

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paclitaxel Kabi, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg paklitakselu.

Każda fiolka 5 ml zawiera 30 mg paklitakselu.

Każda fiolka 16,7 ml zawiera 100 mg paklitakselu.

Każda fiolka 25 ml zawiera 150 mg paklitakselu.

Każda fiolka 50 ml zawiera 300 mg paklitakselu.

Każda fiolka 100 ml zawiera 600 mg paklitakselu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Etanol, bezwodny, 393 mg/ml (49,7% [v/v])

Makroglicerolu rycynooleinian, 530 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przejrzysty, lekko żółtawy roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak jajnika: w leczeniu pierwszego rzutu, paklitaksel jest wskazany w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm) po wcześniejszej laparotomii.

W leczeniu drugiego rzutu, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami, w przypadkach, w których leczenie standardowe oparte na schematach zawierających platynę okazało się nieskuteczne.

Rak piersi: paklitaksel jest wskazany w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych u pacjentów po standardowej terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie uzupełniające paklitakselem powinno być rozpatrywane jako alternatywa do przedłużonej terapii AC.

Paklitaksel jest wskazany w początkowym leczeniu miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych postaci raka piersi albo w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można stosować antracyklinę, albo w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+, oznaczanym w badaniu immunohistochemicznym i u których stosowanie antracyklin jest niewskazane (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W monoterapii, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których leczenie antracykliną nie przyniosło rezultatów lub u pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani standardowemu leczeniu antracykliną.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

Mięsak Kaposiego u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS): paklitaksel jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym mięsakiem Kaposiego związanym z AIDS, u których wstępna terapia antracyklinami liposomalnymi okazała się nieskuteczna.

Wskazanie to poparte jest ograniczonymi danymi na temat skuteczności, podsumowanie odpowiednich badań przedstawiono w punkcie 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Paklitaksel powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych (patrz punkt 6.6).

Przed podaniem paklitakselu, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi i antagonistami receptora H₂, np.:

Produkt leczniczy	Dawka	Podanie przed zastosowaniem paklitakselu
Deksametazon	20 mg doustnie* lub <i>iv.</i>	podanie doustne: około 12 i 6 godz. lub podanie <i>iv.</i> : 30 do 60 min
Difenhydramina**	50 mg <i>iv.</i>	30 do 60 min
Cymetydyna lub Ranitydyna	300 mg <i>iv.</i> 50 mg <i>iv.</i>	30 do 60 min

* 8 do 20 mg dla pacjentów z mięsakiem Kaposiego

** lub odpowiednik leku przeciwhistaminowego, np. chlorfenyramina

Paklitaksel w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji musi zostać rozcieńczony przed użyciem (patrz punkt 6.6) i powinien być podawany tylko dożylnie.

Paklitaksel powinien być podawany przez filtr wewnętrzny z membraną o średnicy porów $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (patrz punkt 6.6).

Leczenie pierwszego rzutu raka jajnika: chociaż inne schematy dawkowania są w trakcie badań, zaleca się podawanie skojarzonego leczenia paklitakselu z cisplatyną. W zależności od czasu trwania infuzji dożylnej zaleca się dwa sposoby dawkowania paklitakselu: paklitaksel 175 mg/m² pc. podawany dożylnie przez 3 godziny, z następującym po nim podaniem cisplatyny w dawce 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie lub paklitaksel w dawce 135 mg/m² pc. w 24-godzinnej infuzji dożylnej z następującym po nim podaniem cisplatyny 75 mg/m² pc. z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia (patrz punkt 5.1).

Leczenie drugiego rzutu raka jajnika: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana w ciągu trzech godzin z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między cyklami leczenia.

Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) raka piersi: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana w ciągu 3 godzin z 3-tygodniowymi przerwami podczas 4 cykli leczenia, po terapii AC.

Leczenie pierwszego rzutu raka piersi: jeśli paklitaksel jest stosowany w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m² pc.) powinien być stosowany 24 godziny po doksorubicynie. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m² pc. podawana dożylnie w ciągu 3 godzin, z 3-tygodniowymi przerwami pomiędzy cyklami leczenia (patrz punkty 4.5 i 5.1). W skojarzeniu z trastuzumabem, zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawanego dożylnie w ciągu 3 godzin z 3-tygodniowymi odstępami pomiędzy cyklami leczenia (patrz punkt 5.1). Paklitaksel w skojarzeniu z trastuzumabem może być podany w infuzji następnego dnia po pierwszej dawce trastuzumabu lub

bezpośrednio po kolejnej dawce trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana (szczegółowe informacje dotyczące dawkowania trastuzumabu patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin).

Leczenie drugiego rzutu raka piersi: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana w ciągu 3 godzin z 3-tygodniowymi przerwami między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie zaawansowanych postaci niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP): zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana w ciągu 3 godzin, a następnie podanie cisplatyny w dawce 80 mg/m² pc., z 3-tygodniowymi przerwami między cyklami leczenia.

Leczenie mięsaka Kaposiego związanego z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS): zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m² pc. podawana w 3-godzinnej infuzji dożylniej co 2 tygodnie. Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta.

Paklitakselu nie należy podawać ponownie do czasu, aż liczba neutrofili nie osiągnie wartości $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ dla pacjentów z mięsakiem Kaposiego) i liczba płytek krwi nie osiągnie wartości $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ dla pacjentów z mięsakiem Kaposiego). U pacjentów z ciężką neutropenią (liczba neutrofili $< 500/\text{mm}^3$ utrzymująca się przez 7 dni lub dłużej) lub ciężką neuropatią obwodową, należy w kolejnych cyklach leczenia zmniejszyć dawkę produktu leczniczego o 20% (25% dla pacjentów z mięsakiem Kaposiego) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności paklitakselu u dzieci w wieku poniżej 18 lat, dlatego też nie zaleca się stosowania paklitakselu u dzieci i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy leczyć paklitakselem.

