

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 30 mg paklitakselu.

Każda fiolka o pojemności 16,7 ml zawiera 100 mg paklitakselu.

Każda fiolka o pojemności 25 ml zawiera 150 mg paklitakselu.

Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 300 mg paklitakselu.

Każda fiolka o pojemności 100 ml zawiera 600 mg paklitakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Polioksylenowany olej rycynowy 35 (makrogololiglicerolu rycynooleinian) 527,0 mg/ml, etanol bezwodny (391 mg/ml)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Paklitaksel 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest roztworem przezroczystym, bezbarwnym lub o nieznacznie żółtym zabarwieniu, bez widocznych stałych cząstek, o pH w zakresie: 3 – 5,5 i osmolarności > 4000 mOsm/l.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

**Rak piersi:** w leczeniu uzupełniającym, paklitaksel jest wskazany w leczeniu pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych po leczeniu antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Należy rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego produktem leczniczym Paclitaxelum Accord jako alternatywę do przedłużonego podawania leczenia skojarzonego antracykliną i cyklofosfamidem (AC).

Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord jest wskazany do stosowania jako leczenie wstępne raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u pacjentek, u których można zastosować leczenie antracyklinami, jak w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord jest wskazany w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentek, u których standardowe leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub u pacjentek, które nie kwalifikują się do tego rodzaju leczenia.

**Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca:** Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

**Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS:** Paklitaksel wskazany jest w leczeniu pacjentów z zaawansowanym mięsakiem Kaposiego (MK) w przebiegu AIDS, u których uprzednie leczenie liposomalnymi postaciami antracyklin okazało się nieskuteczne.

Ograniczone dane potwierdzają skuteczność leku w tym wskazaniu. Zestawienie odpowiednich badań przedstawiono w punkcie 5.1.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu środków cytotoksycznych (patrz punkt 6.6).

Przed podaniem produktu leczniczego Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptorów H<sub>2</sub>, np.

Produkt leczniczy	Dawka	Podawanie przed zastosowaniem produktu leczniczego Paclitaxelum Accord
deksametazon	20 mg doustnie* lub dożylnie	Podawanie doustne: około 12 i 6 godzin lub w przypadku podawania dożylnego: 30 - 60 minut
difenhydramina**	50 mg dożylnie	30 - 60 minut
cymetydyna lub ranitydyna	300 mg dożylnie 50 mg dożylnie	30 - 60 minut

\*8–20 mg u pacjentów z MK

\*\* lub inny równoważny lek przeciwhistaminowy, np. chlorfeniramina

**Chemioterapia pierwszego rzutu raka jajnika:** chociaż obecnie prowadzone są badania nad innymi schematami dawkowania, zaleca się stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną. W zależności od czasu trwania wlewu dożylnego, zaleca się stosowanie dwóch dawek paklitakselu: dawka 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, a następnie dawka 75 mg/m<sup>2</sup> pc. cisplatyny, podawane co 3 tygodnie lub paklitaksel w dawce 135 mg/m<sup>2</sup> pc., podawany we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny, z następowym podaniem cisplatyny w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kursami chemioterapii (patrz punkt 5.1).

**Chemioterapia drugiego rzutu raka jajnika:** zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kursami leczenia.

**Chemioterapia uzupełniająca raka piersi:** zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi czterema kursami leczenia, po leczeniu antracykliną i cyklofosfamidem (AC).

**Chemioterapia pierwszego rzutu raka piersi:** w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> pc.), paklitaksel należy podawać 24 godziny po doksorubicynie. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m<sup>2</sup> pc., podawane we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia (patrz punkty 4.5 i 5.1). W skojarzeniu z trastuzumabem, zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m<sup>2</sup> pc., podawane we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia (patrz punkt 5.1). Wlew paklitakselu można rozpocząć następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu lub bezpośrednio po podaniu kolejnych dawek trastuzumabu, jeżeli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana (szczegółowe informacje na temat dawkowania trastuzumabu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego leku Herceptin®).

**Chemioterapia drugiego rzutu raka piersi:** zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m<sup>2</sup> pc., podawane we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kursami leczenia.

**Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP):** zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawane we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, a następnie dawka 80 mg/m<sup>2</sup> pc. cisplatyny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia.

**Leczenie mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS:** zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. podawane we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, co dwa tygodnie.

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

Paklitakselu nie należy podawać ponownie do czasu, aż liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągnie wartość  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1000/\text{mm}^3$  u pacjentów z MK), a liczba płytek krwi  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$  u pacjentów z MK). U pacjentów z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $< 500/\text{mm}^3$  przez tydzień lub dłużej) lub ciężką neuropatią obwodową, w kolejnych kursach leczenia należy zmniejszyć dawkę leku o 20% (o 25% u pacjentów z MK) (patrz punkt 4.4).

**Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:** Dostępne dane są niewystarczające do zalecenia zmiany dawkowania leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania leczenia paklitaksem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Dzieci i młodzież:*

Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### Sposób podawania

*Środki ostrożności, które należy podjąć przed zastosowaniem lub podaniem produktu leczniczego*

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji musi być rozcieńczony przed podaniem (patrz punkt 6.6) i może być podawany wyłącznie dożylnie.

Paklitaksel należy podawać dożylnie przez umieszczony w zestawie filtr z membraną mikroporową o średnicy porów  $\leq 0,22\ \mu\text{m}$  (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, zwłaszcza na polioksyetylowany olej rycynowy 35 (patrz punkt 4.4).

Paklitakselu nie należy podawać pacjentom, u których wyjściowa liczba granulocytów obojętnochłonnych w momencie rozpoczęcia terapii wynosi  $< 1500/\text{mm}^3$  ( $< 1000/\text{mm}^3$  u pacjentów

z MK).

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

Paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów z MK, jeśli jednocześnie występują u nich poważne i niepoddające się leczeniu zakażenia.

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

Paklitaksel powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii lekami przeciwnowotworowymi. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu pomocniczego.

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

Przed podaniem leku pacjenci powinni otrzymać kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptorów H<sub>2</sub> (patrz punkt 4.2).

