

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paclitaxel albumină Dr. Reddy's 5 mg/ml pulbere pentru dispersie perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține paclitaxel 100 mg legat de albumină sub formă de nanoparticule.

După reconstituire, fiecare ml de dispersie conține paclitaxel 5 mg legat de albumină sub formă de nanoparticule.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru dispersie perfuzabilă.

Dispersia reconstituită are un pH de 6-7,5 și o osmolalitate de 300-360 mOsm/kg.

Pulberea liofilizată este de culoare albă până la galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Monoterapia cu Paclitaxel albumină Dr. Reddy's este indicată pentru tratamentul cancerului de sân metastatic la pacienți adulți la care tratamentul de primă linie pentru boala metastatică nu a fost eficace și pentru care tratamentul standard conținând antraciclină nu este indicat (vezi pct. 4.4).

Paclitaxel albumină Dr. Reddy's în asociere cu gemcitabina este indicat în tratamentul de primă linie la pacienți adulți cu adenocarcinom pancreatic metastatic.

Paclitaxel albumină Dr. Reddy's în asociere cu carboplatina este indicat în tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici la pacienții adulți care nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală și/sau radioterapia cu potențial curativ.

4.2 Doze și mod de administrare

Paclitaxel albumină Dr. Reddy's trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specialist oncolog, în unități specializate în administrarea medicamentelor citotoxice. Acesta nu trebuie utilizat în loc de sau substituit cu alte formulări ale paclitaxelului.

Doze

Cancer de sân

Doza de paclitaxel recomandată este 260 mg/m² administrată intravenos în decurs de 30 de minute o dată

la 3 săptămâni.

Ajustarea dozei în timpul tratamentului pentru cancer de sân

La pacienții care prezintă neutropenie severă (număr de neutrofile < 500 celule/mm³ timp de o săptămână sau mai mult) sau neuropatie senzorială severă în timpul tratamentului cu paclitaxel, doza trebuie redusă la 220 mg/m² pentru administrările ulterioare. În urma reparației neutropeniei severe sau a neuropatiei senzoriale severe trebuie efectuată o nouă reducere a dozei, la 180 mg/m². Paclitaxel nu trebuie administrat până când numărul de neutrofile nu revine la > 1500 celule/mm³. Pentru neuropatia senzorială de Gradul 3, se întrerupe tratamentul până la revenirea la Gradul 1 sau 2, urmată de o reducere a dozei pentru toate administrările ulterioare.

Adenocarcinom pancreatic

Doza recomandată de paclitaxel în asociere cu gemcitabină este de 125 mg/m², administrată intravenos în decurs de 30 minute, în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile. Doza recomandată de gemcitabină, administrată în asociere, este de 1000 mg/m² administrată intravenos în decurs de 30 minute, imediat după terminarea administrării paclitaxel în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile.

Ajustări ale dozei în timpul tratamentului pentru adenocarcinom pancreatic

Tabelul 1: Reducerea nivelului de dozare la pacienți cu adenocarcinom pancreatic

Nivel de dozare	Doza de paclitaxel (mg/m ²)	Doza de gemcitabină (mg/m ²)
Doza completă	125	1000
Prima reducere a nivelului de dozare	100	800
A doua reducere a nivelului de dozare	75	600
Dacă este necesară reducerea suplimentară a nivelului de dozare	Se întrerupe tratamentul	Se întrerupe tratamentul

Tabelul 2: Modificări ale dozei pentru neutropenie și/sau trombocitopenie la începutul unui interval sau în timpul unui interval la pacienți cu adenocarcinom pancreatic

Ziua intervalului	Numărătoare NAN (celule/mm ³)		Număr de trombocite (celule/mm ³)	Doza de paclitaxel	Doza de gemcitabină
Ziua 1	< 1500	SAU	< 100000	Întârzierea administrării dozelor până la refacerea numărului	
Ziua 8	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare	
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor	
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 s-au administrat fără modificări:					
Ziua 15	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se administrează tratament cu nivelul de dozare din ziua 8 și se continuă cu factori de creștere leucocitari (LEU) SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 8	
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor	
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost reduse:					
Ziua 15	≥ 1000	ȘI	≥ 75000	Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se administrează tratament cu aceleași doze ca în ziua 8	

	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se administrează tratament cu aceleași niveluri de dozare ca în ziua 8 și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 8
	< 500	SAU	< 50000	Opreirea administrării dozelor
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost întrerupte:				
Ziua 15	≥ 1000	ȘI	≥ 75000	Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 1
	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 2 nivele de dozare de la dozele din ziua 1
	< 500	SAU	< 50000	Opreirea administrării dozelor

Abrevieri: NAN = număr absolut de neutrofile; LEU = leucocite

Tabelul 3: Modificări ale dozelor pentru alte reacții adverse la medicament la pacienții cu adenocarcinom pancreatic

Reacții adverse la medicament (RAM)	Doza de paclitaxel	Doza de gemcitabină
Neutropenie febrilă: de gradul 3 sau 4	Se oprește administrarea dozelor până la dispariția febrei și NAN ≥ 1500 ; se reia la următorul nivel inferior de dozare ^a	
Neuropatie periferică: de gradul 3 sau 4	Se oprește administrarea dozei până când apare o ameliorare până la \leq Gradul 1; se reia la următorul nivel inferior de dozare ^a	Se tratează cu aceeași doză
Toxicitate cutanată: de gradul 2 sau 3	Se reduce până la următorul nivel inferior de dozare ^a ; se întrerupe tratamentul dacă RAM persistă	
Toxicitate gastrointestinală: Mucozită de gradul 3 sau diaree	Se oprește administrarea dozei până când apare o ameliorare până la \leq Gradul 1; se reia la următorul nivel inferior de dozare ^a	

^aVezi tabelul 1 pentru reducerile nivelurilor de dozare

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici:

Doza recomandată de paclitaxel este 100 mg/m^2 administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe parcursul a 30 de minute în Zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 21 de zile. Doza recomandată de carboplatină este de ASC = 6 mg/min/ml numai în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile, administrarea începând imediat după terminarea administrării de paclitaxel.

Ajustarea dozei în timpul tratamentului cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici:

Paclitaxel nu trebuie să se administreze în Ziua 1 a unui ciclu până când numărul absolut de neutrofile (NAN) nu este ≥ 1500 celule/ mm^3 și numărul de trombocite nu este ≥ 100.000 celule/ mm^3 . Pentru fiecare doză săptămânală ulterioară de paclitaxel, pacienții trebuie să aibă NAN ≥ 500 celule/ mm^3 și trombocitele > 50.000 celule/ mm^3 ; în caz contrar, administrarea dozei va fi oprită până la recuperarea valorilor. La recuperarea valorilor, administrarea dozei se va relua în săptămâna următoare, conform criteriilor din Tabelul 4. Doza ulterioară se va reduce numai în cazul în care criteriile din Tabelul 4 sunt întrunite.

Tabelul 4: Reduceri ale dozelor pentru toxicități hematologice la pacienții cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

Toxicitate hematologică	Apariție	Doza de Paclitaxel (mg/m ²) ¹	Doza de carboplatină (ASC mg•min/ml) ¹
Nivel minim NAN < 500/mm ³ cu febră neutropenică > 38 °C SAU Întârzierea următorului ciclu din cauza neutropeniei persistente ² (Nivel minim NAN < 1500/mm ³) SAU Nivel minim NAN < 500/mm ³ timp de 1 săptămână	Prima	75	4,5
	A doua	50	3,0
	A treia	Se întrerupe tratamentul	
Nivel minim trombocite < 50.000/mm ³	Prima	75	4,5
	A doua	Se întrerupe tratamentul	

¹În Ziua 1 a ciclului de 21 zile, se reduce doza de paclitaxel și carboplatină simultan. În Zilele 8 și 15 ale ciclului de 21 zile, se reduce doza de paclitaxel albumină; doza de carboplatină se reduce în ciclul următor.

²Maxim 7 zile după doza programată pentru Ziua 1 a ciclului următor.

Pentru toxicitatea cutanată de Gradul 2 sau 3, diareea de Gradul 3 sau mucozita de Gradul 3, se întrerupe tratamentul până la ameliorarea toxicității ≤ Gradul 1, apoi se reîncepe tratamentul conform îndrumărilor din Tabelul 5. Pentru neuropatia periferică ≥ Gradul 3, se oprește tratamentul până la rezolvarea la ≤ Gradul 1. Tratamentul poate fi reluat la următorul nivel de doză inferior în ciclurile ulterioare, conform îndrumărilor din Tabelul 5. Pentru orice altă toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4, se întrerupe tratamentul până la ameliorarea toxicității ≤ Gradul 2, apoi se reîncepe tratamentul conform îndrumărilor din Tabelul 5.

Tabelul 5: Reduceri ale dozelor pentru toxicități non-hematologice la pacienții cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

Toxicitate non-hematologică	Apariție	Doza de Paclitaxel (mg/m ²) ¹	Doza de carboplatină (ASC mg•min/ml) ¹
Toxicitate cutanată de Gradul 2 sau 3 Diaree de Gradul 3 Mucozită de Gradul 3 Neuropatie periferică ≥ Gradul 3 Orice altă toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4	Prima	75	4,5
	A doua	50	3,0
	A treia	Se întrerupe tratamentul	
Toxicitate cutanată, diaree sau mucozită de Gradul 4	Prima	Se întrerupe tratamentul	

¹În Ziua 1 a ciclului de 21 zile, se reduce doza de paclitaxel și carboplatină simultan. În Zilele 8 și 15 ale ciclului de 21 zile, se reduce doza de paclitaxel; doza de carboplatină se reduce în ciclul următor.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valori ale bilirubinei totale > 1 și ≤ 1,5 x LSN (limita superioară a normalului) și ale aspartat aminotransferazei [AST] ≤ 10 x LSN), nu sunt necesare ajustări ale dozei, indiferent de indicația terapeutică. Tratamentul este similar cu cel al pacienților cu funcție hepatică normală.