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Stosowanie paklitakselu jest przeciwwskazane u pacjentów z początkową liczbą neutrofili $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ dla pacjentów z mięsakiem Kaposiego).

Paklitaksel jest przeciwwskazany również u pacjentów z mięsakiem Kaposiego, u których występują równocześnie ciężkie, niepoddające się leczeniu zakażenia.

Stosowanie paklitakselu jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Paklitaksel powinien być podawany pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych leków chemioterapeutycznych. Ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do intensywnej terapii.

Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, zaleca się ścisłą obserwację miejsca infuzji pod kątem możliwego wycieku podczas podawania produktu leczniczego. Przed zastosowaniem paklitakselu pacjenci muszą otrzymać wstępne leczenie kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi oraz

antagonistami receptora H_2 (patrz punkt 4.2). Paklitaksel należy podać przed cisplatyną, w przypadku leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.5).

Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się, wymagającymi leczenia, dusznością i niedociśnieniem, obrzękiem naczynioruchowym i uogólnioną pokrzywką występowały u <1% pacjentów otrzymujących paklitaksel po właściwej premedykacji. Reakcje tego typu są prawdopodobnie wywołane działaniem histaminy. Jeśli wystąpią objawy ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać infuzję dożylną paklitakselu, rozpocząć leczenie objawowe i nie podawać ponownie pacjentowi tego produktu leczniczego.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego (głównie neutropenia) jest objawem toksyczności ograniczającym wielkość stosowanej dawki paklitakselu. Podczas trwania terapii należy regularnie wykonywać morfologię krwi. Nie należy podawać produktu leczniczego pacjentowi, jeśli liczba neutrofili nie osiągnie wartości $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposiego), a liczba płytek krwi nie osiągnie $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposiego). W badaniach klinicznych większość pacjentów z mięsakiem Kaposiego otrzymywała czynnik stymulujący powstawanie granulocytów (G-CSF).

Ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca opisywano rzadko w trakcie monoterapii paklitaksem. W przypadku wystąpienia istotnych zaburzeń w układzie przewodzącym serca należy wdrożyć odpowiednie leczenie, a podczas kolejnych cykli leczenia paklitaksem prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca. Podczas podawania paklitakselu obserwowano niedociśnienie, nadciśnienie oraz bradykardię, zwykle bezobjawowe i niewymagające leczenia. Podczas terapii paklitaksem zalecane jest częste monitorowanie czynności życiowych, szczególnie podczas pierwszej godziny infuzji. Ciężkie zaburzenia czynności układu krążenia obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca niż u pacjentów z rakiem piersi lub jajnika. Pojedynczy przypadek niewydolności serca związanej ze stosowaniem paklitakselu zaobserwowano w badaniu klinicznym mięsaka Kaposiego związanego z AIDS.

Stosując paklitaksel w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem w leczeniu początkowym raka piersi z przerzutami, należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie czynności serca. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem powyższego leczenia skojarzonego należy przeprowadzić podstawowe badanie kardiologiczne z historią choroby, badaniem fizykalnym, EKG, ECHO i (lub) obrazowaniem techniką MUGA. Należy monitorować czynność serca podczas całego okresu leczenia (np. co 3 miesiące). Monitorowanie może pomóc w rozpoznaniu pacjentów, u których występują zaburzenia czynności serca. Lekarz prowadzący, podejmując decyzję o częstotliwości badania czynności komorowej serca powinien dokładnie ocenić skumulowaną dawkę antracykliny (mg/m^2 pc.). Jeśli badania wykazują osłabienie czynności serca, nawet bezobjawowe, lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić korzyści leczenia w porównaniu z możliwością wystąpienia uszkodzenia serca, włączając uszkodzenie nieodwracalne. Jeśli leczenie zostaje wprowadzone, monitorowanie czynności serca powinno być przeprowadzane częściej (np. co 1-2 cykle). W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin lub doksorubicyny.

Chociaż **neuropatia obwodowa** występuje często, to rzadko dochodzi do rozwinięcia ciężkich jej postaci. W ciężkich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu w kolejnych cyklach leczenia o 20% (25% u pacjentów z mięsakiem Kaposiego). Ciężka neurotoksyczność występuje częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z rakiem jajnika poddanych chemioterapii pierwszego rzutu paklitaksem podanym w 3-godzinnej infuzji w skojarzeniu z cisplatyną, niż u pacjentów poddanych leczeniu paklitaksem lub cyklofosfamidem w monoterapii, po którym następnie podaje się cisplatynę.

Podczas stosowania paklitakselu, należy zwrócić szczególną uwagę, aby unikać dotętniczego podawania, ponieważ w badaniach miejscowej tolerancji przeprowadzonych na zwierzętach, po podaniu dotętnicznym obserwowano ciężkie odczyny tkankowe. Paklitaksel w skojarzeniu z radioterapią płuc, niezależnie od kolejności zastosowania, może przyczynić się do rozwoju śródmiąższowego zapalenia płuc.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może zwiększać się ryzyko toksyczności, szczególnie mielosupresji 3-4 stopnia. Nie ma dowodów na to, że toksyczność paklitakselu zwiększa się po podaniu w 3-godzinnej infuzji dożylniej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Po podawaniu paklitakselu w dłuższych infuzjach dożylnych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może pojawić się zwiększona mielosupresja. Pacjenci powinni być dokładnie monitorowani w kierunku rozwoju głębokiej mielosupresji (patrz punkt 4.2). Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić dostosowywanie dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

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

Rzekomoblioniaste zapalenie okrężnicy rzadko obserwowano, w tym u pacjentów, którzy nie otrzymywali równocześnie antybiotyków. Należy rozważyć tę reakcję w diagnozie różnicowej w przypadku wystąpienia ciężkiej lub uporczywej biegunki występującej w czasie lub krótko po zakończeniu leczenia paklitakselem.

