

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sindaxel 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sindaxel 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Excipienți cu efect cunoscut: etanol anhidru 385 mg/ml, macrogolglicerol ricinoleat 527 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, ușor vâscoasă, incoloră până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer ovarian

Tratament de primă linie în asociere cu cisplatin sau carboplatin, la pacienți având cancer ovarian în stadiu avansat, cu tumoră reziduală (peste 1 cm) după laparotomie inițială.

Tratament de a doua linie a cancerului ovarian metastatic, după eșecul terapiei standard cu săruri de platină.

Cancer al glandei mamare

Sindaxel este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom al glandei mamare cu invazie ganglionară, după terapia cu antraciline și ciclofosfamidă (AC). Tratamentul adjuvant cu Sindaxel trebuie privit ca o alternativă la terapia cu AC extinsă.

Sindaxel este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului glandei mamare local avansat sau cu metastaze, fie în asociere cu antracilină la pacienții pentru care terapia cu antraciline este adecvată, fie în asociere cu trastuzumab la pacienții care prezintă o exprimare în exces a receptorului 2 al factorului de creștere uman epidermal (HER-2) de grad 3+, determinată prin imunohistochimie, și pentru care tratamentul cu antracilină nu este adecvat (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Sindaxel în monochimioterapie este indicat în tratamentul cancerului glandei mamare metastatic, la pacienți la care terapia cu antraciline nu a obținut răspuns terapeutic sau nu este adecvată.

Cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat (NSCLC)

Sindaxel, în asociere cu cisplatina, este indicat în tratamentul cancerului bronho-pulmonar non-microcelular la pacienți la care nu sunt indicate intervenția chirurgicală curativă și/sau radioterapia curativă.

Sarcom Kaposi la pacienți cu SIDA

Sindaxel este indicat în tratamentul sarcomului Kaposi la pacienți cu SIDA (SK-SIDA), în stadiu avansat, după lipsa răspunsului la tratamentul anterior, cu antraciline lipozomale.

Această indicație este susținută de un număr limitat de date referitoare la eficacitate; un rezumat al studiilor relevante este prezentat la pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Înainte de tratamentul cu paclitaxel tuturor pacienților trebuie să li se administreze pre-medicație cu corticosteroizi, antihistaminice și antagoniști de H₂, după cum urmează:

<i>Medicament</i>	<i>Doză</i>	<i>Administrare înainte de Sindaxel</i>
Dexametazonă	20 mg oral* sau i.v.	Aproximativ 6 și 12 ore pentru administrare orală sau pentru administrare i.v.: între 30 și 60 de minute.
difenhidramină**	50 mg i.v.	între 30 și 60 de minute.
cimetidină sau ranitidină	300 mg i.v. 50 mg i.v.	între 30 și 60 de minute.

*8-20 mg pentru pacienții cu SK

** sau un antihistaminic echivalent, de exemplu clorfeniramină

Chimioterapie de linia întâi în carcinomul ovarian

Deși se evaluează și alte scheme de administrare, se recomandă o asociere de paclitaxel și cisplatină. În funcție de durata perfuziei, sunt recomandate 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, repetat la fiecare trei săptămâni sau
- paclitaxel 135 mg/m² într-o perfuzie cu durata de 24 ore, urmat de cisplatină 75 mg/m², la repetat la fiecare 3 săptămâni (vezi pct. 5.1)

Chimioterapie de linia a doua în carcinomul ovarian

Doza recomandată de paclitaxel este 175 mg/m² administrată într-o perfuzie cu durata de 3 ore, repetată la fiecare 3 săptămâni.

Chimioterapie adjuvantă în carcinomul glandei mamare

Doza recomandată de paclitaxel este de 175 mg/m² administrată într-o perfuzie cu durata de 3 ore, repetată la interval de 3 săptămâni, pentru 4 cicluri de tratament, aplicată după terapia de tip AC.

Chimioterapie de linia întâi a carcinomului glandei mamare

Când este utilizat în asociere cu doxorubicina (50 mg/m²), paclitaxel trebuie administrat la un interval de 24 de ore după doxorubicină. Doza recomandată de paclitaxel este de 220 mg/m² administrată într-o perfuzie cu durata de 3 ore, repetat la fiecare 3 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 într-o perfuzie cu durata de 3 ore, repetat la fiecare 3 săptămâni (vezi pct. 5.1). Perfuzia de paclitaxel poate fi inițiată în ziua următoare după administrarea primei doze de trastuzumab sau imediat după doza de trastuzumab, dacă doza anterioară de trastuzumab a fost bine tolerată de pacient

(pentru detalii privind administrarea trastuzumabului, vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab).

Chimioterapie de linia a doua a carcinomului glandei mamare

Doza recomandată de paclitaxel este de 175 mg/m² administrată într-o perfuzie cu durată de 3 ore, repetată la fiecare 3 săptămâni.

Chimioterapia în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular în stadii avansate

Doza recomandată de paclitaxel este de 175 mg/m² administrată într-o perfuzie cu durată de 3 ore, urmată de cisplatină 80 mg/m², repetat la fiecare 3 săptămâni.

Chimioterapia sarcomului Kaposi la pacienții cu SIDA

Doza recomandată de paclitaxel este de 100 mg/m² administrată intravenos, într-o perfuzie cu durată de 3 ore, repetat la 2 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 trombocitelor 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 ≥ 7 zile) sau neuropatie periferică severă, trebuie să li se administreze o doză de paclitaxel redusă cu 20% în ciclurile de tratament ulterioare (și redusă cu 25% pentru pacienții cu SK) (vezi pct. 4.4).

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 tratați cu paclitaxel.

Copii și adolescenți

Sindaxel nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 18 ani, din cauza lipsei datelor legate de siguranță și eficacitate.

Mod de administrare

Înainte de administrarea Sindaxel, tuturor pacienților trebuie să li se administreze pre-medicație cu corticosteroizi, antihistaminice și antagoniști de de receptori H₂. Se recomandă următoarea schemă de pre-medicație: dexametazonă (8 - 20 mg) administrată oral (la 12 și la 6 ore) sau intravenos (30 - 60 minute) înainte de Sindaxel, clorfeniramină 10 mg intravenos sau un antihistaminic echivalent, cu 30 - 60 minute înainte de Sindaxel și cimetidină (300 mg) sau ranitidină (50 mg) intravenos, cu 30 - 60 minute înainte de Sindaxel. Este necesar ca medicația corespunzătoare de susținere a funcțiilor vitale să fie imediat disponibilă, pentru cazul în care apar reacții severe de hipersensibilizare

Prepararea soluției perfuzabile

Concentratul de Sindaxel pentru soluția perfuzabilă trebuie diluat înainte de administrarea prin perfuzie intravenoasă. Sindaxel trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %) sau glucoză 50 mg/ml (5 %) în soluție perfuzabilă Ringer, până la o concentrație finală de 0,3 până la 1,2 mg/ml.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie să fie inspectate vizual, înainte de administrare, pentru detectarea oricărui conținut de particule sau modificări de culoare.

