycji na paklitaksel. W kilku przypadkach leczenie paklitakselem zostało przerwane z powodu neuropatii obwodowej. Objawy czuciowe zwykle zmniejszają się lub ustępują w okresie kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem. Występujące uprzednio neuropatie, będące wynikiem wcześniejszego leczenia nie stanowią przeciwwskazania do leczenia paklitakselem.

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

Reakcje w miejscu podania występujące podczas podania dożylnego mogą prowadzić do wystąpienia miejscowego obrzęku, bolesności, rumienia i stwardnienia; sporadycznie, wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej. Zgłaszano przypadki oddzielania się skóry martwiczej i (lub) złuszczenia się skóry, czasami spowodowane wynaczynieniem. Może także występować odbarwienie skóry. Rzadko w miejscu poprzedniego podania paklitakselu z wynaczynieniem, następowały nawroty skórnych objawów miejscowych po podaniu kolejnych dawek leku w innym miejscu wkłucia. Obecnie nie jest znany specyficzny sposób postępowania po podaniu do przestrzeni pozanaczyniowej.

W niektórych przypadkach, reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały podczas długotrwałego wlewu lub były opóźnione o tydzień do 10 dni.

Notowano przypadki rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. disseminated intravascular coagulation), często w związku z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Łysienie: Łysienie, o nagłym początku, notowano u 87% pacjentów. U większości pacjentów, u których występuje łysienie, spodziewana jest wyraźna utrata włosów $\geq 50\%$. Większość zdarzeń dotyczących łysienia wystąpiło przed upływem jednego miesiąca od rozpoczęcia stosowania paklitakselu.

W tabeli poniżej podano listę działań niepożądanych, które występowały u pacjentów z przerzutami (812 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych), po podaniu paklitakselu stosowanego w monoterapii, podawanego w 3-godzinnym wlewie oraz zgłoszonych po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu*.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej przy użyciu następującej konwencji:

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 ($< 1/10\ 000$). W ramach każdej częstości, działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja organów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często Niezbędnie często Rzadko	Zakażenia (głównie zakażenia układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych) włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci Wstrząs septyczny Zapalenie płuc*, zapalenie otrzewnej*, posocznica*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Rzadko Bardzo rzadko Nieznana	Zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, krwawienie Gorączka neutropeniczna* Ostra białaczka szpikowa*, zespół mielodysplastyczny* Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe*
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często Niezbędnie często Rzadko Bardzo rzadko	Łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka) Ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka, dreszcze i bóle pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, bóle kończyn, obfite pocenie się oraz nadciśnienie) Reakcje anafilaktyczne* Wstrząs anafilaktyczny*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko Nieznana	Jadłowstręt* Zespół lizy guza*
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Splątanie*
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Rzadko Bardzo rzadko	Neurotoksyczność (głównie: neuropatia obwodowa) Neuropatia ruchowa (powodująca łagodne osłabienie dystalnych części kończyn)* Napady drgawek typu grand mal*, neuropatia autonomiczna (powodująca porażenną niedrożność jelit i niedociśnienie tętnicze ortostatyczne)*, encefalopatia*, drgawki*, zawroty głowy*, ataksja*, bóle głowy*
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko Nieznana	Zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące)*, zwłaszcza u pacjentów leczonych dawkami produktu przekraczającymi zalecane dawki Obrzęk płamki*, błyski*, męt w ciele szklistym*
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	Ototoksyczność*, utrata słuchu*, szumy uszne*, zawroty głowy*
Zaburzenia serca	Często Niezbędnie często Rzadko Bardzo rzadko	Bradykardia Zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym serca Niewydolność serca Migotanie przedsionków*, tachykardia nadkomorowa*
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często Niezbędnie często Bardzo rzadko Nieznana	Niedociśnienie tętnicze Zakrzepica, nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył* Wstrząs* Zapalenie żył*
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa*, zator płucny*, zwłóknienie płuc*, śródmiąższowe zapalenie płuc*, duszność*, wysięk opłucnowy* Kaszel*
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych

Klasyfikacja organów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
	Rzadko Bardzo rzadko	Niedrożność jelit*, perforacja jelit*, niedokrwienne zapalenie jelit (okreźnicy)*, zapalenie trzustki* Zator krezki*, rzekomoblioniaste zapalenie jelit*, zapalenie jelita grubego z neutropenią*, wodobrzusze*, zapalenie przełyku*, zaparcie*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Martwica wątroby*, encefalopatia wątrobowa* (w obydwu przypadkach donoszono o zgonach)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Nieznana	Łysienie Przemijające łagodne zmiany paznokci i skóry Świąd*, wysypka*, rumień* Zespół Stevensa-Johnsona*, martwica toksyczno-rozplywna naskórka*, rumień wielopostaciowy*, złuszczone zapalenie skóry*, pokrzywka, oddzielenie paznokci od łożyska (pacjenci w trakcie leczenia powinni stosować krem ochronny do rąk oraz nóg)* Twardzina*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często Nieznana	Bóle stawów i mięśni Toczeń rumieniowaty układowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Rzadko	Reakcje w miejscu podania (miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w przypadkach wynaczynienia - zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie i martwica skóry) Gorączka*, odwodnienie*, złe samopoczucie*, obrzęki*, zmęczenie*
Badania diagnostyczne	Często Niezbyt często Rzadko	Znaczne zwiększenie aktywności AspAT, znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny Zwiększenie stężenia kreatyniny*

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

Leczenie skojarzone

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

W przypadku zastosowania paklitakselu w chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika, podawanego w 3-godzinym wlewie, działania neurotoksyczne, bóle mięśni i (lub) stawów oraz reakcje uczuleniowe notowano częściej u pacjentek otrzymujących paklitaksel z następującym po tym podaniem cisplatyny, niż u pacjentek leczonych cyklofosfamidem, a następnie cisplatyną. Zahamowanie czynności szpiku kostnego występowało, jak się wydaje, rzadziej i miało łagodniejszy przebieg w przypadku stosowania paklitakselu w 3-godzinym wlewie z następującym po tym podaniem cisplatyny, w porównaniu do pacjentek leczonych cyklofosfamidem a następnie cisplatyną.

W przypadku chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, którym podawano paklitaksel (220 mg/m² pc.) w 3-godzinym wlewie dożylnym 24 godziny po podaniu

doksorubicyny (50 mg/m² pc.), w porównaniu do standardowego leczenia w schemacie FAC (5-FU 500 mg/m² pc., doksorubicyna 50 mg/m² pc., cyklofosamid 500 mg/m² pc.), następujące działania niepożądane występowały częściej i miały cięższy przebieg: neutropenia, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, bóle stawów i (lub) mięśni, osłabienie, gorączka i biegunka. Nudności i wymioty występowały rzadziej, a ich przebieg był łagodniejszy po zastosowaniu leczenia skojarzonego paklitakselem (220 mg/m² pc.) i doksorubicyną (50 mg/m² pc.), w porównaniu do standardowego schematu FAC. Zastosowanie kortykosteroidów w premedykacji mogło przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania i nasilenia nudności i wymiotów w ramieniu otrzymującym leczenie skojarzone paklitakselem i doksorubicyną.

Następujące działania niepożądane (niezależnie od związku obserwowanych objawów z paklitakselem lub trastuzumabem) odnotowano częściej w trakcie leczenia pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami, z zastosowaniem 3-godzinnej wlewu paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem, niż w przypadku podawania 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%), krwawienia z nosa (18% wobec 4%), trądzik (11% wobec 3%), opryszczka (12% wobec 3%), przypadkowe urazy (13% wobec 3%), bezsenność (25% wobec 13%), katar (22% wobec 5%), stan zapalny zatok (21% wobec 7%), reakcja w miejscu podania (7% wobec 1%).

Niektóre z tych różnic częstości występowania mogą wynikać ze zwiększonej liczby oraz czasu trwania kursów leczenia skojarzonego paklitakselem i trastuzumabem w porównaniu do czasu podawania paklitakselu w monoterapii. Ciężkie zdarzenia zgłaszano z podobną częstością zarówno w przypadku skojarzonego podawania paklitakselu z trastuzumabem, jak i podczas podawania paklitakselu w monoterapii.

