

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

CANTAXEL 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Una flaconcino da 5 ml contiene 30 mg paclitaxel.

Una flaconcino da 16.7 ml contiene 100 mg paclitaxel.

Una flaconcino da 25 ml contiene 150 mg paclitaxel.

Una flaconcino da 50 ml contiene 300 mg paclitaxel.

Eccipienti:

525 mg/ml macrogol glicerolo ricinoleato, 404 mg/ml etanolo 96%

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione chiara, viscosa incolore o leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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 carcinoma residuo (>1cm) dopo laparatomia iniziale, in combinazione con cisplatino.

Nella chemioterapia di seconda linea del carcinoma ovarico paclitaxel è indicato per il trattamento del carcinoma metastatizzato dell'ovaio quando la terapia standard, contenente derivati del platino, non sia risultata efficace.

Carcinoma della mammella:

Nella terapia adiuvante, paclitaxel è indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma della mammella con linfonodi positivi dopo terapia con antraciclina e ciclofosfamide (AC). Il trattamento adiuvante con paclitaxel deve essere considerato come una alternativa alla continuazione della terapia con AC.

Paclitaxel è indicato per il trattamento iniziale del carcinoma localmente avanzato o metastatico della mammella in combinazione sia con una antraciclina nelle pazienti per le quali è adatta la terapia con l'antraciclina sia con trastuzumab nelle pazienti con iperespressione di HER-2 (recettore 2 dei fattori di crescita dell'epidermide nell'uomo) di livello 3+ all'esame immunostochimico, e per le quali non sia possibile il trattamento con un'antraciclina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

In monoterapia Paclitaxel è indicato per il trattamento del carcinoma metastatizzato della mammella in pazienti in cui la terapia standard, contenente derivati antraciclinici, non sia ritenuta possibile o non sia risultata efficace.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato:

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

Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS

Paclitaxel è indicato per il trattamento di pazienti con sarcoma di Kaposi (KS) correlato all'AIDS avanzato che hanno fallito una terapia precedente con antraciclina liposomiale.

I dati di efficacia a supporto di questa indicazione sono limitati, si rimanda al paragrafo 5.1 per un riassunto

degli studi rilevanti.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Metodo di somministrazione: Il concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima dell'utilizzo (vedere paragrafo 6.6) e somministrato esclusivamente per via endovenosa.

Paclitaxel deve essere somministrato mediante un filtro in linea con membrana a micropori aventi diametro $\leq 0.22 \mu\text{m}$ (vedere paragrafo 6.6).

Prima della somministrazione di Paclitaxel tutti i pazienti devono essere pretrattati con corticosteroidi, antistaminici e H₂ antagonisti, ad esempio:

Farmaco	Dose	Intervallo di tempo prima della somministrazione di paclitaxel
desametasone	20 mg per os* o e.v.	per la somministrazione orale circa 12 e 6 ore o per la somministrazione e.v.: da 30 a 60 minuti
difenidramina**	50 mg e.v.	da 30 a 60 min
cimetidina o ranitidina	300 mg e.v. 50 mg e.v.	da 30 a 60 min

* 8-20 mg per pazienti con sarcoma di Kaposi

** o un antistaminico equivalente, per es.: clorfeniramina e.v. = per via endovenosa

Chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico:

Sebbene siano in corso di sperimentazione altri regimi posologici, si raccomanda un regime di associazione costituito da Paclitaxel e cisplatino.-

In base alla durata dell'infusione sono raccomandate due dosi di paclitaxel: paclitaxel alla dose di 175 mg/m², somministrato endovena nell'arco di 3 ore, seguito da cisplatino alla dose di 75 mg/m², ogni tre settimane o Paclitaxel 135 mg/m², somministrato in infusione di 24 ore, seguito da cisplatino alla dose di 75 mg/m², con un intervallo di tre settimane tra una somministrazione di tale associazione e la successiva (vedere 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 della mammella:

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

Chemioterapia di prima linea del carcinoma della mammella:

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

Quando usato in combinazione con trastuzumab, la dose raccomandata di Paclitaxel è 175 mg/m² somministrata endovena nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra i cicli (vedere paragrafo 5.1). L'infusione di paclitaxel può essere iniziata il giorno successivo alla prima dose di trastuzumab o immediatamente dopo le successive, nel caso sia stata ben tollerata la precedente dose di trastuzumab (per la posologia dettagliata del trastuzumab consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di trastuzumab).

Chemioterapia di seconda linea del carcinoma della mammella:

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 del NSCLC in stadio avanzato:

La dose raccomandata di paclitaxel è di 175 mg/m², somministrata nell'arco di 3 ore, seguita dalla somministrazione di cisplatino alla dose di 80 mg/m², con un intervallo di 3 settimane tra un ciclo terapeutico ed il successivo.

Trattamento del Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS

La dose raccomandata di Paclitaxel è 100 mg/m², somministrato per infusione endovenosa di 3 ore ogni 2 settimane.

Successive dosi di Paclitaxel devono essere somministrate tenendo in considerazione la tollerabilità individuale al farmaco del paziente.

È opportuno non somministrare nuovamente Paclitaxel fin quando la conta dei neutrofili non raggiunga o superi il valore di 1.500/mm³ (≥ 1.000/mm³ per pazienti con sarcoma di Kaposi) e quella piastrinica il valore di 100.000/mm³ (≥ 75.000/mm³ per pazienti con sarcoma di Kaposi).

In caso di grave neutropenia (neutrofili inferiori a 500/mm³ per 7 o più giorni) o di grave neuropatia periferica, la dose, nei successivi cicli di terapia, deve essere ridotta del 20% (25% per pazienti con sarcoma di Kaposi) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica:

Non sono disponibili dati adeguati per raccomandare aggiustamenti posologici in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Pazienti con compromissione epatica grave non devono essere trattati con Paclitaxel.

Uso pediatrico:

L'uso di CANTAXEL non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al paclitaxel o ad uno qualsiasi degli eccipienti, in particolare al macroglicerolo ricinoleato (vedere paragrafo 4.4).-

Paclitaxel non deve essere usato in pazienti con valore basale dei neutrofili <1500/mm³ (<1.000/mm³ nei pazienti affetti da sarcoma di Kaposi).

Paclitaxel è controindicato in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Nel sarcoma di Kaposi, paclitaxel è anche controindicato nei pazienti con infezioni concomitanti, gravi ed incontrollate.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Paclitaxel deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico che abbia acquisito esperienza nell'uso di chemioterapici antitumorali. A causa della possibile evenienza di gravi reazioni di ipersensibilità è opportuno avere a disposizione un'adeguata attrezzatura per la terapia di supporto.