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

**Ciężkie reakcje nadwrażliwości** charakteryzujące się dusznością i niedociśnieniem tętniczym wymagającym leczenia, obrzękiem naczynioruchowym oraz uogólnioną pokrzywką występowały u < 1% pacjentów, którym podawano paklitaksel po właściwej premedykacji. Reakcje te są prawdopodobnie związane z uwalnianiem histaminy. W razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać wlew paklitakselu, wdrożyć leczenie objawowe i nie podawać ponownie produktu leczniczego pacjentowi.

**Zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku** (głównie neutropenia) jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę paklitakselu. Należy regularnie wykonywać badania morfologii krwi. Leczenia nie należy powtarzać do czasu, aż liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągnie wartość  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1000/\text{mm}^3$  u pacjentów z MK), a liczba płytek krwi wartość  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$  u pacjentów z MK). W badaniach klinicznych u pacjentów z MK większość chorych otrzymywała czynnik stymulujący wzrost granulocytów (G-CSF).

**Pacjenci z zaburzeniami wątroby** mogą być narażeni na zwiększone ryzyko działania toksycznego, zwłaszcza zahamowanie czynności szpiku kostnego 3. do 4. stopnia. Brak jest 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 jest 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 wyjściową ciężką cholestazą. Nie wolno stosować leczenia paklitaksem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

**Ciężkie zaburzenia układu przewodzącego serca** po podaniu paklitakselu w monoterapii opisywano rzadko. W razie wystąpienia znacznych zaburzeń układu przewodzącego podczas podawania paklitakselu, należy zastosować odpowiednie leczenie i prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca podczas kolejnych kursów leczenia. Podczas podawania paklitakselu obserwowano występowanie niedociśnienia, nadciśnienia tętniczego krwi oraz bradykardii. Zazwyczaj nie ma objawów i pacjenci nie wymagają leczenia. Zaleca się częste monitorowanie czynności życiowych, w szczególności podczas pierwszej godziny podawania paklitakselu we wlewie. Ciężkie zaburzenia czynności układu krążenia obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc niż u pacjentek z rakiem piersi i jajnika. Opisano pojedynczy przypadek niewydolności serca

spowodowany podaniem paklitakselu u pacjenta włączonego do badania klinicznego z oceną skuteczności leku u pacjentów z MK w przebiegu AIDS.

Należy monitorować czynność serca w początkowej fazie leczenia raka piersi z przerzutami paklitakselem w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem. Jeśli pacjentki kwalifikuje się do stosowania paklitakselu w takim schemacie leczenia, przed rozpoczęciem terapii należy zebrać dokładny wywiad pod kątem oceny serca, przeprowadzić badanie fizykalne, wykonać elektrokardiogram, echokardiogram i (lub) wentrykulografię izotopową (MUGA). Podczas leczenia (np. co trzy miesiące) należy monitorować czynność serca. Przed podjęciem decyzji dotyczącej częstości oceny czynności komór serca monitorowanie może pomóc zidentyfikować pacjentów z zaburzeniami czynności serca, a lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić dawkę skumulowaną ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) podanej antracykliny. Jeśli wyniki badań czynnościowych serca wykazują pogorszenie czynności serca, nawet bezobjawowe, lekarz powinien uważnie ocenić korzyści kliniczne wynikające z dalszego leczenia w aspekcie możliwego uszkodzenia serca, w tym nieodwracalnego. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy częściej monitorować czynność serca (np. co 1-2 kursy leczenia). W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz Charakterystyka produktu leczniczego leku Herceptin® lub doksorubicyny.

Pomimo, że po podaniu paklitakselu **neuropatia obwodowa** występuje często, ciężkie objawy występują rzadko. W ciężkich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu w kolejnych kursach terapii paklitakselem o 20% (o 25% u pacjentów z MK). W leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i w leczeniu pierwszego rzutu pacjentek z rakiem jajnika, stosowanie paklitakselu w 3-godzinny wlewie dożylnym w skojarzeniu z cisplatyną powodowało zwiększenie częstości występowania objawów ciężkiego działania neurotoksycznego w porównaniu do stosowania paklitakselu i cyklofosfamidu w monoterapii po 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 *śródmieższego zapalenia płuc*.

Przypadki występowania **rzekomobloniastego 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 MK rzadko dochodzi do **ciężkiego zapalenia błon śluzowych**. Jeśli wystąpi ciężka reakcja, należy zmniejszyć dawkę paklitakselu o 25%.

Wykazano teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne działanie paklitakselu w wielu modelach eksperymentalnych.

Z tego względu kobiety i mężczyźni wykazujący aktywność seksualną podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6). Antykoncepcja hormonalna jest przeciwwskazana w przypadku guzów z dodatnimi receptorami hormonalnymi.

#### *Substancje pomocnicze:*

Ten lek zawiera 391 mg alkoholu (etanolu) w każdym ml. Ilość alkoholu (przy maksymalnej dawce 220  $\text{mg}/\text{m}^2$  pc.) jest równoważna 646 ml piwa lub 258 ml wina.

Dawka 220  $\text{mg}/\text{m}^2$  pc. tego leku podana osobie dorosłej o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 368,66  $\text{mg}/\text{kg}$  mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (*ang. blood alcohol concentration, BAC*) o około 61,44  $\text{mg}/100$  ml. Dla porównania, u osoby dorosłej wypijającej kieliszek wina lub 500 ml piwa, stężenie alkoholu we krwi wyniesie prawdopodobnie około

50 mg/100 ml. Jednoczesne podawanie leku z lekami zawierającymi m.in. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane. Ponieważ lek ten podaje się zwykle powoli przez 3–24 godziny, działanie alkoholu może być zmniejszone.

Paclitaxelum Accord koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawiera polioksoetylowany 35 olej rycynowy, który może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

#### 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 paklitaxel jest podany przed cisplatyną, profil bezpieczeństwa paklitakselu jest taki sam, jak w przypadku podania leku w monoterapii. W przypadku podawania paklitakselu po cisplatynie u pacjentów dochodziło do silniejszego zahamowania czynności szpiku kostnego i zmniejszenia klirensu paklitakselu o 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.