Jeśli doksorubicynę podawano w skojarzeniu z paklitakselem u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, u 15% pacjentów obserwowano *zaburzenia kurczliwości serca* ($\geq 20\%$ zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory), w porównaniu do standardowego schematu FAC, kiedy częstość występowania tego zaburzenia wynosiła 10%. *Zastoinową niewydolność serca* obserwowano u <1% pacjentów otrzymujących paklitaksel i doksorubicynę, jak i standardowy schemat FAC. Podawanie paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów, których wcześniej leczono antracyklinami, powodowało zwiększenie częstości oraz stopnia nasilenia *niewydolności serca* w porównaniu do pacjentów leczonych paklitakselem w monoterapii (ang. New York Heart Association - NYHA klasa I/II - 10% wobec 0%; NYHA klasa III/IV 2% wobec 1%) i rzadko opisywano zgony (patrz Charakterystyka produktu leczniczego dotycząca trastuzumabu). We wszystkich, ale tych rzadkich przypadkach, uzyskiwano odpowiedź na właściwe leczenie.

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

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

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

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego: zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku jest głównym czynnikiem toksycznym ograniczającym dawkę leku. Najważniejszym rodzajem hematologicznego działania toksycznego jest neutropenia. Podczas pierwszego kursu leczenia ciężka neutropenia (<500 komórek/mm³) występowała u 20% pacjentów. Podczas całego okresu leczenia ciężką neutropenię obserwowano u 39% pacjentów. U 41% pacjentów neutropenia trwała >7 dni, a u 8% pacjentów przez 30 - 35 dni. U wszystkich obserwowanych pacjentów ustępowała ona po 35 dniach. Neutropenia o 4. stopniu nasilenia trwająca ≥ 7 dni występowała w 22% przypadków.

Gorączka neutropeniczna związana z podaniem paklitakselu występowała u 14% pacjentów i w 1,3% kursów leczenia. W trzech przypadkach podczas podawania paklitakselu opisano występowanie posocznicy (2,8%) zakończonej zgonem pacjenta.

Małopłytkowość obserwowano u 50% pacjentów a w 9% przypadków miała ona ciężki przebieg ($<50\ 000$ komórek/ mm^3). Jedynie u 14% pacjentów nastąpiło zmniejszenie liczby płytek krwi $<75\ 000$ komórek/ mm^3 , co najmniej raz w czasie trwania leczenia. Krwotoki związane z podaniem paklitakselu występowały u mniej niż 3% pacjentów i były miejscowe.

Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <11 g/dl) obserwowano u 61% pacjentów a u 10% pacjentów miała ona ciężki przebieg (stężenie hemoglobiny <8 g/dl). Transfuzja krwinek czerwonych była konieczna u 21% pacjentów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Wśród pacjentów ($>50\%$ leczonych inhibitorami proteazy) z prawidłowymi wyjściowymi parametrami czynności wątroby u 28% stwierdzono zwiększenie stężenia bilirubiny, u 43% fosfatazy zasadowej a u 44% - AspAT. Ciężkie zaburzenia wartości wymienionych parametrów opisano 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 181 C, 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 znane antidotum w przypadku przedawkowania paklitakselu. W przypadku przedawkowania pacjentów należy ściśle monitorować. Leczenie należy skierować na główne przewidywane objawy działania toksycznego, tzn. zahamowanie czynności szpiku kostnego, neurotoksyczność obwodową i zapalenie błon śluzowych.

Przedawkowanie u dzieci może być związane z ciężkim toksycznym działaniem alkoholu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty przeciwnowotworowe/środki cytoksyczne
Kod ATC: L01C D01

Paklitaksel jest produktem o działaniu przeciwnowotworowym, który sprzyja tworzeniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule, zapobiegając ich depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, co jest niezbędne dla prawidłowych czynności komórek związanych z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.

Bezpieczeństwo i skuteczność paklitakselu w chemioterapii pierwszego rzutu u chorych na raka jajnika oceniono w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną (vs cyklofosfamid $750\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc./ cisplatyna $75\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc.). W badaniu Intergroup (B-MS CA139-209) ponad 650 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika o stopniu zaawansowania II_{b-c}, III lub IV otrzymało maksymalnie 9 kursów leczenia paklitaksemem

(175 mg/m² pc. w 3-godzinym wlewie) z następczym podaniem cisplatyny (75 mg/m² pc.) lub leczenie będące kontrolą.