Pentru pacienții cu cancer de sân metastatic și cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici și insuficiență hepatică moderată până la severă (valori ale bilirubinei totale > 1,5 și ≤ 5 x LSN și AST ≤ 10 x LSN) se recomandă o scădere cu 20% a dozei. Doza redusă poate fi apoi crescută până la doza pentru pacienții cu funcție hepatică normală, dacă pacientul tolerează tratamentul timp de cel puțin două cicluri (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pentru pacienții cu adenocarcinom pancreatic metastatic și insuficiență hepatică moderată până la severă, nu sunt disponibile date suficiente pentru a permite recomandări privind doza (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pentru pacienții cu valori ale bilirubinei totale $> 5 \times \text{LSN}$ sau $\text{AST} > 10 \times \text{LSN}$, nu sunt disponibile date suficiente pentru a permite recomandări privind doza, indiferent de indicația terapeutică (vezi pct. 4.4. și 5.2).

Insuficiență renală

Ajustarea dozei inițiale de paclitaxel nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei estimat ≥ 30 și < 90 ml/min). Nu sunt disponibile date suficiente pentru a recomanda modificări ale dozei de paclitaxel la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal (clearance-ul creatininei estimat < 30 ml/min). (vezi pct. 5.2).

Vârșnici

La pacienții cu vârsta de 65 ani și peste nu se recomandă reduceri suplimentare ale dozelor, altele decât cele specifice tuturor pacienților.

Dintre cei 229 pacienți cărora li s-a administrat monoterapie cu paclitaxel pentru cancerul de sân, în cadrul unui studiu randomizat, 13% aveau vârsta de cel puțin 65 ani și $< 2\%$ aveau vârsta de 75 ani și peste. Nicio reacție toxică nu a apărut considerabil mai frecvent la pacienții cu vârsta de cel puțin 65 ani la care s-a administrat paclitaxel. Cu toate acestea, o analiză ulterioară realizată la 981 de pacienți cărora li s-a administrat monoterapie cu paclitaxel pentru cancerul de sân metastatic, dintre care 15% aveau vârsta ≥ 65 ani și 2% aveau vârsta ≥ 75 ani, a arătat o incidență mai ridicată a epistaxisului, diareei, deshidratării, epuizării și edemului periferic la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Dintre cei 421 pacienți cu adenocarcinom pancreatic cărora li s-a administrat paclitaxel în asociere cu gemcitabină în cadrul unui studiu randomizat, 41% aveau vârsta de 65 ani și peste și 10% aveau vârsta de 75 ani și peste. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, cărora li s-a administrat paclitaxel și gemcitabină a existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse grave și a reacțiilor adverse care au determinat întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). Pacienții cu adenocarcinom pancreatic cu vârsta de 75 ani și peste trebuie evaluați cu atenție înainte ca tratamentul să fie luat în considerare (vezi pct. 4.4).

Dintre cei 514 pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici cărora li s-a administrat paclitaxel în asociere cu carboplatină în cadrul studiului randomizat, 31% aveau vârsta de 65 ani și peste și 3,5% aveau vârsta de 75 ani și peste. Evenimentele de mielosupresie, evenimentele de neuropatie periferică și artralgia au fost mai frecvente la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste, comparativ cu pacienții cu vârsta mai mică de 65 ani. Există o experiență limitată privind utilizarea de paclitaxel/carboplatină la pacienți cu vârsta de 75 ani și peste.

Modelul farmacocinetic/farmacodinamic utilizând date provenite de la 125 de pacienți cu tumori solide avansate indică faptul că pacienții cu vârsta ≥ 65 ani pot fi mai susceptibili să dezvolte neutropenie în cadrul primului ciclu de tratament.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea paclitaxel la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Paclitaxel nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația de cancer de sân metastatic, adenocarcinom pancreatic sau cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

Mod de administrare

Dispersia reconstituită de paclitaxel se administrează pe cale intravenoasă utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru de 15 μm . După administrare, se recomandă ca linia intravenoasă să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a asigura administrarea dozei complete.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea 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.

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Paclitaxel albumină Dr. Reddy's este o formulare a paclitaxelului legat de albumină sub formă de nanoparticule care poate avea proprietăți farmacologice semnificativ diferite comparativ cu alte forme farmaceutice de paclitaxel (vezi pct. 5.1 și 5.2). Acesta nu trebuie utilizat în loc de sau substituit cu alte formulări ale paclitaxelului.

Hipersensibilitate

Au fost raportate reacții severe de hipersensibilitate cu frecvență rară, care includ evenimente foarte rare de reacții anafilactice cu evoluție letală. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat, trebuie inițiat tratamentul simptomatic, și pacientului nu trebuie să i se readmistreze tratamentul cu paclitaxel care a cauzat anterior o reacție adversă.

Hematologie

Paclitaxel determină frecvent supresia măduvei osoase (în principal neutropenie). Neutropenia este dependentă de doză și reprezintă toxicitatea care limitează doza. În timpul tratamentului cu paclitaxel trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienții nu trebuie retratați cu cicluri ulterioare de paclitaxel până când neutrofilele nu revin la > 1500 celule/mm³, iar trombocitele nu revin la > 100000 celule/mm³ (vezi pct. 4.2).

Neuropatie

Paclitaxel determină frecvent neuropatie senzitivă, deși apariția de simptome severe este mai puțin frecventă. În general, apariția neuropatiei senzitive de Gradul 1 sau 2 nu necesită reducerea dozei. Atunci când paclitaxel este administrat în monoterapie, dacă apare neuropatie senzitivă de Gradul 3, tratamentul trebuie întrerupt până la revenirea la Gradul 1 sau 2, după care se recomandă reducerea dozei pentru toate administrările ulterioare de paclitaxel (vezi pct. 4.2). Pentru administrarea asociată a paclitaxel și a gemcitabinei, dacă apare neuropatie periferică de Gradul 3 sau peste, se întrerupe administrarea paclitaxel; se continuă tratamentul cu gemcitabină în aceeași doză. Administrarea paclitaxel se reia în doză scăzută când neuropatia periferică se ameliorează până la Gradul 0 sau 1 (vezi pct. 4.2). Pentru utilizarea de paclitaxel în asociere cu carboplatină, dacă pacientul manifestă neuropatie periferică de Gradul 3 sau mai mare, tratamentul trebuie oprit până la ameliorarea acesteia la Gradul 0 sau 1, continuându-se cu o reducere a dozelor pentru toate cursurile ulterioare de tratament cu paclitaxel și carboplatină (vezi pct. 4.2).

Sepsis

Sepsisul a fost raportat cu o frecvență de 5% la pacienții cu sau fără neutropenie cărora li s-a administrat paclitaxel în asociere cu gemcitabină. Complicațiile cauzate de cancerul pancreatic subiacent, în special obstrucție biliară sau prezența unui stent biliar, au fost identificate drept factori care contribuie semnificativ la apariția sepsisului. Dacă pacientul devine febril (indiferent de numărul de neutrofile) se începe tratamentul cu antibiotice cu spectru larg. În cazul neutropeniei febrile, se oprește administrarea paclitaxel și a gemcitabinei până când febra dispare și $\text{NAN} \geq 1500$ celule/mm³, apoi se reia tratamentul la niveluri de dozare reduse (vezi pct. 4.2).

Pneumonită

Pneumonita apare la 1% dintre pacienți, atunci când paclitaxel este administrat în monoterapie și la 4% dintre pacienți, atunci când paclitaxel se administrează în asociere cu gemcitabină. Se impune monitorizarea atentă a tuturor pacienților în vedere depistării semnelor și simptomelor de pneumonită. După excluderea etiologiei infecțioase și după stabilirea diagnosticului de pneumonită, se oprește permanent tratamentul cu paclitaxel și gemcitabină și se începe imediat administrarea tratamentului adecvat și a măsurilor de susținere (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Deoarece toxicitatea paclitaxelului poate fi crescută în prezența insuficienței hepatice, administrarea paclitaxel la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie efectuată cu precauție. La pacienții cu insuficiență

hepatică poate exista un risc mai mare de toxicitate, mai ales de tipul mielosupresiei, și la astfel de pacienți trebuie monitorizată atent dezvoltarea mielosupresiei profunde.

Paclitaxel nu este recomandat la pacienții cu valori ale bilirubinei totale $> 5 \times \text{LSN}$ sau AST $> 10 \times \text{LSN}$). În plus, paclitaxel nu este recomandat la pacienții cu adenocarcinom pancreatic metastatic care prezintă insuficiență hepatică moderată până la severă (valori ale bilirubinei totale $> 1,5 \times \text{LSN}$ și $\text{AST} \leq 10 \times \text{LSN}$) (vezi pct. 5.2.).

Toxicitate cardiacă

În rândul persoanelor aflate în tratament cu paclitaxel au fost raportate rare cazuri de insuficiență cardiacă congestivă și disfuncție ventriculară stângă. Majoritatea acestor pacienți au fost anterior expuse la medicamente toxice cardiace cum sunt antraciclilinele sau aveau antecedente patologice cardiace. Ca urmare, pacienții cărora li se administrează paclitaxel trebuie monitorizați atent de către medic pentru reacții adverse cardiace.

Metastaze la nivelul SNC

Eficacitatea și siguranța paclitaxel la pacienții cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC) nu a fost stabilită. În general, metastazele la nivelul SNC nu sunt bine controlate de chimioterapia sistemică.

Simptome gastro-intestinale

Dacă pacienții manifestă greață, vărsături și diaree după administrarea paclitaxel, pot fi tratați cu medicamente antiemetice și antidiareice utilizate în mod obișnuit.

Tulburări oculare

La pacienții tratați cu paclitaxel, s-a raportat edem macular cistoid (EMC). Pacienții care prezintă afectarea acuității vizuale trebuie să efectueze prompt un examen oftalmologic complet. Diagnosticul de EMC impune oprirea tratamentului cu paclitaxel și trebuie inițiat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu vârsta de 75 ani și peste

La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, nu a fost demonstrat niciun beneficiu al tratamentului asociat cu paclitaxel și gemcitabină în comparație cu monoterapia cu gemcitabină. La pacienții foarte vârstnici (≥ 75 ani) tratați cu paclitaxel și gemcitabină a existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse grave și a reacțiilor adverse care au dus la întreruperea tratamentului, inclusiv reacții toxice hematologice, neuropatie periferică, scăderea apetitului alimentar și deshidratare. Pacienții cu adenocarcinom pancreatic, cu vârstă de 75 ani și peste, trebuie evaluați atent privind tolerabilitatea paclitaxel în asociere cu gemcitabină, cu atenție specială acordată statusului de performanță, comorbidităților și riscului crescut de infecții (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Alte aspecte

Deși datele disponibile sunt limitate, nu a fost demonstrat niciun beneficiu evident privind supraviețuirea globală prelungită la pacienții cu adenocarcinom pancreatic, care au concentrații normale ale CA 19-9 înainte de începerea tratamentului cu paclitaxel și gemcitabină (vezi pct. 5.1).