Data la possibilità di stravaso, si consiglia di monitorare attentamente il sito di infusione per possibili infiltrazioni durante la somministrazione del farmaco.

I pazienti devono essere pretrattati con corticosteroidi, antistaminici ed H₂- antagonisti (vedere paragrafo 4.2).

Paclitaxel deve essere somministrato precedentemente al cisplatino, quando usato in associazione (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni significative di ipersensibilità caratterizzate da dispnea ed ipotensione tali da richiedere trattamento, angioedema ed orticaria generalizzata, si sono manifestate in <1% dei pazienti a seguito del trattamento con paclitaxel, preceduto da adeguata premedicazione. Tali reazioni sono probabilmente mediate dall'istamina. In caso di gravi reazioni di ipersensibilità si deve sospendere immediatamente l'infusione di paclitaxel, istituire una terapia sintomatica e non somministrare nuovamente il medicinale al paziente.

Mielodepressione (principalmente neutropenia) è la tossicità limitante la dose. Deve essere istituito un frequente monitoraggio dei parametri ematologici. Il trattamento non deve essere ripreso fin quando il valore dei neutrofili non ritorni ≥1.500/mm³ (≥ 1.000/mm³ per pazienti con sarcoma di Kaposi) e quello delle piastrine ≥100.000/mm³ (≥ 75.000/mm³ per pazienti con sarcoma di Kaposi). Nello studio clinico sul sarcoma di Kaposi, la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto il fattore di crescita granulocitario (G-CSF).

I pazienti con compromissione epatica possono essere ad aumentato rischio di tossicità, soprattutto mielosoppressione di grado 3-4. Non è stato dimostrato che la tossicità del paclitaxel aumenti quando somministrato per infusione in tre ore nei pazienti con funzione epatica lievemente alterata. Quando paclitaxel è somministrato come infusione più lenta nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave si può notare aumento della mielosoppressione. I pazienti devono essere controllati attentamente per lo sviluppo di mielosoppressione grave (vedere paragrafo 4.2). Non sono disponibili dati adeguati per raccomandare aggiustamenti posologici in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati relativi a pazienti con colestasi grave all'inizio della terapia. I pazienti con compromissione epatica grave non devono essere trattati con paclitaxel.

Gravi anomalie nella conduzione cardiaca sono state riportate raramente con paclitaxel in monoterapia. Qualora i pazienti dovessero manifestare gravi anomalie nella conduzione cardiaca durante la somministrazione di paclitaxel, deve essere istituita un'appropriate terapia ed eseguito un continuo monitoraggio cardiaco durante i successivi cicli con paclitaxel. Ipotensione, ipertensione e bradicardia sono state osservate in corso di trattamento con paclitaxel; i pazienti risultano solitamente asintomatici ed in genere non necessitano di trattamento. Si raccomanda un frequente controllo dei parametri vitali, in particolare durante la prima ora di infusione di paclitaxel. Eventi cardiovascolari gravi sono stati osservati più frequentemente in pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule che non in pazienti con carcinoma della mammella o ovarico. Nello studio clinico sul sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS è stato osservato un unico caso di insufficienza cardiaca correlata al paclitaxel.

Quando paclitaxel viene usato in combinazione con doxorubicina o trastuzumab per il trattamento iniziale del carcinoma metastatico della mammella, la funzionalità cardiaca dovrà essere tenuta sotto attento controllo. I pazienti candidati per il trattamento con paclitaxel in queste combinazioni devono sottostare ad una valutazione cardiaca di base, compresa un'anamnesi, ispezione fisica, ECG, ecocardiogramma e/o angiocardioscintigrafia (MUGA). La funzione cardiaca deve essere controllata ulteriormente durante il trattamento (ad es. ogni tre mesi). Il controllo può aiutare ad identificare pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca ed i medici curanti, quando prendono decisioni sulla frequenza della valutazione della funzione ventricolare, devono attentamente valutare la dose cumulativa (mg/m^2) di antraciclina somministrata. Quando le prove indicano un deterioramento della funzione cardiaca, anche asintomatico, i medici curanti devono attentamente valutare i benefici clinici di una ulteriore terapia contro la possibilità di produrre un danno cardiaco, incluso un danno potenzialmente irreversibile. Se viene somministrato un ulteriore trattamento, il controllo della funzione cardiaca deve essere più frequente (ad es. ogni 1-2 cicli). Per maggiori dettagli si veda il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di trastuzumab o doxorubicina.

Sebbene la **neuropatia periferica** sia un evento frequente, lo sviluppo di gravi sintomi è raro. In casi gravi, si raccomanda una riduzione del 20% (25% nei pazienti con sarcoma di Kaposi) della dose per tutti i successivi trattamenti con paclitaxel. Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule e nelle pazienti con carcinoma ovarico in trattamento di prima linea, la somministrazione di paclitaxel infuso in tre ore in associazione con cisplatino ha determinato una maggiore incidenza di grave neurotossicità rispetto sia al paclitaxel in monoterapia che alla ciclofosfamide seguita da cisplatino.

Si deve fare particolare attenzione nell'evitare la somministrazione di paclitaxel per **via intra-arteriosa, dato che** in studi sugli animali, condotti per valutare la tollerabilità locale, sono state osservate gravi reazioni tissutali a seguito di somministrazione intrarteriosa.

Il trattamento con paclitaxel in associazione con terapia radiante del polmone, indipendentemente dalla loro sequenza d'impiego, può contribuire allo sviluppo di **polmonite interstiziale**.

CANTAXEL contiene etanolo al 96% (404 mg/ml), bisogna tenere in considerazione i possibili effetti sul SNC e altri effetti.

Dannoso per chi soffre di alcolismo. Devono prestare attenzione donne in gravidanza o che stanno allattando, bambini e gruppi ad alto rischio come i pazienti con malattia epatica o epilessia.

Raramente sono stati riportati casi di **colite pseudomembranosa**, compresi casi di pazienti che non erano contemporaneamente in terapia con antibiotici. Questa reazione deve essere tenuta in considerazione nella diagnosi differenziale di casi di diarrea grave o persistente che dovessero manifestarsi durante o subito dopo il trattamento con paclitaxel.

In pazienti con sarcoma di Kaposi, la **mucosite grave** è rara. Se si verificano reazioni gravi, il dosaggio di paclitaxel deve essere ridotto del 25%.

CANTAXEL contiene macroglicerolo ricinoleato, che può causare gravi reazioni allergiche (vedere paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione

Si raccomanda di somministrare paclitaxel *prima* del cisplatino nella chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico. Quando paclitaxel viene somministrato *prima* del cisplatino il profilo di sicurezza di paclitaxel è sovrapponibile a quello dell'uso in monoterapia. Quando paclitaxel è stato somministrato *dopo* cisplatino, è stata osservata, nei pazienti trattati, una mielodepressione più spiccata della norma ed una diminuzione di circa il 20% della clearance di paclitaxel. Pazienti trattate con paclitaxel e cisplatino possono essere a maggiore rischio di insufficienza renale rispetto a quelle trattate con cisplatino in monoterapia nei carcinomi ginecologici.