W innym badaniu (GOG 111/B-MS CA139-022) oceniano maksymalnie 6 kursów leczenia paklitakselem (135 mg/m² pc., we wlewie trwającym 24 godziny) w skojarzeniu z cisplatyną (75 mg/m² pc.) lub leczenie będące kontrolą. Badanie przeprowadzono w grupie ponad 400 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika III lub IV stopnia i resztkowym nowotworem (>1 cm) po wcześniejszej laparotomii lub z odległymi przerzutami. Chociaż nie porównywano ze sobą bezpośrednio tych dwóch różnych sposobów dawkowania paklitakselu, to w obydwu badaniach u pacjentek leczonych paklitakselem w skojarzeniu z cisplatyną, odsetek odpowiedzi na leczenie był znacznie większy, czas do nasilenia postępu choroby – dłuższy, a także dłuższy był okres przeżycia w porównaniu do leczenia standardowego. U pacjentek z rakiem jajnika otrzymujące paklitaksel/cisplatynę we wlewie trwającym 3 godziny, w porównaniu do chorych otrzymujących cyklofosfamid/cisplatynę, częściej obserwowano objawy neurotoksyczności, bóle mięśni i stawów, natomiast rzadziej - zahamowanie czynności szpiku.

W leczeniu uzupełniającym raka piersi 3121 pacjentek z dodatnim wynikiem badania węzłów chłonnych (CALGB 9344, BMS CA 139-223) otrzymywało leczenie uzupełniające paklitakselem lub nie otrzymywało chemioterapii po podaniu czterech kursów leczenia doksorubicyną i cyklofosfamidem. Mediana czasu obserwacji następczej wynosiła 69 miesięcy.

U pacjentek otrzymujących paklitaksel, w porównaniu do pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone AC, wystąpiło znaczące zmniejszenie o 18% (p=0,0014) ryzyka nawrotu choroby i znaczące zmniejszenie o 19% (p=0,0044) ryzyka śmierci. Analiza retrospektywna wykazała korzyści dla pacjentek we wszystkich podgrupach. U pacjentek z ujemnym lub nieznanym receptorem hormonalnym guza, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 28% (CI=95%: 0,59-0,86).

W podgrupie pacjentek z dodatnim receptorem hormonalnym guza zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 9% (CI=95%: 0,78-1,07). Jednak schemat badania nie zakładał przedłużonej obserwacji, dłuższej niż 4 kursy leczenia, u pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone AC.

Na podstawie wyników tylko tego badania nie można wykluczyć, że obserwowane wyniki były częściowo spowodowane różnym czasem trwania chemioterapii w obu ramionach badania (AC – 4 kursy leczenia; AC i paklitaksel – 8 kursów leczenia).

Z tego względu należy rozważyć zastosowanie uzupełniającego leczenia paklitakselem jako alternatywnej metody postępowania do przedłużonego stosowania schematu AC.

W drugim dużym badaniu o podobnym schemacie, dotyczącym leczenia uzupełniającego u pacjentek z dodatnim wynikiem badania węzłów chłonnych, 3060 pacjentek po 4 kursach leczenia AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270) przydzielono losowo do grup: otrzymującej 4 kursy leczenia paklitakselem w dawce 225 mg/m² pc. lub nieotrzymującej leczenia paklitakselem. Podczas obserwacji następczej (mediana czasu 64 miesiące) u pacjentek otrzymujących paklitaksel, w porównaniu do pacjentek otrzymujących tylko leczenie skojarzone AC, wystąpiło znaczące zmniejszenie o 17% (p=0,006) ryzyka nawrotu choroby; w grupie pacjentek otrzymujących paklitaksel zmalało również 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, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 23% (CI=95%: 0,6-0,92); u pacjentek z ujemnym receptorem hormonalnym guza zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 10% (CI=95%: 0,7-1,11).