După preparare, soluția poate deveni tulbure, aceasta atribuiindu-se formulării vehiculului și nu poate fi îndepărtată prin filtrare. Pentru a reduce riscul de precipitare, soluția diluată de Sindaxel trebuie utilizată cât mai repede posibil după diluare și trebuie evitată agitarea excesivă, vibrarea sau scuturarea flaconului.

Tehnica de perfuzare

Soluția perfuzabilă de Sindaxel trebuie administrată ca perfuzie intravenoasă.

Soluțiile de Sindaxel trebuie preparate și păstrate în flacoane din sticlă, polipropilenă sau poliolefine. Trebuie utilizate seturi de perfuzie care nu conțin PVC, cum sunt cele căptușite cu polietilenă.

Administrarea Sindaxel trebuie să se facă prin intermediul unui filtru încorporat în linia de perfuzie, cu membrană microporoasă de cel mult 0,22 μm . Utilizarea dispozitivelor de filtrare de tipul celor care prezintă tuburi scurte de intrare și ieșire căptușite cu PVC nu a condus la o eliberare semnificativă de DEHP.

Seturile de perfuzie trebuie spălate cu atenție înainte de utilizare.

În timpul perfuzării, aspectul soluției trebuie verificat periodic și perfuzia trebuie oprită în cazul apariției unui precipitat.

Utilizare la copii și adolescenți

Paclitaxel nu este recomandat pentru utilizare la copiii și adolescenții sub 18 ani din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la paclitaxel sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, în special la macroglicerol ricinoleat (ulei de ricin polietoxilat)(vezi pct. 4.4).

În cursul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.6).

Pacienții cu neutropenie: numărul neutrofilelor $\leq 1500/\text{mm}^3$ sau $\leq 1000/\text{mm}^3$ la pacienții cu SK.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

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

Pacienți cu vârsta sub 18 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Paclitaxel trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapicelor antineoplazice.

Deoarece pot să apară reacții grave de hipersensibilitate, trebuie să fie disponibil echipament de susținere a funcțiilor vitale adecvat.

Având în vedere posibilitatea extravazării, se recomandă monitorizarea îndeaproape a locului de administrare pentru a identifica eventuale infiltrații în timpul administrării.

Este necesară administrarea de glucocorticoizi, antihistaminice antagoniști H_2 , ca premedicație (vezi pct. 4.2).

Când paclitaxel se utilizează în asociere cu cisplatina, acesta trebuie administrat înaintea cisplatinei (vezi pct. 4.5).

Reacții semnificative de hipersensibilitate caracterizate prin dispnee și hipotensiune arterială necesitând tratament, edem angioneurotic și urticarie generalizată au apărut la $< 1\%$ dintre pacienții tratați cu paclitaxel, după o premedicație adecvată. Cel mai probabil aceste reacții sunt mediate de histamină. În cazul unor reacții de hipersensibilitate severe, perfuzia cu paclitaxel trebuie întreruptă imediat, trebuie inițiată terapie simptomatică și pacientului nu trebuie să i se mai administreze paclitaxel.

Mielosupresia (neutropenia primară) reprezintă toxicitatea limitantă a dozei. 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 $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ ($\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ pentru pacienții SK). În cadrul studiului clinic pentru SK, la majoritatea pacienților s-a administrat factor de stimulare al coloniilor de granulocite (G-CSF).

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

Când paclitaxel este utilizat în asociere cu doxorubicină sau trastuzumab pentru tratamentul inițial al cancerului metastatic al glandei mamare, trebuie monitorizată atent funcția cardiacă.

La inițierea tratamentului cu paclitaxel în astfel de asocieri, trebuie să li se efectueze pacienților o evaluare inițială a funcției cardiace, incluzând anamneză, examinare clinică, ECG, ecocardiogramă și/sau scanarea MUGA. Funcția cardiacă trebuie monitorizată în continuare pe durata tratamentului (de exemplu o dată la trei luni). Monitorizare ar putea ajuta la identificarea pacienților la care apar disfuncții cardiace și medicii trebuie să monitorizeze doza cumulativă (mg/m^2) a antraciclinelor administrate când se decide 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, monitorizarea funcției cardiace trebuie realizată mai frecvent (de exemplu o dată la 1-2 cicluri). Pentru mai multe detalii vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab sau doxorubicină.

Deși apariția **neuropatiei periferice** este frecventă, aceasta este rareori simptomatică. În cazurile severe se recomandă o reducere a dozei de Sindaxel cu 20% (25% pentru pacienții cu SK). La pacienții cu NSCLC și la cei tratați cu paclitaxel ca terapie de primă linie pentru cancer ovarian, administrarea de paclitaxel sub formă de perfuzie cu durata de trei ore în asociere cu cisplatină, a condus la creșterea incidenței neurotoxicității severe comparativ cu administrarea paclitaxel ca monoterapie sau a asocierii ciclofosfamidei urmată de cisplatină.

Pacienții cu insuficiență hepatică au un risc crescut de apariție a mielotoxicității de grad 3 și 4. Nu există dovezi de creștere a toxicității la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, cărora paclitaxel le este administrat în perfuzie cu durata de 3 ore. Dacă paclitaxel este administrat în perfuzii cu durate mai lungi, riscul de mielosupresie crește la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă. Pacienții trebuie monitorizați atent, pentru a nu se instala mielosupresia severă (vezi pct. 4.2).

Nu există suficiente date la ora actuală pentru a susține modificarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și ușoară (vezi pct. 5.2).

Paclitaxel nu trebuie recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă.

Administrarea intra-arterială a paclitaxel trebuie evitată, deoarece studiile la animale au arătat reacții tisulare locale severe la administrarea intra-arterială.

