

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paclitaxel Accord 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Un flacon conține paclitaxel 5 ml (corespunzător la paclitaxel 30 mg).

Un flacon conține paclitaxel 16,7 ml (corespunzător la paclitaxel 100 mg).

Un flacon conține paclitaxel 25 ml (corespunzător la paclitaxel 150 mg).

Un flacon conține paclitaxel 50 ml (corespunzător la paclitaxel 300 mg).

Un flacon conține paclitaxel 100 ml (corespunzător la paclitaxel 600 mg).

Excipienți cu efect cunoscut:

Ulei de ricin 35 polietoxilat (macrogolglicerol de ricinoleat 35) 527,0 mg/ml și etanol anhidru 391 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Paclitaxel Accord 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie, fără particule vizibile prezente, cu pH-ul cuprins între 3,0-5,5 și osmolaritate > 4000 mOsm/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

În chimioterapia de linia a doua a cancerului ovarian, Paclitaxel Accord este indicat pentru tratamentul carcinomului ovarian metastazat, după eșecul terapiei standard cu compuși de platină.

Carcinom de sân: ca terapie adjuvantă, Paclitaxel Accord este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom de sân cu afectare ganglionară, după terapia cu antraciclină și ciclofosamidă (AC). Tratamentul adjuvant cu Paclitaxel Accord trebuie privit ca o alternativă la terapia extinsă cu AC.

Paclitaxel Accord este indicat pentru tratamentul inițial al cancerului de sân avansat local sau cu metastaze, fie în asociere cu antraciclină la pacienții la care terapia cu antraciclone este adecvată fie în asociere cu trastuzumab la pacienții care prezintă o exprimare în exces a receptorului 2 pentru factorul

de creștere epidermal (HER-2) de grad 3+, determinat prin imunohistochimie și pentru care tratamentul cu antraciclină nu este adecvat (vezi pct. 4.4 și 5.1).

În monoterapie, Paclitaxel Accord este indicat pentru tratamentul carcinomului de sân metastazat la pacienții la care terapia standard cu antraciclină a eșuat sau nu sunt candidați pentru tratamentul standard cu antraciclină.

Carcinom bronho-pulmonar avansat altul decât cu celule mici: Paclitaxel Accord, în asociere cu cisplatina, este indicat pentru tratamentul carcinomului bronho-pulmonar avansat altul decât cu celule mici (NSCLC), la pacienților cărora nu li se vor efectua intervenții chirurgicale curative și/sau radioterapiei.

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

Această indicație este susținută de un număr limitat de date privind eficacitatea tratamentului, rezumatul studiilor relevante fiind prezentat la pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Toți pacienții trebuie tratați anterior cu corticosteroizi, antihistaminice și antagoniști ai receptorilor H₂, înaintea terapiei cu Paclitaxel Accord 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, de exemplu:

Medicament	Doză	Administrare înainte de Paclitaxel Accord
dexametazonă	20 mg oral* sau i.v.	Pentru administrare orală: aproximativ 12 și 6 ore sau pentru administrare i.v.: 30 până la 60 de minute
difenhidramină**	50 mg i.v.	30 până la 60 de minute
cimetidină sau ranitidină	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 până la 60 de minute

*8-20 mg pentru pacienții cu SK

** sau un antihistaminic echivalent, de exemplu clorfeniramină

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

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

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

Chimioterapie de primă linie a carcinomului de sân: când este utilizat în asociere cu doxorubicină (50 mg/m²), paclitaxel trebuie administrat la 24 de ore după doxorubicină. Doza recomandată de paclitaxel este de 220 mg/m², administrată intravenos în decurs de 3 ore, la fiecare 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 intravenos în decurs de 3 ore, 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 dozele ulterioare de trastuzumab, dacă doza anterioară de trastuzumab a fost bine tolerată (pentru detalii privind administrarea trastuzumabului vezi Rezumatul caracteristicilor produsului Herceptin).

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

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

Tratamentul SK la pacienții cu SIDA: doza recomandată de paclitaxel este de 100 mg/m², administrată intravenos în decurs de 3 ore, la fiecare două săptămâni.