Erlotinib nu trebuie administrat concomitent cu paclitaxel în asociere cu gemcitabină (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 100 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metabolizarea paclitaxelului este catalizată parțial de izoenzimele citocromului P450, CYP2C8 și CYP3A4 (vezi pct. 5.2). Prin urmare, în absența unui studiu farmacocinetic privind interacțiunea medicament-medicament, administrarea paclitaxel concomitent cu medicamente cunoscute că inhibă CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol și alte antimicotice imidazolice, eritromicină, fluoxetină, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidină, ritonavir, saquinavir, indinavir și nelfinavir) deoarece

toxicitatea paclitaxel poate fi crescută din cauza expunerii mai mari la paclitaxel. Nu este recomandată administrarea paclitaxel concomitent cu medicamente cunoscute că stimulează CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină, efavirenz, nevirapină) deoarece eficacitatea poate fi compromisă din cauza unei expunerii mai mici la paclitaxel.

Paclitaxelul și gemcitabina nu au o cale metabolică comună. Eliminarea paclitaxel este determinată în principal prin metabolizare mediată de CYP2C8 și CYP3A4 urmată de excreție biliară, în timp ce gemcitabina este inactivată de citidindeaminază urmată de excreția urinară. Interacțiunile farmacocinetice între paclitaxel și gemcitabină nu au fost evaluate la om.

S-a efectuat un studiu farmacocinetic privind paclitaxel și carboplatina în indicația de cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici. Nu au existat interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic între paclitaxel și carboplatină.

Paclitaxel este indicat în monoterapie pentru tratamentul cancerului de sân, în asociere cu gemcitabină pentru tratamentul adenocarcinomului pancreatic, sau în asociere cu carboplatina pentru tratamentul cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici (vezi pct. 4.1). Paclitaxel nu trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente anticanceroase.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu paclitaxel și timp de cel puțin șase luni după administrarea ultimei doze de paclitaxel. Pacienților de sex masculin cu parteneri de sex feminin cu potențial fertil li se recomandă să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și să evite să conceapă un copil în timpul tratamentului cu paclitaxel și timp de cel puțin trei luni după administrarea ultimei doze de paclitaxel albumină.

Sarcina

Datele privind utilizarea paclitaxelului în timpul sarcinii la femei sunt foarte limitate. Se suspectează că paclitaxelul determină defecte congenitale grave când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu paclitaxel.

Paclitaxel nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente, cu excepția cazului în care starea clinică a mamei impune tratament cu paclitaxel.

Alăptarea

Paclitaxelul și/sau metaboliții săi au fost excretați în laptele șobolanilor în perioada de lactație (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă paclitaxelul se excretă în laptele uman. Din cauza posibilității apariției de reacții adverse grave la sugarii alăptați la sân, Paclitaxel este contraindicat în timpul alăptării. Alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului.

Fertilitatea

Paclitaxel a determinat infertilitate la șobolanii masculi (vezi pct. 5.3). Pe baza constatărilor rezultate din studii la animale, fertilitatea masculină și feminină pot fi compromise. Pacienții de sex masculin trebuie să ceară sfatul în privința conservării spermei, anterior tratamentului, datorită posibilității de apariție a infertilității ireversibile determinate de tratamentul cu paclitaxel.

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

Paclitaxel are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Paclitaxel poate determina reacții adverse, cum ar fi oboseala (foarte frecvent) și amețeli (frecvent), care

pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă și să nu folosească utilaje dacă se simt obosiți sau amețiți.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente, semnificative clinic, asociate cu administrarea paclitaxel, au fost neutropenie, neuropatie periferică, artralgie/mialgie și tulburări gastro-intestinale.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Tabelul 6 prezintă reacțiile adverse asociate cu administrarea de paclitaxel în monoterapie, în orice doză, pentru orice indicație, în studii clinice (N = 789), paclitaxel în asociere cu gemcitabină pentru adenocarcinomul pancreatic dintr-un studiu clinic de fază III (N = 421), paclitaxel în asociere cu carboplatină pentru cancerul pulmonar non-microcelular dintr-un studiu clinic de fază III (N = 514) și din utilizarea după punerea pe piață.

Frecvențele sunt definite astfel: 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 ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 6: Reacții adverse raportate în asociere cu paclitaxel

	Monoterapie (N = 789)	Tratament în asociere cu gemcitabină (N = 421)	Tratament în asociere cu carboplatină (N = 514)
Infecții și infestări			
<i>Frecvente:</i>	Infecții, infecții ale tractului urinar, foliculită, infecții ale căilor respiratorii superioare, candidoză, sinuzită	Sepsis, pneumonie, candidoză orală	Pneumonie, bronșită, infecții ale căilor respiratorii superioare, infecții ale tractului urinar
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Sepsis ¹ , sepsis neutropenic ¹ , pneumonie, candidoză orală, rinofaringită, celulită, herpes simplex, infecții virale, herpes zoster, infecții micotice, infecții legate de cateter, infecție la locul injectării		Sepsis, candidoză orală
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Necroză tumorală, dureri metastatice		
Tulburări hematologice și limfatice			
<i>Foarte frecvente:</i>	Supresie a măduvei osoase, neutropenie, trombocitopenie, anemie, leucopenie, limfopenie	Neutropenie, trombocitopenie, anemie	Neutropenie ³ , trombocitopenie ³ , anemie ³ , leucopenie ³
<i>Frecvente:</i>	Neutropenie febrilă	Pancitopenie	Neutropenie febrilă, limfopenie
<i>Mai puțin frecvente:</i>		Purpură trombotică trombocitopenică	Pancitopenie
<i>Rare:</i>	Pancitopenie		
Tulburări ale sistemului imunitar			
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipersensibilitate		Hipersensibilitate la medicament, hipersensibilitate
<i>Rare:</i>	Hipersensibilitate severă ¹		
Tulburări metabolice și de nutriție			
<i>Foarte frecvente:</i>	Anorexie	Deshidratare, scădere a apetitului alimentar, hipototasemie	Scădere a apetitului alimentar

<i>Frecvente:</i>	Deshidratare, scădere a apetitului alimentar, hipopotasemie		Deshidratare
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipofosfatemie, retenție hidrică, hipoalbuminemie, polidipsie, hiperglicemie, hipocalcemie, hipoglicemie, hiponatremie		
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Sindrom de liză tumorală ¹		
Tulburări psihice			
<i>Foarte frecvente:</i>		Depresie, insomnie	
<i>Frecvente:</i>	Depresie, insomnie, anxietate	Anxietate	Insomnie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Stare de neliniște		
Tulburări ale sistemului nervos			
<i>Foarte frecvente:</i>	Neuropatie periferică, neuropatie, hipoestezie, parestezie	Neuropatie periferică, amețeală, cefalee, disgeuzie	Neuropatie periferică
<i>Frecvente:</i>	Neuropatie senzorială periferică, amețeală, neuropatie motorie periferică, ataxie, cefalee, tulburări senzoriale, somnolență, disgeuzie		Amețeală, cefalee, disgeuzie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Polineuropatie, areflexie, sincopă, amețeală posturală, dischinezie, hiporeflexie, nevralgie, durere neuropatică, tremor, deficit senzorial	Paralizia nervului VII	
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Paralizie multiplă a nervilor cranieni ¹		
Tulburări oculare			
<i>Frecvente:</i>	Vedere încețoșată, lacrimație crescută, xeroftalmie, keratoconjunctivită sicca, madaroză	Lacrimație crescută	Vedere încețoșată
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Reducere a acuității vizuale, vedere anormală, iritație oculară, dureri oculare, conjunctivită, tulburări ale vederii, prurit ocular, cheratită	Edem macular cistoid	
<i>Rare:</i>	Edem macular cistoid ¹		
Tulburări acustice și vestibulare			
<i>Frecvente:</i>	Vertij		
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Tinitus, otalgie		
Tulburări cardiace			
<i>Frecvente:</i>	Aritmie, tahicardie, tahicardie supraventriculară	Insuficiență cardiacă congestivă, tahicardie	
<i>Rare:</i>	Stop cardiac, insuficiență cardiacă congestivă, disfuncție ventriculară stângă, bloc atrioventricular ¹ , bradicardie		
Tulburări vasculare			
<i>Frecvente:</i>	Hipertensiune arterială, edem limfatic, hiperemie facială, bufeuri	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, extremități reci	Hiperemie facială	Hiperemie facială
<i>Rare:</i>	Tromboză		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			

<i>Foarte frecvente:</i>		Dispnee, epistaxis, tuse	Dispnee
<i>Frecvente:</i>	Pneumonie interstițială ² , dispnee, epistaxis, dureri faringo-laringeale, tuse, rinită, rinoree	Pneumonită, congestie nazală	Hemoptizie, epistaxis, tuse
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Embolie pulmonară, tromboembolie pulmonară, efuziune pleurală, dispnee la efort, congestie a sinusurilor, diminuare a zgomotelor respiratorii, tuse productivă, rinită alergică, răgușeală, congestie nazală, uscăciune nazală, wheezing	Uscăciune a gâtului, uscăciune nazală	Pneumonită
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Pareză a corzilor vocale ¹		
Tulburări gastro-intestinale			
<i>Foarte frecvente:</i>	Diaree, vărsături, greață, constipație, stomatită	Diaree, vărsături, greață, constipație, dureri abdominale, durere în etajul abdominal superior	Diaree, vărsături, greață, constipație
<i>Frecvente:</i>	Boală de reflux gastro-esofagian, dispepsie, dureri abdominale, distensie abdominală, durere în etajul abdominal superior, hipoestezie orală	Obstrucție intestinală, colită, stomatită, xerostomie	Stomatită, dispepsie, disfagie, dureri abdominale
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hemoragie rectală, disfagie, flatulență, glosodinie, xerostomie, dureri gingivale, scaune moi, esofagită, dureri în etajul abdominal inferior, ulcerații bucale, dureri bucale		
Tulburări hepatobiliare			
<i>Frecvente:</i>		Colangită	Hiperbilirubinemie
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hepatomegalie		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
<i>Foarte frecvente:</i>	Alopecie, erupții cutanate	Alopecie, erupții cutanate	Alopecie, erupții cutanate
<i>Frecvente:</i>	Prurit, xerodermie, afecțiuni ale unghiilor, eritem, pigmentare/modificări de culoare ale unghiilor, hiperpigmentare a pielii, onicoliză, modificări la nivelul unghiilor	Prurit, xerodermie, afecțiuni ale unghiilor	Prurit, afecțiuni ale unghiilor
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Reacție de fotosensibilitate, urticarie, durere cutanată, prurit generalizat, erupție cutanată pruriginoasă, afecțiuni cutanate, tulburări de pigmentație, hiperhidroză, onicomadeză, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, dermatită, transpirație nocturnă, erupție cutanată maculo-papulară, vitiligo, hipotricoză, sensibilitate la baza unghiilor, jenă la nivelul unghiilor, erupție cutanată maculară, erupție cutanată papulară, leziuni cutanate, inflamația feței		Exfoliere a pielii, dermatită alergică, urticarie
<i>Foarte rare:</i>	Sindrom Stevens-Johnson ¹ , necroliză epidermică toxică ¹		
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Sindromul de eritrodisezie palmo-plantară ^{1,4} , sclerodermie ¹		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			