Colita pseudomembranoasă a fost raportată foarte rar, inclusiv la pacienți care nu au fost tratați concomitent cu antibiotice. Aceasta trebuie luată în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al cazurilor severe sau persistente de diaree, apărute în timpul sau la scurt timp după administrarea paclitaxel.

Asocierea paclitaxel - radioterapie pulmonară, indiferent de ordinea lor cronologică, pot crește riscul de apariție a pneumonitei interstițiale.

Paclitaxel s-a dovedit a fi teratogen, embriotoxic și mutagen în cadrul mai multor sisteme experimentale. Prin urmare, femeile și bărbații aflați în perioada fertilă și/sau partenerii acestora, ar trebui să utilizeze măsuri contraceptive adecvate cel puțin 6 luni după tratamentul cu paclitaxel.

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

Excipienți

Din cauza conținutului în alcool etilic (385 mg/ml), trebuie luate în considerare posibilele efecte la nivelul sistemului nervos central, precum și alte reacții adverse. Poate fi dăunător persoanelor cu etilism. Trebuie avut în vedere la grupurile cu risc crescut cum sunt pacienți cu boli hepatice sau epilepsie

Sindaxel conține, de asemenea, și macrogolglicerol ricinoleat, care poate provoca reacții alergice grave.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În tratamentul de primă linie al cancerului ovarian, se recomandă ca Sindaxel să fie administrat înaintea cisplatinei. În acest caz, profilul de siguranță al asocierii a fost similar cu cel al paclitaxel administrat în monoterapie. Când Sindaxel a fost administrat după cisplatină, mielosupresia a fost mai severă și clearance-ul paclitaxelului a scăzut cu 20%. Pacienții tratați cu paclitaxel și cisplatină au un risc crescut de a dezvolta insuficiență renală, comparativ cu cei tratați cu cisplatină în monoterapie în cazul cancerelor genitale.

Deoarece eliminarea doxorubicinei și a metabolizilor săi activi poate fi redusă de paclitaxel la administrarea concomitentă, se recomandă administrarea paclitaxel la 24 ore interval după doxorubicină, în cadrul tratamentului cancerului metastatic al glandei mamar (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 FC medicament-medicament, se recomandă prudență la administrarea paclitaxelului concomitent cu medicamente cunoscute ca inhibitori ai CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol și alte antifungice cu imidazol, eritromicină, fluoexetină, 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 ca urmare a expunerii mai reduse la paclitaxel.

Clearance-ul paclitaxelului nu este afectat de cimetidina administrată ca premedicație.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

S-a demonstrat că Sindaxel este embriotoxic și fetotoxic la iepure și scade fertilitatea la șobolan.

Studiile la animale au indicat efecte toxice ireversibile asupra funcției de reproducere.

S-a demonstrat că paclitaxelul este mutagen în studiile la mamifere efectuate atât *in vivo* cât și *in vitro* (vezi pct. 5.3).

Nu există informații privind utilizarea Sindaxel la om, în timpul sarcinii. Ca alte medicamente citotoxice, Sindaxel poate produce anomalii fetale; de aceea, Sindaxel este contraindicat în timpul sarcinii. Femeile trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul tratamentului cu Sindaxel și să-și informeze imediat medicul în eventualitatea apariției sarcinii.

Femeile și bărbații tratați cu paclitaxel, aflați în perioada fertilă, cât și partenerii acestora, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și cel puțin 6 luni după tratamentul cu

paclitaxel. Înaintea începerii tratamentului cu paclitaxel bărbații pot cere sfatul medicului, în vederea obținerii de informații cu privire la posibilitatea de a-și conserva sperma înaintea începerii tratamentului cu paclitaxel.

Sindaxel este contraindicat pe perioada alăptării (vezi pct.4.3). Nu se știe dacă Sindaxel se excretă în laptele matern. Pe durata tratamentului cu Sindaxel alăptarea trebuie întreruptă.

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

Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi diminuată datorită conținutului de etanol al acestui medicament (vezi pct. 4.4 și 6.1).

De asemenea, administrarea paclitaxel poate fi însoțită de unele reacții adverse: tulburări de vedere, amețeli, cefalee, greață, vărsături (vezi pct. 4.8), care pot influența negativ capacitatea de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele mențiuni se referă la baza de date privind siguranța globală la 812 pacienți cu tumori solide tratați cu paclitaxel în monoterapie, în cadrul unor studii clinice. Având în vedere că pacienții cu SK constituie o populație particulară, la sfârșitul acestei secțiuni este prezentat un capitol special privind rezultatele studiului 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 al glandei mamare sau NSCLC. Niciuna dintre reacțiile adverse observate nu a fost clar influențată 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 (<1%) dintre pacienți. Treizeci și patru de procente dintre pacienți (17% din toate curele) au manifestat reacții minore de hipersensibilitate. Aceste reacții minore, în principal hiperemia facială și erupția cutanată tranzitorie, nu au necesitat vreo intervenție terapeutică și au permis continuarea terapiei cu paclitaxel.

Reacția adversă cea mai frecventă și semnificativă a fost **supresia măduviei hematopoietice**. **Neutropenia severă** (< 500 celule/mm³) a apărut la 28% dintre pacienți, dar nu a fost asociată cu episoade febrile. Numai 1% dintre pacienți au avut neutropenie severă timp de ≥ 7 zile.

Trombocitopenia a fost raportată la 11% dintre pacienți. Trei procente dintre pacienți au prezentat un număr de trombocite < 50.000/mm³ cel puțin o dată în timpul studiului.

Anemia a fost observată la 64% dintre pacienți, dar formele severe (Hb <5 mmol/l) au fost înregistrate numai la 6% dintre pacienți. Incidența și severitatea anemiei sunt în relație cu valorile inițiale ale hemoglobinei.

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

Neurotoxicitatea, în principal **neuropatia periferică**, a apărut mai frecvent și în forme severe ca urmare a perfuziei de trei ore cu 175 mg/m² (85% neurotoxicitate, 15% forme severe) decât în cazul perfuziei de 24 de ore cu 135 mg/m² (25% neuropatie periferică, 3% forme severe), când paclitaxel a fost utilizat în asociere cu cisplatina. La pacienții cu NSCLC și carcinom ovarian tratați cu paclitaxel în perfuzie cu durata de trei ore urmată de cisplatină, există o creștere aparentă a incidenței neurotoxicității severe. Neuropatia periferică poate să apară după prima cură și se poate agrava în cazul creșterii expunerii la paclitaxel. Mai mult, s-a demonstrat că neuropatiile periferice pot persista după mai mult de 6 luni de la oprirea administrării paclitaxelului. Neuropatia periferică a determinat întreruperea tratamentului cu paclitaxel în câteva cazuri. Simptomele senzitive s-au ameliorat sau remis, de obicei, după câteva luni de la întreruperea tratamentului cu paclitaxel. Neuropatiile preexistente datorate unor terapii anterioare nu constituie o contraindicație pentru terapia cu paclitaxel.