Poiché l'eliminazione della doxorubicina e dei suoi metaboliti attivi può essere ridotta quando paclitaxel e doxorubicina sono somministrati in tempi ravvicinati, paclitaxel nel trattamento iniziale del carcinoma metastatico della mammella deve essere somministrato 24 ore dopo la doxorubicina (vedere paragrafo 5.2).

Il metabolismo del paclitaxel è catalizzato, in parte, dagli isoenzimi CYP2C8 e CYP3A4 del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2). Studi clinici hanno dimostrato che il metabolismo del paclitaxel mediato dal CYP2C8 in 6-alfa-idrossipaclitaxel è la principale via metabolica nell'uomo. La contemporanea somministrazione di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, non inibisce l'eliminazione nei pazienti del paclitaxel; quindi i due medicinali possono essere somministrati insieme senza necessità di aggiustamenti del dosaggio. Ulteriori dati sulle potenziali interazioni farmacologiche tra paclitaxel ed altri substrati/inibitori del CYP3A4 sono limitati. Pertanto, si deve usare cautela nel somministrare paclitaxel in terapia concomitante con medicinali in grado di inibire (per es. eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil) o indurre (per es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, efavirenz, nevirapina) il CYP2C8 o il CYP3A4.

La clearance del paclitaxel non è influenzata dal pretrattamento con cimetidina.

Studi in pazienti affetti da sarcoma di Kaposi, che assumevano numerose terapie concomitanti, suggeriscono che la clearance sistemica di paclitaxel era significativamente ridotta in presenza di nelfinavir e ritonavir, ma non con indinavir. Non ci sono informazioni sufficienti sulle interazioni con altri inibitori della proteasi. Conseguentemente, paclitaxel deve essere somministrato con cautela in pazienti che ricevono inibitori delle proteasi come terapia concomitante.

Il contenuto di alcool in questo medicinale può alterare l'effetto di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Non vi sono dati adeguati sull'uso del paclitaxel nelle donne gravide. È stato dimostrato che nei conigli il paclitaxel è embriotossico e fetotossico, e che nei ratti riduce la fertilità. Al pari di altri agenti citotossici, il paclitaxel può causare danni al feto, quando somministrato a donne in gravidanza. Il paclitaxel non deve pertanto essere usato durante la gravidanza a meno che non sia espressamente necessario. Occorre raccomandare alle donne fertili di non rimanere incinte durante la terapia con paclitaxel e, qualora ciò dovesse verificarsi, di informarne immediatamente il medico curante. Le donne e gli uomini in età fertile e/o i loro partner devono far uso di metodi contraccettivi per almeno 6 mesi dopo la conclusione del trattamento con paclitaxel.

A causa della possibilità di infertilità i pazienti di sesso maschile devono chiedere consiglio riguardo la crioconservazione dello sperma prima che inizino il trattamento con paclitaxel.

Paclitaxel è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Non è noto se paclitaxel è escreto nel latte materno. Si deve interrompere l'allattamento durante la terapia.

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

Non è dimostrato che paclitaxel interferisca con la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Comunque bisogna considerare che CANTAXEL contiene alcool (vedere paragrafi 4.4 e 6.1).

4.8 Effetti indesiderati

A meno che non altrimenti riportato, la discussione seguente si riferisce a dati di sicurezza globali relativi a 812 pazienti con tumori solidi trattati con paclitaxel in monoterapia nell'ambito di studi clinici. Poiché la popolazione con sarcoma di Kaposi (KS) è molto specifica, un capitolo speciale basato su uno studio clinico con 107 pazienti è presentato alla fine di questo paragrafo.

A meno che non altrimenti riportato, la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati sono generalmente simili nei pazienti che ricevono paclitaxel per il trattamento del carcinoma ovarico, della mammella o del polmone non a piccole cellule. Nessuna delle tossicità osservate è stata chiaramente influenzata dall'età.

Il più frequente significativo effetto indesiderato è stata la **mielodepressione**. Neutropenia grave (neutrofili $<500/\text{mm}^3$) non associata ad episodi febbrili, si è presentata nel 28% dei pazienti. Solo l'1% dei pazienti ha mostrato grave neutropenia per 7 o più giorni. Trombocitopenia è stata riportata nell'11% dei pazienti. Il 3% dei pazienti ha presentato, almeno una volta durante lo studio, un nadir della conta piastrinica $<50.000/\text{mm}^3$. Anemia è stata osservata nel 64% dei pazienti, ma è stata ritenuta grave ($\text{Hb} < 5 \text{ mmol/l}$) solo nel 6% dei pazienti. L'incidenza e la gravità dell'anemia sono correlate ai valori basali dell'emoglobina.

Neurotossicità, principalmente la **neuropatia periferica**, è apparsa più frequente e più grave quando paclitaxel è stato somministrato in associazione con cisplatino, alla dose di 175 mg/m^2 infusi in 3 ore (85% neurotossicità, 15% grave) rispetto all'infusione in 24 ore di 135 mg/m^2 (25% neuropatia periferica, 3% grave). Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule e nelle pazienti con carcinoma ovarico trattati con paclitaxel in infusione di tre ore seguito da cisplatino, si verifica un incremento evidente nell'incidenza di grave neurotossicità. Neuropatia periferica può manifestarsi dopo il primo ciclo di terapia e può peggiorare aumentando l'esposizione al paclitaxel. La neuropatia periferica è stata la causa di interruzione di paclitaxel in qualche caso. I sintomi sensoriali sono generalmente migliorati o risolti diversi mesi dopo l'interruzione di paclitaxel. Neuropatie preesistenti, causate da precedenti terapie, non costituiscono controindicazione alla terapia con paclitaxel.

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

Significativa reazione di ipersensibilità con eventuale esito fatale (definita come ipotensione, tale da richiedere trattamento, angioedema, distress respiratorio tale da richiedere terapia con broncodilatatori, o orticaria generalizzata) si è manifestata in 2 pazienti ($<1\%$). Reazioni minori di ipersensibilità si sono manifestate nel 34% dei pazienti (17% di tutti i cicli). Queste reazioni minori, principalmente arrossamenti ed eruzioni cutanee non hanno richiesto intervento terapeutico o l'interruzione del trattamento con paclitaxel.