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

Z tego względu, pacjenci w wieku rozrodczym i (lub) ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem (patrz punkt 4.6). Antykoncepcja hormonalna jest przeciwwskazana w przypadku guzów z dodatnimi receptorami hormonalnymi.

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

Ten produkt leczniczy zawiera 393 mg alkoholu (etanolu) w 1 ml, co jest równoważne 39,3% w/v. Ilość alkoholu w dawce 52,5 ml tego produktu leczniczego jest równoważna 515,8 ml piwa lub 206,3 ml wina.

Może on wywierać szkodliwy wpływ na pacjentów uzależnionych od alkoholu. Należy uwzględnić to w przypadku kobiet w okresie ciąży lub karmienia piersią, dzieci oraz pacjentów z grupy dużego ryzyka, takich jak osoby z chorobami wątroby lub padaczką. Ponieważ ten produkt leczniczy podaje się zwykle powoli przez ponad 3 godziny, działanie alkoholu może być zmniejszone.

Dawka 52,5 ml tego produktu leczniczego podana dorosłemu o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 295 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. blood alcohol concentration, BAC) o około 50 mg/100 ml.

Produkt leczniczy zawiera rycynooleinian makroglicerolu, który może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

W zalecanym schemacie leczenia pierwszego rzutu chorych na raka jajnika, paklitaksel należy podawać przed cisplatyną. Podawanie paklitakselu przed cisplatyną powoduje, że profil bezpieczeństwa paklitakselu jest taki, jak w przypadku jego stosowania w monoterapii. W przypadku podania paklitakselu po cisplatynie, u pacjentów obserwowano zwiększoną mielosupresję oraz zmniejszenie klirensu paklitakselu o około 20%. U pacjentów leczonych paklitakselem w skojarzeniu

z cisplatyną zwiększa się ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w porównaniu z pacjentami przyjmującymi wyłącznie cisplatynę w terapii nowotworów ginekologicznych.

Zalecanym schematem stosowania paklitakselu w początkowym leczeniu przerzutowej postaci raka piersi jest podawanie paklitakselu 24 godziny po dokсорubicynie, ponieważ wydalanie dokсорubicyny i jej aktywnych metabolitów może być zmniejszone, jeśli paklitaksel i dokсорubicynę podaje się w mniejszych odstępach 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 przeciwcgrzybicze, erytromycyna, fluoksetyna, gemfibrozyl, kłopidogrel, 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, efawirenz, newirapina), ponieważ jego skuteczność może się zmniejszyć z powodu zmniejszenia ogólnoustrojowego wpływu paklitakselu.

Cymetydyna podawana w premedykacji nie wpływa na klirens paklitakselu.

Z badań z udziałem pacjentów z mięśniakiem Kaposiego, u których stosowano leczenie skojarzone, wynika, że klirens paklitakselu był znacząco mniejszy w obecności nelfinawiru i rytonawiru, ale nie w obecności indynawiru. Brak wystarczających danych na temat interakcji z innymi inhibitorami proteazy. W konsekwencji paklitaksel powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy w leczeniu skojarzonym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania paklitakselu u kobiet w ciąży. Przypuszcza się, że paklitaksel stosowany w ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Wykazano, że paklitaksel ma właściwości embriotoksyczne i fetotoksyczne u królików oraz zmniejsza płodność u szczurów. Podobnie jak inne leki cytotoksyczne, paklitaksel może powodować uszkodzenie płodu, gdy stosuje się go u kobiet w okresie ciąży. Dlatego też, paklitaksel nie jest zalecany do stosowania w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne.

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

Zaleca się, aby mężczyźni leczeni paklitakselem nie planowali mieć dzieci w trakcie oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią

Stosowanie paklitakselu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo, czy paklitaksel przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie paklitakselu do mleka matki (szczegóły patrz punkt 5.3). Podczas leczenia paklitakselem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Paklitaksel wywiera szkodliwy wpływ na płodność u samców szczurów (patrz punkt 5.3). Nie jest znane znaczenie tego zjawiska u ludzi.

Mężczyźni leczeni paklitakselem powinni przed leczeniem zasięgnąć porady dotyczącej przechowywania nasienia, z uwagi na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paklitaksel nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak podkreślić, że produkt leczniczy zawiera alkohol (patrz punkty 4.4 i 6.1).

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 badan klinicznych, z guzami litymi, leczonymi paklitaksellem w monoterapii. W związku z tym, że populacja osób z mięśniakiem Kaposiego 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 2 pacjentów (<1%). Reakcje nadwrażliwości o łagodnym charakterze wystąpiły u 34% pacjentów (17% wszystkich cykli leczenia). Reakcje tego typu, obejmujące głównie uderzenia gorąca i wysypkę, nie wymagały leczenia ani nie powodowały przerwania leczenia paklitaksellem.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należało **zahamowanie czynności szpiku kostnego**. Ciężka neutropenia (<500 komórek/mm³) występowała u 28% pacjentów, ale nie była związana z występowaniem epizodów gorączki. Jedynie u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała ≥ 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/mm³. **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 mg/m² pc. podawanej w 3-godzinnej infuzji (w 85% działania neurotoksyczne, a w 15% o ciężkim przebiegu) niż po zastosowaniu dawki 135 mg/m² pc. podawanej w 24 godzinnej infuzji (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-godzinnej infuzji, po czym cisplatynę, stwierdza się wyraźny wzrost częstości występowania ciężkiej neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może występować już po pierwszym cyklu leczenia, a następnie ulegać nasileniu w miarę zwiększania ekspozycji na paklitaksel. W kilku przypadkach leczenie paklitaksellem zostało przerwane z powodu neuropatii obwodowej. Wykazano ponadto, że neuropatia obwodowa może się utrzymywać przez ponad 6 miesięcy od odstawienia paklitakselu. Objawy czuciowe zwykle zmniejszają się lub ustępują w okresie kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitaksellem. Występujące neuropatie, będące wynikiem wcześniejszego leczenia nie stanowią przeciwwskazania do leczenia paklitaksellem.