Wydalanie doksorubicyny i jej aktywnych metabolitów może ulec zmniejszeniu w przypadku, gdy paklitaxel i doksorubicyna są podawane w krótkim odstępie czasu. Dlatego też paklitaxel w leczeniu początkowym raka piersi z przerzutami należy podawać 24 godziny po doksorubicynie (patrz punkt 5.2).

Metabolizm paklitakselu jest częściowo katalizowany przez izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4 cytochromu P450. Z tej przyczyny, przy braku badań farmakokinetycznych dotyczących interakcji pomiędzy lekami, należy zachować ostrożność podczas podawania paklitakselu jednocześnie z lekami o znanych własnościach hamujących CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ketokonazol i inne środki przeciwgrzybicze pochodne imidazolu, erytromycyna, fluoksetyna, gemfibrozyl, klopidoogrel, cymetydyna, rytonawir, sakwinawir, indynawir oraz nelfinawir) z uwagi na możliwość zwiększonej toksyczności paklitakselu z powodu większej ekspozycji na paklitaxel. Nie zaleca się podawania paklitakselu jednocześnie z lekami o znanych własnościach indukujących CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, efawirenz, newirapina), ponieważ mniejsza ekspozycja na paklitaxel może zmniejszać jego skuteczność.

Badania kliniczne wykazały, że metabolizm paklitakselu do 6 $\alpha$ -hydroksypaklitakselu za pośrednictwem CYP2C8 jest głównym szlakiem metabolicznym u ludzi. Jednoczesne podawanie ketokonazolu, znanego silnego inhibitora CYP3A4, nie hamuje eliminacji paklitakselu u pacjentów; w związku z tym oba produkty lecznicze można podawać jednocześnie bez konieczności zmiany dawkowania.

Z badań przeprowadzonych u pacjentów z MK, którym podawano jednocześnie wiele innych produktów leczniczych wynika, że ogólnoustrojowy klirens paklitakselu może być znacząco zmniejszony podczas jednoczesnego stosowania nelfinawiru i rytonawiru, natomiast stosowanie indynawiru nie wpływa na klirens leku. Brak jest wystarczających informacji dotyczących interakcji z innymi inhibitorami proteazy. W związku z powyższym, u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory proteazy, paklitaxel należy stosować z ostrożnością.

Szczepienie szczepionką zawierającą żywe drobnoustroje pacjenta przyjmującego paklitaxel może spowodować ciężkie zakażenie. Odpowiedź przeciwciał pacjenta na szczepionki może być zmniejszona. Dlatego w trakcie leczenia należy unikać szczepień szczepionkami zawierającymi żywe wirusy. Zaleca się ostrożność w stosowaniu szczepionek zawierających żywe wirusy po zakończeniu chemioterapii i zaszczepienie nie wcześniej niż 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki chemioterapii. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje i zasięgnąć indywidualnej porady specjalisty. Jednoczesne stosowanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje zwiększa ryzyko śmiertelnej ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej. Nie zaleca się stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów z obniżoną odpornością.

Premedykacja cymetydyną nie wpływa na klirens paklitakselu.

Podczas podawania paklitakselu w skojarzeniu z innymi terapiami, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego cisplatyny, doksorubicyny lub trastuzumabu w celu uzyskania informacji na temat stosowania tych produktów leczniczych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Kobiety w wieku rozrodczym i antykoncepcja u mężczyzn i kobiet:

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia.

Zaleca się, aby mężczyźni leczeni paklitakselem nie planowali mieć dzieci w trakcie oraz przez sześć miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża:

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania paklitakselu u kobiet w okresie ciąży. Paklitaksel jest genotoksyczny, a badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Leku Paclitaxelum Accord nie należy stosować w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcyjnej, chyba że stan kliniczny matki wymaga leczenia paklitakselem.

Karmienie piersią

Paklitaksel i (lub) jego metabolity przenikały do mleka szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Paklitaksel przenika także do mleka ludzkiego. Ponieważ u niemowląt karmionych piersią mogą potencjalnie wystąpić poważne działania niepożądane, paklitaksel jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Kobieta powinna zaprzestać karmienia piersią przez co najmniej 6 do 10 dni po zastosowaniu paklitakselu.

Płodność

Paklitaksel wywiera szkodliwy wpływ na płodność u samców szczurów (patrz punkt 5.3). Nie jest znane znaczenie tego zjawiska u ludzi. Mężczyźni leczeni powinni zasięgnąć porady dotyczącej przechowywania nasienia zebranego przed leczeniem paklitakselem, z uwagi na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Paklitaksel nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak podkreślić, że lek Paclitaxelum Accord zawiera alkohol (patrz punkt 4.4).

Zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może zmniejszać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Jeśli nie podano inaczej, częstość i nasilenie działań niepożądanych opisanych poniżej dotyczy 812 pacjentów z badań klinicznych, z guzami litymi, leczonymi paklitakselem w monoterapii. W związku z tym, że populacja osób z MK jest bardzo szczególna, specjalny punkt 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.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należało **zahamowanie czynności szpiku kostnego**. Ciężka neutropenia ( $< 500$  komórek/ $\text{mm}^3$ ) występowała u 28% pacjentów, ale nie była związana z występowaniem epizodów gorączki. Jedynie u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała  $\geq 7$  dni.

**Malopłytkowość** odnotowano u 11% pacjentów. U 3% pacjentów, co najmniej raz w czasie trwania całego badania, liczba płytek zmniejszyła się do najmniejszej wartości  $< 50\ 000/\text{mm}^3$ . **Niedokrwistość** obserwowano u 64 % pacjentów, jednak miała ona 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-godzinny wlew (w 85% działania neurotoksyczne, a w 15% o ciężkim przebiegu) niż po zastosowaniu dawki  $135\ \text{mg}/\text{m}^2$  pc. podawanej w 24-godzinny wlew (neuropatia obwodowa w 25%, ciężkiego stopnia w 3%), jeśli paklitaksel podawano w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel w 3-godzinny wlew, po czym cisplatynę, stwierdza się wyraźny wzrost 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 neuropatie, będące wynikiem wcześniejszego leczenia nie stanowią przeciwwskazania do leczenia paklitakselem. 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% pacjentów miał ciężki przebieg.