<i>Foarte frecvente:</i>	Artralgie, mialgie	Artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților	Artralgie, mialgie
<i>Frecvente:</i>	Dureri de spate, durere la nivelul extremităților, dureri ale oaselor, crampe musculare, dureri la nivelul membrelor	Slăbiciune musculară, dureri ale oaselor	Dureri de spate, durere la nivelul extremităților, dureri musculo-scheletice
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Durere la nivelul peretelui toracic, slăbiciune musculară, durere cervicală, dureri inghinale, spasme musculare, dureri musculo-scheletice, durere în flanc, disconfort la nivelul membrelor, slăbiciune musculară		
Tulburări renale și ale căilor urinare			
<i>Frecvente:</i>		Insuficiență renală acută	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hematurie, disurie, polakiurie, nicturie, poliurie, incontinență urinară	Sindrom hemolitic uremic	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Mastodinie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
<i>Foarte frecvente:</i>	Epuizare, astenie, pirexie	Epuizare, astenie, pirexie, edem periferic, frisoane	Epuizare, astenie, edem periferic
<i>Frecvente:</i>	Stare generală de rău, letargie, slăbiciune, edem periferic, inflamare a mucoaselor, durere, frisoane, edem, status de performanță deteriorat, dureri toracice, afecțiuni asemănătoare gripei, hiperpirexie	Reacție la locul perfuziei	Pirexie, dureri toracice
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Disconfort toracic, mers anormal, inflamație, reacție la locul injectării		Inflamație a mucoaselor, extravazare la locul perfuziei, inflamație la locul perfuziei, erupție cutanată la locul perfuziei
<i>Rare:</i>	Extravazare		
Investigații diagnostice			
<i>Foarte frecvente:</i>		Scădere în greutate, creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei	
<i>Frecvente:</i>	Scădere în greutate, creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, scădere a hemocritului, scădere a numărului de hematii, creștere a temperaturii corporale, creștere a valorilor sanguine ale gama-glutamilttransferazei, creștere a valorilor sanguine ale fosfatazei alcaline	Creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a bilirubinei sanguine, creștere a creatininemiei	Scădere în greutate, creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, creștere a valorilor sanguine ale fosfatazei alcaline
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Hipertensiune arterială, creștere în greutate, creștere a valorilor sanguine ale lactat dehidrogenazei, creștere a creatininemiei, creștere a glicemiei, creștere a valorilor sanguine ale fosforului, scădere a potasemiei, creștere a bilirubinemiei		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			

<i>Mai puțin frecvente:</i>	Contuzii		
<i>Rare:</i>	Fenomenul de inflamație acută la timp îndelungat după radioterapie, pneumonită de iradiere		

¹ După cum s-a raportat în cadrul urmăririi ulterioare punerii pe piață a medicamentului paclitaxel.

² Frecvența de apariție a pneumonitei se calculează pe baza datelor grupate provenite de la 1310 pacienți în studiile clinice, cărora li s-a administrat paclitaxel în monoterapie pentru cancer de sân și pentru alte indicații.

³ Pe baza evaluărilor de laborator: grad maxim de mielosupresie (grupul tratat).

⁴ La unii pacienți expunși anterior la capecitabină.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Acest punct cuprinde reacțiile adverse cele mai frecvente și mai relevante clinic, raportate la paclitaxel.

Reacțiile adverse au fost evaluate la 229 pacienți cu cancer de sân metastatic cărora li s-a administrat tratament cu paclitaxel 260 mg/m² o dată la trei săptămâni, în cadrul unui studiu clinic pivot de fază III (paclitaxel în monoterapie).

Reacțiile adverse au fost evaluate la 421 pacienți cu cancer pancreatic metastatic cărora li s-a administrat tratament cu paclitaxel în asociere cu gemcitabină (paclitaxel 125 mg/m² în asociere cu gemcitabină în doză de 1000 mg/m² în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile) și la 402 pacienți tratați cu gemcitabină în monoterapie, cărora li s-a administrat tratament sistemic de primă linie pentru adenocarcinomul pancreatic metastatic (paclitaxel albumină/gemcitabină).

Reacțiile adverse au fost evaluate la 514 pacienți cu cancer pulmonar non-microcelular cărora li s-a administrat tratament cu paclitaxel în asociere cu carboplatină (paclitaxel 100mg/m² în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 21 de zile în asociere cu carboplatină în ziua 1 a fiecărui ciclu) în cadrul studiului clinic de fază III, randomizat, controlat (paclitaxel albumină/carboplatină). Toxicitatea la taxan raportată de către pacient a fost evaluată utilizând 4 subscale ale Evaluării funcționale a terapiei pentru cancer (FACT) – chestionarul referitor la taxan. Utilizând analiza cu măsurători repetate, rezultatele a 3 din 4 subscale (neuropatie periferică, durere la nivelul mâinilor/picioarelor și auz) au fost în favoarea tratamentului cu paclitaxel și carboplatină (p ≤ 0,002). În cazul celeilalte subscale (edem), nu a existat nicio diferență între grupurile de tratament.

Infecții și infestări

Paclitaxel/gemcitabină

Sepsisul a fost raportat cu o frecvență de 5% la pacienții cu sau fără neutropenie, cărora li s-a administrat paclitaxel în asociere cu gemcitabină în cadrul unui studiu privind adenocarcinomul pancreatic. Dintre cele 22 de cazuri de sepsis raportate la pacienți tratați cu paclitaxel în asociere cu gemcitabină, 5 au avut evoluție letală. Complicațiile cauzate de cancerul pancreatic subiacent, în special obstrucția biliară sau prezența unui stent biliar, au fost identificate drept factori semnificativi care contribuie la apariția sepsisului. Dacă pacientul devine febril (indiferent de numărul de neutrofile) se inițiază tratamentul cu antibiotice cu spectru larg. În cazul neutropeniei febrile, se oprește administrarea paclitaxel și a gemcitabinei până când febra dispare și NAN ≥ 1500 celule/mm³, apoi se reia tratamentul la niveluri de doză reduse (vezi pct. 4.2).

Tulburări hematologice și limfatice

Paclitaxel în monoterapie – cancer de sân metastatic

La pacienții cu cancer de sân metastatic, neutropenia a fost cea mai însemnată reacție toxică hematologică (raportată la 79% dintre pacienți) și a fost rapid reversibilă și dependentă de doză; leucopenia a fost raportată la 71% dintre pacienți. Neutropenia de gradul 4 (< 500 celule/mm³) a apărut la 9% dintre pacienții tratați cu paclitaxel albumină. Neutropenia febrilă a apărut la patru pacienți tratați cu paclitaxel și a fost severă (Hb < 8 g/dl) în trei cazuri. Limfopenia a fost constatată la 45% dintre pacienți.

Paclitaxel albumină/gemcitabină

Tabelul 7 prezintă frecvența și severitatea modificărilor hematologice detectate de laborator, la pacienții tratați cu paclitaxel în asociere cu gemcitabină sau cu gemcitabină.

Tabelul 7: Modificări hematologice detectate de laborator în studiul privind adenocarcinomul pancreatic

	paclitaxel (125 mg/m ²)/ gemcitabină		Gemcitabină	
	Gradele 1-4 (%)	Gradele 3-4 (%)	Gradele 1-4 (%)	Gradele 3-4 (%)
Anemie ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenie ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocitopenie ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 pacienți evaluați în grupul tratat cu paclitaxel/gemcitabină

^b 388 pacienți evaluați în grupul tratat cu gemcitabină

^c 404 pacienți evaluați în grupul tratat cu paclitaxel/gemcitabină

Paclitaxel albumină/carboplatină

Anemia și trombocitopenia au fost raportate mai frecvent în grupul de tratament cu paclitaxel decât în grupul de tratament cu Taxol și carboplatină (54% comparativ cu 28% și, respectiv, 45% comparativ cu 27%).

Tulburări ale sistemului nervos

Paclitaxel în monoterapie – cancer de sân metastatic

În general, frecvența și severitatea neurotoxicității au fost dependente de doză la pacienții cărora li s-a administrat paclitaxel. Neuropatia periferică (în principal neuropatie senzorială de gradul 1 sau 2) a fost constatată la 68% dintre pacienții tratați cu paclitaxel albumină, 10% fiind cazuri de gradul 3 și niciun caz de gradul 4.

Paclitaxel albumină/gemcitabină

Pentru pacienții tratați cu paclitaxel în asociere cu gemcitabină, timpul median până la prima apariție a neuropatiei periferice de Gradul 3 a fost de 140 zile. Timpul median până la o ameliorare cu cel puțin 1 grad a fost de 21 zile, iar timpul median până la ameliorare de la neuropatia periferică de Gradul 3 până la gradul 0 sau 1 a fost de 29 zile. Dintre pacienții la care s-a întrerupt tratamentul din cauza neuropatiei periferice, 44% (31/70 pacienți) au putut relua administrarea paclitaxel în doză redusă.

Niciunul dintre pacienții tratați cu Paclitaxel în asociere cu gemcitabină nu a prezentat neuropatie periferică de Gradul 4.

Paclitaxel albumină/carboplatină

La pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular tratați cu paclitaxel și carboplatină, timpul median până la prima apariție a neuropatiei periferice de Gradul 3 legate de tratament a fost de 121 de zile, iar timpul median până la ameliorarea de la neuropatia periferică de Gradul 3 legată de tratament la Gradul 1 a fost de 38 de zile. Niciun pacient tratat cu paclitaxel și carboplatină nu a manifestat neuropatie periferică de Gradul 4.

