

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paclitaxel Kabi 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține paclitaxel 6 mg.

Un flacon a 5 ml conține paclitaxel 30 mg.

Un flacon a 16,7 ml conține paclitaxel 100 mg.

Un flacon a 25 ml conține paclitaxel 150 mg.

Un flacon a 50 ml conține paclitaxel 300 mg.

Un flacon a 100 ml conține paclitaxel 600 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

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

Ricinoleat de macrogolglicerol 530 mg/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carcinom ovarian: în chimioterapia de primă linie a cancerului ovarian, paclitaxel este indicat în asociere cu cisplatina, pentru tratamentul pacientelor cu carcinom ovarian avansat sau afecțiune reziduală (> 1 cm), după laparotomia inițială.

În chimioterapia de linia a doua a cancerului ovarian, paclitaxel este indicat pentru tratamentul carcinomului ovarian metastazat, după eșecul terapiei standard cu compuși ai platinei.

Carcinom mamar: ca terapie adjuvantă, paclitaxel este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom mamar cu afectare ganglionară, după terapia cu o antraciclină și ciclofosfamidă (AC). Tratamentul adjuvant cu paclitaxel trebuie privit ca o alternativă la terapia extinsă cu AC.

Paclitaxel este indicat pentru tratamentul inițial al neoplasmului mamar avansat local sau cu metastaze, fie în asociere cu o antraciclină la pacienții la care terapia cu antraciclone este adecvată, fie în asociere cu trastuzumab la pacienții care prezintă o exprimare în exces a HER-2 (receptorul 2 pentru factorul de creștere epidermal) de grad 3+, determinat prin imunohistochimie și pentru care tratamentul cu o antraciclină nu este adecvat (vezi pct. 4.4 și 5.1).

În monoterapie, paclitaxel este indicat pentru tratamentul carcinomului mamar metastazat, la pacienții la care terapia standard cu antracicline a eșuat sau nu sunt eligibili pentru această terapie.

Carcinom pulmonar avansat altul decât cel cu celule mici: Paclitaxel, în asociere cu cisplatina, este indicat pentru tratamentul carcinomului pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), la pacienții care nu sunt eligibili pentru o potențială intervenție chirurgicală curativă și/sau radioterapie.

Sarcom Kaposi la pacienți cu SIDA: Paclitaxel este indicat pentru tratamentul pacienților cu formă avansată de sarcom Kaposi (SK) în cadrul SIDA, după eșecul tratamentului anterior cu antraciclină înglobată în lipozomi.

Datele disponibile privind eficacitatea tratamentului în cadrul acestei indicații sunt limitate. Un rezumat al studiilor relevante este prezentat la pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Paclitaxel trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specialist oncolog, în unități specializate în administrarea medicamentelor citotoxice (vezi pct. 6.6).

Înainte de terapia cu paclitaxel, tuturor pacienților trebuie să li se administreze pre-medicație cu corticosteroizi, antihistaminice și antagoniști ai receptorilor H₂, de exemplu:

Medicament	Doză	Administrare înainte de paclitaxel
Dexametazonă	20 mg oral* sau i.v.	Pentru administrarea orală: aproximativ 12 și 6 ore sau Pentru administrarea i.v.: 30 până la 60 minute
Difenhidramină**	50 mg i.v.	30 până la 60 minute
Cimetidină sau Ranitidină	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 până la 60 minute

* 8-20 mg pentru pacienții cu SK

** sau un antihistaminic echivalent, de exemplu clorfeniramină

Paclitaxel concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat înainte de utilizare (vezi pct. 6.6) și trebuie administrat numai intravenos.

Paclitaxel trebuie administrat intravenos prin intermediul unui filtru inclus în linia de perfuzie, prevăzut cu membrană microporoasă cu diametrul $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (vezi pct. 6.6).

Chimioterapie de primă linie a carcinomului ovarian: deși se fac investigații și asupra altor scheme de administrare, se recomandă o asociere de paclitaxel și cisplatină. În funcție de durata perfuziei, se recomandă două doze diferite de paclitaxel: paclitaxel 175 mg/m² administrat intravenos în decurs de 3 ore, urmat de cisplatină în doză de 75 mg/m² la fiecare trei săptămâni sau paclitaxel 135 mg/m² sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 24 de ore, urmat de cisplatină 75 mg/m², la fiecare trei săptămâni (vezi pct. 5.1).

Chimioterapie de linia a doua a carcinomului ovarian: doza recomandată de paclitaxel este de 175 mg/m², administrată intravenos în decurs de 3 ore, la fiecare trei săptămâni.

Chimioterapie adjuvantă în carcinomul mamar: doza recomandată de paclitaxel este de 175 mg/m², administrată intravenos în decurs de 3 ore, la fiecare trei săptămâni, pentru patru cicluri terapeutice, aplicată după terapia cu AC.

Chimioterapie de primă linie a carcinomului mamar: când este utilizat în asociere cu doxorubicină

(50 mg/m²), paclitaxel trebuie administrat la 24 de ore după doxorubicină. Doza recomandată de paclitaxel este de 220 mg/m², administrată intravenos în decurs de 3 ore, la fiecare trei săptămâni (vezi pct. 4.5 și 5.1). Când este utilizat în asociere cu trastuzumab, doza recomandată de paclitaxel este de 175 mg/m², administrată intravenos în decurs de 3 ore, la fiecare trei săptămâni (vezi pct. 5.1). Perfuzia cu paclitaxel poate fi inițiată în ziua următoare după administrarea primei doze de trastuzumab sau imediat după dozele ulterioare de trastuzumab, dacă doza anterioară de trastuzumab a fost bine tolerată (pentru detalii privind administrarea trastuzumabului vezi Rezumatul caracteristicilor produsului Herceptin).

Chimioterapie de linia a doua a carcinomului mamar: doza recomandată de paclitaxel este de 175 mg/m², administrată intravenos în decurs de 3 ore, la fiecare trei săptămâni.

Tratamentul formei avansate de carcinom pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC): doza recomandată de paclitaxel este de 175 mg/m², administrat intravenos în decurs de 3 ore, urmată de cisplatină 80 mg/m², la fiecare 3 săptămâni.

Tratamentul SK la pacienții cu SIDA: doza recomandată de paclitaxel este de 100 mg/m², administrată intravenos în decurs de 3 ore, la fiecare două săptămâni. Dozele ulterioare de paclitaxel trebuie administrate în funcție de toleranța individuală a pacientului.

Paclitaxel nu trebuie readministrat decât dacă numărul neutrofilelor este $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ pentru pacienții cu SK) și numărul plachetelor este $\geq 100000/\text{mm}^3$ ($\geq 75000/\text{mm}^3$ pentru pacienții cu SK). Pacienților care prezintă neutropenie severă (neutrofilele $< 500/\text{mm}^3$ pentru o săptămână sau mai mult) sau neuropatie periferică severă trebuie să li se administreze o doză mai mică cu 20% (25% pentru pacienții cu SK) în cadrul ciclurilor de tratament ulterioare (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite pentru copii și adolescenți (cu vârsta până la 18 ani). Ca urmare, utilizarea paclitaxelului nu este recomandată la copii și adolescenți.

Pacienți cu insuficiență hepatică:

Nu există date adecvate pe baza cărora să se recomande modificări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie să fie tratați cu paclitaxel.

Mod de administrare

Pentru instrucțiuni cu privire la diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, în special la ricinoleat de macrogolglicerol (ulei de ricin polioxietilat) (vezi pct. 4.4).

Paclitaxel nu trebuie utilizat la pacienții cu valoare inițială a numărului de neutrofile $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ pentru pacienții cu SK).

În SK, paclitaxel este, de asemenea, contraindicat la pacienții cu infecții concomitente, grave și necontrolate.