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, bólu, 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 produktu leczniczego w innym miejscu wkłucia. Obecnie nie jest znany specyficzny sposób postępowania po podaniu do przestrzeni pozanaczyniowej.

W niektórych przypadkach, reakcja w miejscu podania wystąpiła w trakcie długotrwałego podania dożylnego lub wystąpiła po tygodniu do 10 dni.

Łysienie. Łysienie, o nagłym początku, notowano u 87% pacjentów. U większości pacjentów, u których występuje łysienie, spodziewana jest wyraźna utrata 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-godzinnej infuzji oraz działania niepożądane z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu. Te ostatnie można powiązać ze stosowaniem paklitakselu niezależnie od schematu leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często: zakażenia (głównie zakażenia dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), zgłoszono przypadki kończące się zgonem. Niezbętnie 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*: zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często: łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie uderzenia gorąca i wysypka). Niezbętnie 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, ból kończyn, obfite pocenie się i nadciśnienie tętnicze). Rzadko*: reakcje anafilaktyczne. Bardzo rzadko*: wstrząs anafilaktyczny.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko*: jadłowstręt. Nieznana*: zespół lizy 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 produktu leczniczego większymi niż zalecane. Nieznana*: obrzęk płamki żółtej, fotopsja, męty ciała szklistego.
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko*: utrata słuchu, ototoksyczność, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.
Zaburzenia serca	Często: bradykardia. Niezbędnie często: zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym serca. Rzadko: niewydolność serca. Bardzo rzadko*: migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa.
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często: niedociśnienie tętnicze. Niezbędnie często: zakrzepica, nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył. Bardzo rzadko*: wstrząs. Nieznana*: zapalenie żył.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko*: niewydolność oddechowa, zator płucny, zwłóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, duszność, nacieki opłucnej. Bardzo rzadko*: kaszel.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych. Rzadko*: niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki. Bardzo rzadko*: zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. neutropenic colitis), wodobrzusze, zapalenie przełyku, zaparcie.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko*: martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu przypadkach zgłoszono przypadki zgonu).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często: łysienie. Często: przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry. Rzadko*: świąd, wysypka, rumień. Bardzo rzadko*: zespół Stevensa Johnsona, martwicze oddzielanie się 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). Nieznana*: sklerodermia, zespół erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często: ból stawów i mięśni. Nieznana*: toczeń rumieniowaty układowy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	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). Rzadko*: gorączka, odwodnienie, osłabienie, obrzęki i złe samopoczucie.
Badania diagnostyczne	Często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i fosfatazy zasadowej. Niezbyst często: znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny. Rzadko*: zwiększenie stężenia kreatyniny.

*Zgodnie ze zgłoszeniami podczas obserwacji po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu.

Mogą się utrzymywać ponad 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem.

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-godzinnej infuzji, 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-godzinnej infuzji 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/m² pc.) w 3-godzinnej infuzji dożylniej 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., cyklofosfamid 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 infuzji 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 cykli 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% pacjentek 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%). Rzadko opisywano zgony (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego 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 mięsaka Kaposiego 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 produktu leczniczego. Najważniejszym rodzajem hematologicznego działania toksycznego jest neutropenia. Podczas pierwszego cyklu leczenia ciężka neutropenia (< 500 komórek/ mm^3) 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% cykli 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% aminotransferazy asparaginianowej (AST). 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

faks: + 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 uważnie monitorować. Leczenie należy skierować na główne przewidywane objawy działania toksycznego, tzn. zahamowanie czynności szpiku kostnego, neurotoksyczność obwodowa i zapalenie błon śluzowych.

Dzieci i młodzież

Przedawkowaniu u dzieci i młodzieży może towarzyszyć ostra toksyczność spowodowana obecnością etanolu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe (Alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksoidy), kod ATC: L01CD01.

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje je zapobiegając ich depolimeryzacji. Wynikiem tego działania jest zahamowanie prawidłowej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, niezbędnej dla podstawowych czynności komórki związanej z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo paklitaksel powoduje powstanie nieprawidłowych agregatów lub skupisk mikrotubul w trakcie całego cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.