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

Reacții la locul injectării pot să apară în cursul administrării intravenoase, manifestându-se sub formă de edem local, durere, eritem și indurații; ocazional, extravazarea poate conduce la celulită. Au fost raportate cazuri de tegumente umede și/sau descumarea 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 pentru cazurile de extravazare.

În unele cazuri, debutul reacțiilor la locul injectării a avut loc fie în timpul unei perfuzii prelungite, fie la o săptămână până la 10 zile de la administrare.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Alopecia: S-a observat alopecia la 87% dintre pacienți, iar aceasta a avut un debut brusc. Alopecia $\geq 50\%$ este de așteptat să apară pentru majoritatea pacienților care manifestă alopecie.

Tabelul de mai jos cuprinde reacțiile adverse în funcție de severitate, asociate cu administrarea paclitaxel în monoterapie, sub formă de perfuzie cu durată de 3 ore, la pacienți cu forme metastatice de cancer (812 pacienți tratați în cadrul unor studii clinice) precum și cazurile raportate din experiența de după punerea pe piață a medicamentului (vezi *).

Cele din urmă pot fi atribuite paclitaxelului indiferent de schema de tratament.

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

foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); 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.

Infecții și infestări:	<i>Foarte frecvente:</i> infecție (în principal infecții la nivelul aparatului urinar și respirator superior), cu raportări de cazuri finalizate cu deces <i>Mai puțin frecvente:</i> șoc septic. <i>Rare:</i> septicemie*, peritonită*, pneumonie*
Tulburări hematologice și limfatice:	<i>Foarte frecvente:</i> mielosupresie, neutropenie, anemie, trombocitopenie, leucopenie, sângerări <i>Rare:</i> neutropenie febrilă* <i>Foarte rare:</i> leucemie mieloidă acută*, sindrom mielodisplazic* <i>Cu frecvență necunoscută:</i> coagulare intravasculară diseminată
Tulburări ale sistemului imunitar:	<i>Foarte frecvente:</i> reacții minore de hipersensibilitate (în principal hiperemie facială și erupții cutanate tranzitorii). <i>Mai puțin frecvente:</i> reacții semnificative de hipersensibilitate care necesită tratament (de exemplu hipotensiune arterială, edem angioneurotic, detresă respiratorie, urticarie generalizată, frisoane, dursalgii, durere toracică anterioară, tahicardie, dureri abdominale, dureri la nivelul extremităților, diaforeză și hipertensiune arterială). <i>Rare:</i> reacții anafilactice*. <i>Foarte rare:</i> șoc anafilactic*.
Tulburări metabolice și de nutriție:	<i>Foarte rare:</i> anorexie* <i>Cu frecvență necunoscută:</i> sindrom de liză tumorală*
Tulburări psihice:	<i>Foarte rare:</i> stare de confuzie*
Tulburări ale sistemului nervos:	<i>Foarte frecvente:</i> neurotoxicitate (în principal: neuropatie periferică, care poate persista după mai mult de 6 luni de la oprirea administrării paclitaxelului) <i>Rare:</i> neuropatie motorie (slăbiciune la nivelul extremităților)* <i>Foarte rare:</i> crize de tip “grand mal”*, neuropatie vegetativă (determinând ileus paralytic și hipotensiune arterială ortostatică)*,

	encefalopatie*, convulsii*, amețeli*, ataxie*, cefalee*,
Tulburări oculare:	<i>Foarte rare:</i> 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 <i>Cu frecvență necunoscută:</i> edem macular*, fotopsie*, corp flotant în vitros*
Tulburări acustice și vestibulare:	<i>Foarte rare:</i> scăderea auzului*, ototoxicitate, tinitus*, vertij*
Tulburări cardiace:	<i>Frecvente:</i> bradicardie. <i>Mai puțin frecvente:</i> infarct miocardic bloc AV și sincopă, cardiomiopatie, tahicardie ventriculară asimptomatică, tahicardie cu bigeminism, <i>Rare:</i> insuficiență cardiacă <i>Foarte rare:</i> fibrilație atrială*, tahicardie supraventriculară*
Tulburări vasculare:	<i>Foarte frecvente:</i> hipotensiune arterială. <i>Mai puțin frecvente:</i> tromboză, hipertensiune arterială, , tromboflebită <i>Foarte rare:</i> șoc* <i>Cu frecvență necunoscută:</i> flebită*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	<i>Rare:</i> insuficiență respiratorie*, embolism pulmonar*, fibroză pulmonară*, pneumonie interstițială*, dispnee*, efuziune pleurală, <i>Foarte rare:</i> tuse*
Tulburări gastro-intestinale:	<i>Foarte frecvente:</i> diaree, vărsături, greață, inflamații ale mucoaselor. <i>Rare:</i> obstrucție intestinală*, perforație intestinală*, colită ischemică*, pancreatită*. <i>Foarte rare:</i> tromboză mezenterică*, colită pseudomembranoasă*, colită neutropenică*, ascită*, esofagită*, constipație*,
Tulburări hepatobiliare:	<i>Foarte rare:</i> necroză hepatică*, encefalopatie hepatică* (ambele cu cazuri raportate de deces).
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	<i>Foarte frecvente:</i> alopecie. <i>Mai puțin frecvente:</i> modificări tranzitorii și moderate cutanate și la nivelul unghiilor <i>Rare:</i> prurit*, erupție cutanată tranzitorie*, eritem* <i>Foarte rare:</i> 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) <i>Cu frecvență necunoscută:</i> sclerodermie*, sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:	<i>Foarte frecvente:</i> artralgie, mialgie. <i>Cu frecvență necunoscută:</i> lupus eritematos sistemic*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	<i>Frecvente:</i> reacție la locul injectării (incluzând edem localizat, durere, eritem, indurație, ocazional în caz de extravazare se poate ajunge la celulită, fibroză cutanată și necroză cutanată). <i>Rare:</i> pirexie*, deshidratare*, astenie*, , edem*, stare generală de rău*
Investigații diagnostice:	<i>Frecvente:</i> creșterea severă ale valorilor serice a AST (GOT), creșterea severă ale valorilor plasmatice a fosfatazei alcaline <i>Mai puțin frecvente:</i> creșterea severă a bilirubinei <i>Rare:</i> creșterea creatininemiei*

*dupa cum a fost raportat în monitorizarea după punerea pe piața a paclitaxelului

Pacienții cu cancer al glandei mamare cărora li s-a administrat paclitaxel ca tratament adjuvant, după administrarea de AC, au manifestat toxicitate neurosenzorială mai marcantă, reacții de

hipersensibilitate, artralgie/mialgie, anemie, infecții, febră, greață/vărsături și diaree, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat AC. Cu toate acestea, frecvența acestor evenimente a fost concordantă cu utilizarea paclitaxelului în monoterapie, așa cum s-a menționat anterior.