Dozele ulterioare de paclitaxel trebuie administrate în funcție de tolerabilitatea 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 o săptămână sau mai mult) sau cu neuropatie periferică severă trebuie să li se administreze o doză mai mică cu 20% în următoarele cicluri de tratament (25% pentru pacienții cu SK) (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică: nu există date adecvate disponibile pentru recomandarea modificărilor 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

Paclitaxel nu este recomandat pentru utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Trebuie luate măsuri de precauție înaintea manipulării sau administrării medicamentului.

Concentratul pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat înainte de utilizare (vezi pct. 6.6) și trebuie administrat doar intravenos.

Paclitaxel Accord trebuie administrat intravenos printr-un filtru inclus în linia de perfuzie, prevăzut cu o membrană microporoasă $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Paclitaxel Accord este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate severă la paclitaxel sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, în special la uleiul de ricin 35 polietoxilat (vezi pct. 4.4).

Paclitaxel Accord nu trebuie utilizat la pacienții cu valoarea inițială a neutrofilelor $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ pentru pacienții cu SK) la inițierea tratamentului.

Paclitaxel Accord este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.6).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Dată fiind posibilitatea extravazării, se recomandă monitorizarea atentă a locului de perfuzare, pentru a fi observată posibila infiltrație pe durata administrării medicamentului.

Pacienții trebuie tratați în prealabil cu corticosteroizi, antihistaminice și antagoniști ai receptorilor H₂ (vezi pct. 4.2).

Paclitaxel Accord trebuie administrat înaintea cisplatinei când acestea sunt utilizate în asociere (vezi pct. 4.5).

Reacții semnificative de hipersensibilitate caracterizate prin dispnee și hipotensiune arterială necesitând tratament, angioedem 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 terapia simptomatică și pacientului nu trebuie să i se mai administreze acest medicament.

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 numărul trombocitelor nu revine la o valoare $\geq 100000/\text{mm}^3$ ($\geq 75000/\text{mm}^3$ pentru pacienții cu SK). În cadrul studiului clinic pentru SK, la majoritatea pacienților s-a administrat factor de stimulare al coloniilor de granulocite (G-CSF).

Pacienții cu insuficiență hepatică pot prezenta un risc crescut de toxicitate, în special de mielosupresie gradul 3-4. Nu sunt disponibile date care să susțină că toxicitatea paclitaxelului este crescută dacă medicamentul este administrat sub formă de perfuzie cu durata de 3 ore la pacienți cu funcția hepatică ușor afectată. Când paclitaxel este administrat sub formă de perfuzie cu durată mai lungă, o creștere a mielosupresiei poate fi remarcată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea unei mielosupresii marcate (vezi pct. 4.2). Nu există date adecvate pentru recomandarea modificării dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2).

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

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

Când paclitaxel este utilizat în asociere cu doxorubicină sau trastuzumab pentru tratamentul inițial al cancerului de sân metastazat, trebuie acordată atenție monitorizării funcției cardiace. Pacienții care sunt candidați pentru tratamentul cu paclitaxel în aceste asocieri trebuie să efectueze o examinare cardiacă inițială, incluzând anamneza, examenul fizic, ECG, ecocardiograma și/sau arteriografia cu achiziție multiplă (MUGA). Funcția cardiacă trebuie monitorizată pe întreaga durată a tratamentului

(de exemplu, la fiecare 3 luni). Monitorizarea poate ajuta la identificarea pacienților la care apar tulburări cardiace și medicii trebuie să evalueze cu atenție doza cumulată (mg/m^2) de antraciclina administrată, atunci când se iau decizii privind frecvența evaluării funcției ventriculare. Când testele indică deteriorarea funcției cardiace, chiar și asimptomatică, medicii trebuie să evalueze cu atenție beneficiile clinice ale continuării terapiei față de potențiala afectare cardiacă, incluzând posibila afectare ireversibilă. Dacă se decide continuarea tratamentului, funcția cardiacă trebuie monitorizată mai frecvent (de exemplu, la fiecare 1-2 cicluri terapeutice). Pentru mai multe detalii vezi Rezumatul caracteristicilor produsului Herceptin sau doxorubicină.

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

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

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

Deoarece Paclitaxel Accord 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține etanol anhidru (391 mg/ml), trebuie luată în considerare apariția unor efecte asupra SNC și a altor efecte.

Paclitaxel Accord 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține ulei de ricin 35 polietoxilat, care poate provoca reacții alergice severe.

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

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

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 trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratamentul cu paclitaxel (vezi pct. 4.6).