Rak jajnika

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania paklitakselu jako leku pierwszego rzutu w leczeniu raka jajnika oceniono w dwóch dużych, randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną (w porównaniu do terapii cyklofosfamidem 750 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 75 mg/m² pc.). W badaniu grupy Intergroup (BMS CA139-209) ponad 650 pacjentom z pierwotnym rakiem jajnika w II_{b-c}, III lub IV stopniu zaawansowania podano maksymalnie 9 cykli leczenia paklitaksem (175 mg/m² pc. w ciągu 3 godzin), a następnie cisplatynę (75 mg/m² pc.) lub zastosowano produkt kontrolny. W drugim dużym badaniu (GOG-111/BMS CA139-022) u ponad 400 pacjentów z pierwotnym rakiem jajnika z III/IV stopniem zaawansowania, z resztkowym nowotworem >1 cm po wcześniejszej laparotomii lub z przerzutami odległymi oceniano terapię składającą się z maksymalnie 6 cykli paklitakselu (135 mg/m² pc. w ciągu 24 godzin), z następującym

podaniem cisplatyny (75 mg/m² pc.) w porównaniu z grupą kontrolną. Chociaż nie porównywano bezpośrednio obu różnych dawek paklitakselu, to w obu badaniach pacjenci leczeni paklitakselem w skojarzeniu z cisplatyną wykazywali znamienne lepszą odpowiedź kliniczną, wydłużenie czasu bez progresji choroby i dłuższy czas przeżycia w porównaniu do pacjentów otrzymujących terapię standardową. U chorych z zaawansowanymi postaciami raka jajnika otrzymujących w 3-godzinnej infuzji paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do chorych otrzymujących cyklofosfamid w skojarzeniu z cisplatyną obserwowano nasilenie objawów neurotoksyczności, bólów mięśni i stawów, natomiast zmniejszenie działania hamującego czynność szpiku.

Rak piersi

3121 pacjentów z rakiem piersi, z przerzutami do węzłów otrzymywało terapię uzupełniającą paklitakselem lub pozostawało bez leczenia po czterech cyklach leczenia doksorubicyną i cyklofosfamidem (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Mediana czasu obserwacji wynosiła 69 miesięcy. Pacjenci otrzymujący paklitaksel, mieli znamienne mniejsze (18%) ryzyko nawrotu ($p=0,0014$) oraz znamienne mniejsze (19%) ryzyko zgonu ($p=0,0044$) w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko terapię AC. Badania retrospektywne wykazały korzyść dla wszystkich pacjentów. U pacjentów z guzami bez ekspresji receptorów hormonalnych lub guzami o nieokreślonym statusie receptorowym zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynosiło 28% (95% przedział ufności: 0,59-0,86), natomiast w podgrupie pacjentów z nowotworami z ekspresją receptorów hormonalnych zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wyniosło 9% (95% przedział ufności: 0,78-1,07).

Schemat badania nie przewidywał badania wpływu dłuższego niż 4 cykle leczenia AC. Dlatego nie można na podstawie tego badania wykluczyć, że zaobserwowane działanie może być częściowo spowodowane różnicą czasu trwania chemioterapii w dwóch ramionach leczenia (AC 4 cykle leczenia, AC + paklitaksel 8 cykli leczenia). Dlatego terapię uzupełniającą z zastosowaniem paklitakselu należy traktować jako alternatywę do przedłużonej terapii AC.

W drugim dużym badaniu klinicznym (NSABP B-28, BMS CA139-270) o podobnym schemacie 3060 pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych po zastosowaniu czterech cykli terapii AC zostało zrandomizowanych do grupy bez chemioterapii lub otrzymało cztery cykle leczenia paklitakselem w dawkach większych niż 225 mg/m² pc. Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 64 miesiące, u pacjentów leczonych paklitakselem stwierdzono statystycznie znamienne ($p=0,006$) zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 17% w porównaniu do pacjentów poddawanych tylko terapii AC. Leczenie paklitakselem powodowało także zmniejszenie ryzyka zgonu o 7% (95% przedział ufności: 0,78-1,12). Wszystkie analizy podgrup wykazywały lepsze wyniki w ramieniu paklitakselu. W tym badaniu pacjenci z nowotworami z ekspresją receptora hormonalnego mieli zmniejszone ryzyko nawrotu o 23% (95% przedział ufności: 0,6-0,92), natomiast w podgrupie pacjentów z nowotworami bez ekspresji receptorów hormonalnych występowało zmniejszenie ryzyka nawrotów o 10% (95% przedział ufności: 0,7-1,11).

Skuteczność i bezpieczeństwo paklitakselu w leczeniu pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami oceniano w dwóch głównych, randomizowanych, kontrolowanych i otwartych badaniach III fazy.

W pierwszym badaniu (BMS CA139-278) skojarzenie doksorubicyny podawanej w bolusie (50 mg/m² pc.) z paklitakselem podawanym po 24 godzinach (220 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji dożylniej) (terapia AT) zostało porównane ze standardową terapią FAC (5-FU 500 mg/m² pc., doksorubicyna 50 mg/m² pc. i cyklofosfamid 500 mg/m² pc.), przy czym w obu przypadkach podawano 8 cykli leczenia co 3 tygodnie. W tym randomizowanym badaniu brało udział 267 pacjentów z przerzutową postacią raka piersi, którzy albo nie otrzymywali chemioterapii albo otrzymywali tylko chemioterapię w leczeniu uzupełniającym bez antracykliny. Wyniki wykazały istotną różnicę w czasie rozwoju choroby pomiędzy pacjentami leczonymi AT i pacjentami leczonymi FAC (8,2 vs. 6,2 miesiąca; $p=0,029$). Mediana czasu przeżycia była lepsza dla grupy otrzymującej paklitaksel w skojarzeniu z doksorubicyną niż dla grupy otrzymującej FAC (23,0 vs. 18,3 miesiąca, $p=0,004$). W grupie leczonej AT oraz w grupie leczonej FAC w okresie kontrolnym odpowiednio 44% i 48% pacjentów otrzymywało chemioterapię, która odpowiednio w 7% oraz w 50% przypadkach wiązała się z podaniem taksoidów. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie był również znamienne

większy w grupie leczonej AT niż w grupie leczonej FAC (68% wobec 55%). Całkowita odpowiedź na leczenie wyniosła 19% u pacjentów leczonych paklitakselem w skojarzeniu z doksorubicyną w porównaniu do 8% pacjentów leczonych FAC. Wszystkie kolejne niezależne badania skuteczności ze ślepą próbą potwierdziły te wyniki.

W drugim głównym badaniu (HO648g) skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego paklitakselem i produktem leczniczym Herceptin badano w analizie planowej podgrupy (pacjenci z przerzutową postacią raka piersi, którzy otrzymywali wcześniej terapię uzupełniającą antracyklinami). Nie badano skuteczności skojarzonego leczenia produktem leczniczym Herceptin i paklitakselem u pacjentów nieleczonych uprzednio terapią uzupełniającą antracyklinami. Porównano połączenie trastuzumabu (4 mg/kg mc. dawka nasycająca z następującą po niej dawką 2 mg/kg mc./tydzień) i paklitakselu (175 mg/m² pc.) w 3-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie z monoterapią paklitakselem (175 mg/m² pc.) w 3-godzinnej infuzji co 3 tygodnie u 188 pacjentów z przerzutową postacią raka piersi z nadmierną ekspresją HER 2 (2+ lub 3+ oznaczane w badaniu immunohistochemicznym) i z wcześniejszą premedykacją antracyklinami. Paklitaksel podawano co 3 tygodnie przez przynajmniej 6 cykli leczenia, natomiast trastuzumab stosowano co tydzień aż do wystąpienia progresji choroby. Wyniki pokazały istotną korzyść stosowania leczenia skojarzonego paklitakselem z trastuzumabem w porównaniu do monoterapii paklitakselem z zastosowaniem kryterium czasu do wystąpienia progresji choroby nowotworowej (6,9 vs. 3 miesiące), odsetek odpowiedzi (41% vs. 17%) i okresu trwania odpowiedzi klinicznej (10,5 wobec 4,5 miesiąca). Najpoważniejszym działaniem toksycznym po stosowaniu paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem były zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.8).

Zaawansowany, niedrobnokomórkowy rak płuca

Leczenie zaawansowanej postaci NSCLC paklitakselem 175 mg/m² pc. z następującym po nim podaniem cisplatyny 80 mg/m² pc. oceniono w dwóch badaniach III fazy (367 pacjentów z otrzymujących terapię paklitakselem). Były to badania randomizowane, gdzie w jednym porównywano terapię paklitakselem z leczeniem cisplatyną 100 mg/m² pc., w drugim stosowano tenipozyd 100 mg/m² pc., z następującym podaniem cisplatyny 80 mg/m² pc. (367 pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze). Wyniki uzyskane w obu badaniach były podobne. Nie obserwowano znamiennych różnic w śmiertelności pacjentów leczonych paklitakselem i w grupach porównawczych (mediana czasów przeżycia: 8,1 i 9,5 miesiąca w grupie z paklitakselem oraz 8,6 i 9,9 miesiąca w grupach porównawczych). Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy badanymi schematami leczenia w zakresie okresu przeżycia bez progresji choroby. Obserwowano znaczącą korzyść dotyczącą czasu odpowiedzi klinicznej. Badania jakości życia pokazały, że leczenie paklitakselem jest korzystniejsze dla pacjentów, w odniesieniu do utraty apetytu, ale jest wyraźnie mniej korzystne, jeśli chodzi o występowanie neuropatii obwodowej (p <0,008).

Miesak Kaposiego w przebiegu AIDS

W leczeniu mięsaka Kaposiego związanego z AIDS skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu badano w badaniu nieporównawczym z udziałem pacjentów z zaawansowaną postacią mięsaka Kaposiego leczonych chemioterapią układową. Głównym punktem końcowym była reakcja nowotworu na leczenie. Spośród 107 pacjentów 63 uznano za opornych na leczenie antracyklinami liposomalnymi. Ta podgrupa jest uważana za podstawową populację do analizy skuteczności. Ogólny odsetek skuteczności (pełna lub częściowa odpowiedź) po podaniu 15 cykli leczenia wynosił 57% (przedział ufności 44-70%) u pacjentów opornych na leczenie antracyklinami liposomalnymi. Ponad 50% odpowiedzi była widoczna po pierwszych 3 cyklach. U pacjentów opornych na leczenie antracyklinami liposomalnymi odsetki odpowiedzi były porównywalne do pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali inhibitora proteazy (55,6%) i tych, którzy otrzymywali go raz przynajmniej 2 miesiące przed leczeniem paklitakselem (60,9%). Mediana czasu do progresji u pacjentów podstawowej populacji wynosiła 468 dni (95% przedział ufności: 257-nieokreślony). Obliczenie mediany przeżycia nie było możliwe, lecz dolna granica 95% przedziału ufności wynosiła 617 dni u pacjentów z podstawowej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym paklitaksel wykazuje dwufazowe zmniejszenie stężenia w osoczu.

Właściwości farmakokinetyczne paklitakselu badano po zastosowaniu dawek 135 mg/m² pc. i 175 mg/m² pc. w infuzji dożylnej trwającej 3 i 24 godziny. Średni okres półtrwania fazy końcowej wynosił od 3 do 52,7 godziny, a średnia wartość niekompartimentowego klirensu całkowitego (obliczanego bez podziału ustroju na przedziały) wynosiła od 11,6 do 24 l/godz./m² pc. Całkowity klirens paklitakselu zmniejszał się w przypadku większych stężeń w osoczu. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła od 198 do 688 l/m² pc., wskazując na dużą dystrybucję w przestrzeni pozanaczyniowej i (lub) duży stopień wiązania z tkankami. Stosując rosnące dawki w 3-godzinnej infuzji dożylnej, stwierdzono nieliniową farmakokinetykę. Zwiększenie dawki o 30% ze 135 mg/m² pc. do 175 mg/m² pc. powodowało zwiększenie C_{max} i AUC_∞ odpowiednio do 75% i 81%.

Po podaniu 100 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji dożylnej 19 pacjentom z mięsakiem Kaposiego średnia wartość C_{max} wynosiła 1530 ng/ml (zakres: 761-2860 ng/ml), a średnia wartość AUC 5619 ng·godz./ml (zakres: 2609-9428 ng·godz./ml). Klirens wynosił 20,6 l/godz./m² pc. (zakres: 11-38), a objętość dystrybucji wynosiła 291 l/m² pc. (zakres: 121-638). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 23,7 godz. (zakres: 12-33).

Różnice osobnicze w ekspozycji organizmu na paklitaksel były minimalne. Nie obserwowano kumulacji paklitakselu w następstwie powtarzanych cykli leczenia.

Badania *in vitro* wykazały, że 89-98% paklitakselu wiąże się z białkami osocza. Obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu lub difenhidraminy nie wpływa na stopień wiązania paklitakselu z białkami.

Rozmieszczenie metaboliczne paklitakselu u ludzi nie zostało w pełni poznane. Średnie wartości całkowitej ilości niezmienionego produktu leczniczego wydalanego w moczu wynosiły od 1,3 do 12,6% dawki podanej, co wskazuje na duży udział klirensu pozanerkowego. Metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią mogą być uznane za główną drogą eliminacji paklitakselu. Paklitaksel metabolizowany jest głównie z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P450. Po podaniu znaczonego paklitakselu, przeciętnie 26%, 2% i 6% radioaktywnego związku wydalane jest z kałem, odpowiednio jako 6- α -hydroksypaklitaksel, 3'-p-hydroksypaklitaksel i 6- α -3'-p-dihydroksypaklitaksel. Powstawanie tych hydroksylowanych metabolitów katalizowane jest odpowiednio przez izoenzymy CYP2C8, CYP3A4 oraz obydwa izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4 razem. Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na wydalanie paklitakselu podawanego w 3-godzinnej infuzji dożylnej. Parametry farmakokinetyczne u chorego hemodializowanego, otrzymującego paklitaksel w dawce 135 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji dożylnej mieściły się w przedziale określonym dla pacjentów niedializowanych.

W badaniach klinicznych, w których podawano pacjentom paklitaksel z dokсорubicyną, dystrybucja i eliminacja dokсорubicyny i jej metabolitów ulegała wydłużeniu. Całkowita ekspozycja osocza na dokсорubicynę była o 30% większa przy podaniu paklitakselu bezpośrednio po dokсорubicynie, niż przy podaniu w odstępie 24-godzinnym.

Przed zastosowaniem paklitakselu w skojarzeniu z innymi terapiami należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego cisplatyny, dokсорubicyny lub trastuzumabu w celu uzyskania dalszych informacji o tych produktach leczniczych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie badano działania rakotwórczego paklitakselu. Jednakże na podstawie danych literaturowych wydaje się, że ze względu na mechanizm farmakodynamiczny paklitaksel w dawkach klinicznych może wykazywać działanie rakotwórcze lub genotoksyczne. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* u ssaków wykazano, że paklitaksel działa mutagennie.

Wykazano również, że paklitaksel działa embriotoksycznie i fetotoksycznie u królików oraz zmniejsza płodność u szczurów.

Po podaniu małych dawek obserwowano działanie niepożądane na narządy rozrodcze samców, natomiast po podaniu dawek toksycznych obserwowano zaburzenia płodności u samców i samic. Wykazano toksyczny wpływ paklitakselu na zarodek i płód w badaniach śmiertelności wewnątrzmacicznej, zwiększenie resorpcji płodu i częstości obumarcia płodu po podaniu dawek toksycznych samicom szczurów i królików. U królików działania teratogenne obserwowano po podaniu dawek mniejszych niż dawki toksyczne dla samic. Obserwowano ograniczone wydzielanie paklitakselu do mleka karmiących samic szczurów. Paklitaksel nie wykazywał działania mutagennego, ale wywoływał aberracje chromosomowe w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Nie przeprowadzono badań dotyczących ewentualnego działania rakotwórczego paklitakselu. Po wielokrotnym podaniu dawek obserwowano działanie neurotoksyczne w badaniu histopatologicznym, z ograniczoną liczbą lub brakiem dowodów na powrót do zdrowia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol, bezwodny
Makroglicerol rycynooleinian
Kwas cytrynowy, bezwodny (do ustalania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Polioksoetylowany olej rycynowy (makroglicerol rycynooleinian) może powodować wypłukiwanie DEHP (di-(2-etyloheksylo)ftalanu) z pojemników wykonanych z polichlorku winylu (PCW), w ilościach zwiększających się wraz z upływem czasu i ze zwiększeniem stężenia produktu leczniczego. Dlatego przygotowywanie, przechowywanie i podawanie rozcieńczonego produktu leczniczego Paclitaxel Kabi powinno odbywać się z użyciem sprzętu niezawierającego PCW.

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
2 lata

Po otwarciu, przed rozcieńczeniem

Po wielokrotnym wprowadzeniu igły oraz pobieraniu produktu leczniczego wykazano jego stabilność chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze 25°C. Za inny czas oraz inne warunki przechowywania produktu leczniczego odpowiada użytkownik.

Po rozcieńczeniu

Roztwór przygotowany do infuzji, rozcieńczony w 5% roztworze glukozy, w 0,9% roztworze chlorku sodu, w 5% roztworze glukozy w płynie Ringera lub w 5% roztworze glukozy z 0,9% roztworem chlorku sodu, zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast wykorzystany, wówczas za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik i zwykle okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rekonstytucja i rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Po rozcieńczeniu roztwór jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I (z korkiem z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym wieczkiem typu „flip off”), zawierające 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg lub 600 mg paklitakselu w odpowiednio 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml lub 100 ml roztworu.