Paclitaxel în polichimioterapie

Mențiunile care urmează se referă la două studii clinice pentru chimioterapia de linia întâi a cancerului ovarian (paclitaxel + cisplatină: peste 1050 pacienți), două studii de fază III cu tratament de primă linie a cancerului metastatic al glandei mamare: 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 pentru tratamentul NSCLC avansat (paclitaxel+cisplatină: peste 360 pacienți) (vezi pct. 5.1).

În cazul administrării sub formă de perfuzie cu durata de 3 ore, ca terapie de linia întâi, în cancerul ovarian, neurotoxicitatea, artralgia/mialgia și hipersensibilitatea au fost raportate mult mai frecvent și au fost mai severe decât la pacienții tratați inițial cu paclitaxel urmat de cisplatină, comparativ cu pacienții tratați inițial cu ciclofosfamidă urmată de cisplatină. Mielosupresia a apărut mai puțin frecvent și în forme mai puțin severe în urma perfuziei cu durata de 3 ore cu paclitaxel urmat de cisplatină, comparativ cu tratamentul inițial cu ciclofosfamidă urmată de cisplatină.

Pentru chimioterapia de linia întâi a cancerului de sân metastatic, neutropenia, anemia, neuropatia periferică, artralgia/mialgia, astenia, febra și diareea au fost raportate mai frecvent și cu severitate mai mare când paclitaxelul (220 mg/m^2) a fost administrat sub formă de perfuzie cu durata de 3 ore la 24 ore după doxorubicină (50 mg/m^2) față de terapia standard FAC (5-FU 500 mg/m^2 , doxorubicină 50 mg/m^2 , ciclofosfamidă 500 mg/m^2). Greața și vărsăturile par a fi mai puțin frecvente și severe cu schema conținând paclitaxel (220 mg/m^2) și doxorubicină (50 mg/m^2) comparativ cu schema de administrare standard FAC (fluorouracil, antraciclina, ciclofosfamidă).

Utilizarea corticosteroizilor ar putea contribui la reducerea frecvenței și severității greței și vărsăturilor la pacienții din brațul tratat cu paclitaxel/doxorubicină.

Când paclitaxelul a fost administrat sub formă de perfuzie cu durata de 3 ore în asociere cu trastuzumab ca tratament de linia întâi la pacienții cu cancer metastatic al glandei mamare, următoarele evenimente (indiferent de relația cu paclitaxel sau trastuzumab) au fost raportate mai frecvent decât în cazul administrării paclitaxelului în 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%),
- leziuni 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%).

Unele din aceste diferențe ale frecvenței pot fi datorate creșterii numărului și duratei tratamentelor cu asocierea paclitaxel/trastuzumab față de administrarea de paclitaxel în monoterapie. Evenimentele severe au fost raportate cu aceeași frecvență pentru paclitaxel/trastuzumab ca și pentru paclitaxel în monoterapie.

Când paclitaxel a fost administrat în asociere cu doxorubicina pentru tratarea cancerului metastatic al glandei mamare, s-au observat **anomalii ale contractilității cardiace** (reducerea cu $\geq 20\%$ a fracției de ejeecție a ventriculului stâng) la 15% dintre pacienți față de 10% la cei tratați cu schema standard FAC. **Insuficiența cardiacă congestivă** a fost observată la $<1\%$ dintre pacienți, atât la cei tratați cu paclitaxel/doxorubicină, cât și la cei tratați cu schema standard FAC. Administrarea trastuzumab în asociere cu paclitaxel la pacienții tratați anterior cu antraciline a dus la o creștere a frecvenței și severității disfuncției cardiace față de pacienții tratați cu paclitaxel în monoterapie (clasa NYHA I/II 10% față de 0%, clasa NYHA III/IV 2% față de 1%) și a fost asociat rar cu decesul. (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru trastuzumab). În toate aceste cazuri rare, pacienții au răspuns corespunzător la tratamentul medical.

Pneumonita de iradiere a fost raportată la pacienții tratați concomitent și cu radioterapie.

Sarcom Kaposi la pacienții cu SIDA

Din datele unui studiu clinic care a inclus 107 pacienți cu SK, a reieșit că în afară de reacțiile 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 fost toxicitatea principală care a limitat dozele. **Neutropenia** este cea mai importantă toxicitate hematologică. În cursul primei cure de tratament, a apărut o neutropenie severă (<500 celule/mm³) la 20% dintre pacienți. Pe întreaga perioadă de tratament, neutropenia severă a fost observată la 39% dintre pacienți. Neutropenia a fost prezentă pentru > 7 zile la 41% dintre pacienți și pentru 30-35 zile la 8% dintre pacienți. Aceasta s-a remis în decurs de 35 de zile pentru toți pacienții monitorizați. Incidența neutropeniei grad 4, cu durată ≥ 7 zile, a fost de 22%.

Febra neutropenică asociată administrării paclitaxel a fost raportată la 14% dintre pacienți și în 1,3% din seriile de tratament. Au existat 3 episoade septice (2,8%) în timpul tratamentului cu paclitaxel, asociate administrării acestuia, care au avut o evoluție letală.

Trombocitopenia a fost observată la 50% dintre pacienți și a fost severă (<50000 celule/mm³) la 9% dintre pacienți. Numai 14% au prezentat o scădere a numărului de trombocite < 75000 celule/mm³, cel puțin o dată pe parcursul tratamentului. Episoade de sângerare secundare administrării paclitaxel au fost raportate la mai puțin de 3% dintre pacienți, și acestea au fost localizate.