Paclitaxel este contraindicat în cursul alăptării (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Paclitaxel trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice antineoplazice. Echipamentul corespunzător terapiei de susținere a funcțiilor vitale trebuie să fie disponibil, deoarece pot apărea reacții semnificative de hipersensibilitate.

Datorită posibilității de extravazare, se recomandă monitorizarea atentă a locului de perfuzare pentru a observa infiltrarea posibilă din timpul administrării medicamentului. Pacienților trebuie să li se administreze pre-medicație cu corticosteroizi, antihistaminice și antagoniști ai receptorilor H₂ (vezi pct. 4.2). Paclitaxel trebuie administrat înainte de cisplatinei, atunci când acestea sunt utilizate în asociere (vezi pct. 4.5).

Reacții semnificative de hipersensibilitate, caracterizate prin dispnee și hipotensiune arterială care necesită tratament, edem angioneurotic și urticarie generalizată, au apărut la <1% dintre pacienții tratați cu paclitaxel după o pre-medicație adecvată. Aceste reacții sunt probabil mediate de histamină. În cazul apariției unor reacții de hipersensibilitate severe, perfuzia cu paclitaxel trebuie întreruptă imediat, trebuie instituită terapie simptomatică și pacientului nu trebuie să i se mai administreze acest medicament.

Mielosupresia (neutropenia primară) reprezintă toxicitatea care limitează doza. Trebuie instituită monitorizarea frecventă a numărului elementelor figurate sanguine. Tratamentul nu trebuie reluat până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ pentru pacienții cu SK) și al trombocitelor nu revine la o valoare $\geq 100000/\text{mm}^3$ ($\geq 75000/\text{mm}^3$ pentru pacienții cu SK). În cadrul studiului clinic pentru SK, la majoritatea pacienților s-a administrat factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF).

Anomalii de conducere cardiacă severe au fost raportate, rar, după tratamentul cu paclitaxel în monoterapie. Dacă pacienții prezintă anomalii de conducere severe la nivelul cordului, în timpul administrării de paclitaxel, trebuie administrată o terapie adecvată și funcția cardiacă trebuie monitorizată continuu în timpul tratamentului ulterior cu paclitaxel. În timpul administrării de paclitaxel au fost observate hipotensiune arterială, hipertensiune arterială și bradicardie; de obicei, pacienții sunt asimptomatici și, în general, nu necesită tratament. Se recomandă monitorizarea frecventă a semnelor vitale, în special, în decursul primei ore de perfuzie cu paclitaxel. Evenimente cardiovasculare severe au fost observate, mai frecvent, la pacienții cu NSCLC comparativ cu cei cu carcinom mamar sau ovarian. În cadrul studiului clinic SIDA-SK, a fost observat un singur caz de insuficiență cardiacă determinată de paclitaxel.

Când paclitaxel este utilizat în asociere cu doxorubicină sau trastuzumab pentru tratamentul inițial al cancerului mamar metastazat, trebuie acordată atenție monitorizării funcției cardiace. Pacienții care sunt eligibili pentru tratamentul cu paclitaxel în aceste asocieri trebuie să efectueze o examinare cardiacă inițială, incluzând anamneza, examenul fizic, ECG, ecocardiograma și/sau arteriografia cu achiziție multiplă (MUGA). Funcția cardiacă trebuie monitorizată pe întreaga durată a tratamentului (de exemplu la fiecare 3 luni). Monitorizarea poate ajuta la identificarea pacienților la care apar tulburări cardiace și medicii trebuie să evalueze cu atenție doza cumulată (mg/m^2) de antraciclina administrată, atunci când se iau decizii privind frecvența evaluării funcției ventriculare. Când testele indică deteriorarea funcției cardiace, chiar și asimptomatică, medicii trebuie să evalueze cu atenție beneficiile clinice ale continuării terapiei față de potențiala afectare cardiacă, incluzând posibila afectare ireversibilă. Dacă se decide continuarea tratamentului, funcția cardiacă trebuie monitorizată mai frecvent (de exemplu la fiecare 1-2 cicluri terapeutice). Pentru mai multe detalii, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului Herceptin sau doxorubicină.

Deși apariția **neuropatiei periferice** este frecventă, dezvoltarea unor simptome severe este rară. În cazuri severe, se recomandă o reducere cu 20% (25% pentru pacienții cu SK) a dozei pentru toate ciclurile terapeutice ulterioare cu paclitaxel. La pacienții cu NSCLC și la cei tratați cu paclitaxel ca terapie de primă linie pentru cancerul ovarian, administrarea paclitaxelului sub formă de perfuzie cu durată de trei ore, în asociere cu cisplatină, a dus la o incidență mai mare a neurotoxicității severe, decât în cazul administrării paclitaxelului ca monoterapie sau a asocierii ciclofosfamidei urmată de cisplatină.

Trebuie acordată atenție evitării administrării de paclitaxel pe cale intraarterială, având în vedere că, în studiile de toleranță locală efectuate la animale, au fost observate reacții severe la nivelul țesuturilor, după administrarea intraarterială.

Paclitaxel administrat în asociere cu radioterapia pulmonară, indiferent de ordinea lor cronologică, poate contribui la apariția *pneumonitei interstițiale*.

Pacienții cu insuficiență hepatică pot prezenta un risc crescut de toxicitate, în special de mielosupresie de grad 3-4. Nu există dovezi care să susțină că toxicitatea paclitaxelului este crescută, atunci când acesta este administrat prin perfuzie cu durată de 3 ore, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Când paclitaxel este administrat printr-o perfuzie cu durată mai lungă, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, poate fi observată o accentuare a mielosupresiei. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea apariției unei mielosupresii marcate (vezi pct. 4.2). Nu există date adecvate pe baza cărora să se recomande modificări ale dozelor, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2).

Nu sunt disponibile date privind pacienții cu colestază inițială severă. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu paclitaxel.

Colita pseudomembranoasă a fost raportată rar, incluzând cazuri de pacienți care nu au fost tratați concomitent cu antibiotice. Această reacție trebuie avută în vedere în cadrul diagnosticului diferențial al cazurilor de diaree severă sau persistentă, apărute în timpul sau la scurt timp după tratamentul cu paclitaxel.

Paclitaxel s-a dovedit a fi teratogen, embriotoxic și mutagen în cadrul mai multor sisteme experimentale.

Prin urmare, femeile și bărbații aflați la vârstă fertilă și/sau partenerii acestora trebuie să utilizeze metode contraceptive în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după încetarea tratamentului cu paclitaxel (vezi pct. 4.6). Contracepția hormonală este contraindicată în cazul tumorilor cu receptor hormonal pozitiv.

La pacienții cu SK, *mucozita severă* este rară. Dacă apar reacții severe, doza de paclitaxel trebuie redusă cu 25%.

Acest medicament conține etanol (alcool etilic) 49,7%. Poate fi dăunător persoanelor cu etilism (alcoolism). Acest lucru trebuie avut în vedere la femeile gravide sau cele care alăptează, la copii și grupuri cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice sau epilepsie.

Întrucât Paclitaxel Kabi conține etanol (393 mg/ml), trebuie luate în considerare posibilele influențe asupra sistemului nervos central (SNC) și alte efecte.

Acest medicament conține ricinoleat de macrogolglicerol, care poate provoca reacții alergice severe.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În schema de administrare a paclitaxelului ca terapie de primă linie în carcinomul ovarian, se recomandă ca paclitaxel să fie administrat înaintea cisplatinei. Când paclitaxel este administrat înaintea cisplatinei, profilul de siguranță al paclitaxelului corespunde cu cel raportat la utilizarea lui în monoterapie. Când paclitaxelul a fost administrat după cisplatină, pacienții au prezentat o mielosupresie marcată și o scădere cu aproximativ 20% a clearance-ului paclitaxelului. Pacientele tratate cu paclitaxel în asociere cu cisplatină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta insuficiență renală, comparativ cu cele tratate cu cisplatină în monoterapie, în cazul neoplasmelor aparatului genital feminin.