Contracepția hormonală este contraindicată în cazul tumorilor pozitive pentru receptor hormonal.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Deoarece eliminarea doxorubicinei și a metabolizilor săi activi poate fi redusă când paclitaxelul și doxorubicina sunt administrate la un interval prea mic de timp unul de celălalt, Paclitaxel Accord ca tratament inițial al cancerului de sân metastatic trebuie administrat la 24 de ore după doxorubicină (vezi pct. 5.2).

Metabolizarea paclitaxelului este catalizată, în parte, de izoenzimele citocromului P450 CYP2C8 și CYP3A4. Prin urmare, în absența unui studiu de interacțiune farmacocinetică medicament-medicament, trebuie să se exercite precauție atunci când se administrează paclitaxel concomitent cu medicamente cunoscute pentru a inhiba CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol și alți antifungici imidazolici, eritromicină, fluoxetină, gemfibrozil, clopidogrel, saquinavir, indinavir și nelfinavir) deoarece toxicitatea paclitaxelului poate fi crescută datorită expunerii mai mari la paclitaxel. Administrarea paclitaxel concomitent cu medicamente cunoscute pentru a induce CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină, efavirenz, nevirapină) nu este recomandată, deoarece eficacitatea poate fi compromisă din cauza expunerilor mai mici de paclitaxel.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date foarte limitate privind utilizarea paclitaxel la femeile gravide. Paclitaxel este suspectat că produce malformații grave dacă este administrat în timpul sarcinii. S-a demonstrat că paclitaxelul este embriotoxic și fetotoxic la iepuri și reduce fertilitatea la șobolani. Similar altor medicamente citotoxice, Paclitaxel Accord poate afecta fătul dacă este administrat la femei gravide. Prin urmare, Paclitaxel Accord nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. De asemenea, Paclitaxel Accord nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează o metodă de contracepție eficace, decât dacă starea clinică a mamei necesită tratament cu paclitaxel.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în cursul terapiei și timp de 6 luni după întreruperea tratamentului cu Paclitaxel Accord.

Pacienții bărbați tratați cu paclitaxel sunt sfătuiți să nu procreeze în cursul terapiei și timp de 6 luni după întreruperea tratamentului cu Paclitaxel Accord.

Alăptarea

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

Fertilitatea

Paclitaxel Accord a indus infertilitate la șobolanii masculi (vezi pct. 5.3). Nu este cunoscută relevanța pentru om. Pacienții bărbați trebuie să solicite consiliere privind crioconservarea spermei înainte de tratamentul cu paclitaxel, din cauza posibilității infertilității ireversibile.

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

Paclitaxel Accord nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie notat că această formă farmaceutică conține alcool etilic (vezi pct. 4.4 și 6.1).

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

4.8 Reacții adverse

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

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

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

Mielosupresia a reprezentat cea mai frecventă reacție adversă semnificativă. Neutropenia severă (<0,5 x 10⁹ celule/l) a apărut la 28% dintre pacienți, dar nu a fost asociată cu episoade febrile. Numai 1% dintre pacienți au prezentat neutropenie severă timp de ≥ 7 zile.

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

Neurotoxicitatea, în principal **neuropatia periferică**, a părut a fi mai frecventă și în formă mai severă în cazul perfuzării pe durata a 3 ore a 175 mg/m² (85% neurotoxicitate, 15% forme severe) decât în cazul perfuzării pe durata a 24 de ore a 135 mg/m² (25% neuropatie periferică, 3% forme severe) când paclitaxelul a fost asociat cu cisplatina. La pacienții cu NSCLC și pacienții cu cancer ovarian tratați cu paclitaxel în perfuzie cu durata de 3 ore urmat de cisplatină, există o creștere aparentă a incidenței neurotoxicității severe. Neuropatia periferică poate apărea după prima cură și se poate agrava în cazul creșterii expunerii la Paclitaxel Accord. În câteva cazuri, neuropatia periferică a determinat întreruperea tratamentului cu paclitaxel. De obicei, simptomele senzitive s-au ameliorat sau remis, în decurs de câteva luni după întreruperea tratamentului cu paclitaxel. Neuropatiile preexistente datorate unor terapii anterioare, nu reprezintă o contraindicație pentru terapia cu Paclitaxel Accord. Mai mult, s-a demonstrat că neuropatiile periferice pot persista după mai mult de 6 luni de la oprirea administrării paclitaxelului.