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

W pierwszym badaniu (BMS CA 139-278) porównywano leczenie skojarzone doksorubicyną podawaną w iniekcji (50 mg/m² pc.) z następczym podaniem po 24 godzinach paklitakselu (220 mg/m² pc. w 3-godzinym wlewie) (AT) i leczenie standardowe schematem FAC (5-FU 500 mg/m² pc., doksorubicyna 50 mg/m² pc., cyklofosfamid 500 mg/m² pc.); oba schematy leczenia powtarzano co 3 tygodnie, przez 8 kursów leczenia. Do tego randomizowanego badania włączono 267 pacjentek z rakiem piersi i przerzutami, które nie otrzymywały uprzednio chemioterapii lub otrzymywały jako leczenie uzupełniające chemioterapię bez antracyklin. Wyniki wykazały istotne różnice w czasie do wystąpienia progresji choroby w grupie pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone paklitakselem i doksorubicyną (AT) w porównaniu do pacjentek leczonych w schemacie FAC (8,2 w porównaniu do 6,2 miesięcy; p=0,029). Mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie

pacjentek otrzymujących paklitaksel i doksorubicynę w porównaniu do pacjentek leczonych w schemacie FAC (23,0 w porównaniu do 18 miesięcy; $p=0,004$). W ramieniu AT (44%), a w ramieniu FAC (48%), odpowiednio 7% i 50% pacjentek otrzymywało w okresie obserwacji następczej chemioterapię, w skład której wchodziły taksoidy. Średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie w ramieniu AT w porównaniu do ramienia FAC był wyższy (68% w porównaniu do 55%). Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 19% pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone paklitaksellem i doksorubicyną i u 8% pacjentek leczonych wg. schematu FAC. Wszystkie wyniki skuteczności leczenia potwierdzono następnie w zaślepionej, niezależnej analizie.

W leczeniu pierwszego rzutu u chorych na raka piersi z przerzutami, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem była oceniana w badaniu HO648, jako planowa analiza w podgrupach (chore na raka piersi z przerzutami uprzednio leczone antracyklinami). Nie ustalono skuteczności leczenia skojarzonego paklitaksellem i trastuzumabem u chorych, które nie otrzymały uprzednio leczenia uzupełniającego antracyklinami. Leczenie skojarzone trastuzumabem (dawka nasycająca – 4 mg/kg mc., a następnie 2 mg/kg m.c./tydzień) i paklitaksellem (175 mg/m² pc.), podawanym co 3 tygodnie w 3-godzinny wlewie porównywano z paklitaksellem stosowanym w monoterapii (175 mg/m² pc.), podawanym co 3 tygodnie w 3-godzinny wlewie. Badanie przeprowadzono w grupie 188 pacjentek z rakiem piersi z przerzutami i nadmierną ekspresją antygenu HER2 (2+ lub 3+ oznaczane w badaniu immunohistochemicznym), leczonych uprzednio antracyklinami. Paklitaksel podawano w 3-godzinny wlew co 3 tygodnie, przez co najmniej 6 kursów leczenia. Trastuzumab podawano raz w tygodniu, aż do wystąpienia progresji choroby. Badanie wykazało istotną korzyść ze stosowania leczenia skojarzonego paklitaksel/trastuzumab w porównaniu do paklitakselu stosowanego w monoterapii, pod względem czasu do wystąpienia progresji choroby nowotworowej (6,9 wobec 3,0 miesiące), odsetka odpowiedzi (41% wobec 17%) i czasu trwania odpowiedzi klinicznej (10,5 wobec 4,5 miesiące). Najpoważniejszym działaniem toksycznym obserwowanym podczas leczenia skojarzonego paklitaksel/trastuzumab były zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.8).