Tulburări oculare

În timpul supravegherii după punerea pe piață au existat, rareori, raportări cu privire la reducerea acuității vizuale din cauza edemului macular cistoid în timpul tratamentului cu paclitaxel (vezi pct. 4.4).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Paclitaxel albumină/gemcitabină

Pneumonita a fost raportată la 4% dintre pacienți atunci când paclitaxel se administrează în asociere cu gemcitabină. Dintre cele 17 cazuri de pneumonită raportate la pacienți tratați cu paclitaxel în asociere cu gemcitabină, 2 au avut evoluție letală. Se impune monitorizarea atentă a tuturor pacienților în vederea depistării semnelor și simptomelor de pneumonită. După excluderea etiologiei infecțioase și după efectuarea diagnosticului de pneumonită, se oprește permanent tratamentul cu paclitaxel și gemcitabină și se începe imediat administrarea tratamentului adecvat și a măsurilor de susținere (vezi pct. 4.2).

Tulburări gastro-intestinale

Paclitaxel în monoterapie – cancer de sân metastatic
Greața a apărut la 29% dintre pacienți, iar diareea, la 25% dintre pacienți.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Paclitaxel în monoterapie – cancer de sân metastatic
Alopecia a fost observată la > 80% dintre pacienții tratați cu paclitaxel albumină. Majoritatea cazurilor de alopecie au apărut la mai puțin de o lună după inițierea tratamentului cu paclitaxel. La majoritatea pacienților care prezintă alopecie, este de așteptat o cădere pronunțată a părului ($\geq 50\%$).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Paclitaxel în monoterapie – cancer de sân metastatic
Artralgia a apărut la 32% dintre pacienții tratați cu paclitaxel și a fost severă în 6% din cazuri. Mialgia a apărut la 24% dintre pacienții tratați cu paclitaxel și a fost severă în 7% din cazuri. Simptomele au fost, de obicei, trecătoare, au apărut de obicei la trei zile după administrarea de paclitaxel și au dispărut în interval de o săptămână.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Paclitaxel în monoterapie – cancer de sân metastatic
Astenia/oboseala a fost raportată la 40% dintre pacienți.

Copii și adolescenți

Studiul a cuprins 106 pacienți, dintre care 104 au fost copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și sub 18 ani (vezi pct. 5.1). Fiecare pacient a prezentat cel puțin 1 reacție adversă. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost neutropenia, anemia, leucopenia și febra cu valori ridicate. Reacțiile adverse grave raportate la mai mult de 2 pacienți au fost febră cu valori ridicate, dorsalgie, edem periferic și vărsături. Nu au fost identificate semnale de siguranță noi la numărul limitat de pacienți copii și adolescenți tratați cu paclitaxel și profilul de siguranță a fost similar cu cel înregistrat la adulți.

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu paclitaxel. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție. Tratamentul trebuie îndreptat către principalele reacții toxice anticipate, care sunt supresia măduvei osoase, mucozita și neuropatia periferică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alcaloizi din plante și alte produse naturale, taxani, codul ATC: L01CD01

Mecanism de acțiune

Paclitaxel este un medicament antimicrotubulic care stimulează gruparea microtubulilor din dimerii de

tubulină și stabilizează microtubulii, împiedicând depolimerizarea. Această stabilitate determină inhibarea reorganizării dinamice normale a rețelei de microtubuli, esențială pentru funcțiile celulare vitale din interfază și mitoză. În plus, paclitaxelul induce formarea de mănunchiuri sau „grămezi” anormale de microtubuli pe tot parcursul ciclului celular și multiple ochiuri de rețea de microtubuli în timpul mitozei.

Paclitaxel conține nanoparticule de paclitaxel - albumină serică umană cu dimensiuni de aproximativ 130 nm, în care paclitaxel este prezent în stare amorfă, necristalină. După administrarea intravenoasă, nanoparticulele se disociază rapid în complexe solubile de paclitaxel legat de albumină, cu dimensiuni de aproximativ 10 nm. Se știe că albumina mediază transcitoza caveolară endotelială a constituenților plasmatici, iar studiile *in vitro* au demonstrat că prezența albuminei în paclitaxel îmbunătățește transportul paclitaxelului prin celulele endoteliale. S-a avansat ipoteza că acest transport caveolar trans-endotelial îmbunătățit este mediat de receptorul de albumină gp-60 și că în zona tumorii există o acumulare crescută de paclitaxel datorat proteinei acide secretate, bogată în cisteină (secreted protein acidic rich in cysteine (SPARC)), cu rol de legare a albuminei.

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer mamar

Sunt disponibile date de la 106 pacienți acumulate din două studii deschise, cu un singur braț de tratament și de la 454 pacienți tratați într-un studiu comparativ randomizat de fază III care susțin utilizarea paclitaxel în cancerul de sân metastatic. Aceste informații sunt prezentate mai jos.

Studii deschise, cu un singur braț de tratament

Într-un studiu, paclitaxel a fost administrat ca perfuzie cu durată de 30 de minute în doză de 175 mg/m², la 43 de pacienți cu cancer de sân metastatic. Al doilea studiu clinic a utilizat o doză de 300 mg/m² ca perfuzie cu durată de 30 de minute la 63 pacienți cu cancer mamar metastatic. Pacienții au fost tratați fără medicație anterioară cu steroizi sau susținere planificată cu G-CSF. Ciclurile au fost administrate la intervale de 3 săptămâni. Ratele de răspuns la totalul pacienților au fost de 39,5% (ÎI 95%: 24,9% – 54,2%) și respectiv 47,6% (ÎI 95%: 35,3% – 60,0%). Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost de 5,3 luni (175 mg/m²; ÎI 95%: 4,6 – 6,2 luni) și 6,1 luni (300 mg/m²; ÎI 95%: 4,2 – 9,8 luni).

Studiu comparativ randomizat

Acest studiu clinic multicentric a inclus pacienți cu cancer de sân metastatic, care au fost tratați o dată la 3 săptămâni cu paclitaxel în monoterapie, fie ca paclitaxel pe bază de solvent, 175 mg/m², administrat ca perfuzie cu durată de 3 ore, cu medicație prealabilă pentru a împiedica hipersensibilitatea (N = 225), fie ca paclitaxel 260 mg/m² administrat ca perfuzie cu durată de 30 de minute, fără medicație prealabilă (N = 229).

Șaizeci și patru la sută dintre pacienți aveau status de performanță scăzut (ECOG 1 sau 2) la intrarea în studiu; 79% aveau metastaze viscerale, iar 76% aveau metastaze la distanță în > 3 localizări. Paisprezece la sută dintre pacienți nu au primit anterior chimioterapie; 27% au primit anterior chimioterapie locală doar ca adjuvant, 40% doar pentru metastazele la distanță, iar 19% atât în pentru metastaze la distanță, cât și local ca adjuvant. Cincizeci și nouă la sută au beneficiat de medicamentul în studiu ca a doua linie terapeutică sau mai mult. Șaptezeci și șapte la sută dintre pacienți fuseseră expuși anterior la antraciline.

Rezultatele pentru rata de răspuns global și intervalul de timp până la progresia bolii precum și durata de supraviețuire fără progresie a bolii și supraviețuirea pentru pacienții la care se administrează tratament > decât cel de primă intenție, sunt indicate mai jos.

Tabelul 8: Rezultate pentru rata de răspuns global, valoarea mediană a intervalului de timp până la progresia bolii și a supraviețuirii fără progresie a bolii, după cum au fost evaluate de investigator

Parametru de eficacitate	Paclitaxel (260 mg/m ²)	Paclitaxel, pe bază de solvent (175 mg/m ²)	valoare p
<i>Rată de răspuns [ÎI 95%] (%)</i>			
> Tratament de primă intenție	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Valoarea mediană a intervalului de timp până la progresia bolii [ÎI 95%] (săptămâni)</i>			

> Tratament de primă intenție	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
* Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii [ÎÎ 95%] (săptămâni)			
> Tratament de primă intenție	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
*Supraviețuire [ÎÎ 95%] (săptămâni)			
> Tratament de primă intenție	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

* Aceste date se bazează pe Raportul de studiu clinic: CA012-0 Anexă Finală datată (23 martie 2005)

^a Test chi-pătrat

^b Test logaritm

Două sute douăzeci și nouă de pacienți tratați cu paclitaxel în studiul clinic controlat randomizat au fost evaluați în privința siguranței. Neurotoxicitatea la paclitaxel a fost evaluată prin ameliorarea cu un grad pentru pacienți care suferă de neuropatie periferică de Gradul 3 oricând în timpul tratamentului. Evoluția naturală a neuropatiei periferice datorată toxicității cumulative a paclitaxel după > 6 cursuri de tratament, de a se remite la valorile inițiale, nu a fost evaluată și rămâne necunoscută.

Adenocarcinom pancreatic

S-a efectuat un studiu multicentric, multinațional, randomizat, deschis, la care au participat 861 pacienți, cu scopul de a compara administrarea în asociere paclitaxel albumină/gemcitabină față de monoterapia cu gemcitabină ca primă linie de tratament la pacienți cu adenocarcinom pancreatic metastatic. Pacienților (N = 431) li s-a administrat paclitaxel sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 30-40 minute, în doză de 125 mg/m², urmat de gemcitabină sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 30-40 minute în doză de 1000 mg/m² în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile. În grupul de tratament comparator, s-a administrat pacienților (N = 430) monoterapie cu gemcitabină, în conformitate cu doza și schema de tratament recomandate. Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii sau apariția unor efecte toxice inacceptabile. Dintre cei 431 pacienți cu adenocarcinom pancreatic care au fost repartizați randomizat pentru a li se administra paclitaxel în asociere cu gemcitabină, majoritatea (93%) erau de rasă albă, 4% de rasă neagră și 2% erau de rasă galbenă (asiatici). 16% au avut un status de performanță Karnofsky (SPK) de 100; 42% au avut SPK de 90, 35% au avut SPK de 80, 7% au avut SPK de 70 și < 1% dintre pacienți au avut SPK sub 70. Pacienții cu risc cardiovascular mare, cu antecedente de arteriopatie periferică și/sau afectare a țesutului conjunctiv și/sau boală pulmonară interstițială au fost excluși din studiu.