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

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

În unele cazuri, debutul reacției de la locul de injectare a fost observat în timpul unei perfuzii de durată sau abia după un interval de o săptămână până la 10 zile.

Alopecia: Alopecia a fost observată la 87% dintre pacienți și a fost cu debut brusc. O cădere a părului pronunțată ≥50% este de așteptat la majoritatea pacienților care prezintă alopecie.

A fost raportată coagulare intravasculară diseminată (CID), adesea în asociere cu sepsis sau insuficiență multiplă de organe.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse asociate cu administrarea de paclitaxel în monoterapie, sub formă de perfuzie cu durata de 3 ore, în stadiul metastatic (812 pacienți tratați în cadrul studiilor clinice), precum și pe cele raportate în cadrul supravegherii de după punerea pe piață a paclitaxelului*. Cele din urmă pot fi atribuite paclitaxelului indiferent de schema de tratament.

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

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

Clasificarea pe sisteme și organe	Frecvența/Reacțiile adverse
Infecții și infestări:	Foarte frecvente: infecție (în principal infecții la nivelul aparatului urinar și respirator superior), cu raportări de cazuri finalizate cu deces Mai puțin frecvente: șoc septic Rare*: pneumonie, peritonită, septicemie Foarte rare*: colită pseudomembranoasă
Tulburări hematologice și limfatice:	Foarte frecvente: mielosupresie, neutropenie, anemie, trombocitopenie, leucopenie, sângerări Rare*: neutropenie febrilă Foarte rare*: leucemie mieloidă acută, sindrom mielodisplazic Cu frecvență necunoscută: coagulare intravasculară diseminată
Tulburări ale sistemului imunitar:	Foarte frecvente: reacții minore de hipersensibilitate (în principal hiperemie facială excesivă și erupție cutanată tranzitorie) Mai puțin frecvente: reacții semnificative de hipersensibilitate care necesită tratament (de exemplu, hipotensiune arterială, edem angioneurotic, detresă respiratorie, urticarie generalizată, frisoane, dorsalgie, durere toracică anterioară, tahicardie, durere abdominală, durere la nivelul extremităților, diaforeză și hipertensiune arterială) Rare*: reacții anafilactice Foarte rare*: șoc anafilactic Cu frecvență necunoscută*: bronhopasm
Tulburări metabolice și de nutriție:	Rare*: deshidratare Foarte rare*: anorexie Cu frecvență necunoscută*: sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice:	Foarte rare*: stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos:	Foarte frecvente: neurotoxicitate (în principal: neuropatie periferică) Rare*: neuropatie motorie ** (având ca rezultat o stare de slăbiciune minoră la nivelul extremităților) Foarte rare*: convulsii "grand mal", neuropatie vegetativă (determinând ileus paralytic și hipotensiune arterială ortostatică), encefalopatie, convulsii, amețeli, ataxie, cefalee

Tulburări oculare:	Foarte rare*: tulburări la nivelul nervului optic și/sau tulburări de vedere (scotoame scintilante), în special la pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate Cu frecvență necunoscută *: edem macular, fotopsie, flocoane vitroase
Tulburări acustice și vestibulare:	Foarte rare*: pierderea auzului, ototoxicitate, tinitus, vertij
Tulburări cardiace:	Frecvente: bradicardie. Mai puțin frecvente: infarct miocardic, bloc AV și sincopă, cardiomiopatie, tahicardie ventriculară asimptomatică, tahicardie cu bigeminism Rare: insuficiență cardiacă Foarte rare*: fibrilație atrială, tahicardie supraventriculară
Tulburări vasculare:	Foarte frecvente: hipotensiune arterială Mai puțin frecvente: tromboză, hipertensiune arterială, tromboflebită Foarte rare*: șoc Cu frecvență necunoscută*: flebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	Rare*: insuficiență respiratorie, embolism pulmonar, fibroză pulmonară, pneumonie interstițială, dispnee, efuziune pleurală Foarte rare*: tuse
Tulburări gastro-intestinale:	Foarte frecvente: diaree, vărsături, greață, Rare*: obstrucție intestinală, perforație intestinală, colită ischemică, pancreatită Foarte rare*: tromboză mezenterică, colită neutropenică, ascită, esofagită, constipație
Tulburări hepatobiliare:	Foarte rare*: necroză hepatică, encefalopatie hepatică (ambele cu cazuri raportate de deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	Foarte frecvente: alopecie. Frecvente: modificări ușoare și tranzitorii la nivelul unghiilor și modificări cutanate Rare*: prurit, erupție cutanată tranzitorie, eritem Foarte rare*: sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, urticarie, onicoliză (pacienții care efectuează terapia trebuie să utilizeze protecție împotriva razelor solare la nivelul mâinilor și picioarelor) Cu frecvență necunoscută*: sclerodermie, Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:	Foarte frecvente: artralgie, mialgie Cu frecvență necunoscută*: lupus eritematos sistemic
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	Foarte frecvente: inflamații ale mucoaselor Frecvente: reacții la locul injectării (incluzând edem localizat, durere, eritem, indurație, ocazional în caz de extravazare se poate ajunge la celulită, fibroză cutanată și necroză cutanată) Rare*: febră, astenie, edem, stare generală de rău
Investigații diagnostice:	Frecvente: creștere severă a valorilor serice a AST (GOT), creștere severă a valorilor plasmatiche ale fosfatazei alcaline Mai puțin frecvente: creștere severă a bilirubinei Rare*: creștere a creatininemiei