Reazioni nel sito di infusione durante la somministrazione endovenosa possono portare ad edema localizzato, dolore, eritema ed indurimento; talvolta, la fuoriuscita del farmaco dal vaso può causare cellulite. Sono state riportate formazione di escara e/o esfoliazione cutanea, a volte correlate alla fuoriuscita del farmaco dal vaso. Inoltre, si può verificare una depigmentazione cutanea. Raramente è stata riportata la ricomparsa di reazioni cutanee nel sito di un precedente stravasamento, a seguito di somministrazione di paclitaxel in un sito differente, il cosiddetto "recall". Non è ancora noto un trattamento specifico per le reazioni dovute allo stravasamento del farmaco.

In alcuni casi l'inizio delle reazioni al sito di iniezione si è verificato sia durante l'infusione prolungata sia da una settimana fino a 10 giorni più tardi.

La tabella sottostante elenca gli effetti indesiderati, a prescindere dalla gravità, associati alla somministrazione di paclitaxel in monoterapia in infusione di tre ore, nel trattamento della malattia metastatica (in 812 pazienti trattati in studi clinici) e secondo quanto riportato nella farmacovigilanza successiva alla commercializzazione* di paclitaxel.

La frequenza degli effetti indesiderati riportati di seguito è definita usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno dei gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati sono classificati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni:	Molto comune: infezioni (per lo più infezioni delle vie urinarie e delle alte vie respiratorie); con casi riportati con esito fatale. Non comune: shock settico. Raro*: polmonite, peritonite, sepsi.
Patologie del sistema	Molto comune: mielodepressione, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, sanguinamento.

emolinfopoietico	Raro*: neutropenia febbrile. Molto raro*: leucemia mieloide acuta, sindrome mielodisplastica.
Disturbi del sistema immunitario:	Molto comune: reazioni minori di ipersensibilità (principalmente arrossamento ed eruzioni cutanee). Non comune: reazioni significative di ipersensibilità che richiedono trattamento (ad es. ipotensione, edema angioneurotico, distress respiratorio, orticaria generalizzata, brividi, mal di schiena, dolore toracico, tachicardia, dolori addominali, dolore alle estremità, diaforesi e ipertensione). Raro*: reazioni anafilattiche. Molto raro*: shock anafilattico.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	Molto raro*: anoressia. Non nota*: sindrome da lisi tumorale
Disturbi psichiatrici:	Molto raro*: stato confusionale.
Patologie del sistema nervoso:	Molto comune: neurotossicità (principalmente neuropatia periferica). Raro*: neuropatia motoria (con risultante debolezza distale minore). Molto raro*: neuropatia del sistema autonomo (risultante in ileo paralitico e ipotensione ortostatica), grande male, convulsioni, encefalopatia, vertigini, cefalea, atassia.
Patologie dell'occhio:	Molto raro*: disturbi del nervo ottico e/o disturbi visivi (scotomi scintillanti), particolarmente in pazienti che hanno ricevuto dosi superiori a quelle raccomandate. Non nota*: edema maculare, fottopsia, mosche volanti
Patologie dell'orecchio e del labirinto:	Molto raro*: ototossicità, perdita dell'udito, tinnito, vertigini.
Patologie cardiache:	Comune: bradicardia. Non comune: cardiomiopatia, tachicardia ventricolare asintomatica, tachicardia con bigeminismo, blocco AV e sincope, infarto miocardico. Raro: insufficienza cardiaca Molto raro*: fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare.
Patologie vascolari:	Molto comune: ipotensione. Non comune: ipertensione, trombosi, tromboflebite. Molto raro*: shock. Non nota*: flebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:	Raro*: dispnea, versamento pleurico, polmonite interstiziale, fibrosi polmonare, embolia polmonare, insufficienza respiratoria. Molto raro*: tosse.
Patologie gastrointestinali:	Molto comune: nausea, vomito, diarrea, infiammazione delle mucose. Raro*: ostruzione intestinale, perforazione intestinale, colite ischemica, pancreatite. Molto raro*: trombosi mesenterica, colite pseudomembranosa, esofagite, costipazione, ascite, colite neutropenica.
Patologie epatobiliari	Molto raro*: necrosi epatica, encefalopatia epatica (per entrambe sono stati riportati casi con esito fatale).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	Molto comune: alopecia. Comune: alterazioni lievi e transitorie delle unghie e della cute. Raro*: prurito, rash, eritema. Molto raro*: Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi (pazienti in terapia devono proteggere mani e piedi dal sole). Non nota*: scleroderma
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	Molto comune: artralgia, mialgia. Non nota*: lupus eritematoso sistemico
Patologie sistemiche e	Comune: reazioni nel sito di iniezione (tra cui edema localizzato, dolore, eritema, indurimento; talvolta, la fuoriuscita del farmaco dal vaso può causare cellulite,

condizioni relative alla sede di somministrazione:	fibrosi e necrosi cutanee). Raro*: astenia, piressia, disidratazione, edema, malessere.
Esami diagnostici:	Comune: Aumento grave delle AST (SGOT) e della fosfatasi alcalina. Non comune: Aumento grave della bilirubina. Raro*: aumento della creatinina ematica.

Pazienti con carcinoma della mammella che hanno ricevuto paclitaxel nella terapia adiuvante dopo trattamento AC, hanno manifestato maggiore tossicità neurosensoriale, reazioni di ipersensibilità, artralgia/mialgia, anemia, infezione, febbre, nausea/vomito e diarrea, rispetto alle pazienti trattate solo con AC. Comunque, la frequenza di questi eventi è stata consistente con l'uso di paclitaxel in monoterapia, come sopra riportato.

Trattamento di combinazione

Quanto segue si riferisce ai due principali studi clinici per il trattamento di prima linea del carcinoma ovarico (paclitaxel + cisplatino: oltre 1050 pazienti); a due studi clinici di fase III nel trattamento di prima linea del carcinoma metastatico della mammella: uno ha preso in esame la combinazione con doxorubicina (paclitaxel + doxorubicina: 267 pazienti), un altro ha preso in esame la combinazione con trastuzumab (ad una analisi pianificata di un sottogruppo paclitaxel + trastuzumab: 188 pazienti) e a due studi clinici di fase III per il trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato (paclitaxel + cisplatino: oltre 360 pazienti) (vedere paragrafo 5.1).

Quando paclitaxel è stato somministrato utilizzando uno schema d'infusione di tre ore seguito da cisplatino per il trattamento di prima linea del carcinoma ovarico, nelle pazienti trattate sono state riscontrate più frequentemente e con caratteristiche di maggiore gravità: neurotossicità, artralgia/mialgia e ipersensibilità, rispetto a quelle trattate con ciclofosfamide seguita da cisplatino. La mielodepressione è apparsa meno frequente e meno grave con paclitaxel in infusione di tre ore seguito da cisplatino rispetto al trattamento con ciclofosfamide seguita da cisplatino.