Pacienților li s-a administrat tratament pe o durată mediană de timp de 3,9 luni în grupul cu paclitaxel albumină/gemcitabină și 2,8 luni în grupul cu gemcitabină. 32% dintre pacienții din grupul cu paclitaxel/gemcitabină comparativ cu 15% dintre pacienții din grupul cu gemcitabină au primit tratament timp de 6 luni sau peste. Pentru populația tratată, intensitatea relativă mediană a dozei de gemcitabină a fost de 75% în grupul cu administrare în asociere paclitaxel/gemcitabină și de 85% în grupul cu administrare de gemcitabină. Intensitatea relativă mediană a dozei de paclitaxel a fost de 81%. O doză cumulativă mediană mai mare de gemcitabină a fost administrată în grupul cu administrare în asociere paclitaxel/gemcitabină (11400 mg/m²) comparativ cu grupul cu administrare de gemcitabină (9000 mg/m²).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală (SG). Criteriile finale secundare cheie de evaluare au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) și rata de răspuns global (RRG), ambele evaluate printr-o analiză independentă, centrală, în regim radiologic orb, conform recomandărilor ghidurilor RECIST (Varianta 1.0).

Tabelul 9: Rezultate privind eficacitatea provenite din studiul randomizat la pacienți cu adenocarcinom pancreatic (Populație cu intenție de tratament)

	Paclitaxel (125 mg/m ²)/gemcitabină (N = 431)	Gemcitabină (N = 430)
Supraviețuire globală		
Număr de decese (%)	333 (77)	359 (83)

Supraviețuire mediană globală, luni (ÎI 95%)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
IR _{A+G/G} (ÎI 95%) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
valoare p ^b	< 0,0001	
Rata de supraviețuire % (ÎI 95%) la		
1 an	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 an	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
Supraviețuirea globală 75-a percentilă (luni)	14,8	11,4
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Deces sau progresie, n (%)	277 (64)	265 (62)
Supraviețuirea mediană fără progresie (ÎI 95%)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (ÎI 95%) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
valoare p ^b	< 0,0001	
Rata de răspuns global		
Răspunsul global confirmat complet sau parțial, n (%)	99 (23)	31 (7)
ÎI 95%	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G} /p _G (ÎI 95%)	3,19 (2,178; 4,662)	
valoare p (testul chi-pătrat)	< 0,0001	

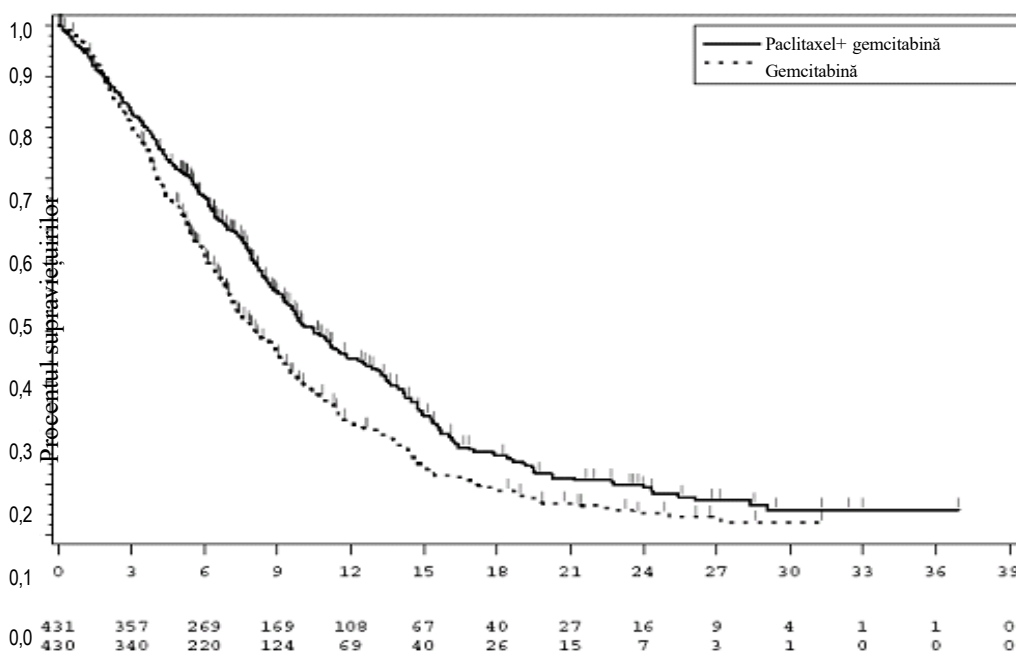
ÎI = interval de încredere, IR_{A+G/G} = indice de risc pentru paclitaxel+gemcitabină/gemcitabină, p_{A+G}/p_G = rată de răspuns raportul paclitaxel+gemcitabină/gemcitabină

^a modelul de risc proporțional Cox

^b testul log-rank stratificat, stratificat în funcție de regiune geografică (America de Nord față de celelalte regiuni), SPK (70 - 80 față de 90 - 100) și prezența metastazelor hepatice (da față de nu).

A existat o ameliorare a SG, semnificativă statistic, pentru pacienții cărora li s-a administrat tratament cu paclitaxel/gemcitabină față de monoterapia cu gemcitabină, cu o creștere mediană a SG de 1,8 luni, o reducere globală a riscului de deces cu 28%, ameliorarea supraviețuirii la 1 an cu 59% și ameliorarea ratelor de supraviețuire la 2 ani cu 125%.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (populația cu intenție de tratament)



(PT la risc)
PAC/GEM:
GEM:
Timp (luni)

Efectele tratamentului asupra SG au favorizat grupul cu paclitaxel/gemcitabină în majoritatea subgrupurilor pre-specificate (incluzând sexul, SPK, regiunea geografică, localizarea principală a cancerului pancreatic, stadiul în momentul diagnosticului, prezența metastazelor hepatice, prezența carcinomatozei peritoneale, procedură Whipple efectuată anterior, prezența unui stent biliar la momentul inițial, prezența metastazelor pulmonare și numărul locurilor cu metastaze). Pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 ani din grupurile cu paclitaxel/gemcitabină și gemcitabină, indicele de risc (IR) privind supraviețuirea a fost de 1,08 (ÎI95% 0,653; 1,797). Pentru pacienții cu niveluri normale de CA 19-9 la momentul inițial, IR privind supraviețuirea a fost de 1,07 (ÎI95% 0,692; 1,661).

A existat o ameliorare semnificativă statistic a SFPB la pacienții tratați cu paclitaxel/gemcitabină comparativ cu monoterapia cu gemcitabină, cu o creștere a SFPB mediane de 1,8 luni.

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

S-a efectuat un studiu multicentric, randomizat, în regim deschis, la 1052 de pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici în Stadiul IIIb/IV, la care nu s-a administrat chimioterapie. Studiul a comparat paclitaxel în asociere cu carboplatină cu paclitaxel pe bază de solvent în asociere cu carboplatină ca tratament de primă linie la pacienții cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat. Peste 99% din pacienți aveau un status de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group [Grupul Estic de Cooperare în Oncologie]) de 0 sau 1. Pacienții cu neuropatie preexistentă de Gradul ≥ 2 sau factori de risc medical gravi, care implicau orice organ sau sistem major, au fost excluși. Paclitaxel a fost administrat pacienților (N = 521) sub forma unei perfuzii intravenoase pe parcursul a 30 de minute, la o doză de 100 mg/m^2 , în Zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 21 de zile, fără nicio premedicație cu steroizi administrată înainte și fără profilaxie cu factori de stimulare a coloniilor granulocitare. Începând imediat după terminarea administrării de paclitaxel, carboplatina a fost administrată intravenos în doză de $6 \text{ mg}\cdot\text{min/ml}$ calculată pe baza ASC, numai în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile. Paclitaxel pe bază de solvent a fost administrat pacienților (N = 531) în doză de 200 mg/m^2 , sub forma unei perfuzii intravenoase pe parcursul a 3 ore, cu premedicație standard administrată înainte, fiind urmat imediat de carboplatină, administrată intravenos în doză de $6 \text{ mg}\cdot\text{min/ml}$ calculată pe baza ASC. Fiecare medicament a fost administrat în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile. În ambele grupuri de studiu, tratamentul a fost administrat până la progresia bolii sau până la manifestarea unei toxicități inacceptabile. Pacienților li s-a administrat un număr median de 6 cicluri de tratament, în ambele grupuri de studiu.

Criteriul de evaluare primar privind eficacitatea a fost rata de răspuns global, definită drept procentul de pacienți care au obținut un răspuns complet sau un răspuns parțial confirmat obiectiv, pe baza unei evaluări independente, în regim radiologic orb, efectuată la nivel central utilizând ghidul RECIST (Varianta 1.0).

Pacienții din grupul cu paclitaxel/carboplatină au prezentat o rată de răspuns global semnificativ mai mare, comparativ cu pacienții din grupul de control: 33% comparativ cu 25%, $p = 0,005$ (Tabelul 10). S-a înregistrat o diferență semnificativă privind rata de răspuns global în cadrul grupului cu paclitaxel/carboplatină comparativ cu grupul de control, la pacienții cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici cu histologie scuamoasă (N = 450, 41% comparativ cu 24%, $p < 0,001$); cu toate acestea, diferența menționată nu apare ca diferență între SFP sau SG. Nu a existat nicio diferență între grupurile de tratament privind RSG la pacienții cu histologie non-scuamoasă (N = 602, 26% comparativ cu 25%, $p = 0,808$).

Tabelul 10: Rata de răspuns global în cadrul studiului randomizat privind cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici (populația cu intenție de tratament)

Parametru de eficacitate	paclitaxel (100 mg/m ² /săptămână) + carboplatină (N = 521)	paclitaxel pe bază de solvent (200 mg/m ² o dată la 3 săptămâni) + carboplatină (N = 531)
Rata de răspuns global (evaluare independentă)		
Răspuns global complet sau parțial confirmat, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
Î 95% (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p _A /p _T (Î 95,1%)	1,313 (1,082; 1,593)	
Valoare p ^a	0,005	

Î = interval de încredere; IRA/T = indice de risc pentru paclitaxel/carboplatină față de paclitaxel pe bază de solvent/carboplatină; p_A/p_T = rată de răspuns raportul paclitaxel/carboplatină față de paclitaxel pe bază de solvent/carboplatină.

^a Valoarea p se bazează pe un test chi-pătrat.