*raportate în cadrul supravegherii de după punerea pe piață

** Poate persista după mai mult de 6 luni de la oprirea administrării paclitaxelului

Pacienții cu cancer de sân cărora li s-a administrat paclitaxel ca tratament adjuvant, după administrarea de AC, au manifestat toxicitate neurosenzorială mai marcată, reacții de hipersensibilitate,

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

Tratament asociat

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

În cazul administrării sub formă de perfuzie cu durata de 3 ore, ca chimioterapie de primă linie a cancerului ovarian, neurotoxicitatea, artralgia/mialgia și hipersensibilitate au fost raportate ca fiind mai frecvente și severe, la pacienții cărora li s-a administrat paclitaxel urmat de cisplatină, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat ciclofosfamidă urmată de cisplatină. Mielosupresia a părut a fi mai puțin frecventă și severă, în cazul administrării de paclitaxel sub forma unei perfuzii cu durata de 3 ore urmat de cisplatină, comparativ cu administrarea de ciclofosfamidă urmată de cisplatină.

Pentru chimioterapia de primă linie a cancerului de sân metastazat, neutropenia, anemia, neuropatia periferică, artralgia/mialgia, astenia, febra și diareea au fost raportate mai frecvent și sub o formă mai severă, în cazul administrării de paclitaxel (220 mg/m²) sub formă de perfuzie cu durata de 3 ore la 24 de ore după administrarea doxorubicinei (50 mg/m²), comparativ cu terapia standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicină 50 mg/m², ciclofosfamidă 500 mg/m²). Greața și vărsăturile au părut a fi mai puțin frecvente și severe, în cazul schemei de administrare paclitaxel (220 mg/m²)/doxorubicină (50 mg/m²), comparativ cu schema de administrare standard FAC. Utilizarea corticosteroizilor ar putea contribui la reducerea frecvenței și severității greței și vărsăturilor la 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 primă linie la pacienții cu cancer de sân metastazat, următoarele evenimente (indiferent de relația cu paclitaxel sau trastuzumab) au fost raportate mai frecvent decât în cazul paclitaxelului utilizat ca monoterapie: insuficiență cardiacă (8% față de 1%), infecție (46% față de 27%), frisoane (42% față de 4%), febră (47% față de 23%), tuse (42% față de 22%), erupție cutanată tranzitorie (39% față de 18%), artralgie (37% față de 21%), tahicardie (12% față de 4%), diaree (45% față de 30%), hipertonie (11% față de 3%), epistaxis (18% față de 4%), acnee (11% față de 3%), herpes simplex (12% față de 3%), răniri accidentale (13% față de 3%), insomnie (25% față de 13%), rinită (22% față de 5%), sinuzită (21% față de 7%) și reacție la locul de injectare (7% față de 1%).

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

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

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

Sarcom Kaposi la pacienții cu SIDA

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

Tulburări hematologice și limfatice: supresia măduvei hematopoietice a fost toxicitatea principală care a limitat doza. Neutropenia este forma de toxicitate hematologică cea mai importantă. 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 la 41% dintre pacienți pentru mai mult de 7 zile și la 8% dintre pacienți pentru 30-35 de zile. Aceasta s-a remis în decurs de 35 de zile la toți pacienții monitorizați. Incidența neutropeniei de gradul 4 cu durată ≥ 7 zile a fost de 22%.