**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. Mogą występować zmiany barwy skóry. Sporadycznie 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 podczas długotrwałego wlewu lub po tygodniu lub 10 dniach od podania leku obserwowano wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Łysienie o nagłym początku odnotowano u 78% pacjentów leczonych paklitakselem. U większości pacjentów, u których występuje łysienie, przewiduje się wyraźną utratę włosów w zakresie  $\geq 50\%$ .

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

W tabeli poniżej podano częstość występowania działań niepożądanych, które występowały u pacjentów z przerzutami (812 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych), po podaniu paklitakselu stosowanego w monoterapii, podawanego w 3-godzinny wlew oraz zgłoszonych po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu\*. Te ostatnie można powiązać ze stosowaniem paklitakselu niezależnie od schematu leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do



<1/100); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się znaczeniem.

Grupa układów i narządów	Częstość/ Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:	Bardzo często: zakażenia (głównie zakażenia dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), zgłoszono przypadki kończące się zgonem Niezbyst często: wstrząs septyczny Rzadko*: posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie Rzadko*: gorączka neutropeniczna Bardzo rzadko*: ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny Nieznana: rozsiane krzepnięcie śródnacyniowe
Zaburzenia układu immunologicznego:	Bardzo często: łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie nasilone uderzenia gorąca i wysypka) Niezbyst często: ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, obfite pocenie się i nadciśnienie) Rzadko*: reakcje anafilaktyczne Bardzo rzadko*: wstrząs anafilaktyczny Częstość nieznana*: skurcz oskrzeli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	Bardzo rzadko*: jadłowstręt Częstość nieznana*: zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne:	Bardzo rzadko*: splątanie
Zaburzenia układu nerwowego:	Bardzo często: neurotoksyczność (głównie: neuropatia obwodowa**) Rzadko*: neuropatia ruchowa** (osłabienie w części dystalnej kończyn) Bardzo rzadko*: napady drgawek typu <i>grand mal</i> , neuropatia autonomiczna** (prowadząca do niedrożności porażennej jelit i hipotonii ortostatycznej), encefalopatia, napady drgawkowe, zawroty głowy, ataksja, ból głowy
Zaburzenia oka:	Bardzo rzadko*: zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów leczonych dawkami leku większymi niż zalecane Częstość nieznana: obrzęk płamki, fotopsja, zmętnienie ciała szklistego
Zaburzenia ucha i błędnika:	Bardzo rzadko*: utrata słuchu, ototoksyczność, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca:	Często: bradykardia

	<p>Niezbyt często: zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym serca</p> <p>Rzadko*: niewydolność serca</p> <p>Bardzo rzadko*: migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa</p>
Zaburzenia naczyniowe:	<p>Bardzo często: niedociśnienie tętnicze</p> <p>Niezbyt często: zakrzepica, nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył</p> <p>Bardzo rzadko*: wstrząs</p> <p>Częstość nieznana*: zapalenie żyły</p>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	<p>Rzadko*: niewydolność oddechowa, zator płucny, zwłóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, duszność, naciek opłucnej</p> <p>Bardzo rzadko*: kaszel</p>
Zaburzenia żołądka i jelit:	<p>Bardzo często: biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych</p> <p>Rzadko*: niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki</p> <p>Bardzo rzadko*: zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. neutropenic colitis), wodobrzusze, zapalenie przełyku, zaparcie</p>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p>Bardzo rzadko*: martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu przypadkach zgłoszono przypadki zgonu)</p>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	<p>Bardzo często: łysienie</p> <p>Często: przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry</p> <p>Rzadko*: świąd, wysypka, rumień</p> <p>Bardzo rzadko*: zespół Stevensa i Johnsona, martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokci od łożyska (pacjenci w trakcie leczenia powinni stosować przeciwsłoneczny krem ochronny do rąk oraz stóp)</p> <p>Częstość nieznana*: twardzina skóry, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej</p>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	<p>Bardzo często: ból stawów i mięśni</p> <p>Częstość nieznana*: toczeń rumieniowaty układowy</p>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	<p>Często: reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry)</p> <p>Rzadko*: gorączka, odwodnienie, osłabienie, obrzęki i złe samopoczucie</p>
Badania diagnostyczne:	<p>Często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i fosfatazy zasadowej</p> <p>Niezbyt często: znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny</p> <p>Rzadko*: zwiększenie stężenia kreatyniny</p>

\*Zgodnie ze zgłoszeniami po wprowadzeniu produktu do obrotu

U pacjentek z rakiem piersi otrzymujących paklitaksel jako leczenie uzupełniające po podaniu AC (antracyklina z cyklofosfamidem), 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-godzinny wlew, 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-godzinny wlew z następującym po tym podaniem cisplatyny, niż u pacjentek leczonych cyklofosfamidem i cisplatyną.

W przypadku chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, którym podawano paklitaksel (220 mg/m<sup>2</sup> pc.) w 3-godzinny wlew dożylny 24 godziny po podaniu doksorubicyny (50 mg/m<sup>2</sup> pc.), w porównaniu do standardowego leczenia w schemacie FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> pc., doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> pc., cyklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup> pc.), 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/m<sup>2</sup> pc.) i doksorubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> 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-godzinnego 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%).

Część różnic częstości występowania może 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 paklitaksem w monoterapii (ang. New York Heart Association - NYHA klasa I/II - 10% wobec 0%; NYHA klasa III/IV 2% wobec 1%). Rzadko opisywano zgony (patrz Charakterystyka produktu leczniczego dotycząca trastuzumabu). We wszystkich przypadkach, z wyjątkiem rzadkich zgonów, 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 MK 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/mm<sup>3</sup>) 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  $\geq 7$  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<sup>3</sup>). Jedynie u 14% pacjentów nastąpiło zmniejszenie liczby płytek krwi  $< 75\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>, 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 181C

02-222 Warszawa

Tel: +48 22 49 21 301

Fax: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 ostrą toksycznością etanolu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe (taksany), kod ATC: L01CD01

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z podziałem mitotycznym i interfazą. Ponadto, paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.