Între cele două grupuri de tratament nu a existat nicio diferență semnificativă statistic pentru supraviețuirea fără progresia bolii (conform evaluării efectuate de radiologul în regim orb) și supraviețuirea globală. În analiza de non-inferioritate pentru SFP și SG, cu marjă de non-inferioritate specificată anterior de 15%, criteriul de non-inferioritate a fost întrunit atât pentru SFP, cât și pentru SG, limita superioară a intervalului de încredere de 95% pentru indicii de risc asociați fiind mai mică de 1,176 (Tabelul 11).

Tabelul 11: Analizele de non-inferioritate cu privire la supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală care s-au efectuat în cadrul studiului randomizat privind cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici (populația cu intenție de tratament)

Parametru de eficacitate	paclitaxel(100 mg/m ² /săptămână) + carboplatină (N = 521)	Paclitaxel pe bază de solvent (200 mg/m ² o dată la 3 săptămâni) + carboplatină (N = 531)
Supraviețuirea fără progresia bolii^a (evaluare independentă)		
Deces sau progresie, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
SFP mediană (Î 95%) (luni)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
IR _{A/T} (Î 95%)	0,949 (0,830; 1,086)	
Supraviețuirea globală		
Număr de decese, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
SG mediană (Î 95%) (luni)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
IR _{A/T} (Î 95,1%)	0,922 (0,797; 1,066)	

Î = interval de încredere; IRA/T = indice de risc pentru Paclitaxel albumină/carboplatină față de paclitaxel pe bază de solvent/carboplatină; p_A/p_T = rată de răspuns raportul Paclitaxel albumină/carboplatină față de paclitaxel pe bază de solvent/carboplatină.

^a Conform considerațiilor metodologice ale EMA privind criteriul de evaluare SFP, nu s-au utilizat observațiile lipsă sau inițierea unei noi terapii ulterioare pentru cenzurarea datelor.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Studiul ABI-007-PST-001, un studiu de Fază 1/2, multicentric, în regim deschis, de stabilire a dozelor, pentru evaluarea siguranței, tolerabilității și eficacității preliminare a administrării săptămânale de paclitaxel la copii și adolescenți cu tumori solide recurente sau refractare, a inclus un număr total de 106 pacienți cu vârsta cuprinsă între ≥ 6 luni și ≤ 24 de ani.

În prima parte (Fază 1) a studiului au fost incluși un număr total de 64 de pacienți cu vârsta între 6 luni și sub 18 ani și s-a stabilit că doza maximă tolerată (DMT) este de 240 mg/m², administrată sub formă de

perfuzie intravenoasă pe o durată de 30 de minute, în Zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

În a doua parte a studiului (Faza a 2-a), care a utilizat un design minimax Simon cu două etape, au fost înrolați un număr total de 42 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 24 de ani cu forme recurente sau refractare de sarcom Ewing, neuroblastom sau rhabdomyosarcom, pentru evaluarea activității antitumorale, conform ratei de răspuns global (RRG). Dintre cei 42 de pacienți, 1 pacient a avut vârsta < 2 ani, 27 au avut vârsta cuprinsă între ≥ 2 și < 12 ani, 12 au avut vârsta cuprinsă între ≥ 12 și < 18 ani și 2 pacienți adulți au avut vârsta cuprinsă între ≥ 18 și 24 de ani.

Pacienții au fost tratați pentru un număr median de 2 cicluri, la DMT. Dintre cei 41 de pacienți eligibili pentru evaluarea eficacității din etapa 1, 1 pacient din grupul cu rhabdomyosarcom (N = 14) a prezentat un răspuns parțial (RP) confirmat, rezultând într-o RRG de 7,1% (ÎI 95%: 0,2, 33,9). Nu s-a observat niciun răspuns complet (RC) sau RP confirmat la grupul cu sarcom Ewing (N = 13) și nici la grupul cu neuroblastom (N = 14). Niciunul dintre grupurile de studiu nu a continuat la etapa 2, întrucât condiția definită în protocol, ca ≥ 2 pacienți să prezinte răspuns confirmat, nu a fost atinsă.

Valorile mediane ale rezultatelor privind supraviețuirea globală, incluzând perioada de urmărire cu durata de 1 an, au fost de 32,1 săptămâni (ÎI 95%: 21,4; 72,9), 32,0 săptămâni (ÎI 95%: 12; nedeterminată) și 19,6 săptămâni (ÎI 95%: 4; 25,7) pentru grupurile cu sarcom Ewing, neuroblastom și respectiv rhabdomyosarcom.

Profilul general de siguranță al paclitaxel la copii și adolescenți a fost în concordanță cu profilul cunoscut de siguranță al paclitaxel la adulți (vezi pct. 4.8). Pe baza acestor rezultate, s-a concluzionat că paclitaxel în monoterapie nu are activitate clinică semnificativă sau beneficiu de supraviețuire care să justifice dezvoltarea suplimentară a medicamentului la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristicile farmacocinetice ale paclitaxelului total în urma perfuziilor cu paclitaxel cu durata de 30 și 180 minute în doze cuprinse între 80 și 375 mg/m² au fost stabilite în studii clinice. Expunerea la paclitaxel (ASC) a crescut liniar de la 2653 la 16736 ng.oră/ml în urma administrării de doze cuprinse între 80 și 300 mg/m².

Într-un studiu la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat, caracteristicile farmacocinetice ale paclitaxelului după administrarea intravenoasă a paclitaxel în doză de 260 mg/m² în decurs de 30 de minute au fost comparate cu cele evidențiate după administrarea injectabilă în decurs de 3 ore a paclitaxelului pe bază de solvent în doză de 175 mg/m². Pe baza analizei farmacocinetice non-compartimentale, clearance-ul plasmatic al paclitaxelului în cazul paclitaxel a fost mai mare (43%) decât cel după injectarea de paclitaxel pe bază de solvent, iar volumul său de distribuție a fost de asemenea mai mare (53%). Nu au existat diferențe în privința timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. Într-un studiu cu doze repetate la 12 pacienți cărora li s-a administrat paclitaxel pe cale intravenoasă în doză de 260 mg/m², variabilitatea între pacienți privind ASC a fost de 19% (cu limite între 3,21%-37,70%). Nu au existat dovezi privind acumularea paclitaxelului în timpul ciclurilor multiple de tratament.

Distribuție

În urma administrării paclitaxel la pacienții cu tumori solide, paclitaxelul este distribuit în mod uniform în celule sanguine și plasmă, și este legat în procent crescut (94%) de proteinele plasmaticice.

Legarea paclitaxelului de proteinele plasmaticice în urma administrării de paclitaxel a fost evaluată prin ultrafiltrare în cadrul unui studiu comparativ intra-pacient. Frațiunea liberă a paclitaxelului a fost semnificativ mai mare în cazul paclitaxel (6,2%) decât în cazul paclitaxelului pe bază de solvent (2,3%). Aceasta a determinat o expunere mai mare la paclitaxel liber în cazul administrării paclitaxel în comparație cu paclitaxelul pe bază de solvent, chiar dacă expunerea totală este comparabilă. Acest lucru este posibil datorită faptului că paclitaxelul nu este blocat în micelulele Cremophor EL, așa cum se întâmplă în cazul paclitaxelului pe bază de solvent. Pe baza datelor din literatură publicate, studiile *in*

in vitro asupra legării de proteinele serice umane (folosind paclitaxel în concentrații care variau de la 0,1 la 50 µg/ml) au indicat faptul că prezența cimetidinei, ranitidinei, dexametazonei sau difenhidraminei nu a afectat legarea paclitaxel de proteine.

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, volumul total de distribuție este de aproximativ 1741 l; volumul mare de distribuție indică distribuția extravasculară extinsă și/sau legarea tisulară a paclitaxel.

Metabolizare și eliminare

Pe baza datelor din literatură publicate, studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani și secțiuni de țesut arată că paclitaxel este metabolizat în principal la 6α-hidroxi-paclitaxel, și la doi metaboliți secundari, 3'-p-hidroxi-paclitaxel și 6α-3'-p-dihidroxi-paclitaxel. Formarea acestor metaboliți hidroxilați este catalizată de CYP2C8, CYP3A4 și, respectiv de ambele izoenzimele CYP2C8 și CYP3A4.

La pacienții cu cancer de sân metastatic, după o perfuzie de 30 de minute cu paclitaxel în doză de 260 mg/m², valoarea medie a excreției urinare cumulative a substanței active nemodificate a reprezentat 4% din doza totală administrată, din care mai puțin de 1% sub forma metaboliților 6α-hidroxi-paclitaxel și 3'-p-hidroxi-paclitaxel, ceea ce indică un clearance non-renal extensiv. Paclitaxel este eliminat în principal prin metabolizare hepatică și excreție biliară.

La intervalul de doze clinic cuprins între 80 mg/m² și 300 mg/m², clearance-ul plasmatic mediu al paclitaxelului este cuprins între 13 și 30 l/oră și m², iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu este cuprins între 13 și 27 ore.

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii populaționale a paclitaxel a fost studiat la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat. Această analiză a inclus pacienți cu funcție hepatică normală (n = 130) și insuficiență hepatică ușoară (n = 8), moderată (n = 7), sau severă (n = 5) pre-existentă (conform criteriilor grupului de lucru cu privire la disfuncții organice NCI). Rezultatele demonstrează faptul că insuficiența hepatică ușoară (valori ale bilirubinei totale > 1 și ≤ 1,5 x LSN) nu prezintă un efect important clinic asupra farmacocineticii paclitaxel. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (valori ale bilirubinei totale > 1,5 și ≤ 3 x LSN) sau severă (valori ale bilirubinei totale > 3 și ≤ 5 x LSN) au prezentat o scădere cuprinsă între 22% și 26% a ratei de eliminare maximă a paclitaxelului și o creștere cu aproximativ 20% a ASC medii a paclitaxelului comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. Insuficiența hepatică nu prezintă efect asupra valorii medii a C_{max} a paclitaxelului. În plus, eliminarea paclitaxel prezintă o corelație inversă cu valorile bilirubinei totale și o corelație pozitivă cu valorile albuminei serice.

Modelul farmacocinetic/farmacodinamic indică faptul că nu există corelație între funcția hepatică (așa cum este indicată de valorile inițiale ale albuminei sau bilirubinei totale) și neutropenie după ajustarea pentru expunerea la paclitaxel.