Quando paclitaxel (220 mg/m²) è stato somministrato in infusione di 3 ore, 24 ore dopo la doxorubicina (50 mg/m²) nella chemioterapia di prima linea del carcinoma metastatico della mammella, sono stati riportati più frequentemente e con maggiore gravità: neutropenia, anemia, neuropatia periferica, artralgia/mialgia, astenia, febbre e diarrea, rispetto alla terapia standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamide 500 mg/m²). Durante il trattamento con Paclitaxel (220 mg/m²)/doxorubicina (50 mg/m²), nausea e vomito sono stati riportati con minore frequenza e gravità rispetto alla terapia standard FAC. L'uso di corticosteroidi può aver contribuito alla minore frequenza e gravità di nausea e vomito nel braccio di trattamento con paclitaxel/doxorubicina.

Quando paclitaxel è stato somministrato in infusione di 3 ore in associazione con trastuzumab nella chemioterapia di prima linea del carcinoma metastatico della mammella, i seguenti eventi avversi (indipendentemente se causati da trastuzumab o paclitaxel) sono stati riportati più frequentemente rispetto alla monoterapia con paclitaxel: insufficienza cardiaca (8% vs 1%), infezioni (46% vs 27%), brividi (42% vs 4%), febbre (47% vs 23%), tosse (42% vs 22%), rash (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 nel sito d'iniezione (7% vs 1%). In alcuni casi le differenze nella frequenza possono essere dovute all'incremento del numero e della durata dei trattamenti con la combinazione paclitaxel/trastuzumab verso paclitaxel in monoterapia. Eventi avversi gravi sono stati riportati con percentuali simili in pazienti trattate con paclitaxel/trastuzumab e paclitaxel in monoterapia.

Quando doxorubicina è stata somministrata in combinazione con paclitaxel nel carcinoma metastatico della mammella, **anormalità nella contrazione cardiaca** (riduzione ≥ 20% della frazione di eiezione ventricolare sinistra) sono state osservate nel 15% delle pazienti verso il 10% con trattamento standard FAC. **Insufficienza cardiaca congestizia** è stata osservata in meno dell'1% in entrambi i bracci trattati con paclitaxel/doxorubicina e terapia standard FAC.

La somministrazione di trastuzumab in combinazione con paclitaxel in pazienti precedentemente trattate con antracicline ha provocato un aumento della frequenza e gravità della disfunzione cardiaca rispetto a pazienti trattate con paclitaxel in monoterapia (NYHA Class I/II 10% vs. 0%; NYHA Class III/IV 2% vs. 1%) e

raramente è stata associata a morte (vedere Riassunto delle caratteristiche del Prodotto di trastuzumab). In tutti, tranne che in questi rari casi, le pazienti hanno risposto ad un appropriato trattamento medico.

Polmonite da radiazioni è stata riportata in pazienti sottoposti a contemporanea radioterapia.

Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS

Sulla base di uno studio clinico che includeva 107 pazienti, eccetto per gli effetti indesiderati ematologici ed epatici (vedere sotto), la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati sono generalmente simili sia per i pazienti trattati per il KS che per pazienti trattati con paclitaxel in monoterapia per altri tumori solidi.

Patologie del sistema emolinfopoietico: la mielosoppressione è stata la tossicità dose-limitante più importante. La neutropenia è la più importante tossicità ematologica. Durante il primo ciclo di trattamento, neutropenia grave (<500 cellule/mm³) si è presentata nel 20% dei pazienti. Durante l'intero periodo di trattamento, è stata osservata neutropenia grave nel 39% dei pazienti. La durata della neutropenia è stata maggiore di 7 giorni nel 41% ed è durata 30-35 giorni nell'8% dei pazienti. In tutti i pazienti seguiti, si è risolta entro 35 giorni. L'incidenza di neutropenia di Grado 4 che durava 7 e più giorni è stata del 22%.

Febbre neutropenica correlata al Paclitaxel è stata riportata nel 14% dei pazienti e nell'1,3% dei cicli di trattamento. Ci sono stati 3 episodi settici (2,8%) durante la somministrazione di paclitaxel, correlati al medicinale, che sono risultati fatali.

Trombocitopenia è stata osservata nel 50% dei pazienti ed è stata grave (<50.000 cellule/mm³) nel 9% dei casi. Solo nel 14% dei casi si è verificata una diminuzione della conta piastrinica <75.000 cellule/mm³, almeno una volta durante il trattamento. Episodi di sanguinamento correlati al paclitaxel sono stati riportati in meno del 3% dei pazienti, ma gli episodi emorragici sono stati localizzati.

Anemia (Hb<11 g/dl) è stata osservata nel 61% dei pazienti ed è stata grave (Hb<8 g/dl) nel 10%. La trasfusione di globuli rossi è stata necessaria nel 21% dei pazienti.

Patologie epatobiliari: Tra i pazienti (>50% in trattamento con inibitori delle proteasi) con normale funzione epatica al basale, si è registrato nel 28%, 43% e 44% un aumento rispettivamente di bilirubina, fosfatasi alcalina e AST (SGOT). Per ciascuno di questi parametri, gli incrementi sono stati gravi nell'1% dei casi.

4.9 Sovradosaggio

Non è noto un antidoto in caso di sovradosaggio da paclitaxel. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere attentamente monitorato. Il trattamento deve essere destinato alle principali tossicità previste, che consistono in soppressione del midollo osseo, neurotossicità periferica e mucosite.

Il sovradosaggio nei pazienti pediatrici può essere associato a tossicità acuta da etanolo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastico/taxani

Codice ATC: L01C D01

Paclitaxel è un agente antimicrotubulare che favorisce l'aggregazione dei microtubuli dai dimeri di tubulina ed opera una stabilizzazione dei microtubuli prevenendone la depolimerizzazione. Questa stabilizzazione provoca l'inibizione della normale riorganizzazione dinamica della struttura del microtubulo, essenziale per l'interfase e per le funzioni mitotiche cellulari. Inoltre, paclitaxel induce la formazione di anormali aggregazioni o di fasci di microtubuli durante il ciclo della cellula e di astrosfere multiple di microtubuli durante la mitosi.

Nella chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico, l'efficacia e la tollerabilità di paclitaxel sono state oggetto di valutazione in due studi clinici maggiori randomizzati (rispetto alla combinazione ciclofosfamide 750 mg/m²/cisplatino 75 mg/m²). Nello studio Intergruppo (BMS CA 139-209) più di 650 pazienti affette da carcinoma ovarico primario di II_{b-c}, III o IV stadio sono state sottoposte a 9 cicli di trattamento con Paclitaxel (175 mg/m² nell'arco di 3 ore) seguito da cisplatino (75 mg/m²) o controllo.