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

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată 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 se cunoaște un antidot pentru supradozajul cu paclitaxel. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție. Tratamentul trebuie direcționat spre principalele reacții toxice anticipate, care constau în supresia măduvei hematopoietice, neurotoxicitate periferică și mucozită.

Copii și adolescenți

Supradozajul la copii și adolescenți poate fi asociat cu toxicitate acută produsă de alcoolul etilic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice (taxani), codul ATC: L01CD01.

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

Carcinom ovarian

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

Carcinom de sân

În tratamentul adjuvant al carcinomului de sân, 3121 de pacienți cu carcinom de sân cu afectare ganglionară au fost tratați cu paclitaxel ca terapie adjuvantă sau cu niciun fel de chimioterapie, după patru cure cu doxorubicină și ciclofosamidă (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Perioada mediană de urmărire a fost de 69 de luni. În general, pacienții cărora li s-a administrat paclitaxel au manifestat o reducere semnificativă cu 18% a riscului de recurență a bolii față de pacienții cărora li s-a administrat numai AC (p=0,0014) și o reducere semnificativă cu 19% a riscului de deces (p=0,0044) față de pacienții cărora li s-a administrat numai AC. Analizele retrospective au demonstrat beneficii la toate subgrupele de pacienți. La pacienții la care testul pentru receptorii hormonali a fost negativ/tumori necunoscute, reducerea riscului de recurență a bolii a fost de 28% (ÎI 95%: 0,59 - 0,86). La subgrupul de pacienți cu testul pozitiv pentru receptorii hormonali tumorali, reducerea riscului de recurență a bolii a fost de 9% (ÎI 95%: 0,78 - 1,07).

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

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

subgrupul de pacienți cu test negativ pentru receptorii hormonal, reducerea riscului de recurență a bolii a fost de 10% (ÎI 95%: 0,7 - 1,11).

- În tratamentul de primă linie al cancerului de sân metastazat, eficacitatea și siguranța utilizării paclitaxelului a fost evaluată în două studii clinice pivot, de fază III, randomizate, controlate, deschise. În primul studiu (BMS CA 139-278), asocierea de doxorubicină (50 mg/m²) administrată în bolus, urmată la un interval de 24 de ore de paclitaxel (220 mg/m² în perfuzie cu durata de 3 ore) (AT) a fost comparată cu schema standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicină 50 mg/m², ciclofosfamidă 500 mg/m²), ambele administrate la fiecare 3 săptămâni, pentru un total de 8 cure. În acest studiu randomizat, au fost incluși 267 de pacienți cu cancer de sân metastazat, care fie au fost tratați anterior cu chimioterapie, fie au fost tratați numai cu chimioterapie neantraciclince ca tratament adjuvant. Rezultatele au demonstrat o diferență semnificativă privind timpul până la progresia bolii, la pacienții cărora li s-a administrat AT, comparativ cu cei cărora li s-au administrat FAC (8,2 față de 6,2 luni, p=0,029). Perioada mediană de supraviețuire a fost favorabilă asocierii paclitaxel/doxorubicină față de FAC (23,0 față de 18,3 luni, p=0,004). În brațele tratate cu AT și FAC, 44%, respectiv 48% au fost tratați cu chimioterapie ulterioară care a inclus taxani la 7%, respectiv 50%. Rata generală de răspuns a fost, de asemenea, semnificativ mai mare la brațul cu AT față de brațul FAC (68% față de 55%). Răspunsuri complete au fost observate la 19% dintre pacienții din brațul paclitaxel/doxorubicină față de 8% dintre pacienții brațului FAC. Toate rezultatele privind eficacitatea au fost ulterior confirmate de o analiză independentă de tip orb.
- În al doilea studiu pivot, eficacitatea și siguranța în utilizare a asocierii paclitaxel și Herceptin au fost evaluate într-o analiză de subgrup planificată (pacienții cu cancer de sân metastazat cărora li s-a administrat anterior tratament adjuvant cu antraciclince) a studiului HO648g. Eficacitatea Herceptin în asociere cu paclitaxel, la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior tratament adjuvant cu antraciclince, nu a fost demonstrată. Asocierea de trastuzumab (4 mg/kg doză inițială, apoi 2 mg/kg săptămânal) și paclitaxel (175 mg/m²) în perfuzie cu durata de 3 ore, la fiecare 3 săptămâni, a fost comparată cu administrarea paclitaxelului în monoterapie (175 mg/m²) sub formă de perfuzie cu durata de 3 ore, la fiecare 3 săptămâni la 188 de pacienți cu cancer de sân metastazat, care exprimau HER-2 în exces (2+ sau 3+ determinat prin metode imunohistochemice) și care au fost tratați anterior cu antraciclince. Paclitaxelul a fost administrat la fiecare 3 săptămâni, timp de cel puțin 6 cicluri terapeutice, în timp ce tratamentul cu trastuzumab a fost administrat săptămânal până la progresia bolii. Studiul a demonstrat un beneficiu semnificativ pentru asocierea paclitaxel/trastuzumab, în ceea ce privește timpul până la progresia bolii (6,9 luni față de 3,0 luni), rata de răspuns (41% față de 17%) și durata de răspuns (10,5 luni față de 4,5 luni) față de monoterapia cu paclitaxel. Cea mai semnificativă toxicitate observată în cazul asocierii paclitaxel/trastuzumab a fost disfuncția cardiacă (vezi pct. 4.8).