#### Rak jajnika

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność paklitakselu w chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika oceniano podczas dwóch dużych, badań klinicznych z randomizacją, z grupą kontrolną (porównywano do leczenia skojarzonego cyklofosfamidem w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> pc. z cisplatyną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc.). W badaniu Intergroup (BMS CA139-209), ponad 650 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika o stopniu zaawansowania II<sub>b-c</sub>, III lub IV otrzymało maksymalnie 9 kursów leczenia paklitakselem (175 mg/m<sup>2</sup> pc. w 3-godzinym wlewie) z następującym podaniem cisplatyny (75 mg/m<sup>2</sup> pc.) lub leczenie będące kontrolą. Podczas drugiego głównego badania (GOG-111/BMS CA139-022), podano maksymalnie 6 kursów leczenia paklitakselem (135 mg/m<sup>2</sup> pc., we wlewie trwającym 24 godziny) w skojarzeniu z cisplatyną (75 mg/m<sup>2</sup> pc.) lub leczenie będące kontrolą. Badanie przeprowadzono w grupie ponad 400 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika III i (lub) IV stopnia i resztkowym nowotworem (> 1 cm) po wcześniejszej laparotomii lub z odległymi przerzutami. Podczas gdy dwa różne sposoby dawkowania paklitakselu nie były ze sobą bezpośrednio porównywane, to w obydwu badaniach u pacjentek leczonych paklitakselem w skojarzeniu z cisplatyną odsetek odpowiedzi na leczenie był znacznie większy, czas do progresji choroby - dłuższy, a także dłuższy był okres przeżycia w porównaniu do leczenia standardowego. U pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika otrzymujących paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną w 3-godzinym wlewie, w porównaniu do pacjentek otrzymujących cyklofosfamid w połączeniu z cisplatyną, częściej obserwowano objawy neurotoksyczne, bóle mięśni i (lub) stawów, natomiast rzadziej - zahamowanie czynności szpiku.

#### Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym raka piersi 3121 pacjentek z dodatnim wynikiem badania węzłów chłonnych, otrzymywało leczenie uzupełniające paklitakselem lub nie otrzymywało chemioterapii po podaniu czterech kursów leczenia doksorubicyną i cyklofosfamidem (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Średni czas obserwacji następczej wynosił 69 miesięcy. U pacjentek otrzymujących paklitaksel, w porównaniu do pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone AC, wystąpiło znaczące zmniejszenie o 18% (p = 0,0014) ryzyka nawrotu choroby, i znaczące zmniejszenie o 19% (p = 0,0044) ryzyka zgonu. Analiza retrospektywna wykazała korzyści dla pacjentek we wszystkich podgrupach. U pacjentek z ujemnym lub nieznanym receptorem hormonalnym guza, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 28% (95% przedział ufności [ang. confidence interval – CI]: 0,59-0,86). W podgrupie pacjentek z dodatnim receptorem hormonalnym guza zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 9% (95% CI: 0,78-1,07).

Niemniej jednak, schemat badania nie zakładał przedłużonej obserwacji, dłuższej niż 4 kursy leczenia, pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone AC. Na podstawie wyników tylko tego badania nie można wykluczyć, że obserwowane wyniki mogą być częściowo spowodowane różnym czasem trwania chemioterapii w obu ramionach badania (AC - 4 kursy leczenia; AC + paklitaksel - 8 kursów leczenia). Dlatego należy rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego paklitaksem jako alternatywnej metody postępowania do przedłużonego podawania leczenia skojarzonego AC.

W drugim, dużym badaniu o podobnym schemacie, dotyczącym leczenia uzupełniającego raka piersi u pacjentek z dodatnim wynikiem badania węzłów chłonnych, 3060 pacjentek po leczeniu czterema kursami AC (NSABP B-28, BMS CA139-270) randomizowano do grupy otrzymującej 4 kursy leczenia paklitaksem w dawce 225 mg/m<sup>2</sup> pc. lub nie otrzymujących leczenia paklitaksem. Podczas okresu obserwacji następczej, którego mediana wynosiła 64 miesiące, u pacjentek otrzymujących paklitaksel, w porównaniu do pacjentek otrzymujących tylko leczenie skojarzone AC, wystąpiło znaczące zmniejszenie o 17% (p = 0,006) ryzyka nawrotu choroby; w grupie pacjentek otrzymujących paklitaksel występowało również zmniejszenie ryzyka zgonu o 7% (95% CI: 0,78-1,12). Analiza wyników we wszystkich podgrupach wykazała korzyści dla pacjentek z ramienia paklitakselu. W tym badaniu u pacjentek z dodatnim receptorem hormonalnym guza zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 23% (95% CI: 0,6-0,92); u pacjentek z ujemnym receptorem hormonalnym guza, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 10% (95% CI: 0,7-1,11).