Il secondo studio clinico maggiore (GOG-111/BMS CA139-022) ha valutato un massimo di 6 cicli di trattamento con Paclitaxel (135 mg/m² in 24 ore) seguito da cisplatino (75 mg/m²) o da controllo in più di 400

pazienti affette da carcinoma ovarico primario di III/IV stadio con malattia residua > 1 cm dopo laparotomia o con metastasi distanti.

Le due diverse posologie di paclitaxel non sono state comparate direttamente l'una con l'altra. In entrambi gli studi clinici i pazienti trattati con paclitaxel in associazione con cisplatino hanno risposto significativamente meglio alla terapia, la progressione della malattia è rallentata ed il tempo di sopravvivenza si è allungato rispetto alla terapia standard. Nelle pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio avanzato trattate con infusione di 3 ore di paclitaxel/cisplatino sono stati riportati un aumento della neurotossicità, dell'artralgia/mialgia ma una ridotta mielosoppressione rispetto a quelli trattati con l'associazione ciclofosfamide/cisplatino.

Nella terapia adiuvante del carcinoma alla mammella, 3121 pazienti affette da carcinoma della mammella con linfonodi positivi sono state trattate con terapia adiuvante a base di paclitaxel o senza chemioterapia a seguito di 4 cicli di doxorubina e ciclofosfamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Il follow-up mediano era di 69 mesi. In generale paclitaxel ha significativamente ridotto del 18% il rischio di recidiva della malattia ($p=0.0014$) e del 19% il rischio di morte ($p=0.0044$) rispetto alle pazienti trattate con AC da sola. Le analisi retrospettive mostrano un beneficio in tutti i sottogruppi di pazienti. Nelle pazienti con tumori negativi per i recettori ormonali/tumori non meglio specificati, la riduzione del rischio di recidiva della malattia era 28% (95% CI: 0.59-0.86). Nel sottogruppo di pazienti affette da tumori positivi per i recettori ormonali, la riduzione del rischio di recidiva della malattia era 9% (95% CI: 0.78-1.07). Tuttavia il piano dello studio non comprendeva la valutazione dell'effetto di una terapia a base di AC estesa oltre 4 cicli di trattamento. Sulla base di questo unico studio non può essere esclusa la possibilità che gli effetti osservati siano in parte dovuti alla differenza nella durata della chemioterapia tra i due bracci (AC 4 cicli di trattamento; AC + paclitaxel 8 cicli di trattamento). Il trattamento adiuvante con paclitaxel deve essere pertanto considerato come una alternativa alla continuazione della terapia con AC.

In un secondo grande studio clinico sul trattamento adiuvante del cancro alla mammella con linfonodi positivi con disegno simile, sono state scelte a caso 3060 pazienti che avrebbero ricevuto o meno quattro cicli di paclitaxel ad alto dosaggio di 225 mg/m², seguiti da quattro cicli di AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). In un resoconto mediano a 64 mesi le pazienti trattate con paclitaxel avevano una riduzione significativa del 17% del rischio di recidiva della malattia relativamente a pazienti che avevano assunto AC da sola ($p=0.006$); il trattamento con paclitaxel è stato associato ad una riduzione del rischio di morte del 7% (95% CI: 0.78-1.12). Tutte le analisi di sottogruppo erano in favore del braccio con paclitaxel. In questo studio le pazienti con tumore positivo ai recettori ormonali mostravano una riduzione del rischio di recidiva della malattia del 23% (95% CI: 0.6-0.92). nel sottogruppo di pazienti con tumore negativo ai recettori ormonali la riduzione del rischio di recidiva della malattia era del 10% (95% CI: 0.7-1.11).

Nel trattamento di prima linea del cancro alla mammella metastatico, l'efficacia e la sicurezza del paclitaxel sono state valutate in due studi in aperto, pilota, di fase III, randomizzati, controllati.

Nel primo studio (BMS CA139-278), l'associazione della doxorubicina in bolo (50 mg/m²) seguita dopo 24 ore dal Paclitaxel (220 mg/m² in infusione di 3 ore) (AT), è stata comparata al regime standard FAC(5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamide 500 mg/m²) entrambi somministrati ogni 3 settimane per 8 cicli di trattamento. Lo studio randomizzato comprendeva 267 pazienti con cancro alla mammella metastatico che non avevano ricevuto precedentemente alcuna chemioterapia o solamente chemioterapia non-antraciclinica nella terapia adiuvante. I risultati mostravano una differenza temporale significativa di progressione per le pazienti che assumevano AT a confronto di quelle che assumevano FAC (8.2 vs. 6.2 mesi; $p=0.029$). La sopravvivenza media era in favore dell'associazione paclitaxel/doxorubicina vs. FAC (23.0 vs. 18.3 mesi; $p=0.004$). Nel braccio di trattamento con AT e FAC rispettivamente il 44% e 48% ha ricevuto una chemioterapia successiva che comprendeva taxani rispettivamente nel 7% e 50%. La percentuale di risposta complessiva è stata, a sua volta più alta in maniera significativa nel braccio AT rispetto al braccio FAC (68% vs. 55%). Piene risposte sono state osservate nel 19% delle pazienti del braccio paclitaxel/doxorubicina rispetto al 8% delle pazienti del braccio FAC. Tutti i risultati di efficacia sono stati successivamente confermati da un riesame indipendente in cieco.

Nel secondo studio pilota l'efficacia e la sicurezza dell'associazione paclitaxel e trastuzumab sono state valutate nell'ambito di un'analisi pianificata di un sottogruppo (pazienti con carcinoma metastatico della mammella precedentemente trattate con regimi adiuvanti a base di antracicline) dello studio H0648g. L'efficacia di trastuzumab in associazione a paclitaxel in pazienti precedentemente trattate con antracicline adiuvanti non è stata dimostrata. L'associazione di trastuzumab (4 mg/kg dose di carico poi 2 mg/kg settimanalmente) e paclitaxel (175 mg/m²) con infusione di 3 ore ogni 3 settimane è stata comparata alla monoterapia con paclitaxel (175 mg/m²) con infusione di 3 ore ogni 3 settimane in 188 pazienti affette da carcinoma metastatico della mammella con iperespressione di HER2 (2+ o 3+ all'esame immunostochimico) precedentemente trattate con antracicline. Paclitaxel è stato somministrato ogni 3 settimane per un minimo

di 6 cicli mentre trastuzumab è stato somministrato settimanalmente fino alla progressione della malattia. Lo studio ha dimostrato in modo significativo i vantaggi dell'associazione paclitaxel/trastuzumab in termini di tempi di progressione (6.9 vs. 3.0 mesi), risposta (41% vs. 17%) e durata della risposta (10.5 vs. 4.5 mesi) rispetto a quando paclitaxel veniva somministrato in monoterapia. La tossicità più significativa osservata con l'associazione paclitaxel/trastuzumab riguardava un'alterazione della funzionalità cardiaca (vedere paragrafo 4.8).

Nel trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule di tipo avanzato il paclitaxel somministrato alla dose di 175 mg/m² seguito da cisplatino 80 mg/m² è stato valutato in due studi clinici di fase III (367 pazienti trattati con regimi posologici contenenti paclitaxel.) Si trattava in entrambi i casi di studi randomizzati. Uno è stato comparato al trattamento con cisplatino 100 mg/m², l'altro ha usato teniposide 100 mg/m² seguito da cisplatino 80 mg/m² come comparatore (367 pazienti sono stati trattati con il comparatore). I risultati di ciascuno studio sono stati simili.

I risultati preliminari di mortalità non hanno mostrato una differenza significativa tra il regime contenente paclitaxel e quello di confronto (tempi di sopravvivenza media 8,1 e 9,5 mesi con i regimi contenenti paclitaxel, 8,6 e 9,9 mesi con i regimi di confronto). Analogamente per la sopravvivenza libera da progressione della malattia non vi è stata una differenza significativa fra i trattamenti. È stato dimostrato un beneficio significativo in termini di percentuale di risposta clinica. I risultati sulla qualità di vita suggeriscono un beneficio per i regimi contenenti paclitaxel in termini di perdita dell'appetito benché evidenzino una maggiore incidenza di neuropatia periferica (p<0,008).

Nel trattamento del sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS, l'efficacia e la sicurezza di paclitaxel sono state investigate in uno studio non-comparativo del sarcoma di Kaposi in stadio avanzato, in pazienti precedentemente trattati con chemioterapia sistemica. Il risultato principale è stata una risposta al tumore ottimale. Dei 107 pazienti trattati 63 erano considerati resistenti alle antracicline liposomiali. Questo sottogruppo è considerato costituire la popolazione di efficacia principale. La percentuale di successo complessiva (risposta completa/parziale) dopo 15 cicli di trattamento è stata del 57% (CI 44%-70%) in pazienti resistenti alle antracicline liposomiali. Oltre il 50% delle risposte erano visibili dopo i primi 3 trattamenti. In pazienti resistenti alle antracicline liposomiali la percentuale di risposta era raffrontabile per pazienti che non avevano mai assunto un inibitore della proteasi (55.6%) e per quelli che ne avevano assunto uno almeno 2 mesi prima del trattamento con Paclitaxel (60.9%). Il tempo medio di progressione nella popolazione principale è stata di 468 giorni (95% CI 257-NE). Non è stato possibile calcolare la sopravvivenza media, ma il limite più basso è stato, al 95%, 617 giorni nei pazienti resistenti alle antracicline liposomiali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito di infusione endovenosa, paclitaxel mostra una diminuzione bifasica delle concentrazioni nel plasma.

La farmacocinetica di paclitaxel è stata determinata dopo infusioni di 3 e 24 ore con dosi di 135 mg/m² e di 175 mg/m². L'emivita terminale media si ritiene compresa nell'intervallo 3,0-52,7 ore ed i valori medi della clearance totale corporea, secondo un modello non compartimentale, sono risultati compresi nell'intervallo 11,6-24,0 l/h/m²; la clearance totale corporea sembra diminuire con concentrazioni plasmatiche più elevate di paclitaxel. Il volume medio di distribuzione allo steady state è risultato compreso nell'intervallo 198-688 l/m² a dimostrazione di un'estesa distribuzione extravascolare e/o di un legame a livello tissutale. Con l'infusione di 3 ore, dosi progressivamente maggiori hanno portato ad un profilo farmacocinetico di tipo non lineare. In seguito all'aumento del 30% della dose, e cioè da 135 mg/m² a 175 mg/m², i valori di C_{max} e AUC_{0-infinito} sono aumentati rispettivamente del 75% e 81%.

A seguito di una dose endovenosa di 100 mg/m² in infusione di 3 ore a 19 pazienti affetti da sarcoma di Kaposi, la C_{max} media è stata 1.530 ng/ml (intervallo 761-2,860 ng/ml) e l'AUC media 5,619 ng.hr/ml (intervallo 2,609-9,428 ng.hr/ml).

La clearance è stata di 20.6 l/h/m² (intervallo 11-38) e il volume di distribuzione è stato di 291 l/m² (intervallo 121-638). L'emivita di eliminazione finale è stata in media di 23,7 ore (intervallo 12-33).

La variabilità intrapaziente nell'esposizione sistemica di paclitaxel è stata minima. Non c'è stata evidenza di accumulo di paclitaxel a seguito di molteplici cicli di trattamento.

Studi in vitro di legame alle proteine del siero umano indicano che l'89-98% del farmaco si lega alle proteine. La presenza di cimetidina, ranitidina, desametasone o difenidramina non influenza il legame di paclitaxel alle proteine.

La distribuzione di paclitaxel nell'uomo non è stata ancora completamente chiarita. I valori medi di escrezione urinaria cumulativa del farmaco immodificato sono risultati compresi tra 1,3% e 12,6% della dose somministrata, a dimostrazione di una estesa clearance non renale.

Il metabolismo epatico e la clearance biliare possono essere i principali meccanismi che influenzano l'eliminazione di paclitaxel.

Paclitaxel sembra essere metabolizzato principalmente dagli enzimi del citocromo P450. Dopo somministrazione di paclitaxel marcato radioattivamente una media di 26,2% e 6% della radioattività è eliminata nelle feci rispettivamente come 6-alfa-idrossipaclitaxel, 3'p-idrossipaclitaxel e 6-alfa-3'p-diidrossipaclitaxel. La formazione di questi metaboliti idrossilati viene catalizzata rispettivamente da CYP2C8, CYP3A4 e sia da CYP2C8 e CYP3A4.

L'effetto della disfunzione renale o epatica sull'eliminazione di paclitaxel a seguito di infusione di 3 ore non è stato formalmente investigato. I parametri farmacocinetici ottenuti da un paziente sottoposto ad emodialisi e che ha ricevuto una dose di paclitaxel di 135 mg/m², mediante un'infusione di 3 ore, sono risultati compresi nell'intervallo previsto per pazienti non dializzati.

In studi clinici in cui paclitaxel e doxorubicina sono stati somministrati insieme, la distribuzione ed eliminazione della doxorubicina e dei suoi metaboliti sono risultate allungate. L'esposizione plasmatica totale alla doxorubicina era del 30% più alta quando il paclitaxel seguiva immediatamente la somministrazione di doxorubicina rispetto a quando c'era un intervallo di 24 ore tra i farmaci.