Datele farmacocinetice nu sunt disponibile pentru pacienți cu valori ale bilirubinei totale > 5 x LSN sau pentru pacienți cu adenocarcinom pancreatic metastatic (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Analiza farmacocinetică populațională a inclus pacienți cu funcție renală normală (n = 65) și insuficiență renală ușoară (n = 61), moderată (n = 23) sau severă (n = 1) pre-existentă (conform criteriilor proiectului de ghid FDA 2010). Insuficiența renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 ml/min și < 90 ml/min) nu prezintă un efect important clinic asupra expunerii sistemice (ASC și C_{max}) a paclitaxelului. Datele farmacocinetice sunt insuficiente pentru pacienții cu insuficiență renală severă și nu sunt disponibile pentru pacienții cu boală renală în stadiu terminal.

Vârșnici

Analiza farmacocinetică populațională pentru paclitaxel a inclus pacienți cu vârsta cuprinsă între 24 și

85 ani și demonstrează faptul că vârsta nu influențează semnificativ rata de eliminare maximă și expunerea sistemică (ASC și C_{max}) a paclitaxelului.

Modelul farmacocinetic/farmacodinamic utilizând date provenite de la 125 de pacienți cu tumori solide avansate indică faptul că pacienții cu vârsta ≥ 65 ani pot fi mai susceptibili să dezvolte neutropenie în cadrul primului ciclu de tratament, cu toate că expunerea plasmatică a paclitaxel nu este afectată de vârstă.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica paclitaxel după 30 de minute de administrare intravenoasă la doze de 120 mg/m^2 până la 270 mg/m^2 au fost determinate la 64 de pacienți (2 până la ≤ 18 ani) în Faza 1 a unui studiu de Fază 1/2 în cazul tumorilor solide recurente sau refractare la copii și adolescenți. În urma creșterii dozei de la 120 la 270 mg/m^2 , valoarea medie a $ASC_{(0-inf)}$ și C_{max} a paclitaxelului a variat între 8867 și 14361 $\text{ng} \cdot \text{hr/ml}$ și respectiv de la 3488 la 8078 ng/ml .

Valorile normalizate în funcție de doză maxime ale expunerii la medicamente au fost comparabile în intervalul de doză studiat; cu toate acestea, valorile totale normalizate în funcție de doză ale expunerii la medicamente au fost comparabile numai între 120 mg/m^2 și 240 mg/m^2 ; cu ASC_{∞} redusă normalizată în funcție de doză de 270 mg/m^2 la nivelul dozei. La DMT de 240 mg/m^2 , valoarea medie a clearance-ului fost de 19,1 l/oră, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu a fost de 13,5 ore.

La pacienții copii și adolescenți, expunerea la paclitaxel a crescut cu o doză mai mare, iar expunerea săptămânală la medicamente a fost mai ridicată decât la pacienții adulți.

Alți factori intrinseci

Analizele farmacocinetice populaționale pentru paclitaxel indică faptul că sexul, rasa (asiatică comparativ cu cea caucaziană) și tipul de tumori solide nu are un efect important clinic asupra expunerii sistemice (ASC și C_{max}) a paclitaxel. Pacienții cu greutate corporală de 50 kg au avut ASC a paclitaxel cu aproximativ 25% mai mică decât pacienții cu greutate corporală de 75 kg. Relevanța clinică a acestei constatări este incertă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Potențialul carcinogen al paclitaxelului nu a fost studiat. Totuși, pe baza datelor din literatură publicate, paclitaxelul la doze clinice este un medicament cu potențial carcinogen și genotoxic, pe baza mecanismelor sale farmacodinamice de acțiune. S-a demonstrat că paclitaxelul este clastogen *in vitro* (aberații cromozomiale la nivelul limfocitelor umane) și *in vivo* (testul micronucleilor la șoareci). S-a demonstrat că paclitaxelul este genotoxic *in vivo* (testul micronucleilor la șoareci), dar nu a determinat mutații genetice la testul Ames sau analiza pentru mutații genetice pe celule ovariene de hamster chinezesc/hipoxantin-guanină fosforibozil transferază (CHO/HGPRT [chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase]).

În doze mai mici decât doza terapeutică pentru om, paclitaxelul a fost asociat cu fertilitate scăzută și toxicitate fetală la șobolani, atunci când a fost administrat înaintea și în timpul împerecherii la masculi și femele de șobolan. Studiile la animale cu paclitaxel au demonstrat efecte toxice nereversibile asupra organelor de reproducere la masculi la niveluri de expunere relevante clinic.

Paclitaxelul și/sau metaboliții săi au fost excretați în lapte la femele de șobolan aflate în perioada de lactație. După administrarea intravenoasă de paclitaxel marcat radioactiv la șobolani în zilele 9 și 10 postpartum, concentrațiile de radioactivitate în lapte au fost mai mari decât în plasmă, și au scăzut în paralel cu concentrațiile din plasmă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Soluție de albumină umană (conținând caprilat de sodiu și N-acetil-L-triptofan).

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise

2 ani

Stabilitatea dispersiei reconstituite în flacon

Stabilitatea fizică și chimică a dispersiei în uz a fost demonstrată pentru o durată de 24 ore la 2°C-8°C în ambalajul original, protejată de lumină.

Stabilitatea dispersiei reconstituite în punga de perfuzie

Stabilitatea fizică și chimică a dispersiei în uz a fost demonstrată timp de 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C-8 °C, și apoi pentru încă 4 ore la 25°C, protejată de lumină.

Cu toate acestea, din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire și umplere a pungilor de perfuzie exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire și umplere a pungilor de perfuzie.

Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Timpul total combinat de păstrare pentru medicamentul reconstituit în flacon și pungă de perfuzie, păstrat la frigider și protejat de lumină, este de 24 de ore. Această perioadă poate fi urmată de păstrarea în pungă de perfuzie, timp de 4 ore, la temperaturi sub 25 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoane nedeschise

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină. Nici congelarea, nici refrigerarea nu afectează negativ stabilitatea medicamentului. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Dispersia reconstituită

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 50 ml (sticlă tip 1) cu un dop (bromobutolic) și sigiliu detașabil (unitate asamblată formată dintr-un buton de plastic și unul de aluminiu), conținând paclitaxel 100 mg legat de albumină sub formă de nanoparticule.

Mărimea ambalajului-cutie cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții pentru preparare și administrare

Paclitaxel este un medicament citotoxic împotriva cancerului; la fel ca în cazul altor compuși cu potențial toxic, manevrarea Paclitaxel albumină Dr. Reddy's necesită precauție. Se recomandă utilizarea de mănuși, ochelari și echipament de protecție. Dacă dispersia intră în contact cu pielea, spălați imediat pielea bine cu apă și săpun. Dacă dispersia intră în contact cu mucoasele, acestea trebuie clătite bine cu

apă din abundență. Paclitaxel albumină Dr. Reddy's trebuie preparat și administrat numai de personalul medical instruit adecvat în manipularea medicamentelor citotoxice. Asistentele medicale gravide nu trebuie să manipuleze Paclitaxel albumină Dr. Reddy's.

Din cauza posibilității de extravazare, se recomandă monitorizarea atentă a locului de administrare a perfuziei pentru posibila extravazare/infiltrare a medicamentului pe durata administrării. Limitați durata perfuziei cu Paclitaxel albumină Dr. Reddy's la 30 de minute așa cum este indicat, pentru a reduce riscul apariției de reacții adverse la locul de administrare a perfuziei.

Reconstituirea și administrarea medicamentului

Paclitaxel albumină Dr. Reddy's este furnizat ca pulbere sterilă liofilizată pentru reconstituire înainte de utilizare. După reconstituire, fiecare ml de dispersie conține paclitaxel 5 mg legat de albumină sub formă de nanoparticule.

Folosind o seringă sterilă, 20 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzie trebuie să fie injectați încet într-un flacon de Paclitaxel albumină Dr. Reddy's timp de cel puțin 1 minut.

Jetul de soluție trebuie injectat către peretele interior al flaconului. Nu trebuie să injectați soluția direct peste pulbere, întrucât aceasta manevră va produce spumă.

După ce se încheie adăugarea soluției, flaconul trebuie lăsat să stea vertical minimum 5 minute pentru a se asigura umezirea adecvată a substanței solide. Apoi, flaconul trebuie răsucit încet și ușor și/sau răsturnat pentru cel puțin 2 minute, până când are loc reconstituirea completă a întregii cantități de pulbere. Trebuie evitată producerea spumei. Dacă apare spumă sau precipitate, lăsați soluția să stea în poziție verticală timp de cel puțin 15 minute, până când spuma dispare.

Dispersia reconstituită trebuie să fie lăptoasă și omogenă, fără precipitate vizibile. Poate apărea sedimentarea parțială a dispersiei reconstituite. Dacă sunt vizibile precipitate sau sedimente, flaconul trebuie răsturnat iarăși încet, cu gura în jos, pentru a asigura reconstituirea completă a dispersiei înainte de utilizare.

Inspectați dispersia din flacon pentru a depista eventualele particule în dispersie. Nu se administrează dispersia reconstituită dacă se observă particule în flacon.

Volumul exact de dispersie de 5 mg/ml necesar pentru administrarea la pacient trebuie calculat și cantitatea adecvată de Paclitaxel albumină Dr. Reddy's reconstituit trebuie injectată într-o pungă de perfuzie, goală, sterilă, din material de tip PVC sau non-PVC.

Utilizarea dispozitivelor medicale care conțin ulei de silicon drept lubrifiant (adică, seringi și pungi de perfuzie intravenoasă) pentru reconstituire și administrare Paclitaxel albumină Dr. Reddy's poate determina formarea de filamente proteice. Administrați Paclitaxel albumină Dr. Reddy's utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un filtru de 15 μm pentru a evita administrarea acestor filamente. Utilizarea unui filtru de 15 μm elimină filamentele și nu modifică proprietățile fizice sau chimice ale medicamentului reconstituit.

Utilizarea de filtre cu pori cu dimensiuni sub 15 μm poate determina blocarea filtrului.

Pentru a prepara sau administra perfuziile cu Paclitaxel albumină Dr. Reddy's nu este necesară utilizarea de flacoane pentru soluție fără di (2-etilhexilftalat) (DEHP) sau seturi de administrare specializate.

După administrare, se recomandă ca linia intravenoasă să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a asigura administrarea dozei complete.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL
Str. Daniel Danielopolu, nr. 30-32, etaj 5, spațiul 1, sector 1, București,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16339/2025/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2025