- W leczeniu pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu oceniano w dwóch kluczowych badaniach III fazy z randomizacją, z grupą kontrolną, bez ślepej próby. W pierwszym badaniu (BMS CA139-278) porównywano leczenie skojarzone doksorubicyną podawaną w bolusie (50 mg/m<sup>2</sup> pc.) z następczym podaniem po 24 godzinach paklitakselu (220 mg/m<sup>2</sup> pc. w 3-godzinny wlew) (AT) i leczenie standardowe schematem FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> pc., doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> pc., cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> pc.); oba schematy leczenia były podawane co 3 tygodnie, przez 8 kursów leczenia. Do tego badania z randomizacją włączono 267 pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, które nie otrzymywały uprzednio chemioterapii lub otrzymywały jako leczenie uzupełniające chemioterapię bez antracyklin. Wyniki wykazały istotne różnice czasu do wystąpienia progresji choroby w grupie pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone AT w porównaniu do pacjentek leczonych schematem FAC (8,2 wobec 6,2 miesiące; p = 0,029). Mediana przeżycia była dłuższa w grupie pacjentek otrzymujących paklitaksel i doksorubicynę w porównaniu do pacjentek leczonych schematem FAC (23,0 wobec 18,3 miesiące; p = 0,004). W ramieniu AT 44%, a w ramieniu FAC 48% pacjentek otrzymywało w okresie obserwacji następczej chemioterapię, w skład której odpowiednio u 7% i u 50% wchodziły taksany. Średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie w ramieniu AT w porównaniu do ramienia FAC był większy (68% wobec 55%). Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 19% pacjentek otrzymujących leczenie skojarzone paklitaksem i doksorubicyną a u 8% pacjentek leczonych schematem FAC. Wszystkie wyniki skuteczności leczenia potwierdzono po wykonaniu niezależnej analizy ze ślepą próbą.
- W drugim kluczowym badaniu skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu w skojarzeniu z lekiem Herceptin<sup>®</sup> oceniano jako planową analizę w podgrupach (pacjentki z rakiem piersi z przerzutami, uprzednio leczone antracyklinami) w badaniu HO648g. Nie potwierdzono skuteczności leczenia skojarzonego paklitaksem z lekiem Herceptin<sup>®</sup> u pacjentek, które nie otrzymały uprzednio leczenia uzupełniającego antracyklinami. Leczenie skojarzone trastuzumabem (dawka nasycająca - 4 mg/kg, a następnie 2 mg/kg na tydzień) i paklitaksem (175 mg/m<sup>2</sup> pc.), podawanym co 3 tygodnie w 3-godzinny wlew, porównano z paklitaksem stosowanym w monoterapii (175 mg/m<sup>2</sup> pc.), podawanym co 3 tygodnie w 3-godzinny wlew. Badanie przeprowadzono w grupie 188 pacjentek z rakiem piersi z przerzutami i nadmierną ekspresją antygenu HER2 (2+ lub 3+ oznaczane w badaniu immunohistochemicznym), leczonych uprzednio antracyklinami. Paklitaksel podawano co 3 tygodnie, przez co najmniej 6 kursów leczenia, natomiast trastuzumab podawano raz na tydzień, aż do wystąpienia progresji choroby. Badanie wykazało istotną korzyść ze stosowania leczenia skojarzonego paklitaksem i trastuzumabem w porównaniu do paklitakselu stosowanego w monoterapii, z zastosowaniem następujących kryteriów: czasu do wystąpienia progresji choroby nowotworowej (6,9 wobec 3 miesiące), wskaźnika odpowiedzi (41% wobec 17%) i czasu trwania odpowiedzi klinicznej (10,5

wobec 4,5 miesięcy). Najważniejszym działaniem toksycznym obserwowanym podczas leczenia skojarzonego paklitaksellem i trastuzumabem były zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.8).

#### Zaawansowany, niedrobnokomórkowy rak płuca

W dwóch badaniach III fazy (367 pacjentów leczonych schematami z paklitaksellem) podawano paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> pc. w leczeniu skojarzonym z cisplatyną - 80 mg/m<sup>2</sup> pc. (podawaną po paklitakselu) u pacjentów z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuc o dużym stopniu zaawansowania. Obydwa badania były badaniami z randomizacją. W jednym z badań kontrolna grupa otrzymywała cisplatynę w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc., a w drugim - tenipozyd w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc., a następnie cisplatynę w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc. (367 pacjentów w grupie porównawczej). Wyniki w obu badaniach były podobne. Nie było istotnych różnic śmiertelności, przyjętej za podstawowy parametr oceny porównywanych schematów (mediana czasu przeżycia 8,1 i 9,5 miesiąca w schematach leczenia zawierających paklitaksel, 8,6 i 9,9 - w grupach kontrolnych). Podobnie, nie stwierdzono istotnej różnicy okresu przeżycia bez postępu choroby między badanymi schematami leczenia. Obserwowano znaczącą różnicę odpowiedzi klinicznej na zastosowane schematy leczenia. Ocena jakości życia wykazała, że korzystniejsze działanie pod względem utraty apetytu mają schematy zawierające paklitaksel. Niemniej jednak, w tych grupach zaobserwowano zwiększenie częstości występowania neuropatii obwodowej (p < 0,008).

#### Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

W leczeniu MK w przebiegu AIDS skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu oceniano w badaniu bez zastosowania grupy porównawczej, u pacjentów z zaawansowaną chorobą, uprzednio leczonych chemioterapią układową. Za podstawowy parametr oceny przyjęto najlepszą odpowiedź kliniczną guza. Ze 107 pacjentów, 63 było opornych na liposomalne postaci antracyklin. Tę podgrupę uznano za główną populację oceny skuteczności leczenia. U pacjentów opornych na liposomalne postaci antracyklin średni współczynnik skuteczności leczenia (całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie) po 15 kursach leczenia wynosił 57% (CI 44 - 70%). Ponad 50% odpowiedzi na leczenie zaobserwowano po pierwszych trzech kursach leczenia. Wśród pacjentów opornych na liposomalne postaci antracyklin odsetek odpowiedzi był porównywalny do pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie otrzymali leczenia inhibitorem proteazy (55,6%) oraz do pacjentów, którzy otrzymali jednorazowo leczenie inhibitorem proteazy co najmniej 2 miesiące przed podaniem paklitakselu (60,9%). Mediana czasu do progresji choroby w grupie pacjentów opornych na liposomalne postaci antracyklin wynosił 468 dni (95% CI od 257 do nieoceniałnego). Mediana przeżycia nie była możliwa do wyliczenia, niemniej jednak dolny, 95% zakres wynosił w grupie głównej 617 dni.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wehłanianie

Po podaniu dożylnym paklitaksel wykazuje dwufazowy spadek stężenia w osoczu krwi. Właściwości farmakokinetyczne paklitakselu badano po zastosowaniu dawek 135 mg/m<sup>2</sup> pc. i 175 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny lub 24 godziny. Średni ostateczny okres półtrwania wynosił od 3 do 52,7 godziny, średnia wartość niekompartimentowego klirensu całkowitego mieściła się w zakresie od 11,6 do 24,0 l/godz/m<sup>2</sup> pc. Całkowity klirens paklitakselu zmniejszał się w przypadku większych stężeń leku w osoczu. Średnia wartość objętości dystrybucji paklitakselu w stanie stacjonarnym wynosiła od 198 do 688 l/m<sup>2</sup> pc., co wskazuje na dużą dystrybucję pozanaczyniową i (lub) duży stopień wiązania z tkankami. Podczas 3-godzinnej wlewu dożylnego stwierdzono nieliniowość farmakokinetyki leku podawanego w rosnących dawkach. Zwiększenie dawki o 30% z 135 mg/m<sup>2</sup> pc. do 175 mg/m<sup>2</sup> pc., powodowało zwiększenie wartości C<sub>max</sub> i AUC<sub>→∞</sub> odpowiednio o 75% i 81%.

#### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w 3-godzinnej wlewie dożylnym 19 pacjentom z MK, średnie maksymalne stężenie C<sub>max</sub> wynosiło 1530 ng/ml (zakres 761 - 2860 ng/ml), średnie pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło 5619 ng × godz/ml (zakres 2609 - 9428 ng × godz/ml). Klirens wynosił 20,6 l/godz/m<sup>2</sup> (zakres 11-38), objętość dystrybucji 291 l/m<sup>2</sup> (zakres 121- 638). Średni ostateczny okres połowicznej eliminacji leku wynosił 23,7 godziny (zakres 12 - 33).

Różnice osobnicze ekspozycji układowej na paklitaksel były minimalne. Nie donoszono o kumulacji paklitakselu w następstwie powtarzanych kursów leczenia.

Badania prowadzone w warunkach *in vitro* wykazały, że stopień wiązania produktu leczniczego z białkami osocza u ludzi wynosi 89-98%. Obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu lub difenhydraminy nie wpływa na stopień tego wiązania.

#### Metabolizm

Wydalenie paklitakselu u ludzi nie zostało dotychczas 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 duży udział wydalania pozanerkowego w procesie eliminacji. Metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią mogą być uznane za główną drogę eliminacji paklitakselu. Paklitaksel jest metabolizowany głównie z udziałem enzymów cytochromu P450. Po podaniu paklitakselu znakowanego izotopem promieniotwórczym, przeciętnie 26, 2 i 6% radioaktywnego związku wydalane było z kałem, odpowiednio jako 6 $\alpha$ -hydroksypaklitaksel, 3'-p-hydroksypaklitaksel i 6 $\alpha$ -3'-p-dihydroksy-paklitaksel. Powstawanie tych hydroksylowanych metabolitów katalizowane jest odpowiednio przez izoenzymy: CYP2C8, CYP3A4, albo przez obydwie. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na wydalanie paklitakselu podawanego w 3-godzinnym wlewie. Parametry farmakokinetyczne uzyskane u pacjenta poddanego hemodializie, u którego stosowano 3-godzinny wlew paklitakselu w dawce 135 mg/m<sup>2</sup> pc. mieściły się w przedziale określonym dla pacjentów niedializowanych.

#### Eliminacja

W badaniach klinicznych, w których paklitaksel był podawany w skojarzeniu z doksorubicyną, dystrybucja oraz eliminacja doksorubicyny i jej metabolitów były wydłużone. Całkowita ekspozycja na doksorubicynę w osoczu była o 30% większa, gdy paklitaksel podawano bezpośrednio po doksorubicynie, niż gdy produkty lecznicze podawano w odstępie 24 godzin.

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

Nie badano właściwości rakotwórczych paklitakselu. Jednakże na podstawie danych literaturowych wydaje się, że paklitaksel w dawkach klinicznych może być potencjalnie czynnikiem rakotwórczym i genotoksycznym, ze względu na jego farmakodynamiczny mechanizm działania. W badaniach w warunkach *in vitro* i *in vivo* w modelach eksperymentalnych u ssaków wykazano, że paklitaksel ma właściwości mutagenne.

Wykazano, że paklitaksel ma również właściwości embriotoksyczne i fetotoksyczne u królików oraz zmniejsza płodność u szczurów. Paklitaksel przenika do mleka szczurów w okresie laktacji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Makroglicerolu rycynooleinian 35  
Etanol bezwodny

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Polioksyetylowany olej rycynowy 35 może powodować wypłukiwanie ftalanu di-(2-etyloheksylu) [DEHP] z pojemników wykonanych z polichlorku winylu (PCW), w ilościach zwiększających się wraz z czasem oraz stężeniem leku. W związku z tym przygotowywanie, przechowywanie oraz podawanie rozcieńzonego paklitakselu powinno odbywać się z użyciem sprzętu niezawierającego PCW.

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza podanymi w punkcie 6.6.



### 6.3 Okres ważności

#### **Fiolka zamknięta:**

24 miesiące

#### **Fiolka po otwarciu przed rozcieńczeniem**

Stabilność chemiczną i fizyczną udowodniono przez 28 dni w temperaturze 25°C, po wielokrotnym wprowadzeniu igły do fiolki. Z mikrobiologicznego punktu widzenia po otwarciu produkt można przechowywać przez maksymalnie 28 dni w temperaturze 25°C. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za inne warunki oraz czas przechowywania leku.

#### **Po rozcieńczeniu**

Przygotowany roztwór do wlewu zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną w temp. 5°C i 25°C przez 7 dni, gdy jest rozcieńczony w 5% roztworze glukozy i przez 14 dni po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, osoba podająca lek ponosi odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem. Wówczas roztworu nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, pod warunkiem że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania i przygotowania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Zamrażanie nie wpływa na jakość zamkniętych fiolek.

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

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I, zamknięte korkiem z gumy bromobutylovej i uszczelnieniem typu flip-off w tekturowym pudełku, zawierające 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg lub 600 mg paklitakselu odpowiednio w 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml lub 100 ml roztworu.

W każdym opakowaniu kartonowym znajduje się jedna fiolka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

**Stosowanie:** Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas stosowania paklitakselu. Rozcieńczenie powinno być wykonane w warunkach sterylnych przez wyszkolony personel, w miejscu do tego wyznaczonym. Personel powinien nosić ochronne rękawiczki. Należy zastosować środki ostrożności, aby nie dopuścić do kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu roztworu ze skórą, zanieczyszczone miejsce należy przemyć wodą z mydłem. W przypadku kontaktu miejscowego obserwowano mrowienie, pieczenie i zaczerwienienie skóry. W razie kontaktu roztworu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą. Po wdychaniu preparatu opisywano duszności, ból w klatce piersiowej, uczucie pieczenia gardła i nudności. W wyniku przechowywania zamkniętych fiolek w lodówce może wytrącać się osad, który ulega ponownemu rozpuszczeniu po lekkim wstrząśnięciu lub bez wstrząśnięcia po osiągnięciu temperatury pokojowej. Nie wpływa to na jakość produktu. Jeśli roztwór pozostaje mętny lub osad nie rozpuszcza się, fiolkę należy zniszczyć. W przypadku wielokrotnego wprowadzania igły i pobierania produktu, fiolki zachowują stabilność mikrobiologiczną, chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze 25°C. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za inne warunki

oraz czas przechowywania leku. Nie należy stosować urządzenia typu „Chemo-Dispensing Pin” lub urządzenia podobnego do pobierania dawek z fiolki, gdyż mogą one spowodować wypadnięcie korka zamykającego fiolkę, powodując tym samym utratę sterylności.

**Przygotowanie preparatu do podania dożylnego:** przed podaniem we wlewie dożylnym, produkt leczniczy Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć w warunkach sterylnych w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań lub 5% roztworze glukozy i 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworze glukozy w płynie Ringera do wstrzykiwań, do uzyskania stężenia 0,3 do 1,2 mg/ml.

Przygotowany roztwór do wlewu zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną w temp. 5°C i 25°C przez 7 dni, gdy jest rozcieńczony w 5% roztworze glukozy i przez 14 dni po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, osoba podająca lek ponosi odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem. Wówczas roztworu nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, pod warunkiem że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

Po rozcieńczeniu roztwór jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Po przygotowaniu roztwór może wykazywać zmętnienie, co jest spowodowane nośnikiem zawartym w leku, który nie jest usuwany przez filtrację. Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać przez umieszczony w zestawie filtr z membraną mikroporową o średnicy porów  $\leq 0,22 \mu\text{m}$ . Nie stwierdzono istotnej utraty mocy działania po symulowanym podaniu roztworu leku przez dren infuzyjny z filtrem.

Rzadko obserwowano występowanie precypitacji podczas podawania paklitakselu we wlewach, zwłaszcza pod koniec 24-godzinnej wlewu. Chociaż przyczyna tego zjawiska nie została wyjaśniona, ma to prawdopodobnie związek z nadmiernym wysyceniem rozcieńczonego roztworu. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia precypitacji, paklitaksel należy podawać możliwie jak najszybciej po rozcieńczeniu oraz unikać nadmiernego wstrząsania, wibracji oraz wzburzania. Przed użyciem należy dokładnie przepłukać zestawy do infuzji. Podczas wykonywania wlewu należy regularnie sprawdzać wygląd roztworu, a w przypadku precypitacji przerwać wlew.

W celu zmniejszenia ekspozycji pacjenta na DEHP, który może być wypłukiwany z worków wykonanych z PCW, zestawów do wlewów lub innego sprzętu medycznego, rozcieńczone roztwory paklitakselu należy przechowywać w butelkach niewykonanych z PCW (szklanych, polipropylenowych) lub plastikowych workach (wykonanych z polipropylenu lub tworzyw poliolefinowych) i podawać przez zestawy do wlewów z polietylenu. Stosowanie urządzeń filtrujących (np. IVEX-2) wyposażonych w krótkie odcinki wlotowe i (lub) wylotowe wykonane z PCW nie miało istotnego wpływu na wypłukiwanie DEHP.

**Usuwanie:** Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

#### *Instrukcje bezpieczeństwa dotyczące przygotowywania roztworu do infuzji produktu leczniczego Paclitaxelum Accord*

1. Wszystkie czynności należy wykonać **w wydzielonym pomieszczeniu/komorze ochronnej**. Wymagane jest używanie ochronnych rękawiczek i fartucha. W przypadku braku **osobnego pomieszczenia/komory ochronnej**, należy zastosować maskę i okulary ochronne.
2. Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę nie powinny dotykać tego produktu.
3. Otwarte pojemniki, takie jak fiolki i butelki i zużyte kaniule, strzykawki, cewniki, rurki i pozostałości po środkach cytotatycznych należy uznać za odpady niebezpieczne i zniszczyć je zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania z ODPADAMI NIEBEZPIECZNYMI.
4. W razie rozlania roztworu należy zastosować się do następujących instrukcji: - należy założyć ubranie ochronne - stłuczone szkło należy zebrać i umieścić w pojemniku na ODPADY NIEBEZPIECZNE - zakażone powierzchnie należy właściwie spłukać przy użyciu obfitej

ilości zimnej wody - spłukane powierzchnie należy wytrzeć do sucha, a materiały stosowane do przecierania wyrzucić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi postępowania z ODPADAMI NIEBEZPIECZNYMI.

5. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ze skórą, zanieczyszczone miejsca należy poleć obfitą ilością wody, po czym przemyć wodą z mydłem. W razie kontaktu z błonami śluzowymi należy natychmiast dokładnie przepłukać je wodą. W przypadku występowania jakiegokolwiek uczucia dyskomfortu należy zwrócić się do lekarza.
6. W razie dostania się produktu leczniczego Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji do oczu należy dokładnie przepłukać je dużą ilością zimnej wody. Należy niezwłocznie skontaktować się z okulistą.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

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

17905

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

24.02.2011/ 20.06.2016

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

17.08.2023