Per quanto riguarda l'impiego di paclitaxel in combinazione con altre terapie si consulti il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cisplatino, doxorubicina o trastuzumab per informazioni inerenti l'uso di questi prodotti medicinali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il paclitaxel ha mostrato essere embriotossico e fetotossico nei conigli e diminuire la fertilità nei ratti.

La potenziale carcinogenicità di paclitaxel non è stata studiata. Comunque, basandosi sul suo meccanismo d'azione, paclitaxel risulta essere un potenziale agente carcinogenico e genotossico. Paclitaxel è risultato mutageno in sistemi cellulari di mammiferi sia *in vitro* che *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macroglicerolo ricinoleato.

etanolo 96%.

Acido citrico (anidro) (E330) per aggiustamento del pH.

6.2 Incompatibilità

Il macroglicerolo ricinoleato può provocare percolamento di DEHP, [di-(2-etilesil)ftalato] da contenitori in plastica contenenti polivinilcloruro (PVC) a livelli crescenti col tempo e la concentrazione. Di conseguenza, la preparazione, conservazione e somministrazione di CANTAXEL in soluzioni diluite dovrebbe essere effettuata utilizzando dispositivi privi di PVC.

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci, tranne quelli citati nella sezione 6.6.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità prima dell'apertura

2 anni.

Periodo di validità dopo l'apertura

Una volta aperta la confezione il prodotto deve essere immediatamente diluito.

Periodo di validità dopo diluizione:

La stabilità chimica e fisica della soluzione preparata per infusione pronta all'uso è stata dimostrata:

- per 27 ore a 25°C e condizioni di luce ambientale in diluizione in soluzione di cloruro di sodio al 9% per infusione oppure in soluzione glucosata al 5% per infusione

- per 24 ore a 25°C e condizioni di luce ambientale in diluizione in soluzione mista di cloruro di sodio al 0.9% per infusione e in soluzione glucosata al 5% per infusione, oppure in soluzione Ringer per infusione al 5% di glucosio.

Da un punto di vista microbiologico il farmaco deve essere utilizzato immediatamente. Se la soluzione non viene utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione pronto all'uso e le condizioni prima della somministrazione sono responsabilità dell'utilizzatore, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del prodotto diluito: vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro chiaro di tipo I con tappo in gomma clorobutilica rivestito con fluoropolimero.

Dimensioni delle confezioni: 1 fiala con 5 ml, 16.7 ml, 25 ml e 50 ml di concentrato per soluzione per infusione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento del prodotto medicinale usato o dei materiali di scarto derivati dal prodotto medicinale in questione e altre manipolazioni del prodotto

Il prodotto medicinale è inteso esclusivamente per uso singolo (vedere paragrafo 6.3). La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Manipolazione:

Come tutti gli agenti antineoplastici, CANTAXEL deve essere maneggiato con cura. La diluizione del farmaco deve essere effettuata in condizioni asettiche in un'area specifica da personale addestrato. Devono essere utilizzati opportuni guanti protettivi. Devono essere prese tutte le precauzioni per evitare il contatto con cute e mucose. In caso di contatto con la cute, lavare la zona con acqua e sapone. A seguito di esposizione cutanea sono stati osservati formicolio, bruciore ed arrossamento. In caso di contatto con mucose, lavare abbondantemente con acqua. A seguito di inalazione sono stati riportati dispnea, dolore toracico, bruciore alla gola e nausea.

I flaconcini chiusi, se refrigerati o congelati, possono dare luogo ad un precipitato che, dopo averli riportati a temperatura ambiente, si ridissolve mediante leggera o nessuna agitazione. La qualità del prodotto non subisce alterazioni. Se la soluzione rimane torbida e se si osserva un precipitato insolubile, il flaconcino deve essere scartato.

Il dispositivo a spillo per l'erogazione chemioterapica o dispositivi simili con punte non devono essere usati, in quanto possono provocare la rottura del tappo del flaconcino causando la perdita dell'integrità sterile.

Preparazione della soluzione endovenosa:

Prima dell'infusione, CANTAXEL deve essere diluito con tecniche asettiche in soluzione di cloruro di sodio al 0.9% per infusione oppure in soluzione glucosata al 5% per infusione, o in una soluzione miscelata di cloruro di sodio al 0.9% per infusione e glucosata al 5% per infusione, oppure in soluzione Ringer per infusione contenente glucosio al 5% fino ad una concentrazione finale da 0,3 a 1,2 mg/ml.

Si utilizzino solo soluzioni chiare praticamente prive di particelle.

Per quanto riguarda la stabilità pronta all'uso sotto il profilo microbiologico, chimico e fisico delle soluzioni diluite vedere paragrafo 6.3.

Dopo diluizione, le soluzioni possono mostrare torbidità, attribuibile al veicolo della formulazione, che non viene rimossa per filtrazione. È opportuno somministrare CANTAXEL mediante un filtro in linea con

membrana a micropori $\leq 0.22 \mu\text{m}$. La somministrazione simulata della soluzione di farmaco, mediante cannula per infusione endovenosa dotata di filtro in linea, non ha mostrato significativa perdita di efficacia.

Raramente è stata riportata precipitazione durante la somministrazione di CANTAXEL, di solito verso la fine di un periodo di infusione di 24 ore. Sebbene la causa di detta precipitazione non sia stata chiarita, è probabilmente da collegare alla sovrasaturazione della soluzione diluita. Per ridurre il rischio di precipitazione, CANTAXEL dovrà essere utilizzato subito dopo la diluizione, evitando eccessive agitazioni, vibrazioni o scuotimenti. I set da infusione dovranno essere accuratamente puliti prima dell'uso. Durante l'infusione, controllare costantemente l'aspetto della soluzione, e interrompere la stessa in caso di precipitazioni.

Per minimizzare l'esposizione del paziente al DEHP che può percolare da sacche in PVC plasticizzato, set per infusione o altri presidi medico-chirurgici, le soluzioni diluite di CANTAXEL devono essere conservate in flaconcini non di PVC (vetro, polipropilene) o in sacche di plastica (polipropilene, poliolefiniche) e somministrate mediante dispositivi in polietilene. Filtri (ad es. IVEX-2®) che incorporino brevi dispositivi di entrata e/o uscita in PVC plasticizzato non hanno presentato significative percolazioni di DEHP.

Smaltimento:

Il prodotto medicinale non utilizzato od il materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con le disposizioni locali in materia di composti citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CRINOS S.p.A. – Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CANTAXEL 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino da 5 ml	AIC n. 037180039/M
CANTAXEL 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino da 16.7 ml	AIC n. 037180015/M
CANTAXEL 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino da 25 ml	AIC n. 037180027/M
CANTAXEL 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino da 50 ml	AIC n. 037180041/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16 Aprile 2007 / 10 Settembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2013