Anemia (Hb < 11 g/dl) a fost observată la 61% dintre pacienți și a fost severă (Hb < 8 g/dl) la 10%. Transfuzia de masă eritocitară a fost necesară la 21% dintre pacienți.

Tulburări hepatobiliare: Dintre pacienții ($>50\%$ tratați cu inhibitori de protează) cu funcția hepatică normală, 28%, 43% și 44% au avut creșteri ale bilirubinei, fosfatazei alcaline, respectiv AST (GOT). Pentru fiecare din acești parametri, creșterea a fost severă la 1% din 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 din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

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 în cazul supradozajului cu paclitaxel. Primele complicații anticipate pentru supradozaj ar consta în supresia măduvei hematopoietice, neurotoxicitate periferică și mucozită și pacientul trebuie monitorizat clinic pentru a trata adecvat acest tip de toxicități. Supradozajul la copii și adolescenți poate fi asociat cu supradozaj acut cu etanol.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Paclitaxel este un medicament antimicrotubular, care inițiază asamblarea microtubulilor din dimerii de tubulină și stabilizează microtubulii prin prevenirea depolimerizării. Această stabilizare conduce la inhibarea dinamicii normale a reorganizării rețelei de microtubuli, care este esențială pentru desfășurarea interfazei și funcțiile mitotice normale. În plus, paclitaxel induce formarea de grupări anormale de microtubuli pe tot parcursul ciclului celular și de „steluțe” din microtubuli în timpul mitozei, dezorganizând desfășurarea normală a ciclului celular.

În chimioterapia de linia întâi a carcinomului ovarian, siguranța și eficacitatea paclitaxelului au fost evaluate în două studii clinice principale, randomizate, controlate (față de ciclofosfamidă 750 mg/m² + cisplatină 75 mg/m²). În cadrul studiului Intergrup (BMS CA139-209), la peste 650 de pacienți cu cancer ovarian primar în stadiul IIb-c, III sau IV li s-au administrat 9 cure de tratament cu Taxol (175 mg/m² timp de 3 ore), urmate de cisplatină (75 mg/m²) sau medicația control. Al doilea studiu major (GOG-111/B-MS CA139-022) a evaluat maxim 6 cure cu paclitaxel (135 mg/m² timp de 24 ore), urmat de cisplatină (75 mg/m²) sau medicația control, la peste 400 de pacienți cu cancer ovarian primar în stadiul III/IV, având o tumoră reziduală >1 cm după efectuarea laparotomiei sau cu metastaze la distanță. Deși cele două scheme diferite de administrare a paclitaxel nu au fost comparate între ele în mod direct, pacienții din ambele studii cărora li s-a administrat paclitaxel în asociere cu cisplatină au prezentat o frecvență de răspuns semnificativ mai mare, un timp mai lung până la progresie și un timp de supraviețuire mai lung comparativ cu terapia standard. Creșterea neurotoxicității, artralgie/mialgie, dar o reducere a mielosupresiei au fost observate în formele avansate de cancer ovarian la pacienții cărora li s-a administrat perfuzie cu durata de 3 ore cu paclitaxel/cisplatină, comparativ cu pacienții tratați cu ciclofosfamidă/cisplatină.

În tratamentul adjuvant al carcinomului glandei mamare, 3121 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 mediană de urmărire a fost de 69 de luni. În general, paclitaxel a condus la o reducere semnificativă, cu 18%, a riscului de recurență a bolii față de pacienții tratați numai cu AC (p=0,0014) și o reducere semnificativă, cu 19%, a riscului de deces (p=0,0044) în relație cu pacienții cărora li s-a administrat numai AC. Analizele retrospective au evidențiat beneficii la toți pacienții incluși. La pacienții la care testul pentru receptorii hormonali a fost negativ/testul nu a putut fi efectuat (status hormonal necunoscut), reducerea riscului recurenței afecțiunii a fost de 28% (95% ÎI: 0,59-0,86). La subgrupul de pacienți cu testul pozitiv pentru receptorii hormonali, reducerea riscului recurenței afecțiunii a fost de 9% (95% ÎI: 0,78-1,07). Cu toate acestea, studiul nu a investigat efectul terapiei prelungite cu AC mai mult de 4 serii. Nu se poate exclude, doar pe baza acestui singur studiu, că efectele observate pot fi parțial datorate diferenței duratei chimioterapiei între cele două brațe (AC 4 cicluri; AC + paclitaxel 8 cicluri). Prin urmare, tratamentul adjuvant cu paclitaxel trebuie privit ca o alternativă la terapia prelungită cu AC.

În cel de-al doilea studiu clinic de mari dimensiuni, privind utilizarea paclitaxel ca adjuvant în cancerul glandei mamare cu afectare ganglionară, având design similar, au fost randomizați 3060 pacienți pentru a li se administra sau nu patru cure de paclitaxel la doze mari de 225 mg/m², după patru cure de 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, cu 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 a riscului de deces cu 7% (95% ÎI: 0.78-1.12). Toate rezultatele au fost favorabile pentru brațul tratat cu paclitaxel. Acest studiu a indicat faptul că pacienții cu test pozitiv pentru receptorii hormonalni au avut o reducere a riscului de recurență a bolii de 23% (95% ÎI: 0,6-0,92); la subgrupul de pacienți cu test negativ pentru receptorii hormonalni, reducerea riscului de recurență a bolii a fost de 10% (95% ÎI: 0,7-1,11).

În tratamentul de primă linie al cancerului metastatic al glandei mamare, eficacitatea și siguranța utilizării paclitaxel a fost evaluată în două studii clinice pivot, de fază III, randomizate, controlate, deschise.

În primul studiu (BMS CA139-278) asocierea de doxorubicină administrată în bolus (50 mg/m²), urmată la un interval de 24 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, ciclofosamidă 500 mg/m²), în ambele tratamente administrarea făcându-se în 8 cure la intervale de 3 săptămâni.

În acest studiu randomizat, au fost incluși 267 de pacienți cu cancer metastatic al glandei mamare, care fie nu au fost tratați anterior cu chimioterapie fie au fost tratați cu regimuri chimioterapice care nu au conținut antracicline ca adjuvant. Rezultatele indică o diferență semnificativă privind timpul până la progresie al pacienților 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 s-a dovedit a fi în favoarea paclitaxel/doxorubicină față de FAC (23,0 față de 18,3 luni; $p=0,004$). În brațele tratate cu AT, respectiv 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 FAC (68% față de 55%). Răspunsul complet a fost remarcat la 19% dintre pacienții tratați cu paclitaxel/doxorubicină, față de 8% dintre pacienții tratați cu FAC. Toate rezultatele privind eficacitatea au fost ulterior confirmate printr-o revizuire oarbă independentă.