Întrucât eliminarea doxorubicinei și a metaboliților săi activi poate fi redusă, atunci când paclitaxelul și doxorubicina sunt administrate la un interval prea mic de timp unul de celălalt, paclitaxel, ca tratament inițial al neoplasmului mamar metastazat, trebuie administrat la 24 de ore după doxorubicină (vezi pct. 5.2).

Metabolizarea paclitaxelului este influențată, parțial, de izoenzimele CYP2C8 și CYP3A4 ale citocromului P450. Prin urmare, în absența unui studiu privind interacțiunea farmacocinetică medicament-medicament, se recomandă prudență la administrarea de paclitaxel concomitent cu medicamente cunoscute ca inhibitori ai CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol și alte antifungice derivate de imidazol, eritromicină, fluoxetină, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidină, ritonavir, saquinavir, indinavir și nelfinavir) întrucât poate crește toxicitatea paclitaxelului ca urmare a expunerii mai crescute la paclitaxel. Administrarea de paclitaxel concomitent cu medicamente cunoscute ca inductori ai CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, efavirenz, nevirapină) nu este recomandată deoarece se poate compromite eficacitatea paclitaxelului ca urmare a expunerii mai reduse la paclitaxel.

Clearance-ul paclitaxelului nu este afectat de tratamentul anterior cu cimetidină.

Studiile efectuate la pacienții cu SK, care luau concomitent mai multe medicamente, au sugerat faptul că clearance-ul sistemic al paclitaxelului a fost semnificativ mai mic în prezența nelfinavirului și ritonavirului, dar nu și a indinavirului. Sunt disponibile informații insuficiente privind interacțiunea cu alți inhibitori de protează. În consecință, paclitaxel trebuie administrat cu precauție la pacienții cărora li se administrează inhibitori de protează, ca terapie concomitentă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea de paclitaxel la femeile gravide. Paclitaxel este suspectat a produce malformații grave dacă este administrat în timpul sarcinii. S-a demonstrat că paclitaxel este embriotoxic și fetotoxic la iepuri și că scade fertilitatea la șobolani. Similar altor medicamente citotoxice, paclitaxel poate dăuna fătului, dacă este administrat femeilor gravide. Prin urmare, paclitaxel nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar. De asemenea, paclitaxel nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează o metodă de contracepție eficace, decât dacă starea clinică a mamei necesită tratament cu paclitaxel.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive, în cursul terapiei și timp de până la 6 luni după întreruperea tratamentului cu paclitaxel.

Pacienții de sex masculin tratați cu paclitaxel sunt sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului și timp de până la șase luni după întreruperea acestuia.

Alăptarea

Paclitaxel este contraindicat în cursul alăptării (vezi pct. 4.3). Nu se știe dacă paclitaxel se excretă în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat că paclitaxel se elimină în laptele matern (vezi pct. 5.3). Alăptarea trebuie întreruptă în cursul tratamentului.

Fertilitatea

Paclitaxel a indus infertilitate la șobolanii masculi (vezi pct. 5.3). Nu este cunoscută relevanța pentru om. Bărbații trebuie să solicite consultanță referitoare la crioconservarea spermei înaintea tratamentului cu paclitaxel, datorită riscului de infertilitate ireversibilă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Paclitaxel nu s-a demonstrat a avea influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie evidențiat faptul că această formă farmaceutică conține alcool etilic (vezi pct. 4.4 și 6.1).

Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi scăzută din cauza conținutului în alcool etilic al acestui medicament.

4.8 Reacții adverse

Cu excepția situațiilor în care s-a menționat altfel, următoarele informații se referă la baza de date privind siguranța globală la 812 pacienți cu tumori solide, tratați cu paclitaxel în monoterapie, în cadrul studiilor clinice. Având în vedere că pacienții cu SK constituie o populație specifică, la sfârșitul acestei secțiuni este prezentat un capitol special referitor la un studiu clinic desfășurat la 107 astfel de pacienți.

Frecvența și severitatea reacțiilor adverse, cu excepția situațiilor în care s-a menționat altfel, sunt în general similare la pacienții tratați cu paclitaxel pentru carcinom ovarian, carcinom mamar sau NSCLC. Niciunul dintre efectele toxice observate nu a fost influențat, în mod clar, de vârstă.

O **reacție semnificativă de hipersensibilitate**, care poate pune viața în pericol (caracterizată prin hipotensiune arterială care a necesitat tratament, edem angioneurotic, detresă respiratorie care a necesitat terapie bronhodilatatoare sau urticarie generalizată), a apărut la doi dintre pacienți (<1%). Treizeci și patru de procente dintre pacienți (17% din toate curele) au manifestat reacții ușoare de hipersensibilitate. Aceste reacții ușoare, în principal hiperemia facială și erupția cutanată tranzitorie, nu au necesitat tratament și nici nu au dus la întreruperea tratamentului cu paclitaxel.

Mielosupresia a reprezentat cea mai frecventă reacție adversă semnificativă. Neutropenia severă (<500 celule/mm³) a apărut la 28% dintre pacienți, dar nu a fost asociată cu episoade febrile. Numai 1% dintre pacienți au prezentat neutropenie severă pentru ≥ 7 zile.

La 11% dintre pacienți a fost raportată **trombocitopenie**. Cel puțin o dată pe durata studiului, trei procente dintre pacienți au avut un minim al numărului de trombocite < 50000/mm³. **Anemia** a fost observată la 64% dintre pacienți, dar a fost severă (Hb <5 mmol/l) numai la 6% dintre pacienți. Incidența și severitatea anemiei sunt în relație cu valorile inițiale ale hemoglobinei.

Neurotoxicitatea, în principal **neuropatia periferică**, a părut a fi mai frecventă și în formă mai severă în cazul perfuzării pe durata a 3 ore a 175 mg/m² (85% neurotoxicitate, 15% forme severe), decât în cazul perfuzării pe durata a 24 de ore a 135 mg/m² (25% neuropatie periferică, 3% forme severe), când paclitaxelul a fost asociat cu cisplatina. La pacienții cu NSCLC și pacienții cu neoplasm ovarian tratați cu paclitaxel în perfuzie cu durata de 3 ore urmat de cisplatină, există o creștere aparentă a incidenței neurotoxicității severe. Neuropatia periferică poate apărea după prima cură și se poate agrava în cazul creșterii expunerii la paclitaxel. În câteva cazuri, neuropatia periferică a determinat întreruperea tratamentului cu paclitaxel. De obicei, simptomele senzitive s-au ameliorat sau remis, în decurs de câteva luni după întreruperea tratamentului cu paclitaxel. Neuropatiile preexistente datorate unor terapii anterioare, nu reprezintă o contraindicație pentru terapia cu paclitaxel.

Artralgia sau **mialgia** au afectat 60% dintre pacienți și au fost severe la 13% dintre pacienți.

Reacțiile apărute la locul de injectare, în timpul administrării intravenoase, pot conduce la apariția de edem local, durere, eritem și indurație; ocazional, extravazarea poate duce la celulită. Au fost raportate cazuri de tegumente umede și/sau descumare a pielii, uneori în legătură cu extravazarea. De asemenea, pot să apară modificări de culoare la nivel cutanat. A fost raportată, rar, reapariția reacțiilor cutanate la locul extravazării anterioare cu ocazia administrării de paclitaxel în alt loc, ceea ce poate fi numită o reacție de „reamintire”. Până în prezent nu se cunoaște un tratament specific al reacțiilor de extravazare.