W dwóch badaniach III fazy (367 pacjentów leczonych paklitaksellem) podawano paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. w leczeniu skojarzonym z cisplatyną - 80 mg/m² pc. (podawaną po paklitakselu) u pacjentów z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca o dużym stopniu zaawansowania. Obydwa badania były randomizowane. W jednym z badań grupa kontrolna otrzymywała cisplatynę (100 mg/m² pc.), a w drugim - tenipozyd w dawce 100 mg/m² pc, a następnie cisplatynę w dawce 80 mg/m² pc. (367 pacjentów w grupie porównywanej). Wyniki w obu badaniach były podobne. Nie było istotnych różnic w śmiertelności, przyjętej za podstawowy parametr oceny porównywanych schematów (mediany czasu przeżycia 8,1 i 9,5 miesiąca w schematach leczenia zawierających paklitaksel, 8,6 i 9,9 – w grupach kontrolnych). Podobnie, nie było różnic w okresie przeżycia bez postępu choroby między badanymi schematami leczenia. Znaczącą różnicę zaobserwowano w odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie. Ocena jakości życia wykazała, że korzystniejsze działanie w odniesieniu do apetytu mają schematy zawierające paklitaksel. Niemniej jednak, w tych grupach zaobserwowano zwiększenie częstości występowania neuropatii obwodowej ($p<0,008$).

U chorych na mięsaka Kaposiego związanego z AIDS skuteczność i bezpieczeństwo paklitakselu oceniano w badaniu bez zastosowania grupy kontrolnej, u chorych z zaawansowaną chorobą uprzednio leczonych chemioterapią. Za podstawowy parametr oceny przyjęto najlepszą odpowiedź kliniczną guza. Ze 107 pacjentów, 63 było opornych na liposomalne postacie antracyklin. W tej podgrupie uzyskano największą skuteczność leczenia. U pacjentów opornych na liposomalne postacie antracyklin średni współczynnik skuteczności leczenia (całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie) po 15 kursach leczenia wynosiła 57% (przedział ufności (CI) wynosił od 44 do 70%). Ponad 50% odpowiedzi na leczenie zaobserwowano po pierwszych 3-ch kursach leczenia. U pacjentów opornych na liposomalne postacie antracyklin odsetek odpowiedzi był porównywalny jak u pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie otrzymali leczenia inhibitorem proteazy (55,6%) oraz u pacjentów, którzy otrzymali jednorazowo leczenie inhibitorem proteazy co najmniej 2 miesiące przed podaniem paklitakselu (60,9%). Mediana czasu do progresji choroby w grupie pacjentów opornych na liposomalne postacie antracyklin wynosiła 468 dni (95% CI od 257 do nieocenianego). Mediana przeżycia nie była możliwa do wyliczenia, niemniej jednak dolny 95% zakres wynosił w tej grupie 617 dni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym paklitaksel wykazuje dwufazowy spadek stężenia w osoczu.

Właściwości farmakokinetyczne paklitakselu badano po podaniu dawek 135 i 175 mg/m² pc. we wlewie trwającym 3 i 24 godziny. Średni okres półtrwania wynosił od 3,0 do 52,7 godzin, a średnia wartość niekompartimentowego klirensu całkowitego wynosiła od 11,6 do 24,0 l/h/m² pc. Klirens paklitakselu zmniejszał się w przypadku większych stężeń w osoczu. Średnie wartości objętości dystrybucji paklitakselu w stanie stacjonarnym wynosiły od 198 do 688 l/m² pc., co wskazuje na dużą dystrybucję do przestrzeni pozanaczyniowej i (lub) silne wiązanie się z tkankami. Podczas 3-godzinnej wlewu dożylnego stwierdzono nieliniowość farmakokinetyki paklitakselu podawanego w rosnących dawkach. Zwiększenie dawki o 30% w zakresie od 135 mg/m² pc. do 175 mg/m² pc. powodowało zwiększenie C_{max} o 75 % i AUC_{0-∞} o 81%.

Po dożylnym podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 3-godzinnym wlewie u 19 pacjentów z mięsakiem Kaposiego, średnia wartość C_{max} wynosiła 1530 ng/ml (zakres: 761-2.860 ng/ml), a średnia wartość AUC 5619 ng.hr/ml (zakres: 2609-9428 ng.hr/ml). Wartość klirensu wynosiła 20,6 l/h/m² (zakres: 11-38) przy stężeniu 291 l/m² (zakres: 121-638). Średni okres półtrwania wynosił 23,7 godziny (zakres: 12-33).