Opakowania zawierają 1 lub 5 szklanych fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas przygotowania paklitakselu do stosowania. Rozcieńczenie powinno być wykonywane przez wyszkolony personel w specjalnie do tego przeznaczonym pomieszczeniu i w warunkach aseptycznych. Należy używać odpowiednich rękawic ochronnych. Należy przestrzegać środków ostrożności zapobiegających kontaktowi produktu leczniczego ze skórą i błonami śluzowymi. W razie kontaktu ze skórą miejsce to należy umyć dokładnie mydłem i wodą. W przypadku miejscowego kontaktu obserwowano mrowienie, pieczenie i zaczerwienienie skóry. W razie kontaktu produktu leczniczego z błonami śluzowymi, należy natychmiast przepłukać je wodą. Dusznosci, ból w klatce piersiowej, pieczenie w gardle i nudności obserwowano po wdychaniu oparów roztworu.

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 leczniczego. Jeśli roztwór pozostaje mętny lub osad nie rozpuszcza się, fiolkę należy wyrzucić.

W przypadku wielokrotnego wprowadzania igły i pobierania produktu leczniczego, fiolki zachowują stabilność mikrobiologiczną, chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze 25°C. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za inne warunki oraz czas przechowywania produktu leczniczego.

Do pobierania dawek z fiolek nie należy stosować urządzenia typu Chemo-Dispensing Pin lub podobnych aplikatorów z bolcami, ponieważ mogą uszkodzić korek, powodując tym samym utratę jałowości.

Przygotowanie roztworu do podania dożylnego

Przed zastosowaniem paklitakselu w infuzji dożylniej należy go rozcieńczyć w warunkach aseptycznych w 5% roztworze glukozy, w 0,9% roztworze chlorku sodu, w 5% roztworze glukozy w roztworze Ringera lub w 5% roztworze glukozy z 0,9% roztworem chlorku sodu, aby uzyskać stężenie od 0,3 do 1,2 mg/ml.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przygotowanego roztworu do infuzji w temperaturze 25°C przez 24 godziny, po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy, 0,9% roztworze chlorku sodu, 5% roztworze glukozy w płynie Ringera i 5% roztworze glukozy/0,9% roztworze chlorku sodu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, osoba podająca produkt leczniczy 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, chyba że rekonstytucja i rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Po rozcieńczeniu roztwór jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Po przygotowaniu roztwory mogą być mętne, co wynika z właściwości substancji pomocniczych i nie może być usunięte przez filtrację. Paklitaksel powinien być podawany dożylnie przez zestaw do infuzji z filtrem wewnętrznym z mikroporowatą membraną o średnicy porów $\leq 0,22 \mu\text{m}$. W badaniach testowych nie stwierdzono istotnej utraty aktywności produktu leczniczego po podaniu roztworu przez zestaw do infuzji dożylny z filtrem wewnętrznym.

Rzadko donoszono o przypadkach wytrącania osadu podczas infuzji paklitakselu, zwykle pod koniec 24-godzinnej infuzji. Chociaż przyczyna wytrącania osadu nie została wyjaśniona, prawdopodobnie ma ona związek z przesyceniem rozcieńczonego roztworu. Aby zmniejszyć ryzyko wytrącania osadu, paklitaksel należy podawać możliwie jak najszybciej po rozcieńczeniu oraz unikać gwałtownego wstrząsania i drgań roztworu. Zestawy do infuzji należy dokładnie przepłukać przed zastosowaniem. Wygląd roztworu należy regularnie sprawdzać podczas infuzji dożylny i w przypadku wytrącania osadu przerwać infuzję.

Aby zmniejszyć ryzyko narażenia pacjenta na kontakt z DEHP (di-(2-etyloheksylo)ftalanem), który może być wypłukiwany z worków z PCW, zestawów do infuzji i innego sprzętu medycznego, rozcieńczony roztwór paklitakselu należy przechowywać w butelkach wykonanych z innych niż PCW materiałów (szkło, polipropylen) lub w workach plastikowych (polipropylen, poliolefiny) i podawać poprzez zestawy do infuzji pokryte polietylenem. Użycie zestawów z filtrem (np. IVEX-2) z krótkim dopływem lub rurką wylotową wykonanymi z PCW nie powoduje znaczącego wypłukania DEHP (patrz punkt 6.2).

Instrukcje bezpieczeństwa dotyczące przygotowywania roztworu do infuzji

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 w okresie ciąży lub kobiety, które mogą zajść w ciążę nie powinny przygotowywać tego produktu leczniczego.
3. Otwarte pojemniki, takie jak fiolki i butelki i zużyte kaniule, strzykawki, cewniki, rurki i pozostałości po lekach cytostatycznych należy uznać za odpady niebezpieczne i usunąć 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 paklitakselu ze skórą, zanieczyszczone miejsce 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 paklitakselu do oczu należy dokładnie przepłukać je dużą ilością zimnej wody. Należy niezwłocznie skontaktować się z okulistą.

Usuwanie pozostałości

Wszystkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego oraz jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi leków cytotoksycznych.

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

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18327

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.06.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.05.2018 r.

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

31.08.2022 r.

ZATWIERDZONE
zgodnie z decyzją nr:
AT/H/0879/001/II/053
z dn. 31.08.2022 r.

Małgorzata Czekierda-Kurczab
Dyrektor Rejestracji, Bezpieczeństwa
Farmakoterapii i Jakości