În unele cazuri, apariția reacției la locul injectării, fie a avut loc în timpul administrării prelungite a unei perfuzii, fie a fost întârziată cu o săptămână până la 10 zile.

S-a observat alopecie la 87% dintre pacienți, iar aceasta a avut un debut brusc. La majoritatea pacienților care prezintă alopecie, este de așteptat o cădere pronunțată a părului ($\geq 50\%$).

S-a raportat coagularea intravasculară diseminată (CID), adesea în asociere cu septicemie sau insuficiență multiplă de organe.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse asociate cu administrarea de paclitaxel în monoterapie, sub formă de perfuzie cu durată de 3 ore, în stadiul metastazat (812 pacienți tratați în cadrul studiilor clinice), precum și pe cele raportate în cadrul supravegherii de după punerea pe piață a medicamentului*.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări:	Foarte frecvente: infecție (în principal infecții la nivelul aparatului urinar și respirator superior), cu raportări de cazuri finalizate cu deces Mai puțin frecvente: șoc septic Rare*: septicemie, peritonită, pneumonie
Tulburări hematologice și limfatice:	Foarte frecvente: mielosupresie, neutropenie, anaemie, trombocitopenie, leucopenie, sângerări Rare*: neutropenie febrilă Foarte rare*: leucemie mieloidă acută, sindrom mielodisplazic Cu frecvență necunoscută*: coagulare intravasculară diseminată
Tulburări ale sistemului imunitar:	Foarte frecvente: reacții minore de hipersensibilitate (în principal hiperemie facială și erupție cutanată tranzitorie) Mai puțin frecvente: reacții semnificative de hipersensibilitate care necesită tratament (de exemplu, hipotensiune arterială, edem angioneurotic, detresă respiratorie, urticarie generalizată, frisoane, dursă, durere toracică anterioară, tahicardie, durere abdominală, durere la nivelul extremităților, diaforeză și hipertensiune arterială) Rare*: reacții anafilactice Foarte rare*: șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție:	Foarte rare*: anorexie Cu frecvență necunoscută*: sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice:	Foarte rare*: stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos:	Foarte frecvente: neurotoxicitate (în principal: neuropatie periferică) Rare*: neuropatie motorie (având ca rezultat o stare de slăbiciune minoră la nivelul extremităților) Foarte rare*: convulsii “grand mal”, neuropatie vegetativă (determinând ileus paralytic și hipotensiune arterială ortostatică), encefalopatie, convulsii, amețeli, ataxie, cefalee
Tulburări oculare:	Foarte rare*: tulburări la nivelul nervului optic și/sau tulburări de vedere (scotoame scintilante), în special la pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate Cu frecvență necunoscută*: edem macular, fotopsie, flocoane în corpul vitros
Tulburări acustice și vestibulare:	Foarte rare*: pierderea auzului, ototoxicitate, tinitus, vertij
Tulburări cardiace:	Frecvente: bradicardie Mai puțin frecvente: infarct miocardic, bloc AV și sincopă, cardiomiopatie, tahicardie ventriculară asimptomatică, tahicardie cu bigeminism Rare: insuficiență cardiacă

	Foarte rare*: fibrilație atrială, tahicardie supraventriculară
Tulburări vasculare:	Foarte frecvente: hipotensiune arterială Mai puțin frecvente: tromboză, hipertensiune arterială, tromboflebită Foarte rare*: șoc Cu frecvență necunoscută*: flebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	Rare*: insuficiență respiratorie, embolism pulmonar, fibroză pulmonară, pneumonie interstițială, dispnee, efuziune pleurală Foarte rare*: tuse
Tulburări gastro-intestinale:	Foarte frecvente: diaree, vărsături, greață, inflamații ale mucoaselor Rare*: obstrucție intestinală, perforație intestinală, colită ischemică, pancreatită Foarte rare*: tromboză mezenterică, colită pseudomembranoasă, colită neutropenică, ascită, esofagită, constipație
Tulburări hepatobiliare:	Foarte rare*: necroză hepatică, encefalopatie hepatică (ambele cu cazuri raportate de deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	Foarte frecvente: alopecie Frecvente: modificări ușoare și tranzitorii la nivelul unghiilor și modificări cutanate Rare*: prurit, erupție cutanată tranzitorie, eritem Foarte rare*: sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, urticarie, onicoliză (pacienții supuși terapiei trebuie să utilizeze protecție împotriva razelor solare la nivelul mâinilor și picioarelor) Cu frecvență necunoscută*: sclerodermă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:	Foarte frecvente: artralgie, mialgie Cu frecvență necunoscută*: lupus eritematos sistemic
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	Frecvente: reacții la locul de injectare (inclusiv edem localizat, durere, eritem, indurație, ocazional, în caz de extravazare se poate ajunge la celulită, fibroză cutanată și necroză cutanată) Rare*: pirexie, deshidratare, astenie, edem, stare generală de rău
Investigații diagnostice:	Frecvente: creșterea severă a valorilor serice ale AST (TGO), creșterea severă a valorilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline Mai puțin frecvente: creșterea severă a bilirubinei Rare*: creștere a creatininemiei

Pacienții cu neoplasm mamar cărora li s-a administrat paclitaxel ca tratament adjuvant, după administrarea de AC, au manifestat toxicitate neurosenzorială marcată, reacții de hipersensibilitate, artralgie/mialgie, anemie, infecții, febră, greață/vărsături și diaree, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat AC în monoterapie. Cu toate acestea, frecvența acestor evenimente a fost concordantă cu utilizarea paclitaxelului în monoterapie, așa cum s-a menționat anterior.

Tratament asociat

Mențiunile care urmează se referă la două studii clinice majore, referitoare la chimioterapia de primă linie a carcinomului ovarian (paclitaxel + cisplatină: peste 1050 pacienți), două studii de fază III referitoare la tratamentul de primă linie a neoplasmului mamar metastazat: unul investigând asocierea cu doxorubicină (paclitaxel + doxorubicină: 267 pacienți), altul investigând asocierea cu trastuzumab (analiză de subgrup planificată paclitaxel + trastuzumab: 188 pacienți) și două studii de fază III referitoare la tratamentul NSCLC avansat (paclitaxel + cisplatină: peste 360 pacienți) (vezi pct. 5.1).

În cazul administrării sub formă de perfuzie cu durată de 3 ore, ca chimioterapie de primă linie a neoplasmului ovarian, neurotoxicitatea, artralgia/mialgia și hipersensibilitatea au fost raportate ca fiind

mai frecvente și severe, la pacienții cărora li s-a administrat paclitaxel urmat de cisplatină, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat ciclofosfamidă urmată de cisplatină. Mielosupresia a părut a fi mai puțin frecventă și severă, în cazul administrării de paclitaxel sub forma unei perfuzii cu durata de 3 ore urmat de cisplatină, comparativ cu administrarea de ciclofosfamidă urmată de cisplatină.

Pentru chimioterapia de primă linie a neoplasmului mamar metastazat, neutropenia, anemia, neuropatia periferică, artralgia/mialgia, astenia, febra și diareea au fost raportate mai frecvent și sub o formă mai severă, în cazul administrării de paclitaxel (220 mg/m²) sub formă de perfuzie cu durata de 3 ore la 24 de ore după administrarea doxorubicinei (50 mg/m²), comparativ cu terapia standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicină 50 mg/m², ciclofosfamidă 500 mg/m²). Greața și vărsăturile au părut a fi mai puțin frecvente și severe, în cazul schemei de administrare paclitaxel (220 mg/m²)/ doxorubicină (50 mg/m²), comparativ cu schema de administrare standard FAC. Utilizarea corticosteroizilor ar putea contribui la reducerea frecvenței și severității greței și vărsăturilor, în brațul tratat cu paclitaxel/doxorubicină.

Când paclitaxel a fost administrat sub formă de perfuzie cu durata de 3 ore în asociere cu trastuzumab ca tratament de primă linie la pacienții cu neoplasm mamar metastazat, următoarele evenimente (indiferent de relația cu paclitaxel sau trastuzumab) au fost raportate mai frecvent decât în cazul paclitaxelului utilizat ca monoterapie: insuficiență cardiacă (8% față de 1%), infecție (46% față de 27%), frisoane (42% față de 4%), febră (47% față de 23%), tuse (42% față de 22%), erupție cutanată tranzitorie (39% față de 18%), artralgie (37% față de 21%), tahicardie (12% față de 4%), diaree (45% față de 30%), hipertonie (11% față de 3%), epistaxis (18% față de 4%), acnee (11% față de 3%), herpes simplex (12% față de 3%), răniri accidentale (13% față de 3%), insomnie (25% față de 13%), rinită (22% față de 5%), sinuzită (21% față de 7%) și reacție la locul de injectare (7% față de 1%).

Anumite diferențe ale frecvenței de apariție pot fi datorate creșterii numărului și duratei tratamentelor, în cazul asocierii paclitaxel/trastuzumab, față de administrarea de paclitaxel în monoterapie. Evenimente severe au fost raportate cu aceeași frecvență pentru asocierea paclitaxel/trastuzumab și pentru paclitaxel în monoterapie.

Când doxorubicina a fost administrată în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul neoplasmului mamar metastazat, **anomalii ale contractilității cardiace** (reducerea cu $\geq 20\%$ a fracției de ejeție a ventriculului stâng) au fost observate la 15% dintre pacienți, față de 10% la cei tratați cu schema standard FAC. **Insuficiența cardiacă congestivă** a fost observată la $< 1\%$, atât la pacienții tratați cu paclitaxel/doxorubicină, cât și la cei tratați cu schema standard FAC. Administrarea de trastuzumab în asociere cu paclitaxel la pacienții tratați anterior cu antracicline a dus la o creștere a frecvenței și severității **disfuncției cardiace**, față de monoterapia cu paclitaxel (clasa NYHA I/II 10% față de 0%; clasa NYHA III/IV 2% față de 1%) și a fost, rar, asociată cu decesul (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab). Cu excepția acestor cazuri rare, toți pacienții au răspuns corespunzător la tratamentul medical.

La pacienții tratați în același timp și cu radioterapie, au fost raportate cazuri de **pneumonită de iradiere**.

Sarcom Kaposi la pacienții cu SIDA

Așa cum reiese din datele unui studiu clinic care a inclus 107 pacienți, cu excepția reacțiilor adverse hematologice și hepatice (vezi mai jos), frecvența și severitatea reacțiilor adverse sunt, în general, similare în cazul pacienților cu SK și a celor tratați cu paclitaxel în monoterapie pentru alte tumori solide.

Tulburări hematologice și limfatice: supresia măduvei hematopoietice a reprezentat toxicitatea principală care a limitat doza. Neutropenia este forma de toxicitate hematologică cea mai importantă. În cursul primei cure de tratament, la 20% dintre pacienți a apărut neutropenie severă (< 500 celule/mm³). Pe întreaga perioadă de tratament, neutropenia severă a fost observată la 39% dintre pacienți. Neutropenia a fost prezentă la 41% dintre pacienți pentru mai mult de 7 zile și la 8% dintre pacienți pentru 30-35 de zile. Aceasta s-a remis în decurs de 35 de zile, la toți pacienții monitorizați. Incidența neutropeniei de gradul 4 cu durată ≥ 7 zile a fost de 22%.

Febra neutropenică în relație cu paclitaxelul a fost raportată la 14% dintre pacienți și la 1,3% dintre ciclurile terapeutice. În timpul administrării paclitaxelului, au existat 3 episoade septice (2,8%) cu evoluție letală, legate de utilizarea acestui medicament.

Trombocitopenia a fost observată la 50% dintre pacienți și a fost severă (< 50000 celule/mm³) în 9% dintre cazuri. Numai 14% dintre pacienți au prezentat o scădere a numărului de trombocite < 75000 celule/mm³, cel puțin o dată pe durata tratamentului. Episoade hemoragice în relație cu paclitaxelul au fost raportate la $< 3\%$ dintre pacienți, dar episoadele hemoragice au fost localizate.

Anemia (Hb < 11 g/dl) a fost observată la 61% dintre pacienți și a fost severă (Hb < 8 g/dl) în 10% dintre cazuri. Transfuziile de masă eritocitară au fost necesare la 21% dintre pacienți.

Tulburări hepatobiliare: Dintre pacienții ($> 50\%$ tratați cu inhibitori de protează) cu o funcție hepatică inițial normală, 28%, 43% și 44% au prezentat valori crescute ale bilirubinemiei, fosfatazei alcaline, respectiv AST (TGO). Pentru fiecare dintre acești parametri, creșterile au fost severe în 1% dintre cazuri.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: +4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște un antidot pentru supradozajul cu paclitaxel. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție. Tratamentul trebuie direcționat spre principalele reacții toxice anticipate, care constau în supresia măduvei hematopoietice, neurotoxicitate periferică și mucozită.

Copii și adolescenți

Supradozajul la pacienții copii și adolescenți poate fi asociat cu toxicitate acută cu etanol.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice (alcaloizi din plante și alte produse naturale, taxani), cod ATC: L01CD01.

Paclitaxelul este un medicament antimicrotubular, care inițiază asamblarea microtubulilor din dimerii de tubulină și stabilizează microtubulii prin prevenirea depolimerizării. Această stabilizare conduce la inhibarea reorganizării dinamice normale a rețelei microtubulare, care este esențială pentru funcțiile celulare vitale în interfază și mitoză. Suplimentar, paclitaxelul induce formarea de grupări anormale sau mănunchiuri de microtubuli pe tot parcursul ciclului celular și a mai multor ochiuri de rețea de microtubuli în cursul mitozei.

Carcinom ovarian

În chimioterapia de primă linie a carcinomului ovarian, siguranța și eficacitatea utilizării paclitaxelului au fost evaluate în cadrul a două studii principale randomizate, controlate (față de ciclofosfamidă 750 mg/m²/cisplatină 75 mg/m²). În cadrul studiului Intergrup (BMS CA 139-209), la peste 650 de pacienți cu neoplasm ovarian primar aflate în stadiul II_{b-c}, III sau IV s-a administrat un număr de maximum 9 cure de tratament cu paclitaxel (175 mg/m² în perfuzie cu durată de 3 ore) urmate de cisplatină (75 mg/m²) sau medicația control. Cel de-al doilea studiu principal (GOG-111/BMS CA 139-022) a evaluat maximum 6 cure cu paclitaxel (135 mg/m² în perfuzie cu durată de 24 de ore) urmat de cisplatină (75 mg/m²) sau medicația control, la peste 400 de pacienți cu neoplasm ovarian primar în stadiul III/IV, cu o tumoră reziduală > 1 cm după efectuarea laparotomiei sau cu metastaze la distanță. Deși cele două scheme diferite de administrare a paclitaxelului nu au fost comparate direct între ele, în ambele studii pacienții cărora li s-a administrat paclitaxel în asociere cu cisplatină au prezentat o frecvență de răspuns semnificativ mai mare, un timp până la apariția progresiei tumorale semnificativ mai lung și un timp de supraviețuire mai lung, comparativ cu terapia standard. La paciențele cu neoplasm ovarian avansat, cărora li s-a administrat paclitaxel/cisplatină în perfuzie cu durată de 3 ore, a fost observată o incidență mai crescută a neurotoxicității și artralgiei/mialgiei, dar o reducere a mielosupresiei, față de paciențele cărora li s-a administrat ciclofosfamidă/cisplatină.

