

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 336 cod (L01CD01): DCI
PACLITAXELUM (concentrația 5 mg/ml)**

A. Cancer de sân metastatic

I. Indicația terapeutică

Monoterapia cu paclitaxel (legat de albumină sub formă de nanoparticule) 5 mg/ml este indicată pentru tratamentul cancerului de sân metastatic la pacienții adulți la care tratamentul de primă linie pentru boala metastatică nu a fost eficient și pentru care tratamentul standard conținând antraciclină nu este indicat.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- Pacienți adulți cu cancer al glandei mamare confirmat histopatologic în stadiu metastatic confirmat imagistic / histopatologic

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.

III. Tratament

Doza și mod de administrare

Paclitaxelum (legat de albumina sub forma de nanoparticule) concentrația de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentrația de 6 mg/ml.

Doza recomandată este de 260 mg/m², administrată intravenos în decurs de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni.

Durata tratamentului se stabilește de medicul curant în funcție de criteriile clinico-biologice care evaluează răspunsul la tratament, sau până la apariția toxicităților.

Ajustarea dozei în timpul tratamentului cancerului de sân

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

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată până la severă (valori ale bilirubinei totale $> 1,5$ și $\leq 5 \times \text{LSN}$ și $\text{AST} \leq 10 \times \text{LSN}$) se recomandă o scădere cu 20% a dozei. Doza redusă poate fi apoi crescută până la doza pentru pacienții cu funcție hepatică normală, dacă pacientul tolerează tratamentul timp de cel puțin două cicluri.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice:

În timpul tratamentului cu Paclitaxelum trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de Paclitaxelum până când neutrofilele nu revin la > 1500 celule/mm³, iar trombocitele nu revin la > 100000 celule/mm³.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, biologice și imagistice (CT, IRM) la intervale regulate.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);
- toxicități inacceptabile

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

B. Adenocarcinom pancreatic metastatic

I. Indicația terapeutică

În asociere cu gemcitabina este indicat în tratamentul de primă linie la pacienți adulți cu adenocarcinom pancreatic metastatic.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere:

- Pacienți adulți cu adenocarcinom al pancreasului confirmat histopatologic în stadii avansate de boală – boala metastazată confirmat imagistic / histopatologic
- Număr absolut de granulocite de minimum $1500 (x 10^6 / l)$ și un număr de trombocite de $100000 (x 10^6 / l)$ (pentru a putea fi administrat tratamentul cu gemcitabină)

2. Criterii excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.

III. Tratament

Doze si mod de administrare

Paclitaxelum (legat de albumina sub forma de nanoparticule) concentratia de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentratia de 6 mg/ml.

Doza recomandată de paclitaxel (legat de albumină sub formă de nanoparticule) în asociere cu gemcitabină este de 125 mg/m², administrată intravenos în decurs de 30 minute, în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile.

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

Ajustări ale dozei în timpul tratamentului pentru adenocarcinom pancreatic

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

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

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

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

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

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

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

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

^aVezi tabelul 1 pentru reducerile nivelurilor de dozare

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (pentru paclitaxelum și gemcitabină)
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Pentru administrarea asociată a Paclitaxelum și a gemcitabinei, dacă apare neuropatie periferică de Gradul 3 sau peste, se întrerupe administrarea Paclitaxelum; se continuă tratamentul cu gemcitabină în aceeași doză. Administrarea Paclitaxelum se reia în doză scăzută când neuropatia periferică se ameliorează până la Gradul 0 sau 1.

Vaccinul febrei galbene și alte vaccinuri cu virusuri vii gemcitabi nu sunt recomandate pacienților tratați cu gemcitabine

Este necesară prudență deosebită, în special la pacienții care prezintă antecedente de evenimente cardiovasculare, datorită riscului de tulburări cardiace și/sau vasculare la administrarea gemcitabinei.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice:

În timpul tratamentului cu Paclitaxelum trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienții nu trebuie retratați cu cicluri ulterioare de Paclitaxelum până când neutrofilele nu revin la > 1500 celule/mm³, iar trombocitele nu revin la > 100000 celule/mm³

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, biologice și imagistice (CT, IRM) la intervale regulate.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);
- toxicități inacceptabile
- apariția sindromului de extravazare capilară (în timpul tratamentului cu gemcitabină)
- apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) (în timpul tratamentului cu gemcitabină)

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

C. În asociere cu Atezolizumab sau Pembrolizumab

Pentru indicații, doze, durată tratament, prescriptori a se vedea protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB respectiv protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM.”