În cel de-al doilea studiu pivot, eficacitatea și siguranța asocierii paclitaxel și trastuzumab a fost evaluată în analize planificate pentru subgrupuri (pacienții cu carcinom metastatic al glandei mamare cărora li s-a administrat tratament adjuvant cu antracicline) aferent studiului HO648g. Eficacitatea asocierii trastuzumab și paclitaxel, la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior tratament adjuvant cu antracicline, nu a fost încă demonstrată. Asocierea dintre trastuzumab (dozare: 4 mg/kg doză de încărcare și apoi 2 mg/kg săptămânal) și paclitaxel (175 mg/m²) în perfuzie cu durată de 3 ore, la fiecare trei săptămâni, a fost comparată cu administrarea paclitaxel în monoterapie (175 mg/m²) sub formă de perfuzie cu durată de 3 ore, la fiecare trei săptămâni, la 188 de pacienți cu cancer metastatic al glandei mamare, care supraexprimă HER 2 (2+ sau 3+ determinat prin imunohistochimie) și care au fost tratați anterior cu antracicline. Paclitaxel a fost administrat la fiecare trei săptămâni timp de cel puțin șase cure, în timp ce trastuzumab a fost utilizat săptămânal până la evoluția bolii. Studiul a indicat un beneficiu semnificativ pentru asocierea paclitaxel/trastuzumab, în ceea ce privește timpul până la progresie (6,9 față de 3 luni), rata de răspuns (41% față de 17%) și durata răspunsului (10,5 față de 4,5 luni) comparativ cu utilizarea paclitaxel în monoterapie. Toxicitatea semnificativă observată în urma asocierii paclitaxel/trastuzumab a fost disfuncția cardiacă (vezi pct. 4.8).

În tratarea formelor avansate de NSCLC, paclitaxel 175 mg/m², urmat de cisplatină 80 mg/m² a fost evaluat în două studii clinice de fază III (367 pacienți primind schema de tratament care includea paclitaxel). Ambele au fost studii randomizate, unul comparat cu tratamentul cu cisplatină 100 mg/m², în timp ce celălalt utiliza teniposidă 100 mg/m², urmată de cisplatină 80 mg/m² (367 pacienți incluși în brațul comparativ). Rezultatele ambelor studii au fost similare. Pentru rezultatele primare privind mortalitatea, nu au existat diferențe semnificative între schema de tratament conținând paclitaxel și cea conținând comparatorul (durata mediană de supraviețuire a fost 8,1 și 9,5 luni pentru schema de tratament cu paclitaxel, față de 8,6 și 9,9 a comparatorului). De asemenea, nu au fost diferențe semnificative între tratamente privind supraviețuirea fără progresie. A fost un beneficiu semnificativ în ceea ce privește rata de răspuns clinic. Rezultatele legate de calitatea vieții sunt sugestive pentru beneficiul schemei terapeutice cu paclitaxel în ceea ce privește pierderea apetitului alimentar și dovedește o evidență clară a inferiorității schemelor conținând paclitaxel în ceea ce privește neuropatia periferică ($p<0,008$).

În tratamentul SK la pacienții cu SIDA, eficacitatea și siguranța tratamentului cu paclitaxel au fost investigate într-un studiu necomparativ la pacienții cu forme avansate de SK, tratați anterior cu chimioterapie pe cale sistemică. Obiectivul final primar a fost răspunsul tumoral. Din 107 pacienți, 63 au fost considerați ca fiind rezistenți la antraciclinele înglobate în lipozomi. Acest subgrup este considerat a constitui populația nucleu pentru eficacitate. Rata de răspuns (răspuns complet/partial) după 15 cicluri de tratament a fost de 57% (ÎI 44-70%) la pacienții rezistenți la antracicline lipozomale. Peste 50% dintre răspunsuri erau evidente după primele 3 serii de tratament. La pacienții rezistenți la antracicline lipozomale, frecvența răspunsurilor a fost comparabilă pentru pacienții care nu au fost tratați nicio dată cu inhibitori de proteaze (55,6%) și cei tratați cu unul cu cel puțin 2 luni înainte de tratamentul cu paclitaxel (60,9%). Timpul median până la progresie în populația considerată ca nucleu pentru eficacitate a fost de 468 zile (95% ÎI 257 – NE). Perioada mediană de supraviețuire nu a putut fi calculată, dar limita mai mică de 95% a fost de 617 zile la pacienții din grupul considerat nucleu pentru eficacitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Proprietățile farmacocinetice ale paclitaxel au fost determinate urmărindu-se perfuzii cu durata a 3 și 24 ore la doze de 135 mg/m² și 175 mg/m². Timpul mediu de înjumătățire plasmatică estimat variază între 3 și 52,7 ore și valorile medii, derivate necompartimental, pentru clearance-ul corporal total variază între 11,6 la 24,0 l/oră și m²; clearance-ul corporal total pare a descrește cu concentrațiile plasmatică mai mari ale paclitaxel. Media volumului de distribuție la starea de echilibru se încadrează 198 și 688 l/m², indicând o distribuție extinsă extravasculară și/sau legare tisulară.

Cu o perfuzie de 3 ore, creșterea dozelor duce la o farmacocinetică neliniară. Pentru o creștere de 30% la doze de la 35 mg/m² la 175 mg/m², se observă o creștere cu 75% a concentrației serice maxime, și o creștere cu 81% a ASC.

După administrarea dozei intravenoase de 100 mg/m² sub formă de perfuzie cu durata de 3 ore la 19 pacienți cu SK, valoarea medie a C_{max} a fost de 1,530 ng/ml (variind între 761-2,860 ng/ml) și media ASC a fost de 5,619 ng.ora și ml (variația 2,609-9,428 ng.ora și ml). Clearance-ul a fost de 20,6 l/h și m² (variind între 11-38) și volumul de distribuție a fost de 291 l/m² (variind între 121-638). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 23,7 ore (variind între 12-33).

Variabilitatea între pacienți în cazul administrării de paclitaxel pe cale sistemică a fost minimă. Nu există date privind acumularea de paclitaxel, în cursul unor cure multiple de tratament.

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

Repartizarea paclitaxelului în organism nu a fost elucidată în totalitate la om. Valorile medii privind cantitatea cumulativă a medicamentului nemodificat în urină a variat între 1,3 până la 12,6% din doză, indicând un clearance mai intens nerenal. Metabolizarea hepatică și clearance-ul biliar pot constitui principalul mecanism pentru distribuția paclitaxelului. Paclitaxelul pare a fi metabolizat în principal prin intermediul enzimelor citocromului P450. După administrarea de paclitaxel radiomarcant, 26%, 2% și 6% din radioactivitatea medie a fost excretată prin fecale sub formă de 6 α -hidroxipaclitaxel, 3'-p-hidroxipaclitaxel, respectiv 6 α -3'-p-dihidroxipaclitaxel. Formarea acestor metaboliți hidroxilați este catalizată de CYP2C8, CYP3A4, respectiv CYP2C8 împreună cu CYP3A4.

Efectul disfuncției renale sau hepatice asupra distribuției paclitaxelului după 3 ore de perfuzie, nu a fost investigat în mod formal.

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 cele definite pentru pacienții nedializați.

În studiile clinice în care paclitaxel și doxorubicina au fost administrate concomitent, distribuția și eliminarea doxorubicinei și a metabolizilor acestora a fost prelungită. Expunerea plasmatică totală la doxorubicină a fost cu 30% mai mare, când doxorubicina a fost urmată imediat de către paclitaxel, față de cazurile în care a existat un interval de 24 de ore între administrarea medicamentelor.

Pentru utilizarea paclitaxelului în asociere cu alte terapii, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru cisplatină sau trastuzumab pentru informații privind utilizarea acestor medicamente.

5.3 Date preclinice de siguranță

Potențialul carcinogen al Sindaxel nu a fost studiat. Totuși, paclitaxel este un medicament cu potențial carcinogen și genotoxic, datorită mecanismului de acțiune farmacodinamic. S-a demonstrat că paclitaxelul este mutagen în studiile la mamifere efectuate atât *in vivo* cât și *in vitro*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric anhidru
Macrogolglicerol ricinoleat
Etanol anhidru

6.2 Incompatibilități

Pentru a reduce la minimum expunerea pacientului la DEHP (di-2-etilhexi-ftalat) care poate proveni din trusa de perfuzie din PVC plastifiat, soluția diluată de paclitaxel trebuie păstrată în flacoane care nu sunt din PVC (sticlă, polipropilenă) sau pungi de plastic (polipropilenă, poliolefină) și administrată printr-un set de perfuzie din polietilenă. Utilizarea unor dispozitive de filtrare (de exemplu IVEX-2) care încorporează tuburi scurte de admisie și/sau evacuare din PVC plastifiat nu au condus la filtrarea unei cantități semnificative de DEHP.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon înainte de deschidere:
3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

După prima deschidere a flaconului: a se păstra la temperaturi de 25° C.

După diluare (0,3-1,2 mg paclitaxel/ml): a se păstra la temperaturi de 25° C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare anterior administrării medicamentului devin responsabilitatea utilizatorului. Soluțiile diluate nu trebuie refrigerate sau congelate. Soluția diluată este destinată unei singure administrări.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră a 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Cutie cu un flacon din sticlă incoloră a 16,67 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Cutie cu un flacon din sticlă incoloră a 25 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Cutie cu un flacon din sticlă incoloră a 43,33 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Cutie cu un flacon din sticlă incoloră a 50 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipularea

Ca în cazul tuturor medicamentelor antineoplazice, trebuie acordată atenție în cursul manipulării Sindaxel. Diluarea trebuie efectuată 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 a evita contactul medicamentului cu tegumentele și mucoasele. După expunerea topică, s-a observat apariția de furnicături, arsuri și înroșire. În cazul contactului cu pielea în timpul manipulării se recomandă spălarea cu apă din abundență și săpun. După inhalarea medicamentului, s-a raportat dispnee, dureri toracice, senzații de arsuri la nivelul faringelui și greață.

Instrucțiuni de protecție pentru prepararea Sindaxel

1. Prepararea soluției se va face într-un spațiu special amenajat, în condiții aseptice, de către personal specializat. Se recomandă purtarea mănușilor și a halatului de protecție. Dacă nu este disponibilă o cameră de protecție, trebuie utilizate mască și ochelari de protecție.
2. Ambalajele deschise, precum flacoanele de injecție sau pungile de perfuzie, canulele utilizate, seringile, cateterele, tuburile și medicamentele citostatice reziduale trebuie considerate deșeuri periculoase și trebuie eliminate în concordanță cu ghidurile locale pentru manipularea deșeurilor periculoase.
3. În caz de scurgeri accidentale:
 - trebuie purtate haine de protecție
 - sticla spartă trebuie colectată și plasată în containerul pentru deșeuri periculoase.
 - suprafețele spălate trebuie șterse minuțios, iar materialele utilizate pentru ștergere trebuie aruncate ca deșeuri periculoase.
4. În eventualitatea în care Sindaxel vine în contact cu pielea, zona trebuie clătită cu apă care curge din abundență, iar apoi spălată cu apă și săpun. În cazul contactului cu membranele mucoase, spălați bine zona afectată. Dacă observați orice disconfort, contactați un medic.
5. În cazul contactului Sindaxel cu ochii, clătiți-i cu multă apă rece. Adresați-vă imediat unui medic oftalmolog.

Toate instrumentele utilizate pentru prepararea, administrarea perfuziei sau care au venit în contact cu Sindaxel trebuie distruse în concordanță cu ghidurile locale de manipulare a produselor citotoxice.

Prepararea pentru administrarea i.v.

Înainte de utilizare concentratul pentru soluție perfuzabilă de paclitaxel trebuie diluat, folosind tehnici aseptice, cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, glucoză 5%, amestec de clorură de sodiu 0,9% cu glucoză 5% sau amestec de soluție Ringer cu glucoză 5%, până la obținerea unei concentrații finale de 0,3 – 1,2 mg/ml. Din punct de vedere microbiologic produsul diluat trebuie folosit imediat și este destinat unei singure administrări.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ACTAVIS S.R.L.
B-dul Ion Mihalache, nr. 11
Sector 1, Cod 011171, București, România
Tel: (+40) 21 318 17 67; (+40) 21 318 17 77
Fax: (+40) 21 312 44 99

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9154/2016/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.