Carcinom mamar

În tratamentul adjuvant al carcinomului mamar, 3121 de pacienți cu carcinom mamar cu afectare ganglionară au fost tratați cu paclitaxel ca terapie adjuvantă sau cu niciun fel de chimioterapie, după patru cure cu doxorubicină și ciclofosfamidă (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Perioada medie de urmărire a fost de 69 de luni. În general, pacienții cărora li s-a administrat paclitaxel au manifestat o reducere semnificativă cu 18% a riscului de recurență a bolii față de pacienții cărora li s-a administrat numai AC (p=0,0014) și o reducere semnificativă cu 19% a riscului de deces (p=0,0044), față de pacienții cărora li s-a administrat numai AC. Analizele retrospective au demonstrat beneficii la toate subgrupele de pacienți. La pacienții cu tumori cu receptori hormonalni absenți/necunoscuți, reducerea riscului recurenței bolii a fost de 28% (ÎI 95%: 0,59 - 0,86). La subgrupa de pacienți cu tumori cu receptori hormonalni prezenți, reducerea riscului recurenței bolii a fost de 9% (ÎI 95%: 0,78 - 1,07).

Cu toate acestea, proiectul studiului nu a investigat efectul terapiei prelungite cu AC pentru mai mult de 4 cicluri terapeutice. Nu se poate exclude numai pe baza acestui singur studiu, că efectele observate se pot datora parțial duratei diferite a chimioterapiei între cele două brațe (AC 4 cicluri, AC + paclitaxel 8 cicluri). Prin urmare, tratamentul adjuvant cu paclitaxel trebuie considerat ca o alternativă la terapia prelungită cu AC.

Într-un al doilea studiu clinic de mari dimensiuni, privind tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar cu afectare ganglionară care a utilizat un proiect similar, 3060 pacienți au fost repartizați randomizat pentru a li se administra sau nu patru cure de paclitaxel la doze mari de 225 mg/m², după 4 cure cu AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). În cazul unei perioade mediane de urmărire de 64 de luni, la pacienții cărora li s-a administrat paclitaxel s-a înregistrat o reducere semnificativă de 17% a riscului de recurență a bolii față de pacienții cărora li s-a administrat numai AC (p=0,006); tratamentul cu paclitaxel a fost asociat cu o reducere cu 7% a riscului de deces (ÎI 95%: 0,78-1,12). Analizarea tuturor subgrupurilor a favorizat brațul tratat cu paclitaxel. În cadrul acestui studiu, la pacienții cu tumori cu receptori hormonalni prezenți, reducerea riscului recurenței bolii a fost de 23% (ÎI 95%: 0,6 - 0,92); la subgrupul de pacienți cu tumori cu receptori hormonalni absenți, reducerea riscului de recurență a bolii a fost de 10% (ÎI 95%: 0,7 - 1,11).

În tratamentul de primă linie al neoplasmului mamar metastazat, eficacitatea și siguranța utilizării paclitaxelului au fost evaluate în cadrul a două studii pivot de fază III, randomizate, controlate, deschise. În primul studiu (BMS CA 139-278), asocierea de doxorubicină (50 mg/m²) administrată în bolus, urmată la un interval de 24 de ore de paclitaxel (220 mg/m² în perfuzie cu durată de 3 ore) (AT) a fost comparată cu schema standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicină 50 mg/m², ciclofosfamidă 500 mg/m²), ambele administrate la fiecare 3 săptămâni, pentru un total de 8 cure. În acest studiu randomizat, au fost incluși 267 de pacienți cu neoplasm mamar metastazat, cărora fie nu li s-a administrat anterior chimioterapie, fie au fost tratați numai cu scheme chimioterapice care nu au inclus antraciline, ca tratament adjuvant. Rezultatele au demonstrat o diferență semnificativă privind timpul

până la progresia bolii, la pacienții cărora li s-a administrat AT, comparativ cu cei cărora li s-au administrat FAC (8,2 față de 6,2 luni, $p=0,029$). Perioada mediană de supraviețuire a fost favorabilă asocierii paclitaxel/doxorubicină față de FAC (23,0 față de 18,3 luni, $p=0,004$). În brațele tratate cu AT și FAC, 44%, respectiv 48% au fost tratați cu chimioterapie ulterioară care a inclus taxani la 7%, respectiv 50%. Rata generală de răspuns a fost, de asemenea, semnificativ mai mare la brațul cu AT față de brațul FAC (68% față de 55%). Răspunsuri complete au fost observate la 19% dintre pacienții din brațul paclitaxel/doxorubicină, față de 8% dintre pacienții brațului FAC. Toate rezultatele privind eficacitatea au fost ulterior confirmate de o analiză independentă de tip orb.

În al doilea studiu pivot, eficacitatea și siguranța în utilizare a asocierii paclitaxel și Herceptin au fost evaluate într-o analiză de subgrup planificată (paciente cu neoplasm mamar metastazat cărora li s-a administrat anterior tratament adjuvant cu antracicline) a studiului HO648g. Eficacitatea Herceptin în asociere cu paclitaxel, la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior tratament adjuvant cu antracicline, nu a fost demonstrată. Asocierea de trastuzumab (4 mg/kg doză inițială, apoi 2 mg/kg săptămânal) și paclitaxel (175 mg/m²) în perfuzie cu durată de 3 ore, la fiecare 3 săptămâni, a fost comparată cu administrarea paclitaxelului în monoterapie (175 mg/m²) sub formă de perfuzie cu durată de 3 ore, la fiecare 3 săptămâni, la 188 pacienți cu neoplasm mamar metastazat, care exprimau HER-2 în exces (2+ sau 3+ determinat prin metode imunohistochimice) și care au fost tratați anterior cu antracicline. Paclitaxelul a fost administrat la fiecare 3 săptămâni, timp de cel puțin 6 cicluri terapeutice, în timp ce tratamentul cu trastuzumab a fost administrat săptămânal, până la progresia bolii. Studiul a demonstrat un beneficiu semnificativ pentru asocierea paclitaxel/trastuzumab, în ceea ce privește timpul până la progresia bolii (6,9 luni față de 3,0 luni), rata de răspuns (41% față de 17%) și durata de răspuns (10,5 luni față de 4,5 luni), față de monoterapia cu paclitaxel. Cea mai semnificativă toxicitate observată în cazul asocierii paclitaxel/trastuzumab a fost insuficiența cardiacă (vezi pct. 4.8).

Carcinom pulmonar avansat altul decât cel cu celule mici

În tratamentul formelor avansate de NSCLC, paclitaxel 175 mg/m² urmat de cisplatină 80 mg/m² a fost evaluat în cadrul a două studii de fază III (367 de pacienți cărora li s-a administrat tratament care conținea și paclitaxel). Ambele studii au fost randomizate, unul făcând comparație cu tratamentul cu cisplatină 100 mg/m², celălalt utilizând ca și comparator tenipozid 100 mg/m², urmat de cisplatină 80 mg/m² (367 pacienți incluși în comparație). Rezultatele ambelor studii au fost similare. Pentru obiectivul final principal al mortalității nu au existat diferențe semnificative între schema de tratament conținând paclitaxel și cea conținând comparatorul (durata mediană de supraviețuire 8,1 și 9,5 luni pentru schema de tratament cu paclitaxel față de 8,6 și 9,9 luni a comparatorului). În mod similar, nu au existat diferențe semnificative între tratamente privind supraviețuirea fără progresie a bolii. A existat un beneficiu semnificativ din punct de vedere al ratei de răspuns clinic. Rezultatele privind calitatea vieții indică un beneficiu al schemei terapeutice cu paclitaxel, în ceea ce privește pierderea apetitului alimentar și oferă dovezi clare privind inferioritatea schemelor care conțin paclitaxel, în ceea ce privește neuropatia periferică ($p<0,008$).

Sarcom Kaposi la pacienți cu SIDA

În tratamentul SK la pacienți cu SIDA, eficacitatea și siguranța tratamentului cu paclitaxel au fost investigate în cadrul unui studiu necomparativ la pacienții cu forme avansate de SK, tratați anterior cu chimioterapie pe cale sistemică. Obiectivul final principal a fost răspunsul tumoral. Dintre cei 107 pacienți, 63 au fost considerați ca fiind rezistenți la antracicline înglobate în lipozomi. Acest subgrup de pacienți este considerat a fi populația de referință în ceea ce privește eficacitatea. Rata generală de succes (răspuns complet/parțial) după 15 cicluri de tratament a fost de 57% (ÎÎ 44 - 70%), la pacienții rezistenți la antraciclinele înglobate în lipozomi. Peste 50% dintre răspunsuri au fost evidente după primele 3 cicluri de tratament. La pacienții rezistenți la antracicline înglobate în lipozomi, frecvența răspunsurilor a fost comparabilă pentru pacienții care nu au fost tratați niciodată cu un inhibitor de protează (55,6%) și cei tratați cu unul, cu cel puțin 2 luni înainte de tratamentul cu paclitaxel (60,9%). Valoarea mediană a timpului până la progresie, în populația de referință, a fost de 468 de zile (ÎÎ 95% 257-NE). Valoarea mediană a timpului de supraviețuire nu a putut fi calculată, dar limita inferioară a intervalului pentru 95% a fost de 617 zile la pacienții de referință.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă, concentrația plasmatică a paclitaxelului suferă o reducere bifazică.

Parametrii farmacocinetici ai paclitaxelului au fost determinați după perfuzii cu durată de 3 și 24 de ore, la doze de 135 și 175 mg/m². Timpul mediu de înjumătățire plasmatică estimat variază între 3 și 52,7 ore și valorile medii ale clearance-ului corporal total rezultat dintr-un model farmacocinetic necompartimental variază între 11,6 și 24 l/oră și m²; clearance-ul corporal total pare să scadă odată cu creșterea concentrației plasmatice de paclitaxel. Valoarea medie a volumului de distribuție la starea de echilibru este cuprinsă între 198 și 688 l/m², indicând o distribuție extensivă extravasculară și/sau legare tisulară. În cazul perfuziei cu durată de 3 ore creșterea dozelor duce la o farmacocinetică nelineară a paclitaxelului. La o creștere cu 30% a dozei, de la 135 mg/m² până la 175 mg/m², valorile C_{max} și ASC_{0-∞} au crescut cu 75%, respectiv 81%.

După o doză administrată intravenos de 100 mg/m², sub formă de perfuzie cu durată de 3 ore, la 19 pacienți cu SK, valoarea medie a C_{max} a fost de 1530 ng/ml (variind între 761-2860 ng/ml) și valoarea medie a ASC a fost de 5619 ng.ora/ml (variind între 2609 - 9428 ng.ora/ml). Clearance-ul a fost de 20,6 l/oră și m² (variind între 11 - 38) și volumul de distribuție a fost de 291 l/m² (variind între 121 - 638). Valoarea finală a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 23,7 ore (variind între 12 - 33).

Variabilitatea între pacienți în urma expunerii sistemice la paclitaxel a fost minimă. Nu există dovezi privind acumularea de paclitaxel în urma ciclurilor terapeutice repetate.

În studiile *in vitro* privind legarea de proteinele plasmatice umane, s-a evidențiat o legare a 89 - 98% din medicament. Prezența cimetidinei, ranitidinei, dexametazonei sau difenhidraminei nu afectează legarea de proteinele plasmatice a paclitaxelului.

Epurarea paclitaxelului din organism nu a fost elucidată în totalitate, la om. Valorile medii ale eliminării urinare cumulative de medicament nemodificat variază între 1,3% - 12,6% din doza administrată, indicând un clearance extrarenal mai intens. Metabolizarea hepatică și clearance-ul biliar par să reprezinte principalul mecanism de epurare a paclitaxelului. Paclitaxelul pare a fi metabolizat, în principal, de enzimele citocromului P450. În urma administrării de paclitaxel marcat radioactiv, în medie 26%, 2% și 6% din radioactivitate a fost eliminată prin fecale sub formă de 6α-hidroxi-paclitaxel, 3'-p-hidroxi-paclitaxel, respectiv 6α-3'-p-dihidroxi-paclitaxel. Formarea acestor metaboliți hidroxiilați este catalizată de CYP2C8, CYP3A4, respectiv de ambele enzime CYP2C8 și CYP3A4. Nu a fost investigat efectul insuficienței hepatice sau renale asupra eliminării paclitaxelului, în urma administrării în perfuzie cu durată de 3 ore. Parametrii farmacocinetici obținuți de la un pacient supus hemodializei, căruia i s-a administrat perfuzie cu paclitaxel 135 mg/m², cu durată de 3 ore, au avut valori cuprinse în limitele celor obținute de la pacienții nedializați.

În studiile clinice, în care au fost asociate paclitaxel și doxorubicină, distribuția și eliminarea doxorubicinei și a metaboliților săi au fost prelungite. Expunerea plasmatică totală la doxorubicină a fost cu 30% mai mare în cazul în care paclitaxelul a fost administrat imediat după doxorubicină față de cazul în care între administrarea celor două medicamente a existat un interval de 24 de ore.

Pentru informații privind utilizarea paclitaxelului în asociere cu alte medicamente, vă rugăm a se vedea Rezumatele caracteristicilor produsului pentru cisplatină, doxorubicină sau trastuzumab pentru informații privind utilizarea acestor medicamente.

5.3 Date preclinice de siguranță

Potențialul carcinogen al paclitaxelului nu a fost studiat. Cu toate acestea, conform datelor din literatura de specialitate, paclitaxel este un medicament potențial carcinogen și genotoxic, la dozele clinice, datorită mecanismului farmacodinamic de acțiune. Paclitaxel s-a dovedit mutagen, în sistemele de teste pentru mamifere, atât *in vitro* cât și în cele *in vivo*.

De asemenea, s-a dovedit că paclitaxel este embriotoxic și fetotoxic la iepuri și reduce fertilitatea la șobolani.

Reacția adversă asupra organelor reproductive masculine a fost observată la doze mici, afectarea fertilității masculine și feminine fiind observată la doze toxice. Toxicitatea embrio-fetală indicată de mortalitatea intrauterină, creșterea resorbțiilor și deceselor fetale au fost observate la doze toxice materne, la șobolani și iepuri. La iepuri, efectele teratogene au fost observate la doze sub toxicitatea maternă. Excreția limitată a paclitaxelului a fost observată în laptele femelelor de șobolan care alăptau. Paclitaxelul nu a fost mutagen, dar a produs aberații cromozomiale *in vitro* și *in vivo*. Potențialul carcinogen al paclitaxelului nu a fost studiat. Efectele neurotoxice întârziate au fost observate histopatologic, după doze repetate, fără dovadă/cu dovadă limitată a însănătoșirii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol anhidru
Ricinoleat de macroglicerol
Acid citric anhidru (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Uleiul de ricin polioxietilat (ricinoleatul de macroglicerol) poate duce la extragerea de DEHP [di-(2-etilhexil)ftalat] din recipiente din clorură polivinil plastifiat (PVC), în concentrații care cresc direct proporțional cu timpul și concentrația soluției. În consecință, prepararea, păstrarea și administrarea soluției diluate de paclitaxel trebuie făcute utilizându-se echipament care să nu conțină PVC.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul înainte deschiderii

2 ani

După deschidere, înainte de diluare

Stabilitatea chimică și fizică a medicamentului în utilizare a fost demonstrată pentru o perioadă de 28 zile, la o temperatură de 25°C, după multiple perforări cu acul și extrageri. Responsabilitatea privind introducerea oricăror alte intervale de timp și condiții de păstrare în cursul perioadei de utilizare revine utilizatorului.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției preparate pentru perfuzie a fost demonstrată pentru 24 de ore, la temperaturi de 25°C, utilizând ca solvent soluție de glucoză 5%, soluție de clorură de sodiu 0,9%, soluție de glucoză 5% în soluție Ringer și un amestec de soluție de clorură de sodiu 0,9% și soluție de glucoză 5%.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării anterior administrării medicamentului devin responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

După diluare, soluția este destinată unei singure utilizări.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă tip I (prevăzute cu dopuri din cauciuc clorobutlic acoperite cu Teflon) conținând paclitaxel 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg sau 600 mg, în 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml sau, respectiv, 100 ml soluție.

Ambalaje conținând 1 sau 5 flacoane din sticlă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipulare: Similar altor medicamente neoplazice, trebuie acordată atenție la manipularea paclitaxelului. Diluarea trebuie făcută în condiții aseptice, de către personal instruit, într-o zonă de preparare rezervată acestui scop. Trebuie purtate mănuși de protecție corespunzătoare. Trebuie luate măsuri de precauție pentru evitarea contactului cu tegumentele și mucoasele. În cazul contactului cu tegumentele, zona trebuie spălată cu apă și săpun. După expunerea topică, s-a observat apariția de furnicături, arsuri și înroșire. În cazul contactului cu mucoasele, acestea trebuie clătite bine cu apă. După inhalare au fost raportate dispnee, dureri toracice, senzații de arsuri la nivelul faringelui și greață.

Dacă flacoanele nedeschise sunt păstrate la frigider, se poate forma un precipitat care se redizolvă prin agitarea ușoară a flaconului sau fără agitare, după ce acesta atinge temperatura camerei. Calitatea medicamentului nu este afectată. Dacă soluția rămâne tulbure sau se observă apariția unui precipitat insolubil, flaconul trebuie aruncat.

După multiple perforări cu acul și extrageri ale medicamentului, flacoanele își păstrează stabilitatea microbiologică, chimică și fizică până la 28 de zile, la temperatura de 25°C. În cazul utilizării altor timpi și condiții de păstrare, responsabilitatea aparține utilizatorului.

Nu trebuie utilizate dispozitivele Chemo-Dispensing Pin sau dispozitive similare care prezintă componente ascuțite, deoarece pot duce la intrarea dopului în flacon și astfel la pierderea sterilității.

Prepararea pentru administrarea intravenoasă:

Înainte de perfuzării, paclitaxel trebuie diluat, prin utilizarea unor tehnici aseptice, cu soluție de glucoză 5%, soluție de clorură de sodiu 0,9%, soluție de glucoză 5% în soluție Ringer și soluție de glucoză 5%/soluție de clorură de sodiu 0,9%, până la o concentrație finală cuprinsă între 0,3 și 1,2 mg/ml.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării soluției preparate pentru perfuzie a fost demonstrată la 25°C pentru 24 de ore, prin diluare cu soluție de glucoză 5%, soluție de clorură de sodiu 0,9%, soluție de glucoză 5% în soluție Ringer și soluție de glucoză 5%/soluție de clorură de sodiu 0,9%.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării anterior administrării medicamentului devin responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore, la temperaturi între 2 până la 8°C, cu excepția cazului în care reconstituire/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

După diluare, soluția este destinată numai pentru o singură administrare.

În cursul preparării, soluțiile pot prezenta un aspect tulbure, aceasta atribuindu-se formulării vehiculului și nu poate fi îndepărtat prin filtrare. Administrarea paclitaxelului trebuie să se facă prin intermediul unui filtru încorporat în linia de perfuzie, cu membrană microporoasă cu diametrul $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Nu au fost observate pierderi semnificative în ceea ce privește puterea de acțiune a medicamentului în urma administrării simulate a soluției prin intermediul liniilor de perfuzie intravenoasă conținând filtrele încorporate.

Au fost raportate cazuri rare de formare a unui precipitat în timpul perfuzării, de obicei spre sfârșitul perioadei de perfuzare de 24 de ore. Deși cauza acestor precipitări nu a fost elucidată, cel mai probabil este legată de suprasaturarea soluției diluate. Pentru a reduce riscul de precipitare, paclitaxel trebuie utilizat cât mai repede posibil după diluare și trebuie evitată agitarea excesivă, vibrarea sau scuturarea. Seturile de perfuzare trebuie spălate cu atenție înainte de utilizare. În timpul perfuzării, aspectul soluției trebuie inspectat în mod regulat și perfuzia trebuie oprită în cazul apariției unui precipitat.

Pentru a reduce la minimum expunerea pacientului la DEHP care poate fi extras din pungile și seturile de perfuzie sau din alte instrumente medicale din PVC plastifiat, soluțiile diluate de paclitaxel trebuie păstrate în flacoane care nu sunt din PVC (din sticlă, polipropilenă) sau pungi din plastic (polipropilenă, poliolefină) și trebuie administrate prin intermediul seturilor de perfuzie din polietilenă. Utilizarea dispozitivelor de filtrare (de exemplu IVEX-2) care prezintă tuburi scurte de intrare și/sau evacuare din PVC plastifiat nu a condus la o eliberare semnificativă de DEHP (vezi pct. 6.2).

Instrucțiuni de protecție pentru prepararea soluției perfuzabile de paclitaxel

1. Trebuie utilizate camere de protecție și trebuie purtate mănuși de protecție, precum și halate de protecție. Dacă nu există cameră de protecție disponibilă, trebuie utilizate măști și ochelari de protecție.
2. Femeile gravide sau care pot deveni gravide nu trebuie să manipuleze acest medicament.
3. Flacoanele deschise, cum sunt flacoanele cu soluție injectabilă și flacoanele cu soluție perfuzabilă, canulele utilizate, seringile, cateteretele, tuburile și reziduurile de citostatice trebuie considerate ca fiind reziduuri periculoase și se elimină în conformitate cu reglementările locale pentru REZIDUURI PERICULOASE.
4. Urmați instrucțiunile de mai jos în cazul vărsării conținutului flaconului: - trebuie purtate halate de protecție - sticla spartă trebuie colectată și pusă în containere pentru REZIDUURI PERICULOASE - suprafețele contaminate trebuie spălate bine, cu cantități mari de apă rece - suprafețele spălate trebuie, apoi, șterse bine și materialele utilizate pentru ștergere trebuie eliminate ca REZIDUURI PERICULOASE.
5. În cazul în care paclitaxel intră în contact cu pielea, zona expusă trebuie spălată bine cu apă și, apoi, cu săpun și apă. În cazul contactului cu mucoasele, zona expusă trebuie spălată bine cu apă. Dacă simțiți orice disconfort, adresați-vă unui medic.
6. În cazul în care paclitaxel intră în contact cu ochii, spălați bine ochii cu apă rece. Adresați-vă imediat medicului oftalmolog.

Eliminare:

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Fresenius Kabi România S.R.L.
Strada Fânarului nr. 2A, 500464 Brașov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10798/2018/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: martie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: iunie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2018