Carcinom bronho-pulmonar avansat altul decât cu celule mici

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

Sarcom Kaposi la pacienți cu SIDA

În tratamentul SK la pacienți cu SIDA, eficacitatea și siguranța tratamentului cu paclitaxel au fost investigate în cadrul unui studiu necomparativ la pacienții cu forme avansate de SK, tratați anterior cu

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

După o doză administrată intravenos 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 valoarea medie a ASC a fost de 5,619 ng.ora și ml (variind între 2,609 - 9,428 ng.ora și ml). Clearance-ul a fost de 20,6 l/oră și m² (variind între 11 - 38) și volumul de distribuție a fost de 291 l/m² (variind între 121 - 638). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 23,7 ore (variind între 12 - 33).

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

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

Distribuția paclitaxelului în organism nu a fost elucidată în totalitate la om. Valorile medii privind cantitatea cumulativă a medicamentului nemodificat în urină au variat între 1,3% - 12,6% din doza administrată, indicând un clearance extrarenal mai intens. Metabolizarea hepatică și clearance-ul biliar pot constitui principalul mecanism pentru distribuția paclitaxelului. Paclitaxelul pare a fi metabolizat, în principal, de enzimele citocromului P450. După administrarea de paclitaxel radiomarcant, în medie 26,2% și 6% din radioactivitate a fost eliminată prin fecale sub formă de 6 α -hidroxipaclitaxel, 3'-p-hidroxipaclitaxel, respectiv 6 α -3'-p-dihidroxipaclitaxel. Formarea acestor metaboliți hidroxilați este catalizată de CYP 2C8, CYP3A4, respectiv de ambele enzime CYP2C8 și CYP3A4. Nu a fost investigat efectul disfuncției hepatice sau renale asupra eliminării paclitaxelului în urma administrării în perfuzie cu durata de 3 ore. Parametrii farmacocinetici obținuți de la un pacient care a efectuat hemodializă, cărui i s-a administrat perfuzie cu paclitaxel 135 mg/m², cu durată de 3 ore, au avut valori cuprinse în limitele celor obținute de la pacienții nedializați.

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Potențialul carcinogen al paclitaxelului nu a fost studiat. Cu toate acestea, paclitaxelul este un medicament potențial carcinogen și genotoxic, datorită mecanismului farmacodinamic de acțiune. Paclitaxelul s-a dovedit mutagen, în sistemele de teste pentru mamifere, atât *in vitro* cât și în cele *in vivo*.

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol anhidru

Ulei de ricin 35 polietoxilat (macrogolglicerol de ricinoleat 35)

6.2 Incompatibilități

Uleiul de ricin 35 polioxietoxilat poate duce la extragerea de DEHP [di-(2-etilhexil)ftalat] din recipientele din clorură polivinil plastifiat (PVC), la concentrații care cresc cu timpul și concentrația soluției. În consecință, prepararea, păstrarea și administrarea soluției diluate de paclitaxel trebuie făcute utilizându-se echipament care să nu conțină PVC.

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon înainte de deschidere:

2 ani.

După deschidere, înainte de diluare

Stabilitatea chimică și fizică a medicamentului în utilizare a fost demonstrată pentru o perioadă de 28 de zile, la o temperatură de 25°C, după multiple perforări cu acul și extrageri a medicamentului. Din punct de vedere microbiologic, după deschiderea flaconului, medicamentul poate fi păstrat maxim 28 de zile la o temperatură de 25°C. În cazul utilizării altor timpi și condiții de păstrare, responsabilitatea aparține utilizatorului.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică a soluției preparate pentru perfuzie în utilizare a fost demonstrată la temperaturi de 5°C și 25°C, timp de 7 zile, prin diluare cu soluție de glucoză 5% și timp de 14 zile prin

diluare cu soluție de clorură de sodiu 0,9%. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în utilizare anterior administrării medicamentului devin responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore, la temperaturi între 2 până la 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare și alte măsuri de manipulare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

Congelarea nu afectează flacoanele nedeschise.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă tip I (cu dop din cauciuc omniflex sigilat cu capsă din aluminiu de tip flip-off) conținând paclitaxel 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg sau 600 mg în 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml, respectiv 100 ml soluție.

Flacoanele sunt ambalate separat în cutie.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipulare: similar altor medicamente neoplazice trebuie acordată atenție în cursul manipulării Paclitaxel Accord. Diluarea trebuie făcută în condiții aseptice, de către personal instruit, într-o zonă de preparare rezervată acestui scop. Trebuie purtate mănuși de protecție corespunzătoare. Trebuie luate măsuri de precauție pentru evitarea contactului cu tegumentele și mucoasele. În cazul contactului cu tegumentele, zona trebuie spălată cu apă și săpun. După expunerea topică, s-a observat apariția de furnicături, arsuri și înroșire. În cazul contactului cu mucoasele, acestea trebuie clătite bine cu apă. După inhalare au fost raportate dispnee, durere toracică, senzații de arsuri la nivelul faringelui și greață. Dacă flacoanele nedeschise sunt congelate, se poate forma un precipitat care se redizolvă prin agitare ușoară a flaconului sau fără agitare, după ce acesta atinge temperatura camerei. Calitatea medicamentului nu este afectată. Dacă soluția rămâne tulbure sau se observă apariția unui precipitat insolubil, flaconul trebuie aruncat. După multiple perforări cu acul și extrageri ale medicamentului, flacoanele își păstrează stabilitatea microbiologică, chimică și fizică până la 28 de zile la o temperatură de 25°C. În cazul utilizării altor timpi și condiții de păstrare, responsabilitatea aparține utilizatorului. Nu trebuie utilizate dispozitivele Chemo-Dispensing Pin sau dispozitive similare care prezintă componente ascuțite, deoarece pot duce la intrarea dopului în flacon și astfel la pierderea sterilității.

Prepararea pentru administrarea intravenoasă: înainte de perfuzare, Paclitaxel Accord trebuie diluat prin utilizarea unor tehnici aseptice cu soluție de clorură de sodiu 0,9% sau o soluție de glucoză 5% sau cu un amestec de soluție de clorură de sodiu 0,9% și soluție de glucoză 5% sau soluție perfuzabilă Ringer conținând soluție de glucoză 5%, până la o concentrație finală cuprinsă între 0,3 și 1,2 mg/ml.

Stabilitatea chimică și fizică a soluției preparate pentru perfuzie în utilizare a fost demonstrată la temperaturi de 5°C și 25°C, timp de 7 zile, prin diluare cu soluție de glucoză 5% și timp de 14 zile prin diluare cu soluție de clorură de sodiu 0,9%. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în utilizare anterior administrării medicamentului devin responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore, la temperaturi între 2 până la 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

După diluare soluția este numai pentru o singură utilizare.

În cursul preparării, soluțiile pot prezenta un aspect tulbure, aceasta atribuiindu-se formulării vehiculului și nu poate fi îndepărtat prin filtrare. Paclitaxel Accord 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat prin intermediul unui filtru încorporat în linia de perfuzie, cu membrană microporoasă cu diametrul $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Nu au fost observate pierderi semnificative în ceea ce privește puterea de acțiune a medicamentului în urma administrării simulate a soluție prin intermediul liniilor de perfuzie intravenoasă conținând filtrele încorporate.

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

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

Eliminare: orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de protecție pentru prepararea soluției perfuzabile de paclitaxel

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8588/2016/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizație - Februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2022