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

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

Dystrybucja paklitakselu u ludzi nie została w pełni poznana. Całkowita ilość produktu w niezmienionej postaci wydalanego z moczem wynosi średnio od 1,3% do 12,6 % podanej dawki, co wskazuje na udział wydalania pozanerkowego w procesie eliminacji paklitakselu. Główną drogą eliminacji paklitakselu można uznać metabolizm w wątrobie i wydzielanie z żółcią. Paklitaksel jest metabolizowany głównie przy udziale enzymów cytochromu P450. Średnio 26% znakowanej radioizotopem dawki paklitakselu było eliminowane z kałem w postaci 6α-hydroksypaklitakselu, 2% w postaci 3'p-dihydroksypaklitakselu, a 6% w postaci 6α-3'p-dihydroksypaklitakselu. 6-hydroksypaklitaksel powstaje ze związku macierzystego w wyniku działania CYP2C8, 3'p-hydroksypaklitaksel - w wyniku działania CYP3A4, a 6α-3'p-dihydroksypaklitaksel - w wyniku działania CYP2C8 i CYP3A4. Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek lub wątroby na eliminację paklitakselu podawanego w 3-godzinnym wlewie. Parametry farmakokinetyczne wyznaczone u pacjenta otrzymującego paklitaksel w dawce 135 mg/m² pc. w 3-godzinnym wlewie poddanego jednocześnie hemodializie były podobne do wartości parametrów wyznaczonych u pacjentów niedializowanych.

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

W przypadku stosowania produktu Sindaxel w terapii skojarzonej należy zapoznać się z zasadami stosowania cisplatyny lub trastuzumabu przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie badano właściwości rakotwórczych produktu Sindaxel.

Z właściwości farmakodynamicznych paklitakselu wynika jednak, że może on działać rakotwórczo i genotoksycznie. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* w modelach eksperymentalnych u ssaków wykazano, że paklitaksel ma właściwości mutagenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy bezwodny
Polioksyetylowany olej rycynowy (Cremophor EL)
Alkohol absolutny (385 mg/ml)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy stosować zestawu do wlewów wykonanych z PVC (polichlorek winylu), ponieważ w wyniku kontaktu Cremophor EL z PVC uwalnia się DEHP (dwuftalan etyloheksylowy). Produkt może być przechowywany w szklanych butelkach, workach z polipropylenu i poliolefiny. Do przetaczania należy używać zestawów z polipropylenu.

6.3 Okres ważności

Koncentrat w zamkniętej fiolce
3 lata.

Po pierwszym otwarciu

Produkt po pierwszym otwarciu fiolki przechowywany w temperaturze do 25°C jest stabilny przez 28 dni.

Roztwór po rekonstytucji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przygotowanego roztworu do infuzji w temperaturze 5°C i w temperaturze 25°C przez 7 dni, jeżeli do jego przygotowania użyto 5% roztworu glukozy i 5% roztworu glukozy w roztworze płynu Ringera do infuzji oraz przez 14 dni, jeżeli do jego przygotowania użyto 0,9% roztworu chlorku sodu do infuzji. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie został podany natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Normalnie nie należy przechowywać produktu dłużej niż **24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C** chyba, że rozcieńczenie zostało przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu oraz rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła bezbarwnego typu I z korkiem z bromobutyli, zamknięta aluminiowym kapslem z krążkiem z PP, z folią zabezpieczającą lub bez, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

1 fiolka 5 ml (30 mg/5 ml)
1 fiolka 16,67 ml (100 mg/16,67 ml)
1 fiolka 43,33 ml (260 mg/43,33 ml)
1 fiolka 50 ml (300 mg/50 ml)

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

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

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

Przygotowanie preparatu do podania dożylnego: Podczas rozcieńczania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie należy używać igieł do rozdzielania cytostatycznego lub podobnych igieł ze szpikulcem, ponieważ mogą powodować zapadnięcie korka i w konsekwencji utratę jałowości roztworu.

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

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

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

Przechowywanie gotowego wlewu patrz punkt 6.3.

W przypadku wielokrotnego wprowadzenia igły i pobierania preparatu z fiolki produkt zachowuje stabilność mikrobiologiczną, chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze 25°C.

Gotowy do podania roztwór należy ocenić wzrokowo, czy nie występuje w nim osad i przebarwienie.

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9760

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.01.2003
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.01.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO