

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paclitaxel Teva 6 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 6 mg di paclitaxel.

1 flaconcino da 5 ml contiene 30 mg di paclitaxel.

1 flaconcino da 16,7 ml contiene 100 mg di paclitaxel.

1 flaconcino da 25 ml contiene 150 mg di paclitaxel.

1 flaconcino da 50 ml contiene 300 mg di paclitaxel.

Eccipienti con effetti noti:

Etanolo anidro: 396 mg/ml

Macrogolglicerolo ricinoleato: 527 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione viscosa, limpida, incolore o color giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Paclitaxel Teva 6 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione è indicato negli adulti.

Carcinoma ovarico

Nella chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico, Paclitaxel è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato o con malattia residua (>1 cm) dopo laparotomia iniziale, in combinazione con cisplatino.

Nella chemioterapia di seconda linea del carcinoma ovarico, Paclitaxel è indicato per il trattamento del carcinoma ovarico metastatico dopo fallimento della terapia standard, contenente platino.

Carcinoma mammario

Nell'ambito del trattamento adiuvante, Paclitaxel è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario con linfonodi positivi dopo terapia con antraciclina e ciclofosfamide (AC). Il trattamento adiuvante con Paclitaxel deve essere considerato come un'alternativa alla prosecuzione della terapia con AC.

Paclitaxel è indicato per il trattamento iniziale del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico in combinazione sia con una antraciclina in pazienti per le quali la terapia con antraciclina è idonea, sia con trastuzumab, in pazienti che sovraesprimono il recettore 2 del fattore di crescita epidermica umano (HER-2) a un livello 3+ determinato dall'immunoistochimica e per le quali un'antraciclina non sia idonea (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

In monoterapia, Paclitaxel è indicato per il trattamento del carcinoma mammario metastatico in pazienti per le quali la terapia standard con antraciclina non è stata efficace, o non è stata applicabile.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato

Paclitaxel, in combinazione con cisplatino, è indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (CPNPC) in pazienti che non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico potenzialmente curativo e/o a terapia radiante.

Sarcoma di Kaposi correlato ad AIDS

Paclitaxel è indicato per il trattamento di pazienti con sarcoma di Kaposi (KS) correlato ad AIDS in stadio avanzato per i quali una precedente terapia con antraciclina liposomiale non è stata efficace.

I dati di efficacia a supporto di questa indicazione sono limitati, un riassunto degli studi rilevanti è illustrato nel paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tutti i pazienti devono essere pretrattati con corticosteroidi, antistaminici e H₂ antagonisti prima di Paclitaxel, per esempio

Farmaco	Dose	Somministrazione precedente a Paclitaxel
dexametasone	20 mg per via orale* o EV	Per somministrazione orale circa 12 ore e 6 ore o per la somministrazione e.v.: da 30 a 60 min.
difenidramina**	50 mg EV	da 30 a 60 minuti
cimetidina o ranitidina	300 mg EV 50 mg EV	da 30 a 60 minuti

*8-20 mg per i pazienti affetti da SK

** o un equivalente antistaminico per esempio clorfeniramina 10 mg EV

Cure di supporto appropriate devono essere prontamente disponibili in caso di gravi reazioni di ipersensibilità.

Paclitaxel deve essere somministrato attraverso un filtro in linea con una membrana microporosa $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (vedere il paragrafo 6.6).

Chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico

Sebbene altri regimi posologici siano in studio, si raccomanda un regime di combinazione con paclitaxel e cisplatino. In base alla durata dell'infusione, due dosi di paclitaxel sono raccomandate: paclitaxel 175 mg/m² somministrato per via endovenosa nell'arco di 3 ore, seguito da cisplatino a una dose di 75 mg/m² ogni tre settimane o paclitaxel 135 mg/m², per infusione di 24 ore, seguito da cisplatino 75 mg/m², con un intervallo di 3 settimane tra i cicli (vedere il paragrafo 5.1).

Chemioterapia di seconda linea del carcinoma ovarico

La dose raccomandata di Paclitaxel è 175 mg/m² somministrata nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra i cicli.

Chemioterapia adiuvante nel carcinoma mammario

La dose raccomandata di Paclitaxel è 175 mg/m² somministrata nell'arco di 3 ore ogni 3 settimane per quattro cicli, dopo terapia con AC.

Chemioterapia di prima linea del carcinoma mammario

Quando viene usato in combinazione con doxorubicina (50 mg/m²), Paclitaxel deve essere somministrato 24 ore dopo doxorubicina. La dose raccomandata di Paclitaxel è 220 mg/m² somministrata per via endovenosa nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra i cicli (vedere i paragrafi 4.5. e 5.1).

Quando viene usato in combinazione con trastuzumab, la dose raccomandata di Paclitaxel è 175 mg/m² somministrata per via endovenosa nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra i cicli (vedere il paragrafo 5.1).

L'infusione con paclitaxel può essere iniziata il giorno seguente la prima dose di trastuzumab o immediatamente dopo le dosi successive di trastuzumab se la dose precedente di trastuzumab è stata ben tollerata (per la posologia dettagliata di trastuzumab vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di trastuzumab).

Chemioterapia di seconda linea del carcinoma mammario

La dose raccomandata di Paclitaxel è 175 mg/m² somministrata nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra i cicli.

Trattamento di CPNPC in stadio avanzato

La dose raccomandata di Paclitaxel è 175 mg/m² somministrata nell'arco di 3 ore, seguita dalla somministrazione di cisplatino 80 mg/m², con un intervallo di 3 settimane tra i cicli.

Trattamento di SK correlato ad AIDS

La dose raccomandata di Paclitaxel è 100 mg/m² somministrata per infusione endovenosa di 3 ore ogni due settimane.

Le dosi successive di Paclitaxel, devono essere somministrate in base alla tollerabilità del singolo paziente.

Paclitaxel non deve essere nuovamente somministrato finché la conta dei neutrofili non sia $\geq 1.000/\text{mm}^3$ e la conta piastrinica non sia $\geq 75.000/\text{mm}^3$.

I pazienti che manifestano neutropenia grave (conta dei neutrofili $< 500/\text{mm}^3$ per ≥ 7 giorni), grave neuropatia periferica o mucosite (di grado 3 o più grave) devono ricevere una dose ridotta del 25%, a 75 mg/m², per i cicli successivi (vedere il paragrafo 4.4).

**Adattamento della posologia durante il trattamento:
Carcinoma mammario metastatico (MBC), carcinoma ovarico
(MOC) e carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC)**

I cicli di paclitaxel non devono essere ripetuti fino a quando la conta dei neutrofili non raggiunge almeno 1.500 cellule/mm³ e la conta delle piastrine almeno 100.000 cellule/mm³. Nei pazienti che presentano grave neutropenia (neutrofili <500 cellule/mm³ per una settimana o più) o grave neuropatia periferica durante la terapia con paclitaxel, deve essere ridotto il dosaggio del 20% (CPNPC e trattamento di prima linea del carcinoma ovarico) o del 25% (MBC e MOC) per i successivi cicli di terapia con paclitaxel. Nei pazienti che manifestano mucosite (Grado 2 o peggiore) durante la terapia con paclitaxel la dose nei successivi cicli di paclitaxel deve essere ridotta del 25%.

Pazienti con compromissione epatica

Non sono stati condotti studi su pazienti con funzionalità epatica compromessa. I dati disponibili sono inadeguati per raccomandare modifiche della dose in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2). I pazienti con grave compromissione epatica non devono essere trattati con Paclitaxel.

Pazienti con funzionalità renale compromessa

Non sono stati condotti studi in pazienti con funzionalità renale compromessa e non si dispone di dati sufficienti per raccomandare alcun dosaggio.

Popolazione pediatrica

A causa della mancanza di dati sulla sua efficacia e sicurezza, l'uso del paclitaxel non è raccomandato negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Modo di somministrazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Il concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima dell'uso (vedere il paragrafo 6.6) e deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa.

4.3 Controindicazioni

Paclitaxel è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, in particolare macroglicerolo ricinoleato (vedere il paragrafo 4.4).

Paclitaxel è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica.

Paclitaxel è controindicato durante l'allattamento (vedere il paragrafo 4.6).

Paclitaxel non deve essere usato in pazienti con neutrofili basali <1.500/mm³ (<1.000/mm³ per i pazienti affetti da SK).

In caso di SK, Paclitaxel è inoltre controindicato per i pazienti con infezioni concomitanti gravi e incontrollate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Paclitaxel contiene macroglicerolo ricinoleato, che può causare una reazione allergica.

Paclitaxel deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico specialista con esperienza nell'uso di farmaci chemioterapici antitumorali. Poiché si possono verificare reazioni di ipersensibilità significative, deve essere disponibile un'adeguata attrezzatura di supporto.

Data la possibilità di stravasamento, si consiglia di monitorare attentamente la sede dell'infusione per rilevare eventuali infiltrazioni durante la somministrazione del medicinale.

I pazienti devono essere di prassi pretrattati con corticosteroidi, antistaminici e H₂ antagonisti per evitare gravi reazioni di ipersensibilità (vedere il paragrafo 4.2).

Paclitaxel deve essere somministrato prima di cisplatino quando sono usati in combinazione (vedere il paragrafo 4.5).

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità significative caratterizzate da dispnea che necessita di broncodilatatori e ipotensione che richiedono trattamento, angioedema e orticaria generalizzata si sono verificate in <1% dei pazienti che hanno ricevuto Paclitaxel dopo adeguato pretrattamento. Queste reazioni sono probabilmente istamina-mediate. In caso di gravi reazioni di ipersensibilità, l'infusione di Paclitaxel deve essere interrotta immediatamente, deve essere istituita una terapia sintomatica aggressiva e il paziente non deve essere nuovamente sottoposto a trattamento con il farmaco.

In presenza di sintomi minori, quali arrossamenti o altre reazioni cutanee, non è necessario interrompere la terapia.

I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo durante i cicli di terapia iniziali. Appropriate terapie di supporto devono essere prontamente disponibili in caso di una grave reazione di ipersensibilità.

Ematologia

La soppressione di midollo osseo (principalmente neutropenia) è l'effetto tossico dose limitante. Deve essere istituito un frequente monitoraggio della conta ematica. I pazienti non devono essere nuovamente sottoposti a trattamento fino a ricostituzione del livello dei neutrofili $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ per pazienti affetti da SK) e ricostituzione del livello delle piastrine a $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ per i pazienti affetti da SK). Nello studio clinico su SK, la maggioranza dei pazienti avevano ricevuto il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF).

Nei pazienti con grave neutropenia (< 500 cellule/mm³ per 7 giorni o più) durante un ciclo di paclitaxel o una sepsi neutropenica, la dose di paclitaxel nei successivi cicli di terapia con paclitaxel deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Mucositi

Mucositi da moderate a gravi non sono comuni con il dosaggio e lo schema di trattamento raccomandati per paclitaxel. Tuttavia, se il trattamento deve essere continuato in presenza di reazioni moderate o gravi la dose di paclitaxel deve essere ridotta nei successivi cicli di terapia con paclitaxel (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti KS la mucosite grave è rara. Se si verificano gravi reazioni, la dose di paclitaxel deve essere ridotta del 25%.

Anomalie nella conduzione cardiaca e aritmie

Gravi anomalie nella conduzione cardiaca sono state segnalate raramente con Paclitaxel somministrato in monoterapia. Sono state riportate modeste alterazioni dell'elettrocardiogramma nel corso del trattamento con paclitaxel. Il monitoraggio cardiaco non è raccomandato ad eccezione dei pazienti con gravi anomalie di conduzione o aritmie. Se i pazienti sviluppano anomalie significative nella conduzione o aritmie durante la somministrazione di Paclitaxel, deve essere istituita una terapia appropriata e deve essere effettuato un monitoraggio cardiaco continuo durante la successiva terapia con Paclitaxel. Sono state osservate ipotensione, ipertensione e bradicardia durante la somministrazione di Paclitaxel; i pazienti sono solitamente asintomatici e generalmente non richiedono trattamento. Inoltre, negli studi con paclitaxel su MBC e MOC sono state osservate tachicardia, palpitazioni e sincopi. Quindi si raccomanda il monitoraggio frequente dei parametri vitali, in particolare durante la prima ora di infusione di Paclitaxel. Gravi eventi cardiovascolari sono stati osservati più frequentemente in pazienti con CPNPC che in pazienti con carcinoma mammario o ovarico. Negli studi su MBC e MOC, un totale di due pazienti presentarono insufficienza cardiaca congestizia di Grado 4. Un singolo caso di insufficienza cardiaca correlato a paclitaxel è stato osservato nello studio clinico su AIDS-SK.

Quando Paclitaxel è usato in combinazione con doxorubicina o trastuzumab per il trattamento iniziale del carcinoma mammario metastatico, si deve prestare attenzione al monitoraggio della funzionalità cardiaca. Quando i pazienti sono candidati al trattamento con Paclitaxel in queste combinazioni devono sottoporsi ad accertamenti cardiaci di base, inclusa anamnesi, esame fisico, ECG, ecocardiogramma, e/o angio cardioscintigrafia (MUGA scan). La funzionalità cardiaca deve essere ulteriormente monitorata durante il trattamento (per esempio ogni tre mesi). Il monitoraggio può aiutare a identificare i pazienti che sviluppano disfunzioni cardiache e il medico curante deve valutare attentamente la dose cumulativa (mg/m²) di antraciclina somministrata nell'ambito delle decisioni relative alla frequenza degli accertamenti sulla funzionalità ventricolare. Quando i test indicano un deterioramento della funzionalità cardiaca, anche asintomatico, il medico curante deve valutare con attenzione i benefici clinici di un ulteriore trattamento rispetto alla potenziale insorgenza di danni a carico del cuore, compreso potenziale danno irreversibile. In caso di somministrazione di ulteriore trattamento, il monitoraggio cardiaco deve essere più frequente (per esempio ogni 1-2

cicli). Per ulteriori dettagli vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di trastuzumab o doxorubicina.

Neuropatia

Sebbene l'insorgenza di neuropatia periferica sia frequente, lo sviluppo di sintomi gravi è raro. Nei casi gravi, si raccomanda una riduzione della dose del 20% (25% per i pazienti affetti da SK) per tutti i cicli successivi di Paclitaxel. Nei pazienti con CPNPC e nelle pazienti con carcinoma ovarico trattati con terapia di prima linea, la somministrazione di Paclitaxel mediante infusione di tre ore in combinazione con cisplatino, ha dato luogo a maggiore incidenza di neurotossicità grave rispetto sia a Paclitaxel in monoterapia sia a ciclofosfamide seguita da cisplatino.

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica possono essere maggiormente esposti a rischi di effetti tossici, in particolare mielosoppressione di III-IV grado. Non vi sono prove che la tossicità di Paclitaxel aumenti quando viene somministrato per infusione di 3 ore a pazienti con funzionalità epatica lievemente alterata. Quando Paclitaxel viene somministrato per infusione più prolungata, si può osservare un aumento della mielosoppressione in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave. I pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare lo sviluppo di mielosoppressione profonda (vedere il paragrafo 4.2). I dati disponibili sono inadeguati per raccomandare modifiche della dose in pazienti affetti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere il paragrafo 5.2).

Non sono disponibili dati riguardo a pazienti con colestasi basale grave. I pazienti con grave compromissione epatica non devono essere trattati con Paclitaxel.

Gastrointestinale

La colite pseudomembranosa è stata segnalata in rari casi inclusi casi di pazienti non trattati in concomitanza con antibiotici. Questa reazione deve essere tenuta in considerazione nella diagnosi differenziale dei casi di diarrea grave o persistente durante o immediatamente dopo il trattamento con paclitaxel.

Altro

Poiché Paclitaxel contiene etanolo (396 mg/ml), si devono tenere in considerazione possibili effetti sul sistema nervoso centrale e altri effetti.

Paclitaxel contiene macroglicolico ricinoleato che può provocare gravi reazioni allergiche.

È necessario prestare particolare attenzione per evitare l'applicazione intra-arteriosa di Paclitaxel, poiché negli studi sugli animali per la tollerabilità locale sono state osservate gravi reazioni tissutali in seguito ad applicazione intra-arteriosa.

Usato in combinazione con terapia radiante del polmone e indipendentemente dall'ordine cronologico, Paclitaxel può contribuire allo sviluppo di polmonite interstiziale.

Il paclitaxel si è rivelato teratogeno, embriotossico e mutagenico in molti sistemi sperimentali. Quindi i pazienti di sesso maschile e femminile in età fertile, e/o i loro partner, devono utilizzare contraccettivi per almeno sei mesi successivi al trattamento con paclitaxel

Nei pazienti affetti da SK, la *mucosite grave* è rara. Se si verificano reazioni gravi, la dose di Paclitaxel deve essere ridotta del 25%.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi clinici formali sull'interazione di Paclitaxel con altri medicinali.

La clearance di Paclitaxel non è influenzata dal pretrattamento con cimetidina.

Il regime di somministrazione di Paclitaxel raccomandato nella chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico è la somministrazione di Paclitaxel prima di cisplatino. Quando Paclitaxel è somministrato prima di cisplatino, il profilo di sicurezza di Paclitaxel corrisponde a quello riportato per l'impiego in monoterapia. Quando Paclitaxel è stato somministrato dopo cisplatino, le pazienti hanno manifestato una mielosoppressione più profonda e una diminuzione di circa il 20% della clearance di Paclitaxel. Le pazienti trattate con Paclitaxel e cisplatino possono essere maggiormente esposte al rischio di insufficienza renale rispetto a quelle trattate con il solo cisplatino nei tumori ginecologici.

Poiché l'eliminazione di doxorubicina e dei suoi metaboliti attivi può essere ridotta quando Paclitaxel e doxorubicina sono somministrati a distanza ravvicinata nel tempo, Paclitaxel per il trattamento iniziale del carcinoma mammario metastatico deve essere somministrato 24 ore dopo doxorubicina (vedere il paragrafo 5.2).

Il metabolismo del paclitaxel è catalizzato, in parte, dagli isoenzimi CYP2C8 e CYP3A4 del citocromo P450. Pertanto, in assenza di uno studio di farmacocinetica d'interazione farmaco-farmaco, occorre esercitare cautela nel somministrare paclitaxel in concomitanza con medicinali noti per essere inibitori del CYP2C8 o del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo e altri antifungini derivati dell'imidazolo, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir), poiché la tossicità di paclitaxel può essere aumentata a causa di una più alta esposizione al paclitaxel. La somministrazione di paclitaxel in concomitanza con altri medicinali noti per essere induttori del CYP2C8 o del CYP3A4 (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, efavirenz, nevirapina) non è raccomandata poiché l'efficacia può essere compromessa a causa di una più bassa esposizione al paclitaxel.

Studi condotti su pazienti affetti da SK, che stavano assumendo paclitaxel in concomitanza altri farmaci, suggeriscono che la clearance sistemica di Paclitaxel era significativamente inferiore in presenza di nelfinavir e ritonavir ($p < 0,05$), ma non di indinavir. I dati disponibili in merito alle interazioni con altri inibitori di proteasi sono insufficienti. Di conseguenza,

Paclitaxel deve essere somministrato con cautela in pazienti che ricevono inibitori di proteasi come terapia concomitante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il paclitaxel ad una dose di 0,6 mg/kg/die endovenosa ha causato effetti tossici sulla riproduzione e sullo sviluppo fetale nei ratti. È stato dimostrato che Paclitaxel è embriotossico e fetotossico nei conigli e che diminuisce la fertilità nei ratti.

Non vi sono informazioni adeguate sull'uso di paclitaxel durante la gravidanza. Come avviene con altri farmaci citotossici, Paclitaxel può provocare danno fetale. Quindi paclitaxel non deve essere usato durante la gravidanza, se non è strettamente necessario. Si deve raccomandare alle pazienti di usare misure contraccettive efficaci e di evitare gravidanze durante la terapia con Paclitaxel e di informare immediatamente il medico curante qualora dovesse verificarsi una gravidanza.

Allattamento

Non è noto se paclitaxel venga escreto nel latte materno. Paclitaxel è controindicato durante l'allattamento. L'allattamento al seno deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento.

Fertilità

Si consiglia ai pazienti di sesso maschile di informarsi sulla crioconservazione del seme prima del trattamento con paclitaxel, in quanto potrebbe causare infertilità.

I pazienti di sesso femminile e maschile in età fertile e/o i loro partners devono usare contraccettivi per almeno 6 mesi dopo il trattamento con paclitaxel.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il paclitaxel non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia si deve considerare che la formulazione contiene alcool (vedere i paragrafi 4.4 e 6.1).

4.8 Effetti indesiderati

Salvo altrimenti specificato, quanto segue si riferisce al database sulla sicurezza complessiva di 812 pazienti con tumori solidi trattati con Paclitaxel in monoterapia nel corso di studi clinici. Poiché la popolazione affetta da SK è molto specifica, al termine di questo paragrafo è presentato un capitolo speciale basato su uno studio clinico con 107 pazienti.

La frequenza e gravità degli effetti indesiderati, salvo altrimenti specificato, sono generalmente simili tra i pazienti che ricevono Paclitaxel per il trattamento del carcinoma ovarico, carcinoma mammario o CPNPC. Nessuno degli effetti tossici osservati è stato chiaramente influenzato dall'età.

L'effetto indesiderato significativo più frequente era **la mielosoppressione**. Neutropenia grave (<500 cellule/mm³) si è verificata nel 28% dei pazienti, ma non era associata ad episodi febbrili. Solo l'1% dei pazienti ha manifestato neutropenia grave per ≥ 7 giorni. È stata segnalata **trombocitopenia** nell'11% dei pazienti. Il 3% dei pazienti presentava una conta piastrinica <50.000 /mm³ al nadir, almeno una volta nel corso dello studio. **Anemia** è stata osservata nel 64% dei pazienti, risultando grave (Hb <5 mmol/l) solo nel 6% dei pazienti. Incidenza e gravità dell'anemia sono correlate ai livelli basali dell'emoglobina.

Neurotossicità, principalmente **neuropatia periferica**, sembravano essere più frequenti e gravi con un'infusione di 3 ore di 175 mg/m² (85% neurotossicità, 15% grave) che con un'infusione di 24 ore di 135 mg/m² (25% neuropatia periferica, 3% grave) quando Paclitaxel era associato con cisplatino. Nei pazienti con CPNPC e nelle pazienti con carcinoma ovarico trattati con Paclitaxel nell'arco di 3 ore seguito da cisplatino, si manifesta un evidente incremento dell'incidenza di neurotossicità grave. Neuropatia periferica si può verificare dopo il primo ciclo e può peggiorare con l'aumento dell'esposizione a Paclitaxel. La neuropatia periferica è stata la causa dell'interruzione del trattamento con Paclitaxel in alcuni casi. I sintomi sensoriali solitamente sono migliorati o si sono risolti diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento con Paclitaxel. Neuropatie pre-esistenti provocate da terapie precedenti non costituiscono una controindicazione al trattamento con Paclitaxel.

Artralgia o mialgia si sono manifestate nel 60% dei pazienti e sono state gravi nel 13% dei pazienti.

Una reazione di ipersensibilità significativa con possibile esito fatale (definito come ipotensione che necessita di terapia, angioedema, stress respiratorio che necessita di trattamento con broncodilatatori o orticaria generalizzata) si è manifestata in due ($<1\%$) pazienti. Il 34% dei pazienti (17% di tutti i cicli) ha manifestato reazioni di ipersensibilità minori. Queste reazioni minori, principalmente vampate ed eruzioni cutanee, non hanno reso necessario l'intervento terapeutico né hanno impedito la prosecuzione della terapia con Paclitaxel.

Reazioni al sito di iniezione durante la somministrazione endovenosa possono condurre a edema localizzato, dolore, eritema e indurimento; occasionalmente lo stravasato può causare cellulite. È stata segnalata abrasione e/o desquamazione cutanea a volte correlata a stravasato. Può anche verificarsi una depigmentazione della cute. La ricomparsa di reazioni cutanee nel sito di un precedente stravasato in seguito a somministrazione di paclitaxel in un sito differente, ossia "una recidiva", sono state segnalate raramente. Un trattamento specifico per le reazioni dovute a stravasato non è attualmente noto.

In alcuni casi, la comparsa delle reazioni in corrispondenza della sede d'iniezione si è verificata durante un'infusione prolungata o ha avuto un ritardo da una settimana a dieci giorni.

Sono stati riportati casi di coagulazione intravascolare disseminata (CID), spesso in associazione a sepsi o insufficienza multiorgano.

In più dell'87% dei pazienti è stata osservata **alopecia** con insorgenza improvvisa. Si prevede una perdita pronunciata dei capelli, pari o superiore al 50%, per la maggior parte dei pazienti con esperienza di alopecia.

La tabella di seguito elenca gli effetti indesiderati indipendentemente dalla gravità associati alla somministrazione di paclitaxel in monoterapia per infusione di tre ore nel trattamento di metastasi (286 pazienti trattati negli studi clinici con paclitaxel e 812 pazienti trattati nell'ambito di altri studi clinici) e quelli segnalati nella sorveglianza post-marketing (vedere*).

La frequenza degli effetti indesiderati elencati di seguito è definita in modo convenzionale come segue:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$), molto raro ($<1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni:	<p><i>Molto comune:</i> infezione (principalmente infezioni del tratto urinario e delle vie respiratorie superiori, incluso herpes simplex, candidiasi orale, faringite, rinite), con casi segnalati ad esito fatale</p> <p><i>Comune:</i> sindrome influenzale</p> <p><i>Non comune:</i> grave infezione, shock settico</p> <p><i>Raro*:</i> sepsi, polmonite, peritonite</p>
Patologie del sistema emolinfopoietico:	<p><i>Molto comune:</i> mielosoppressione, grave neutropenia, anemia, trombocitopenia, grave leucopenia, sanguinamento</p> <p><i>Comune:</i> febbre neutropenica</p> <p><i>Non comune:</i> grave anemia</p> <p><i>Raro*:</i> neutropenia febbrile</p> <p><i>Molto raro*:</i> leucemia mieloide acuta, sindrome mielodisplasica</p>
Disturbi del sistema immunitario:	<p><i>Molto comune:</i> reazioni di ipersensibilità minori (principalmente rossore ed eruzioni cutanee)</p> <p><i>Non comune:</i> ipersensibilità (ritardata), reazioni di ipersensibilità significative che richiedono terapia (per esempio ipotensione, edema angioneurotico, distress respiratorio, orticaria generalizzata, brividi, dolore dorsale, dolore toracico, tachicardia, dolore addominale, dolore agli arti, diaforesi ed ipertensione)</p> <p><i>Raro*:</i> reazioni anafilattiche</p> <p><i>Molto raro*:</i> shock anafilattico (inclusa</p>

	l'ipersensibilità fatale)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	<i>Molto comune*</i> : anoressia <i>Non comune</i> : aumento di peso, perdita di peso <i>Non nota*</i> : sindrome da lisi tumorale
Disturbi psichiatrici:	<i>Molto raro*</i> : stato confusionale
Patologie del sistema nervoso:	<i>Molto comune</i> : neuropatia (principalmente periferica), parestesia, sonnolenza <i>Comune</i> : depressione, grave neuropatia (principalmente periferica), nervosismo, insonnia, pensieri anomali, ipocinesia, andatura anomala, ipoestesia, anomalie del gusto <i>Raro*</i> : neuropatia motoria (con risultante debolezza distale minore) <i>Molto raro*</i> : neuropatia autonoma (che determina ileo paralitico e ipotensione ortostatica), crisi di grande male, convulsioni, encefalopatia acuta, capogiri, atassia, cefalea
Patologie dell'occhio:	<i>Non comune</i> : occhi secchi, ambliopia, difetti del campo visivo <i>Molto raro*</i> : disturbi del nervo ottico e/o disturbi visivi (scotoma scintillante), in particolare in pazienti che hanno ricevuto dosi più elevate rispetto a quelle raccomandate <i>Non nota*</i> : edema maculare, fotopsia, mosche volanti
Patologie dell'orecchio e del labirinto:	<i>Molto raro*</i> : ototossicità, sordità neurosensoriale, tinnito, vertigini
Patologie cardiache:	<i>Comune</i> : bradicardia, tachicardia, palpitazione, sincope <i>Non comune</i> : insufficienza cardiaca congestizia, infarto miocardico, blocco AV e sincope, cardiomiopatia, tachicardia ventricolare asintomatica, tachicardia con bigeminismo <i>Raro</i> : insufficienza cardiaca <i>Molto raro*</i> : fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare
Patologie vascolari:	<i>Molto comune</i> : ipotensione <i>Comune</i> : vasodilatazione (rossore) <i>Non comune</i> : trombosi, ipertensione, tromboflebite <i>Molto raro*</i> : shock <i>Non nota*</i> : flebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:	<i>Comune</i> : epistassi <i>Raro*</i> : insufficienza respiratoria, embolia polmonare, fibrosi polmonare, polmonite interstiziale, dispnea, effusione pleurica

	<i>Molto raro*</i> : tosse, ipertensione polmonare
Patologie gastrointestinali:	<i>Molto comune</i> : diarrea, vomito, nausea, infiammazione delle mucose, stomatite, dolore addominale <i>Comune</i> : bocca secca, ulcerazioni della bocca, melena, dispepsia <i>Raro*</i> : ostruzione intestinale, perforazione intestinale, colite ischemica, pancreatite acuta <i>Molto raro*</i> : trombosi mesenterica, colite pseudomembranosa, colite neutropenica, enterocolite necrotizzante, ascite, esofagite, costipazione
Patologie epatobiliari:	<i>Molto raro*</i> : necrosi epatica, encefalopatia epatica (entrambi con casi segnalati ad esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	<i>Molto comune</i> : alopecia <i>Comune</i> : alterazioni transitorie e modeste delle unghie e della cute, cute secca, acne <i>Non comune</i> : alterazioni della pigmentazione delle unghie o discolorazione del letto ungueale <i>Raro*</i> : prurito, eruzione cutanea, eritema <i>Molto raro*</i> : Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi (i pazienti in terapia devono proteggere dal sole mani e piedi), follicolite <i>Non nota*</i> : scleroderma
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	<i>Molto comune</i> : artralgia, mialgia <i>Comune</i> : dolore osseo, crampi alle gambe, miastenia, dolore dorsale <i>Non nota*</i> : lupus eritematoso sistemico
Patologie renali e urinarie:	<i>Comune</i> : disuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	<i>Molto comune</i> : astenia, dolore, edema anche periferico e facciale <i>Comune</i> : modeste reazioni nel sito d'iniezione (incluso edema localizzato, dolore, eritema, indurimento, dolorabilità, discolorazione o gonfiore cutaneo, stravasato occasionale, possono evolvere in cellulite e fibrosi cutanea e necrosi cutanea), dolore toracico, brividi <i>Raro*</i> : piressia, disidratazione, astenia, edema, malessere
Esami diagnostici:	<i>Comune</i> : grave aumento delle transaminasi AST (SGOT), grave

	<p>aumento della fosfatasi alcalina <i>Non comune:</i> grave aumento della bilirubina <i>Raro*:</i> aumento della creatinina ematica</p>
--	--

Le pazienti affette da cancro al seno che hanno ricevuto paclitaxel nel trattamento adiuvante dopo AC hanno manifestato maggiore tossicità neurosensoriale, reazioni di ipersensibilità, artralgia/mialgia, anemia, infezione, febbre, nausea/vomito e diarrea rispetto alle pazienti che hanno ricevuto solo AC. Tuttavia, la frequenza di questi eventi risultava coerente all'uso di paclitaxel come agente singolo, come riportato in precedenza.

Trattamento in combinazione

La seguente trattazione si riferisce a due studi principali per la chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico (paclitaxel + cisplatino: oltre 1050 pazienti), a due studi di fase III nel trattamento di prima linea di carcinoma mammario metastatico: uno in cui viene studiata la combinazione con doxorubicina (paclitaxel + doxorubicina: 267 pazienti), un altro in cui viene studiata la combinazione con trastuzumab (analisi del sottogruppo pianificato paclitaxel + trastuzumab: 188 pazienti) e a due studi di fase III per il trattamento di CPNPC in stadio avanzato (paclitaxel + cisplatino: oltre 360 pazienti) (vedere il paragrafo 5.1).

Quando viene somministrato in infusione di tre ore per la chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico, neurotossicità, artralgia/mialgia e ipersensibilità sono state segnalate come più frequenti e gravi da pazienti trattate con Paclitaxel seguito da cisplatino rispetto alle pazienti trattate con ciclofosfamide seguita da cisplatino. La mielosoppressione sembrava essere meno frequente e grave con Paclitaxel in infusione di tre ore seguito da cisplatino rispetto a ciclofosfamide seguita da cisplatino.

Per la chemioterapia di prima linea di carcinoma mammario metastatico, neutropenia, anemia, neuropatia periferica, artralgia/mialgia, astenia, febbre e diarrea sono state segnalate con maggiore frequenza e in forma più grave quando Paclitaxel (220 mg/m²) è stato somministrato in infusione di 3 ore 24 ore dopo doxorubicina (50 mg/m²) rispetto alla terapia standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamide 500 mg/m²). Nausea e vomito sembravano meno frequenti e gravi con il regime di Paclitaxel (220 mg/m², doxorubicina (50 mg/m²) rispetto al regime standard FAC. L'uso di corticosteroidi può avere contribuito alla minore frequenza e gravità di nausea e vomito nel braccio trattato con Paclitaxel/doxorubicina.

Quando Paclitaxel è stato somministrato in infusione di 3 ore in combinazione con trastuzumab per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico, i seguenti eventi (indipendentemente dal rapporto con Paclitaxel o trastuzumab) sono stati riportati più di frequente rispetto al trattamento con Paclitaxel in monoterapia: insufficienza cardiaca (8% vs 1%), infezione (46% vs 27%), brividi (42% vs 4%), febbre (47% vs 23%), tosse (42% vs 22%), eruzione cutanea (39% vs 18%), artralgia (37% vs 21%), tachicardia (12% vs 4%),

diarrea (45% vs 30%), ipertonia (11% vs 3%), epistassi (18% vs 4%), acne (11% vs 3%), herpes simplex (12% vs 3%), lesione accidentale (13% vs 3%), insonnia (25% vs 13%), rinite (22% vs 5%), sinusite (21% vs 7%), e reazione al sito di iniezione (7% vs 1%). Alcune di queste differenze di frequenza possono essere dovute a un aumento del numero e della durata del trattamento con la combinazione Paclitaxel/trastuzumab rispetto a Paclitaxel in monoterapia. Gli eventi gravi sono stati riportati in percentuali simili per Paclitaxel/trastuzumab e Paclitaxel in monoterapia.

Quando doxorubicina è stata somministrata in combinazione con Paclitaxel nel carcinoma mammario metastatico, sono stati osservati **anomalie nella contrazione cardiaca** ($\geq 20\%$ riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro) nel 15% dei pazienti vs. 10% con il regime standard FAC. **Insufficienza cardiaca congestizia** è stata osservata $<1\%$ sia nel braccio con Paclitaxel/doxorubicina sia nel braccio di trattamento standard FAC. La somministrazione di trastuzumab in combinazione con Paclitaxel in pazienti precedentemente trattati con antracicline ha determinato un aumento della frequenza e gravità della **disfunzione cardiaca** rispetto ai pazienti trattati con Paclitaxel in monoterapia (NYHA Classe I/II 10% vs. 0%; NYHA Classe III/IV 2% vs. 1%) e in rari casi è stato associato a morte (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di trastuzumab). Tranne in questi rari casi, i pazienti hanno risposto al trattamento medico appropriato.

In otto studi clinici pubblicati (8 studi di Fase III) che includevano 4735 pazienti con carcinoma ovarico avanzato e in dodici lavori clinici pubblicati (un ampio studio di Fase II e undici studi di Fase III) che includevano 4315 pazienti con NSCLC trattati con paclitaxel e regimi contenenti platino sono stati riportati effetti indesiderati simili rispetto al trattamento con paclitaxel come agente singolo. In aggiunta, molto raramente sono stati riportati ileo paralitico, effetti sulla clearance della creatinina, valori anomali degli elettroliti (ad esempio: iponatriemia, ipomagnesiemia), iperglicemia, tosse e infezione polmonare.

Polmonite da radiazioni è stata segnalata in pazienti che ricevevano radioterapia e/o gemcitabina concomitante.

Sarcoma di Kaposi correlato ad AIDS

Fatta eccezione per gli effetti indesiderati ematologici ed epatici (vedere di seguito), la frequenza e gravità degli effetti indesiderati sono generalmente simili tra i pazienti affetti da SK e i pazienti trattati con Paclitaxel in monoterapia per altri tumori solidi, in base a uno studio clinico che include 107 pazienti trattati con paclitaxel 100 mg/m² somministrato in infusione di 3 ore come chemioterapia di seconda linea.

Alterazioni del sangue e sistema linfatico: la mielosoppressione rappresentava il principale effetto tossico dose-limitante. La neutropenia è l'effetto tossico ematologico più importante. Durante il primo ciclo di trattamento, si è verificata neutropenia grave (<500 cellule/mm³) nel 20% dei pazienti. Durante l'intero periodo di trattamento, è stata osservata neutropenia grave nel 39% dei pazienti. La neutropenia era presente per > 7 giorni nel 41% e per 30-35 giorni nell'8% dei pazienti. Si è risolta entro 35 giorni in tutti i pazienti che sono stati seguiti. L'incidenza di neutropenia di Grado 4 di durata ≥ 7 giorni era pari al 22%.

Febbre neutropenica correlata a Paclitaxel è stata riportata nel 14% dei pazienti e nell'1,3% dei cicli di trattamento. Durante la somministrazione di Paclitaxel si sono verificati 3 episodi settici (2,8%) correlati al medicinale che si sono dimostrati fatali.

Trombocitopenia è stata osservata nel 50% dei pazienti e si è manifestata in forma grave (<50.000 cellule/ mm^3) nel 9%. Solo il 14% ha manifestato una diminuzione della conta piastrinica <75.000 cellule/ mm^3 , almeno una volta nel corso del trattamento. Episodi di sanguinamento correlati a Paclitaxel sono stati riportati in $<3\%$ dei pazienti, ma gli episodi emorragici erano localizzati.

Anemia (Hb <11 g/dL) è stata osservata nel 61% dei pazienti ed era grave (Hb <8 g/dL) nel 10%. Sono state necessarie trasfusioni di globuli rossi nel 21% dei pazienti.

Alterazioni del sistema epato-biliare: Tra i pazienti ($>50\%$ in trattamento con inibitori di proteasi) con funzionalità epatica basale normale, il 28%, 43% e 44% presentavano aumento di bilirubina, fosfatasi alcalina e AST (SGOT), rispettivamente. Per ciascuno di questi parametri gli incrementi erano gravi nell'1% dei casi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non si conosce alcun antidoto per il sovradosaggio da Paclitaxel. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere attentamente monitorato. Il trattamento deve essere mirato ai principali effetti tossici prevedibili, quali mielodepressione, neuropatia periferica e mucosite. I sovradosaggi nei pazienti pediatrici possono essere associati a tossicità acuta da etanolo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastici/taxani

Codice ATC: L01CD01

Meccanismo d'azione

Paclitaxel è un agente antimicrotubulo che promuove l'unione dei microtubuli dai dimeri di tubulina e stabilizza i microtubuli prevenendo la depolimerizzazione. Questa stabilità determina l'inibizione della normale riorganizzazione dinamica della rete dei microtubuli che è essenziale per l'interfase vitale e le funzioni cellulari mitotiche. Inoltre, Paclitaxel induce

disposizioni in linea o in fasci anomali di microtubuli per tutto il ciclo cellulare e astrosfere multiple di microtubuli durante la mitosi.

Efficacia e sicurezza clinica

Nella chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico, la sicurezza e l'efficacia di Paclitaxel sono state valutate in due studi clinici principali, randomizzati, controllati (vs. ciclofosfamide 750 mg/m²-cisplatino 75 mg/m²). Nello studio clinico Intergruppo (BMS CA139-209), oltre 650 pazienti con carcinoma ovarico primario in stadio II_{b-c}, III o IV hanno ricevuto un massimo di 9 cicli di trattamento con Paclitaxel (175 mg/m² in 3 ore) seguito da cisplatino (75 mg/m²) o controllo. Il secondo studio principale (GOG-111/B-MS CA139-022) valutava un massimo di 6 cicli o di Paclitaxel (135 mg/m² in 24 ore) seguito da cisplatino (75 mg/m²) o controllo in oltre 400 pazienti con carcinoma ovarico primario in stadio III/IV, con malattia residua >1 cm dopo laparotomia di stadiazione o con metastasi a distanza. Sebbene le due differenti posologie di Paclitaxel non fossero confrontate direttamente l'una con l'altra, in entrambi gli studi i pazienti trattati con Paclitaxel in combinazione con cisplatino presentavano una percentuale di risposta significativamente più alta, un tempo di progressione più lungo e un tempo di sopravvivenza più prolungato rispetto alla terapia standard. Sono state osservate aumento della neurotossicità, artralgia/mialgia, ma mielosoppressione ridotta in pazienti con carcinoma ovarico avanzato cui era stato somministrato Paclitaxel/cisplatino in infusione di 3 ore rispetto a pazienti che avevano ricevuto ciclofosfamide/cisplatino.

Nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario, 3121 pazienti con carcinoma mammario con linfonodi positivi sono state trattate con terapia adiuvante con Paclitaxel o non sono state sottoposte a chemioterapia dopo quattro cicli di doxorubicina e ciclofosfamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Il periodo di follow-up medio era di 69 mesi. Complessivamente, Paclitaxel determinava una riduzione significativa del 18% del rischio di recidiva della patologia rispetto a pazienti che ricevevano il solo AC (p=0,0014) e una riduzione significativa del 19% del rischio di morte (p= 0,0044) rispetto alle pazienti che ricevevano la sola terapia con AC. Le analisi retrospettive evidenziano benefici per tutti i sottogruppi di pazienti. In pazienti con tumori con recettore ormonale negativo/tumori sconosciuti, la riduzione del rischio di recidiva della patologia era di 28% (95% CI: 0.59-0.86). Nel sottogruppo di pazienti affette da tumori con recettore ormonale positivo, la riduzione del rischio di recidiva della patologia era pari al 9% (95 CI: 0.78-1.07). Tuttavia, il disegno dello studio non prevedeva la valutazione dell'effetto della prosecuzione della terapia con AC oltre i 4 cicli. Non si può escludere sulla base di questo unico studio che gli effetti osservati possano essere in parte dovuti alla differenza della durata della chemioterapia tra i due bracci (AC 4 cicli; AC + Paclitaxel 8 cicli). Pertanto, il trattamento adiuvante con Paclitaxel deve essere considerato come un'alternativa alla prosecuzione della terapia con AC.

In un secondo ampio studio clinico su carcinoma mammario adiuvante con linfonodi positivi, con un disegno simile, 3060 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o non ricevere quattro cicli di Paclitaxel a una dose

superiore di 225 mg/m² dopo quattro cicli di AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270). A un follow-up medio di 64 mesi, le pazienti in trattamento con Paclitaxel presentavano una riduzione significativa del rischio di recidiva del 17% rispetto a pazienti che avevano ricevuto AC in monoterapia (p=0.006); il trattamento con Paclitaxel è stato associato a una riduzione del rischio di morte del 7% (95%CI: 0.78-1.12). Tutte le analisi dei sottogruppi favorivano il braccio con Paclitaxel. In questo studio le pazienti con tumore con recettore ormonale positivo presentavano una riduzione del rischio patologico del 23% (95% CI: 0,6-0,92); nel sottogruppo di pazienti con tumore con recettore ormonale negativo, la riduzione del rischio di recidiva della patologia era del 10% (95%CI: 0.7-1.11).

Nel trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico, l'efficacia e sicurezza di Paclitaxel sono stati valutati in due studi pivotali, di fase III, randomizzati, controllati in aperto.

Nel primo studio (BMS CA 139-278), la combinazione di doxorubicina in bolo (50 mg/m²) seguita dopo 24 ore da Paclitaxel (220 mg/m² in infusione di 3 ore) (AT), è stata messa a confronto con il trattamento standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamide 500 mg/m²) entrambi somministrati ogni tre settimane per otto cicli. Nello studio randomizzato, sono state arruolate 267 pazienti con carcinoma mammario metastatico che non avevano ricevuto trattamento chemioterapico precedente o solo chemioterapia non-antraciclinica nel trattamento adiuvante. I risultati hanno evidenziato una differenza significativa nel tempo di progressione per le pazienti che ricevevano AT rispetto a quelle che ricevevano FAC (8,2 vs 6,2 mesi; p=0,029). La sopravvivenza media era a favore di Paclitaxel/doxorubicina vs. FAC (23,0 vs. 18,3 mesi; p=0,004). Nel braccio di trattamento con AT e FAC il 44% e il 48% rispettivamente hanno ricevuto chemioterapia di follow-up che include i taxani rispettivamente nel 7% e nel 50%. La percentuale di risposta complessiva era inoltre significativamente superiore nel braccio AT rispetto al braccio FAC (68% vs. 55%). Risposte complete sono state osservate nel 19% dei pazienti del braccio trattato con Paclitaxel/doxorubicina rispetto all'8% dei pazienti del braccio trattato con FAC. Tutti i risultati di efficacia sono stati successivamente confermati da un riesame in cieco indipendente.

Nel secondo studio pivotale, l'efficacia e la sicurezza della combinazione di Paclitaxel e trastuzumab è stata valutata nel corso di un'analisi di sottogruppo programmata (pazienti con carcinoma mammario metastatico che avevano ricevuto precedentemente antracicline adiuvanti) dello studio HO648g. L'efficacia di trastuzumab in combinazione con Paclitaxel in pazienti che non avevano ricevuto trattamento precedente con antracicline adiuvanti non è stata dimostrata. La combinazione di trastuzumab (4 mg/kg dose di carico poi 2 mg/kg settimanalmente) e Paclitaxel (175 mg/m²) per infusione di 3 ore, ogni tre settimane è stata messa a confronto con Paclitaxel in monoterapia (175 mg/m²) in infusione di 3 ore, ogni tre settimane in 188 pazienti con carcinoma mammario metastatico che sovraesprime HER2 (2+ o 3+ come misurato dalla immunohistochimica), che erano state precedentemente trattate con antracicline. Paclitaxel è stato somministrato ogni tre settimane per almeno sei cicli mentre trastuzumab è stato somministrato settimanalmente fino a progressione della patologia. Lo studio ha

evidenziato un beneficio significativo per la combinazione Paclitaxel/trastuzumab in termini di tempo nella progressione (6,9 vs. 3,0 mesi), percentuale di risposta (41% vs. 17%), e durata della risposta (10,5 vs. 4,5 mesi) messa a confronto con il solo Paclitaxel. L'effetto tossico più significativo osservato con la combinazione Paclitaxel/trastuzumab era disfunzione cardiaca (vedere il paragrafo 4.8).

Nel trattamento di CPNPC in stadio avanzato, Paclitaxel 175 mg/m² seguito da cisplatino 80 mg/m² è stato valutato in due studi di fase III (367 pazienti trattati con regimi contenenti Paclitaxel). Entrambi erano studi randomizzati, uno paragonato al trattamento con cisplatino 100 mg/m², l'altro in cui veniva utilizzato teniposide 100 mg/m² seguito da cisplatino 80 mg/m² come trattamento di confronto (367 pazienti nel trattamento di confronto). I risultati in ciascuno studio erano simili. Per l'esito primario di mortalità, non sono state evidenziate differenze significative tra il regime contenente Paclitaxel e quello di confronto (tempi di sopravvivenza medi 8,1 e 9,5 mesi in trattamento con regimi contenenti Paclitaxel, 8,6 e 9,9 mesi in trattamento con quelli di confronto). Allo stesso modo, per sopravvivenza libera da progressione non vi erano differenze significative tra i trattamenti. È stato rilevato un beneficio significativo in termini di percentuale di risposta clinica. I risultati relativi alla qualità della vita suggeriscono un beneficio dei regimi contenenti Paclitaxel in termini di perdita di appetito ma dimostrano chiaramente l'inferiorità dei regimi contenenti paclitaxel in termini di neuropatia periferica (p<0,008).

Nel trattamento di SK correlato ad AIDS, l'efficacia e sicurezza di Paclitaxel sono state investigate in uno studio non comparativo su pazienti con SK in stadio avanzato, precedentemente trattati con chemioterapia sistemica. L'end-point primario risultava essere la migliore risposta anti-tumorale. Dei 107 pazienti, 63 sono stati considerati resistenti alle antracicline liposomiali. Questo sottogruppo è considerato come popolazione di efficacia di base. La percentuale di successo complessiva (risposta completa/parziale) dopo 15 cicli di trattamento era pari al 57% (CI 44-70%) in pazienti resistenti alle antracicline liposomiali. Oltre il 50% delle risposte erano evidenti dopo i primi 3 cicli. In pazienti resistenti alle antracicline liposomiali, le percentuali di risposta erano paragonabili per i pazienti che non avevano mai ricevuto un inibitore di proteasi (55,6%) e i pazienti che ne avevano ricevuto somministrazione almeno 2 mesi prima del trattamento con Paclitaxel (60,9%). Il tempo medio di progressione nella popolazione di base era 468 giorni (95% CI 257-NE). La sopravvivenza media non poteva essere calcolata, ma il limite inferiore al 95% era 617 giorni nel gruppo base di pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione endovenosa, Paclitaxel evidenzia un declino bifasico delle concentrazioni plasmatiche.

La farmacocinetica di Paclitaxel è stata determinata dopo infusioni di 3 e 24 ore con dosi di 135 mg/m² e 175 mg/m². L'emivita terminale media era compresa nell'intervallo 3,0-52,7 ore, e valori medi, non derivati in modo compartimentale, per la clearance corporea totale erano compresi nell'intervallo 11,6-24,0 l/ore/m²; la clearance corporea totale sembrava

diminuire con concentrazioni plasmatiche più elevate di Paclitaxel. Il volume di distribuzione medio allo steady-state era compreso nell'intervallo 198-688 l/m², indicando una distribuzione extravascolare estesa e/o legame tissutale. Con l'infusione di 3 ore, dosi crescenti determinavano farmacocinetica non lineare. Per l'aumento della dose del 30% da 135 mg/m² a 175 mg/m², vi era un aumento del 75% della concentrazione massima nel siero e un aumento dell'81% della AUC.

Assorbimento

Dopo una dose endovenosa di 100 mg/m² somministrata per un'infusione di 3 ore a 19 pazienti affetti da SK, la C_{max} media era 1.530 ng/ml (intervallo 761-2.860 ng/ml) e la AUC media era 5.619 ng.ore/ml (intervallo 2.609-9.428 ng.ore/ml). La clearance era pari a 20,6 l/h/m² (intervallo 11-38) e il volume di distribuzione era 291 l/m² (intervallo 121-638). L'emivita di eliminazione terminale media era di 23,7 ore (intervallo 12-33).

La variabilità intrapaziente dell'esposizione sistemica a Paclitaxel era minima. Non vi erano evidenze di accumulo di Paclitaxel con cicli di trattamento multipli.

Distribuzione

Studi *in vitro* di legame alle proteine nel siero umano indicano che l'89-98% del farmaco è legato. La presenza di cimetidina, ranitidina, dexametasone o difenidramina non influisce sul legame proteico di Paclitaxel.

Biotrasformazione ed eliminazione

La distribuzione di Paclitaxel non è stata completamente chiarita per i soggetti umani. I valori medi per l'eliminazione urinaria cumulativa del farmaco immodificato erano compresi tra 1,3 e 12,6% della dose, indicando estesa clearance non renale. Metabolismo epatico e clearance biliare possono costituire il meccanismo principale per l'eliminazione di Paclitaxel. Paclitaxel sembra essere metabolizzato principalmente dagli enzimi del citocromo P450. In seguito alla somministrazione di Paclitaxel radiomarcato, una media di 26, 2 e 6% della radioattività è stata escreta nelle feci sotto forma rispettivamente di 6 α -idrossipaclitaxel, 3'-p-idrossipaclitaxel e 6 α -3'-p-diidrossipaclitaxel. La formazione di questi metaboliti idrossilati è catalizzata rispettivamente da CYP2C8, CYP3A4 e da entrambi CYP2C8 e CYP3A4.

L'effetto della disfunzione renale o epatica sulla eliminazione di Paclitaxel dopo un'infusione di 3 ore non è stato formalmente studiato. I parametri di farmacocinetica ottenuti da una paziente sottoposta a emodialisi che aveva ricevuto 135 mg/m² di Paclitaxel per infusione di 3 ore rientravano nella gamma definita per i pazienti non dializzati.

Negli studi clinici in cui Paclitaxel e doxorubicina sono stati somministrati in concomitanza, la distribuzione e l'eliminazione di doxorubicina e dei suoi metaboliti risultavano prolungate. L'esposizione plasmatica totale a doxorubicina era superiore del 30% quando la somministrazione di Paclitaxel seguiva immediatamente quella di doxorubicina rispetto all'intercorrere di un intervallo di 24 ore tra le somministrazioni dei farmaci.

Per l'uso di Paclitaxel in combinazione con altre terapie si prega di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cisplatino o trastuzumab per informazioni sull'uso di questi farmaci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La potenziale carcinogenicità di Paclitaxel non è stata studiata. Tuttavia, Paclitaxel è un potenziale agente carcinogenico e genotossico, in base ai suoi meccanismi d'azione farmacodinamici. Paclitaxel si è rivelato mutageno nei sistemi di test standard *in vitro* e *in vivo* sui mammiferi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo anidro (396 mg/ml)
Acido citrico, anidro
Macroglicerolo ricinoleato (527 mg/ml).

6.2 Incompatibilità

Macroglicerolo ricinoleato può determinare cessione di DEHP [di-(2-etilesil)ftalato] da contenitori in plastica contenenti polivinilcloruro (PVC), a livelli crescenti in proporzione al tempo e alla concentrazione. Di conseguenza la preparazione, conservazione e somministrazione di soluzioni diluite di Paclitaxel devono essere effettuate usando attrezzature non contenenti PVC.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura del flaconcino
2 anni

Dopo l'apertura prima della diluizione

La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a temperatura inferiore a 25°C in seguito a inserimenti ed estrazioni multiple dell'ago.

Da un punto di vista microbiologico, dopo la prima apertura, la soluzione concentrata per infusione può essere conservata per un massimo di 28 giorni a temperatura inferiore a 25°C. Altri tempi e condizioni di conservazione costituiscono responsabilità dell'utilizzatore.

Dopo la diluizione

È stato dimostrato che la stabilità chimico-fisica durante l'uso della soluzione preparata per infusione è di 27 ore a 25°C se diluita con una miscela di una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) e una soluzione per infusione di glucosio 50 mg/ml (5%) o con una soluzione di Ringer per infusione contenente glucosio 50 mg/ml (5%).

È stato dimostrato che la stabilità chimico-fisica durante l'uso della soluzione preparata per infusione è di 14 giorni a 5°C e a 25°C se diluita

con una soluzione per infusione di glucosio 50 mg/ml (5%) o con una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

È stato dimostrato che la stabilità microbiologica durante l'uso della soluzione per infusione è di 27 ore a 25°C. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso costituiscono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Soluzioni diluite: vedere il paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore, di tipo I con tappo di gomma bromobutilica con rivestimento in Teflon, sigillo di alluminio e cappuccio di plastica a strappo.

Flaconcini da 5 ml, 16.7 ml, 25 ml e 50 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione

Come per tutti gli agenti antineoplastici, deve essere usata cautela nella manipolazione di paclitaxel. Le donne in gravidanza non devono maneggiare agenti citotossici (vedere anche paragrafo 4.6). La diluizione deve essere effettuata in condizioni asettiche da personale specializzato in un'area dedicata. Si devono usare guanti di protezione idonei. Si devono prendere le precauzioni adeguate per evitare il contatto con la cute e le mucose. In caso di contatto con la cute, lavare accuratamente con acqua e sapone. Dopo l'esposizione topica, sono stati osservati formicolio, bruciore ed arrossamento. In caso di contatto con le mucose, queste devono essere abbondantemente sciacquate con acqua. In seguito ad inalazione, sono state segnalate dispnea, dolore al torace, gola infiammata e nausea.

Se i flaconcini non ancora aperti vengono conservati in frigorifero o refrigerati, si può formare una precipitazione, che si scioglie nuovamente con lieve agitazione oppure non appena sia stata raggiunta la temperatura ambiente. Ciò non influisce sulla qualità del prodotto. Se la soluzione rimane torbida o si osserva un precipitato insolubile il flaconcino deve essere eliminato.

In seguito a molteplici inserimenti dell'ago e prelievi di prodotto, i flaconcini mantengono la stabilità microbica, chimica e fisica fino a 28 giorni a 25°C. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso costituiscono responsabilità dell'utilizzatore.

Non deve essere utilizzato il dispositivo 'Chemo-Dispensing Pin' o simili dispositivi perforatori con punte che possano provocare la caduta del tappo all'interno del flaconcino, con conseguente perdita di sterilità del prodotto.

Preparazione per somministrazione endovenosa

Prima dell'infusione, Paclitaxel deve essere diluito, usando tecniche asettiche, con una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con una soluzione per infusione di glucosio 50 mg/ml (5%) o con una miscela di una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) e di una soluzione per infusione di glucosio 50 mg/ml (5%) o con una soluzione per infusione di Ringer contenente glucosio 50 mg/ml (5%) fino a raggiungere una concentrazione finale da 0,3 a 1,2 mg/ml.

Per la stabilità microbica, chimica e fisica delle soluzioni diluite durante l'uso vedere il paragrafo 6.3.

Dopo diluizione, le soluzioni possono mostrare torbidità, attribuibile al veicolo della formulazione, che non viene rimossa per filtrazione. Paclitaxel deve essere somministrato attraverso filtro in linea con membrana microporosa $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Non è stata osservata perdita di potenza significativa in seguito al rilascio simulato della soluzione attraverso tubi EV contenenti un filtro in linea.

Vi sono state rare segnalazioni di precipitazione durante le infusioni di Paclitaxel, solitamente verso la fine del periodo di infusione di 24 ore. Sebbene la causa di questa precipitazione non sia stata chiarita, è probabilmente legata alla supersaturazione della soluzione diluita. Per ridurre il rischio di precipitazione, Paclitaxel deve essere usato il più presto possibile dopo la diluizione e deve essere evitata eccessiva agitazione, vibrazione o scuotimento. I set per infusione devono essere accuratamente sciacquati prima dell'uso. Durante l'infusione, l'aspetto della soluzione deve essere controllato regolarmente e l'infusione deve essere interrotta se è presente precipitazione.

Per ridurre al minimo l'esposizione del paziente a DEHP [di-(2-etilesil)ftalato] che può essere rilasciato dai materiali per infusione in plastica contenenti PVC, le soluzioni diluite di Paclitaxel devono essere conservate in flaconcini di materiale diverso dal PVC (vetro, polipropilene) o sacchetti di plastica (polipropilene, poliolefina) e somministrati attraverso set per la somministrazione rivestiti in polietilene. L'uso di dispositivi a filtro che incorporano tubi corti di entrata e/o uscita in PVC non hanno determinato significative perdite di DEHP.

Smaltimento

Tutte le attrezzature usate per la preparazione e somministrazione o che comunque vengano in contatto con Paclitaxel devono essere smaltite in conformità alle vigenti normative relative alla manipolazione di composti citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 - 20154 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Paclitaxel Teva 6 mg/ml - 1 flaconcino da 5 ml - AIC: 037112012
Paclitaxel Teva 6 mg/ml - 1 flaconcino da 16.7 ml - AIC: 037112024
Paclitaxel Teva 6 mg/ml - 1 flaconcino da 25 ml - AIC: 037112051
Paclitaxel Teva 6 mg/ml - 1 flaconcino da 50 ml - AIC: 037112036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2006
Data del rinnovo più recente: 09 dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco