

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paclitaxel Accord Healthcare Italia 6 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Un flaconcino da 5 ml contiene 30 mg di paclitaxel.

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

Un flaconcino da 25 ml contiene 150 mg di paclitaxel.

Un flaconcino da 50 ml contiene 300 mg di paclitaxel.

Un flaconcino da 100 ml contiene 600 mg di paclitaxel.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Olio di ricino polioossietilato 35 (macrogol glicerolo ricinoleato 35) 527,0 mg/ml e etanolo anidro 391 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Paclitaxel Accord Healthcare Italia 6 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione è una soluzione chiara incolore o color giallo pallido, priva di particelle visibili, con un pH da 3,0 a 5,5 e una osmolarità > 4000 mOsm/l.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma ovarico: nella chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico, Paclitaxel Accord Healthcare Italia è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato o con malattia residua (>1 cm) dell'ovaio dopo laparotomia iniziale, in combinazione con cisplatino.

Nella chemioterapia di seconda linea del carcinoma ovarico, Paclitaxel Accord Healthcare Italia è indicato per il trattamento del carcinoma ovarico metastatico dopo fallimento della terapia standard a base di platino.

Carcinoma mammario: come adiuvante, Paclitaxel Accord Healthcare Italia è indicato per il trattamento di pazienti affette da carcinoma mammario con linfonodi positivi, dopo terapia con antracicline e ciclofosfamide (AC). Il trattamento adiuvante con Paclitaxel Accord Healthcare Italia deve essere considerato un'alternativa alla terapia protratta con AC.

Paclitaxel Accord Healthcare Italia è indicato per il trattamento iniziale del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, in combinazione con un'antraciclina nelle pazienti in cui quest'ultima terapia è indicata, o in combinazione con il trastuzumab nelle pazienti con sovraespressione di HER-2 (*human epidermal growth factor receptor 2*, recettore per il fattore di crescita epidermico umano 2) a livello 3+ (determinazione con metodo immunocitochimico) e per le quali le antracicline non sono indicate (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

In monoterapia, Paclitaxel Accord Healthcare Italia è indicato per il trattamento del carcinoma mammario metastatico nelle pazienti in cui la terapia standard a base di antracicline si è dimostrata inefficace o che non sono candidate idonee a tale terapia.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato: Paclitaxel Accord Healthcare Italia, in combinazione con cisplatino, è indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) nei pazienti non idonei alle terapie chirurgica e/o radiante potenzialmente curative.

Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS: Paclitaxel Accord Healthcare Italia è indicato per il trattamento di pazienti con sarcoma di Kaposi (SK) in stadio avanzato correlato all'AIDS, in cui non ha avuto successo una precedente terapia con antracicline liposomiali. .

Dati limitati di efficacia supportano questa indicazione; un riassunto degli studi attinenti è presentato nel paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Paclitaxel Accord Healthcare Italia deve essere somministrato solo sotto la supervisione di un oncologo qualificato in reparti specializzati nella somministrazione di agenti citotossici (vedere paragrafo 6.6).

Prima del trattamento con Paclitaxel Accord Healthcare Italia 6 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione, tutti i pazienti devono essere pretrattati con corticosteroidi, antistaminici e H2-antagonisti, per es.:

| Medicinale | Dose | Somministrazione prima di Paclitaxel Accord Healthcare Italia |
|-------------------------|---------------------------|--|
| Desametasone | 20 mg p.o. o e.v. | Circa 12 e 6 ore per la somministrazione orale e 30-60 minuti min per la somministrazione e.v. |
| 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 i pazienti con KS

** o un antistaminico equivalente, per es. clorfeniramina

Chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico: sebbene siano sotto esame altri schemi terapeutici, si raccomanda il trattamento combinato di Paclitaxel Accord Healthcare Italia e cisplatino. In base alla durata dell'infusione, sono raccomandati due differenti dosaggi di Paclitaxel Accord Healthcare Italia: paclitaxel 175 mg/m² per via endovenosa somministrato in 3 ore, seguito da cisplatino alla dose di 75 mg/m², ogni 3 settimane, oppure paclitaxel 135 mg/m² in infusione della durata di 24 ore, seguito da cisplatino alla dose di 75 mg/m², con un intervallo di 3 settimane tra ogni ciclo (vedere paragrafo 5.1.).

Chemioterapia di seconda linea del carcinoma ovarico: la dose raccomandata di Paclitaxel Accord Healthcare Italia è di 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 Accord Healthcare Italia è di 175 mg/m², somministrata nell'arco di 3 ore, ogni 3 settimane per 4 cicli, dopo la terapia con AC.

Chemioterapia di prima linea del carcinoma mammario: se usato in combinazione con doxorubicina (50 mg/m²), Paclitaxel Accord Healthcare Italia va somministrato 24 ore dopo la doxorubicina. La dose raccomandata di Paclitaxel Accord Healthcare Italia è di 220 mg/m², somministrata per via endovenosa nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra i cicli (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se usato in combinazione con trastuzumab, la dose di Paclitaxel Accord Healthcare Italia raccomandata è di 175 mg/m², somministrata per via endovenosa nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra i cicli (vedere paragrafo 5.1). L'infusione di Paclitaxel Accord Healthcare Italia può essere iniziata il giorno dopo la prima dose di trastuzumab o subito dopo le dosi successive di trastuzumab, a condizione che la precedente dose di trastuzumab sia stata ben tollerata (per quanto riguarda i dettagli relativi alla posologia del trastuzumab, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Herceptin®).

Chemioterapia di seconda linea del carcinoma mammario: la dose raccomandata di Paclitaxel Accord Healthcare Italia è di 175 mg/m², somministrata nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra i cicli.

Trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato (NSCLC): la dose raccomandata di Paclitaxel Accord Healthcare Italia è di 175 mg/m², somministrata nell'arco di 3 ore, seguita da una dose di cisplatino di 80 mg/m², con un intervallo di 3 settimane tra i cicli.

Trattamento del SK correlato all'AIDS: la dose raccomandata di Paclitaxel Accord Healthcare Italia è di 100 mg/m², somministrata come infusione endovenosa nell'arco di 3 ore ogni 2 settimane.

Le successive dosi di Paclitaxel Accord Healthcare Italia vanno somministrate in base della tolleranza individuale del paziente.

Il trattamento con Paclitaxel Accord Healthcare Italia non deve essere ripetuto fino a quando il numero dei granulociti neutrofili non sia $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ nei pazienti con SK) e quello delle piastrine non sia $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ nei pazienti con SK). Nei pazienti che manifestano neutropenia grave (neutrofili $< 500/\text{mm}^3$ per ≥ 7 giorni) o neuropatia periferica grave, la dose dei cicli successivi deve essere ridotta del 20% (del 25% nei pazienti con SK) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti affetti da compromissione epatica: non sono disponibili dati sufficienti per poter raccomandare modificazioni posologiche nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). I pazienti con compromissione epatica grave non devono essere trattati con Paclitaxel Accord Healthcare Italia.

Popolazione pediatrica

L'uso di Paclitaxel Accord Healthcare Italia non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Metodo di somministrazione

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

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

Paclitaxel Accord Healthcare Italia deve essere somministrato per via endovenosa attraverso un filtro in linea con una membrana a micropori di diametro $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Paclitaxel Accord Healthcare Italia è controindicato nei pazienti con gravi reazioni di ipersensibilità al paclitaxel o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, in particolare all'olio di ricino polietossilato 35 (vedere paragrafo 4.4).

Paclitaxel Accord Healthcare Italia non deve essere usato in pazienti con un numero basale di neutrofili $<1.500/\text{mm}^3$ ($<1.000/\text{mm}^3$ nei pazienti con SK) all'inizio della terapia.

Paclitaxel Accord Healthcare Italia è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Nell'SK, Paclitaxel Accord Healthcare Italia è controindicato anche nei pazienti con infezioni concomitanti gravi e non controllate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Paclitaxel Accord Healthcare Italia deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso dei chemioterapici contro il cancro. Potendosi verificare reazioni gravi di ipersensibilità, occorre disporre di adeguate attrezzature per la terapia di supporto. I pazienti devono essere pretrattati con corticosteroidi, antistaminici e H_2 -antagonisti (vedere paragrafo 4.2).

Considerato il rischio di stravasamento, è raccomandato un attento monitoraggio del sito d'infusione per possibile infiltrazione durante la somministrazione del farmaco.

Se usato in combinazione, Paclitaxel Accord Healthcare Italia deve essere somministrato prima del cisplatino (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni significative di ipersensibilità, caratterizzate da dispnea e ipotensione che necessitano di un trattamento, angioedema e orticaria generalizzata sono state osservate in meno dell'1% dei pazienti trattati con Paclitaxel Accord Healthcare Italia dopo adeguato pretrattamento. Queste reazioni sono probabilmente mediate dall'istamina. In caso di gravi reazioni di ipersensibilità occorre sospendere immediatamente l'infusione di Paclitaxel Accord Healthcare Italia e iniziare la terapia sintomatica; il paziente non deve essere riesposto al farmaco.

La depressione midollare (principalmente la neutropenia) costituisce la tossicità dose-limitante. Durante il trattamento con Paclitaxel Accord Healthcare Italia deve essere istituito un monitoraggio con esami emocromocitometrici frequenti. Il trattamento con Paclitaxel Accord Healthcare Italia non deve essere ripetuto fino a quando il numero dei granulociti neutrofili non sia tornato $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ nei pazienti con SK) e quello delle piastrine non sia tornato $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ nei pazienti con SK). Nello studio clinico condotto sull'SK, la maggior parte dei pazienti veniva trattata con il fattore stimolante la crescita delle colonie di granulociti (G-CSF).

I pazienti con compromissione epatica possono avere un maggior rischio di tossicità, soprattutto per quanto riguarda la mielosoppressione di grado 3-4. Non vi sono evidenze di un aumento della tossicità di Paclitaxel Accord Healthcare Italia dopo somministrazione come infusione di 3 ore in pazienti con insufficienza epatica lieve. Nei pazienti affetti da insufficienza epatica da moderata a grave si può osservare un aumento della mielosoppressione dopo somministrazione di Paclitaxel Accord Healthcare Italia in infusione prolungata. I pazienti devono essere monitorati da vicino per rilevare l'eventuale sviluppo di mielosoppressione grave (vedere paragrafo 4.2). Non sono disponibili dati sufficienti per poter raccomandare modificazioni posologiche nei pazienti affetti da compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).

Non sono disponibili dati relativi a pazienti con grave colestasi basale. I pazienti con compromissione epatica grave non devono essere trattati con Paclitaxel Accord Healthcare Italia.

Anomalie gravi della conduzione cardiaca sono state riportate raramente con Paclitaxel Accord Healthcare Italia in monoterapia. Se durante la somministrazione di Paclitaxel Accord Healthcare Italia il paziente sviluppa anomalie significative della conduzione cardiaca, si deve istituire una terapia appropriata, e durante le successive somministrazioni di Paclitaxel Accord Healthcare Italia si deve attuare un monitoraggio cardiaco continuo. Durante la somministrazione di Paclitaxel Accord Healthcare Italia sono state osservate ipotensione, ipertensione e bradicardia; i pazienti sono di solito asintomatici e in genere non richiedono alcun trattamento. Si raccomanda di monitorare frequentemente i parametri vitali, soprattutto nel corso della prima ora dell'infusione. Eventi cardiovascolari gravi sono stati osservati con maggiore frequenza nei pazienti con NSCLC che nelle donne con carcinoma mammario od ovarico. Nello studio clinico sull'SK correlato all'AIDS è stato riscontrato un solo caso di insufficienza cardiaca correlata al paclitaxel.

Quando si usa Paclitaxel Accord Healthcare Italia in combinazione con doxorubicina o trastuzumab per il trattamento iniziale del carcinoma mammario metastatico, occorre considerare con grande attenzione il monitoraggio della funzione cardiaca. I pazienti idonei al trattamento con Paclitaxel Accord Healthcare Italia in queste terapie combinate devono essere sottoposti a una valutazione cardiaca iniziale, comprendente anamnesi, esame obiettivo, ECG, ecocardiogramma e/o scintigrafia MUGA. La funzione cardiaca deve essere ulteriormente monitorata nel corso del trattamento (per es., ogni 3 mesi). Il monitoraggio può aiutare a identificare i pazienti che sviluppano una disfunzione cardiaca. Per decidere la frequenza con cui esaminare la funzione ventricolare, il medico curante deve valutare attentamente la dose cumulativa (mg/m^2) di antracicline somministrata. Quando i test indicano un deterioramento, sia pure asintomatico, della funzionalità cardiaca, il medico curante deve valutare con gran cura i vantaggi clinici della prosecuzione della terapia rispetto alla possibilità che essa produca danni cardiaci, compresi quelli potenzialmente irreversibili. Se si prosegue il trattamento, occorre aumentare la frequenza del monitoraggio della funzione cardiaca (per es., ogni 1–2 cicli). Per maggiori dettagli, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Herceptin® o doxorubicina.

Sebbene spesso si verifichi una **neuropatia periferica**, raramente si sviluppano sintomi gravi. Nei casi gravi, si raccomanda di ridurre del 20% (del 25% nei pazienti con SK) la dose di Paclitaxel Accord Healthcare Italia in tutti i cicli successivi. Nei pazienti con NSCLC e nelle donne con carcinoma ovarico in terapia di prima linea, la somministrazione di paclitaxel in infusione della durata di 3 ore in combinazione con cisplatino ha avuto quale conseguenza un'incidenza di neurotossicità grave superiore a quella osservata con paclitaxel o con la ciclofosfamide in monoterapia, seguiti dal cisplatino.

Si deve usare una particolare cautela per evitare la somministrazione endoarteriosa di Paclitaxel Accord Healthcare Italia, perché in studi di tolleranza locale condotti su animali sono state osservate reazioni tissutali gravi in seguito a somministrazione endoarteriosa.

La combinazione di Paclitaxel Accord Healthcare Italia e radioterapia del polmone, indipendentemente dal loro ordine cronologico, può contribuire allo sviluppo di polmonite interstiziale.

Dal momento che Paclitaxel Accord Healthcare Italia concentrato per soluzione per infusione contiene etanolo anidro (391 mg/ml), si deve prendere in considerazione la possibilità di effetti sul SNC e di altro tipo.

Paclitaxel Accord Healthcare Italia concentrato per soluzione per infusione contiene olio di ricino polioossietilato, che può causare reazioni allergiche gravi.

Raramente è stata riportata **colite pseudomembranosa**, inclusi casi verificatisi in pazienti non trattati contemporaneamente con antibiotici. Questa reazione va tenuta presente nella diagnosi differenziale dei casi di diarrea grave o persistente che si verificano durante o subito dopo il trattamento con Paclitaxel Accord Healthcare Italia.

Nei pazienti con SK, la **mucosite grave** è rara. Se dovessero verificarsi reazioni gravi, si deve ridurre del 25% la dose di Paclitaxel Accord Healthcare Italia.

Il paclitaxel ha dimostrato di essere teratogeno, embriotossico e mutageno in diversi modelli sperimentali.

Per questo motivo, le donne e gli uomini in età fertile e sessualmente attivi devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e fino a sei mesi dopo (vedere paragrafo 4.6). La contraccezione ormonale è controindicata nei tumori con positività per i recettori ormonali.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nella chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico, il regime di somministrazione consigliato per Paclitaxel Accord Healthcare Italia è che esso preceda il cisplatino. Se si somministra il paclitaxel prima del cisplatino, il suo profilo di sicurezza è sovrapponibile a quello riportato per l'impiego in monoterapia. Quando il paclitaxel è stato invece somministrato dopo il cisplatino, i pazienti hanno mostrato una mielodepressione più profonda e una diminuzione di circa il 20% della sua clearance. Le pazienti con neoplasie ginecologiche trattate con Paclitaxel Accord Healthcare Italia e cisplatino possono avere un più elevato rischio di insufficienza renale rispetto a quelle trattate con il solo cisplatino.

Poiché l'eliminazione della doxorubicina e dei suoi metaboliti attivi può essere ridotta quando il paclitaxel e la doxorubicina sono somministrati in tempi ravvicinati, nel trattamento iniziale del carcinoma mammario metastatico Paclitaxel Accord Healthcare Italia 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. Pertanto, in assenza di uno studio di interazione farmaco-farmaco PK, si deve procedere con cautela nel somministrare paclitaxel in terapia concomitante con farmaci che inibiscono sia il CYP2C8 che il CYP3A4 (per es.: ketoconazolo e altri antifungini imidazolici, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir) poiché la tossicità del paclitaxel può essere aumentata a causa della maggior esposizione a paclitaxel. La somministrazione di paclitaxel in concomitanza con farmaci noti per indurre sia CYP2C8 che CYP3A4 (per es.: rifampicina, carbamazepina, fenitoina, efavirenz, nevirapina) non è raccomandata perché l'efficacia può essere compromessa a causa di una minor esposizione al paclitaxel.

Studi condotti in pazienti con SK che assumevano in concomitanza diversi altri farmaci indicano che la clearance sistemica del paclitaxel sia significativamente ridotta in presenza di nelfinavir e ritonavir, ma non con indinavir. Non sono disponibili informazioni sufficienti sulle interazioni con altri inibitori delle proteasi. Di conseguenza, Paclitaxel Accord Healthcare Italia deve essere somministrato con cautela nei pazienti che ricevono inibitori delle proteasi quale terapia concomitante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi sono dati molto limitati sull'uso del paclitaxel durante la gravidanza. Si sospetta che il paclitaxel causi anomalie congenite gravi, qualora venga somministrato durante la gravidanza. È stato dimostrato che nei conigli il paclitaxel è embriotossico e fetotossico, e che nei ratti riduce la fertilità. Al pari di altri medicinali citotossici, il paclitaxel può causare danni al feto, se somministrato durante la gravidanza. Per questo motivo Paclitaxel Accord Healthcare Italia non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Inoltre, Paclitaxel Accord Healthcare Italia non deve essere usato nelle donne in età fertile che non adottano un metodo contraccettivo efficace, a meno che la condizione clinica della madre richieda il trattamento con il paclitaxel.

Le donne potenzialmente fertili devono usare un metodo contraccettivo efficace durante e fino a 6 mesi dopo aver ricevuto il trattamento con Paclitaxel Accord Healthcare Italia.

I pazienti di sesso maschile non devono procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento con Paclitaxel Accord Healthcare Italia.

Allattamento

Paclitaxel Accord Healthcare Italia è controindicato durante l'allattamento (vedere sezione 4.3). Non è noto se il paclitaxel venga escreto nel latte materno. Gli studi negli animali hanno dimostrato l'escrezione del paclitaxel nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). L'allattamento al seno deve essere interrotto per l'intera durata della terapia.

Fertilità

Il paclitaxel ha indotto infertilità nei ratti maschi (vedere paragrafo 5.3). L'importanza di questo dato per l'uomo è sconosciuta. I pazienti di sesso maschile devono informarsi riguardo alla possibilità di crioconservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento con Paclitaxel Accord Healthcare Italia, perché sussiste la possibilità di infertilità irreversibile.

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

È stato dimostrato che la terapia con Paclitaxel Accord Healthcare Italia non influenza la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Va tuttavia evidenziato che la formulazione contiene alcool (vedere paragrafi 4.4 e 6.1).

La capacità di guidare veicoli o usare macchinari può essere diminuita a causa dell'alcol contenuto in questo medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

Se non altrimenti specificato, quanto segue fa riferimento a un database globale sulla sicurezza relativo a 812 pazienti con tumori solidi trattati con paclitaxel in monoterapia nell'ambito di studi clinici. Poiché la popolazione con SK è molto particolare, alla fine di questa sezione è presentato un capitolo speciale riguardante uno studio clinico condotto in 107 pazienti.

A meno che non sia altrimenti specificato, la frequenza e la gravità delle reazioni avverse sono in genere simili nei pazienti che ricevono paclitaxel per il trattamento del carcinoma ovarico, del carcinoma mammario o dell'NSCLC. Nessuna delle tossicità osservate è stata chiaramente influenzata dall'età.

Una reazione di ipersensibilità significativa con possibile esito fatale (definita quale ipotensione di grado tale da richiedere trattamento, angioedema, insufficienza respiratoria acuta tale da rendere necessario l'impiego di broncodilatatori oppure orticaria generalizzata) si è verificata in 2 pazienti (<1%). Reazioni minori di ipersensibilità si sono manifestate nel 34% dei pazienti (17% di tutti i cicli). Queste reazioni lievi, principalmente vampate e rash cutanei, non hanno reso necessario alcun

intervento terapeutico, né l'interruzione della terapia con il paclitaxel.

La reazione avversa importante più frequente è stata la **soppressione del midollo osseo**. La neutropenia grave (< 500 cellule/mm³) si è verificata nel 28% dei pazienti, peraltro non associata a episodi febbrili. Soltanto l'1% dei pazienti ha avuto neutropenia grave per ≥ 7 giorni.

La **trombocitopenia** è stata riportata nell'11% dei pazienti. Il 3% dei pazienti ha presentato un nadir del numero di piastrine $< 50.000/\text{mm}^3$ almeno una volta nel corso dello studio. L'**anemia** è stata osservata nel 64% dei pazienti, ma è stata considerata grave (Hb < 5 mmol/l) solo nel 6% dei casi. Incidenza e gravità dell'anemia sono correlate ai valori basali dell'emoglobina.

In caso di combinazione del paclitaxel con il cisplatino, la **neurotossicità**, e soprattutto la **neuropatia periferica**, sono apparse più frequenti e più gravi con un'infusione di 175 mg/m² in 3 ore (85% neurotossicità, 15% grave) che con un'infusione di 135 mg/m² in 24 ore (25% neuropatia periferica, 3% grave). In pazienti con NSCLC e con carcinoma ovarico trattati con paclitaxel per 3 ore, seguito da cisplatino, è stato osservato un aumento evidente dell'incidenza di neurotossicità grave. La neuropatia periferica può manifestarsi dopo il primo ciclo e peggiorare con la crescente esposizione al paclitaxel. In pochi casi la neuropatia periferica è stata la causa dell'interruzione del trattamento con paclitaxel. I sintomi sensitivi sono di solito migliorati o si sono risolti entro diversi mesi dall'interruzione del trattamento con paclitaxel. Preesistenti neuropatie dovute a precedenti terapie non costituiscono una controindicazione alla terapia con paclitaxel.

L'**artralgia** o la **mialgia** ha colpito il 60% dei pazienti ed è stata grave nel 13% dei casi.

Le **reazioni nel sito di iniezione** durante la somministrazione endovenosa possono portare a edema localizzato, dolore, eritema e indurimento. Lo stravasamento può occasionalmente causare cellulite. Sono stati descritti distacco e/o esfoliazione della cute, talvolta correlati a stravasamento. Si possono osservare anche alterazioni del colore della cute. Raramente è stato riportato il ripetersi di reazioni cutanee nella sede di un precedente stravasamento in seguito alla somministrazione di paclitaxel in un sito differente (cosiddetto "recall"). Non si conosce per ora un trattamento specifico delle reazioni da stravasamento.

In alcuni casi, l'insorgenza di reazione al sito di iniezione è stata osservata durante un'infusione prolungata o meno da una settimana a 10 giorni dopo.

Alopecia: È stata osservata alopecia nel 87% dei pazienti con esordio improvviso. La pronunciata perdita di capelli $\geq 50\%$ è attesa per la maggior parte dei pazienti che hanno manifestato alopecia.

È stata riportata coagulazione intravascolare disseminata (DIC), spesso in associazione con sepsi o insufficienza multi-organo.

La tabella che segue elenca le reazioni avverse associate alla somministrazione di paclitaxel in monoterapia come infusione della durata di 3 ore nel trattamento della malattia metastatica (812 pazienti trattati in studi clinici), secondo quanto riportato nel corso della sorveglianza postmarketing* sul paclitaxel.

La frequenza degli effetti indesiderati elencati di seguito è definita usando la convenzione seguente.

Molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$); 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.

| Classificazione per Organi e Sistemi | Frequenza/reazioni avverse |
|--|--|
| Infezioni e infestazioni: | Molto comuni: infezioni (soprattutto delle vie urinarie o delle vie respiratorie superiori), con casi descritti di esito fatale Non comuni: shock settico Rari*: sepsi, peritonite, polmonite Molto rari*: colite pseudomembranosa |
| Patologie del sistema emolinfopoietico: | Molto comuni: mielosoppressione, neutropenia, anemia, piastrinopenia, leucopenia, emorragie Rari*: neutropenia febbrile Molto rari*: leucemia mieloide acuta, sindrome mielodisplasica Non nota: coagulazione intravascolare disseminata |
| Disturbi del sistema immunitario: | Molto comuni: reazioni minori di ipersensibilità (principalmente vampate ed eruzioni cutanee eccessive) Non comuni: reazioni significative di ipersensibilità che richiedono trattamento (per es. ipotensione, edema angioneurotico, distress respiratorio, orticaria generalizzata, brividi, mal di schiena, dolore toracico, tachicardia, dolori addominali, dolori alle estremità, sudorazione profusa e ipertensione) Rari*: reazioni anafilattiche Molto rari*: shock anafilattico Non nota: broncospasmo |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione: | Rari*: disidratazione Molto rari*: anoressia Non nota*: sindrome da lisi tumorale |
| Disturbi psichici: | Molto rari*: stato confusionale |
| Patologie del sistema nervoso: | Molto comuni: neurotossicità (soprattutto neuropatia periferica) Rari*: neuropatia motoria (con risultante debolezza distale minore) Molto rari*: grande male, neuropatia autonoma (con conseguenti ileo paralitico e ipotensione ortostatica), encefalopatia, convulsioni, capogiri, atassia, cefalea |
| Patologie dell'occhio: | Molto rari*: disturbi a carico del nervo ottico e/o disturbi visivi (scotomi scintillanti), particolarmente in pazienti che hanno ricevuto dosi superiori a quelle raccomandate Non nota*: edema maculare, fotopsia, mosche volanti |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto: | Molto rari*: perdita dell'udito, ototossicità, tinnito, vertigini |
| Patologie cardiache: | Comuni: bradicardia Non comuni: infarto miocardico, blocco AV e sincope, cardiomiopatia, tachicardia ventricolare asintomatica, tachicardia con bigeminismo Rari: insufficienza cardiaca |

| | |
|---|---|
| | Molto rari*: fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare |
| Patologie vascolari: | Molto comuni: ipotensione Non comune: trombosi, ipertensione, tromboflebite Molto rari*: shock Non nota*: flebite |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Rari*: insufficienza respiratoria, embolia polmonare, fibrosi polmonare, polmonite interstiziale, dispnea, versamento pleurico Molto rari*: tosse |
| Patologie gastrointestinali: | Molto comuni: diarrea, vomito, nausea Rari*: occlusione intestinale, perforazione intestinale, colite ischemica, pancreatite Molto rari*: trombosi mesenterica, colite neutropenica, ascite, esofagite, stipsi |
| Patologie epatobiliari: | Molto rari*: necrosi epatica, encefalopatia epatica (per entrambe sono stati riportati casi con esito fatale) |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: | Molto comuni: alopecia Comuni: alterazioni lievi e transitorie delle unghie e della cute Rari*: prurito, rash, eritema Molto rari*: sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi (i pazienti in terapia devono proteggere mani e piedi con una protezione solare) Non nota*: sclerodermia |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: | Molto comuni: artralgia, mialgia Non nota*: lupus eritematoso sistemico |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: | Molto comuni: infiammazione delle mucose Comuni: reazioni nel sito di iniezione (inclusi edema, dolore, eritema e indurimento localizzati; talvolta lo stravasamento può dare origine a cellulite, fibrosi cutanea e necrosi cutanea) Rari*: piressia, astenia, edema, sensazione generale di malessere |
| Esami diagnostici: | Comuni: aumento grave di AST (SGOT) e fosfatasi alcalina Non comuni: aumento grave della bilirubina sierica Rari*: aumento della creatinina sierica |

*come segnalato durante la sorveglianza post-marketing

Pazienti affette da carcinoma mammario trattate con paclitaxel come terapia adiuvante dopo la terapia con AC hanno presentato maggiori tossicità neurosensoriali, reazioni di ipersensibilità, artralgia/mialgia, anemia, infezioni, febbre, nausea/vomito e diarrea rispetto alle pazienti trattate soltanto con AC. Tuttavia, la frequenza di questi eventi è stata sovrapponibile a quella osservata con l'uso del paclitaxel in monoterapia, come sopra riportato.

Trattamento combinato

Quanto segue si riferisce a due studi clinici principali con chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico (paclitaxel + cisplatino: oltre 1.050 pazienti), a due studi clinici di fase III con trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico, di cui uno ha preso in esame la combinazione con

doxorubicina (paclitaxel + doxorubicina: 267 pazienti) e l'altro quella con trastuzumab (analisi pianificata del sottogruppo paclitaxel + trastuzumab: 188 pazienti) e a due studi clinici di fase III per il trattamento dell'NSCLC in stadio avanzato (paclitaxel + cisplatino: oltre 360 pazienti) (vedere paragrafo 5.1).

Somministrato come infusione di 3 ore per la chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico, neurotossicità, artralgia/mialgia e ipersensibilità sono state riscontrate più frequentemente e con caratteristiche di maggiore gravità nelle pazienti trattate con paclitaxel seguito da cisplatino, rispetto a quelle trattate con ciclofosfamide seguita da cisplatino. La mielodepressione è apparsa meno frequente e meno grave con l'infusione di 3 ore di paclitaxel seguita da cisplatino, rispetto al trattamento con ciclofosfamide seguita da cisplatino.

Nella chemioterapia di prima linea del carcinoma mammario metastatico, con la somministrazione di paclitaxel (220 mg/m²) come infusione di 3 ore, 24 ore dopo la doxorubicina (50 mg/m²), sono stati riportati con maggiore frequenza e 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 il regime paclitaxel (220 mg/m²)/doxorubicina (50 mg/m²), nausea e vomito sono stati riportati con minor frequenza e gravità rispetto alla terapia standard FAC. L'uso di corticosteroidi può aver contribuito a ridurre la frequenza e la gravità di nausea e vomito nel braccio trattato con paclitaxel/doxorubicina.

In seguito alla somministrazione di paclitaxel come 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 il paclitaxel o il trastuzumab) sono stati riportati più frequentemente che non con il paclitaxel in monoterapia: insufficienza cardiaca (8% vs. 1%), infezioni (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%), ipertensione (11% vs. 3%), epistassi (18% vs. 4%), acne (11% vs. 3%), herpes simplex (12% vs. 3%), lesioni accidentali (13% vs. 3%), insonnia (25% vs. 13%), rinite (22% vs. 5%), sinusite (21% vs. 7%) e reazione nel sito di 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, rispetto al paclitaxel in monoterapia. Eventi gravi sono stati riportati con percentuali simili in pazienti trattate con paclitaxel/trastuzumab o con paclitaxel in monoterapia.

In caso di somministrazione di doxorubicina in combinazione con paclitaxel nel carcinoma metastatico mammario, sono state osservate **anomalie della contrazione cardiaca** (riduzione \geq 20% della frazione di eiezione ventricolare sinistra) nel 15% delle pazienti, rispetto al 10% con il trattamento standard FAC. L'**insufficienza cardiaca congestizia** è stata osservata in meno dell'1% dei casi in entrambi i bracci di trattamento (quello con paclitaxel/doxorubicina e quello con la terapia standard FAC). La somministrazione di trastuzumab in combinazione con paclitaxel in pazienti precedentemente trattate con antracicline ha provocato un aumento della frequenza e della gravità della **disfunzione cardiaca**, rispetto alle pazienti trattate con paclitaxel in monoterapia (classi NYHA I/II 10% vs. 0%; classi NYHA III/IV 2% vs. 1%), e raramente è stata associata a morte (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto del trastuzumab). In tutti, tranne che in questi rari casi, le pazienti hanno risposto a un appropriato trattamento medico.

La **polmonite da radiazioni** è stata descritta in pazienti contemporaneamente sottoposte a radioterapia.

Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS

Sulla base di uno studio clinico che ha incluso 107 pazienti, la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati, ad eccezione di quelli ematologici ed epatici (vedi oltre), sono generalmente simili tanto nei soggetti trattati per SK quanto in quelli trattati con paclitaxel in monoterapia per altri tipi di tumori solidi.

Patologie del sistema emolinfopoietico: la mielodepressione è stata la tossicità dose-limitante più importante. La neutropenia è la più importante tossicità ematologica. Nel corso del 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 ha avuto una durata di oltre 7 giorni nel 41% dei casi, perdurando per 30-35 giorni nell'8% dei pazienti. In tutti i pazienti seguiti, essa si è risolta entro 35 giorni. L'incidenza della neutropenia di IV grado di durata ≥ 7 giorni è stata del 22%.

La neutropenia febbrile correlata al paclitaxel è stata osservata nel 14% dei pazienti e nell'1,3% dei cicli di trattamento. Durante la somministrazione del paclitaxel sono stati osservati 3 episodi settici (2,8%) correlati al farmaco, che sono risultati fatali.

La piastrinopenia 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, almeno una volta durante il trattamento, una riduzione del numero di piastrine a <75.000 /mm³. Episodi di sanguinamento correlati al paclitaxel sono stati riportati in meno del 3% dei pazienti, ma si è trattato di episodi emorragici localizzati.

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

Patologie epatobiliari: nei pazienti ($>50\%$ in trattamento con inibitori delle proteasi) con funzione epatica normale al basale si è registrato un aumento dei livelli ematici di bilirubina, fosfatasi alcalina e AST (SGOT) rispettivamente nel 28%, 43% e 44% dei casi. Per ciascuno di questi parametri gli incrementi sono stati 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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Per il sovradosaggio di paclitaxel non esiste un antidoto noto. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere monitorato da vicino. Il trattamento deve essere mirato alle tossicità primarie menzionate, che consistono in soppressione del midollo osseo, neurotossicità periferica e mucosite.

Popolazione pediatrica

Il sovradosaggio in pazienti pediatriche può essere associato con la tossicità acuta da etanolo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici (taxani), codice ATC: L01C D01.

Il paclitaxel è un agente antimicrotubulare che favorisce l'aggregazione dei microtubuli a partire dai dimeri di tubulina e opera la stabilizzazione dei microtubuli impedendone la depolimerizzazione. Questa stabilizzazione provoca l'inibizione della normale riorganizzazione dinamica della rete dei microtubuli, essenziale per la vitale interfase e per le funzioni mitotiche cellulari. Inoltre, il paclitaxel induce la formazione di aggregati o fasci anormali di microtubuli durante l'intero ciclo cellulare e di astrosfere multiple di microtubuli durante la mitosi.

Carcinoma ovarico

Nella chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia del paclitaxel in due studi maggiori, randomizzati e controllati (rispetto a ciclofosfamide 750 mg/m²/cisplatino 75 mg/m²). Nello studio intergruppo (BMS CA 139-209), oltre 650 pazienti con cancro primitivo dell'ovaio allo stadio II_{b-c}, III o IV hanno ricevuto un massimo di 9 cicli di trattamento con paclitaxel (175 mg/m² infusi in 3 ore) seguito da cisplatino (75 mg/m²) o con il trattamento di controllo. Il secondo studio maggiore (GOG-111/B-MS CA 139-022) ha valutato un massimo di 6 cicli con paclitaxel (135 mg/m² infusi in 24 ore) seguito da cisplatino (75 mg/m²) o con il trattamento di controllo, in oltre 400 pazienti con cancro primitivo dell'ovaio allo 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 siano state confrontate direttamente tra loro, in entrambi gli studi le pazienti trattate con paclitaxel in associazione con cisplatino hanno mostrato una percentuale di risposte significativamente più elevata, un miglioramento del tempo alla progressione e un tempo di sopravvivenza più lungo rispetto alla terapia standard. Nelle pazienti con carcinoma ovarico in fase avanzata trattate con paclitaxel (infusione di 3 ore)/cisplatino sono stati osservati un aumento di neurotossicità e artralgia/mialgia, ma una minore mielodepressione, rispetto alle pazienti trattate con ciclofosfamide/cisplatino.

Carcinoma mammario

Nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario, 3.121 pazienti con linfonodi positivi sono state trattate con paclitaxel o non hanno ricevuto alcuna chemioterapia, dopo 4 cicli di doxorubicina e ciclofosfamide (CALGB 9344, B-MS CA 139-223). Il follow-up mediano è stato di 69 mesi. Generalmente, le pazienti trattate con paclitaxel hanno mostrato, rispetto alle pazienti trattate solo con AC, una riduzione significativa del rischio di recidiva della malattia (-18%; P = 0,0014) e di morte (-19%, P = 0,0044). Analisi retrospettive mostrano un beneficio in tutti i sottogruppi di pazienti. Nelle pazienti con tumori con recettori ormonali negativi/non noti, la riduzione del rischio di recidiva della malattia è stata del 28% (IC 95%: 0,59-0,86). Nel sottogruppo di pazienti con recettori ormonali positivi, la diminuzione del rischio di recidiva è stata del 9% (IC 95%: 0,78-1,07).

Tuttavia, il disegno dello studio non ha valutato l'effetto della continuazione della terapia con AC oltre i 4 cicli. Sulla base di questo unico studio non si può escludere che gli effetti osservati possano essere dovuti in parte alla differente durata della chemioterapia nei due bracci (AC, 4 cicli; AC + paclitaxel, 8 cicli). Pertanto, il trattamento adiuvante con paclitaxel deve essere considerato un'alternativa alla prosecuzione della terapia con AC.

In un secondo ampio studio clinico, con disegno simile e trattamento adiuvante del carcinoma mammario con linfonodi positivi, 3.060 pazienti sono state randomizzate a ricevere o meno 4 cicli di paclitaxel a dosaggio più elevato (225 mg/m²), dopo 4 cicli di AC (NSABP B-28, B-MS CA 139-270). A un follow-up mediano di 64 mesi, le pazienti trattate con paclitaxel hanno mostrato una riduzione significativa (17%) del rischio di recidiva, rispetto a quelle trattate soltanto con AC (P = 0,006); il trattamento con paclitaxel è risultato associato a una riduzione del rischio di morte del 7% (IC 95%: 0,78-1,12). Tutte le analisi dei sottogruppi sono state in favore del braccio trattato con paclitaxel. In questo studio, le pazienti affette da tumori con positività per i recettori ormonali hanno avuto una riduzione del rischio di recidiva del 23% (IC 95%: 0,6-0,92); nel sottogruppo di pazienti

con negatività per i recettori ormonali, la riduzione del rischio di recidiva è stata del 10% (IC 95%: 0,7-1,11).

- Nel trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico, l'efficacia e la sicurezza del paclitaxel sono state valutate in due studi pivotal di fase III, randomizzati, controllati e condotti in aperto. Nel primo studio (B-MS CA 139-278), la combinazione di doxorubicina in bolo (50 mg/m²), seguita dopo 24 ore da paclitaxel (220 mg/m² in infusione della durata di 3 ore) (AT), è stata confrontata con il regime standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamide 500 mg/m²), entrambi somministrati ogni 3 settimane per 8 cicli. In questo studio randomizzato sono state arruolate 267 pazienti con carcinoma mammario metastatico, che non erano state sottoposte a precedente chemioterapia adiuvante o avevano ricevuto solo una chemioterapia adiuvante non contenente antracicline. I risultati hanno mostrato, nelle pazienti trattate con AT, una differenza significativa nel tempo alla progressione rispetto a quelle trattate con FAC (8,2 vs. 6,2 mesi; P = 0,029). La sopravvivenza mediana è risultata migliore nel braccio trattato con paclitaxel/doxorubicina, rispetto a quello trattato con FAC (23,0 vs. 18,3 mesi; P = 0,004). Nei bracci in trattamento con AT e con FAC, nel corso del follow-up il 44% e il 48% delle pazienti hanno ricevuto una chemioterapia comprendente taxani rispettivamente nel 7% e nel 50% dei casi. Anche il tasso di risposta totale nel braccio AT è stato significativamente superiore a quello nel braccio FAC (68% vs. 55%). Risposte complete sono state osservate nel 19% delle pazienti del braccio paclitaxel/doxorubicina, contro l'8% delle pazienti nel braccio FAC. Tutti i risultati di efficacia sono stati successivamente confermati da un revisore indipendente non a conoscenza delle assegnazioni delle pazienti ai gruppi di trattamento.
- Nel secondo studio pivotal, sono state valutate l'efficacia e la sicurezza del paclitaxel in combinazione con Herceptin® in un'analisi programmata di sottogruppo (pazienti con carcinoma mammario metastatico che avevano ricevuto in precedenza un trattamento adiuvante con antracicline) dello studio HO648g. L'efficacia di Herceptin® in combinazione con il paclitaxel nelle pazienti che precedentemente non avevano ricevuto un trattamento adiuvante con antracicline non è stata dimostrata. La combinazione di trastuzumab (4 mg/kg quale dose di carico, seguita da 2 mg/kg ogni settimana) e paclitaxel (175 mg/m² in infusione della durata di 3 ore ogni 3 settimane) è stata confrontata con il paclitaxel in monoterapia (175 mg/m² in infusione della durata di 3 ore ogni 3 settimane) in 188 pazienti affette da carcinoma mammario metastatico con iperespressione di HER2 (2+ o 3+, misurati con metodica immunostochimica) e trattate precedentemente con antracicline. Il paclitaxel è stato somministrato ogni 3 settimane per almeno 6 cicli, e il trastuzumab ogni settimana fino alla progressione della malattia. Lo studio ha mostrato un beneficio significativo in favore della combinazione paclitaxel/trastuzumab in termini di tempo alla progressione (6,9 vs. 3,0 mesi), tasso di risposta (41% vs. 17%) e durata delle risposte (10,5 vs. 4,5 mesi) rispetto al paclitaxel da solo. La tossicità più significativa osservata con la combinazione paclitaxel/trastuzumab è stata la disfunzione cardiaca (vedere paragrafo 4.8).

Carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato

Nel trattamento dell'NSCLC avanzato, il paclitaxel (175 mg/m²) seguito dal cisplatino (80 mg/m²) è stato valutato in due studi di fase III (367 pazienti trattati con schemi terapeutici contenenti paclitaxel) randomizzati. Nel primo è stato condotto un confronto con il cisplatino alla dose di 100 mg/m², mentre nel secondo con 100 mg/m² di teniposide seguiti da 80 mg/m² di cisplatino (367 pazienti nel gruppo di confronto). In ciascuno dei due studi i risultati sono stati simili. Per quanto riguarda la mortalità (endpoint primario), non vi è stata alcuna differenza significativa tra il regime contenente paclitaxel e quello di confronto (sopravvivenza mediana di 8,1 e 9,5 mesi nei regimi contenenti paclitaxel, e di 8,6 e 9,9 mesi in quelli di confronto). Analogamente, per la sopravvivenza libera da progressione non si è osservata alcuna differenza significativa tra i trattamenti. Un beneficio significativo è stato dimostrato in termini di percentuale di risposte cliniche. I risultati sulla qualità di vita indicano un vantaggio dei regimi contenenti paclitaxel in termini di perdita dell'appetito, e

forniscono una chiara dimostrazione della loro inferiorità per quanto riguarda l'incidenza di neuropatia periferica ($P < 0,008$).

Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS

Per studiare l'efficacia e la sicurezza del paclitaxel nel trattamento dell'SK correlato all'AIDS è stato condotto uno studio non-comparativo in pazienti con SK avanzato, precedentemente trattati con chemioterapia sistemica. La migliore risposta del tumore ha costituito l'endpoint primario. Dei 107 pazienti, 63 sono stati considerati resistenti alle antracicline liposomiali. È stato considerato che questo sottogruppo rappresentasse la popolazione "core" per l'efficacia. Il tasso complessivo di successo (risposte complete/parziali) dopo 15 cicli di trattamento è stato del 57% (IC 95%: 44-70%) nei pazienti resistenti alle antracicline liposomiali. Più del 50% delle risposte è stato ottenuto dopo i primi 3 cicli. Nei pazienti resistenti alle antracicline liposomiali, la percentuale di risposte è risultata paragonabile nei soggetti che non avevano mai ricevuto un inibitore delle proteasi (55,6%) e in quelli che ne avevano ricevuto uno almeno 2 mesi prima del trattamento con paclitaxel (60,9%). Nella popolazione "core", il tempo mediano alla progressione è stato di 468 giorni (IC 95%: 257-NE). Non è stato possibile calcolare la sopravvivenza mediana, ma il limite inferiore del 95% è stato di 617 giorni nella popolazione "core".

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa, il paclitaxel mostra una diminuzione bifasica delle concentrazioni plasmatiche. La farmacocinetica del paclitaxel è stata determinata dopo infusioni della durata di 3 ore e di 24 ore con dosi di 135 mg/m^2 e 175 mg/m^2 . Si ritiene che l'emivita terminale media sia compresa tra 3,0 e 52,7 ore, e i valori medi della clearance totale corporea, secondo un modello non-compartimentale, siano compresi tra 11,6 e $24,0 \text{ l/h/m}^2$. La clearance corporea totale sembra diminuire con concentrazioni plasmatiche di paclitaxel più elevate. Il volume medio di distribuzione allo steady state è risultato compreso tra 198 e 688 l/m^2 , a dimostrazione di una estesa distribuzione extravascolare e/o di un legame a livello tissutale. Con l'infusione della durata di 3 ore, dosi progressivamente crescenti producono una farmacocinetica di tipo non-lineare. Per un aumento del 30% della dose, da 135 mg/m^2 a 175 mg/m^2 , i valori della C_{max} e dell'AUC sono aumentati rispettivamente del 75% e dell'81%.

Dopo una dose endovenosa di 100 mg/m^2 , somministrata in infusione della durata di 3 ore a 19 pazienti con SK, la C_{max} media è stata di 1.530 ng/ml (range: 761-2.860 ng/ml) e l'AUC media di 5619 ng x h/ml (range: 2.609-9.428 ng x h/ml). La clearance è stata pari a $20,6 \text{ l/h/m}^2$ (range: 11-38 l/h/m^2) e il volume di distribuzione pari a 291 l/m^2 (range 121-638 l/m^2). L'emivita terminale è stata in media di 23,7 ore (range: 12-33 ore).

La variabilità individuale nella esposizione sistemica al paclitaxel è risultata minima, e non vi è stata evidenza di un accumulo del farmaco dopo più cicli di trattamento.

Studi in vitro del legame alle proteine del siero umano indicano che l'89-98% del farmaco è legato a tali proteine. La presenza di cimetidina, ranitidina, desametasone o difenidramina non ha influenzato questo legame.

L'eliminazione del paclitaxel nell'uomo non è stata completamente chiarita. I valori medi di escrezione urinaria cumulativa di farmaco immodificato sono risultati compresi tra l'1,3% e il 12,6% della dose somministrata, e sono indicativi di una estesa clearance non renale. Il metabolismo epatico e la clearance biliare possono essere i meccanismi principali dell'eliminazione del paclitaxel. Il paclitaxel sembra essere metabolizzato principalmente dagli enzimi del citocromo P450. Dopo somministrazione di paclitaxel radiomarcato, in media il 26%, il 2% e il 6% della radioattività è stata escreta nelle feci, rispettivamente come 6 α -idrossipaclitaxel, 3'-p-idrossipaclitaxel e 6 α -3'-p-diidrossipaclitaxel. La formazione di questi metaboliti idrossilati è catalizzata rispettivamente dal

CYP2C8, dal CYP3A4 e da entrambi. L'effetto della disfunzione renale o epatica sulla eliminazione del paclitaxel dopo infusione della durata di 3 ore non è stato studiato in maniera specifica. I parametri farmacocinetici ottenuti da un paziente sottoposto a emodialisi che aveva ricevuto 135 mg/m² di paclitaxel in infusione della durata di 3 ore sono risultati compresi nell'ambito di quelli determinati nei pazienti non dializzati.

Negli studi clinici in cui paclitaxel e doxorubicina sono stati somministrati contemporaneamente, la distribuzione e l'eliminazione della doxorubicina e dei suoi metaboliti sono risultate prolungate. L'esposizione totale del plasma alla doxorubicina è stata del 30% maggiore quando il paclitaxel è stato somministrato immediatamente dopo la doxorubicina, rispetto a quando le due somministrazioni sono avvenute a distanza di 24 ore l'una dall'altra.

Per l'uso del paclitaxel in combinazione con altre terapie, si prega di consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di cisplatino, doxorubicina e trastuzumab, per informazioni relative al loro impiego.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il potenziale cancerogeno del paclitaxel non è stato ancora valutato. Tuttavia, considerando la letteratura pubblicata, a dosi cliniche il paclitaxel è un potenziale agente cancerogeno e genotossico sulla base del suo meccanismo d'azione farmacodinamico. In sistemi cellulari di mammifero, esso è risultato mutageno sia in vitro che in vivo.

È stato inoltre dimostrato che nei conigli il paclitaxel è embriotossico e fetotossico, e che nei ratti riduce la fertilità.

A basse dosi sono stati osservati effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili, mentre a dosi tossiche è stata osservata una riduzione della fertilità maschile e femminile. A dosi tossiche per la madre, nei ratti e nei conigli è stata osservata tossicità embriofetale, evidenziata dalla mortalità intrauterina e dal maggior numero di riassorbimenti e morti fetali. Nei conigli, gli effetti teratogeni sono stati osservati a dosi inferiori a quelle tossiche per la madre. Nel latte di ratti in allattamento è stata rilevata una escrezione limitata di paclitaxel. Il paclitaxel non si è dimostrato mutageno, ma ha causato aberrazioni cromosomiche in vitro e in vivo. Il potenziale cancerogeno del paclitaxel non è stato studiato. Dopo somministrazione cronica sono stati osservati mediante esami istopatologici effetti neurotossici ritardati con nessuna evidenza o evidenze limitate di recupero.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo anidro

Olio di ricino poliossietilato (macrogol glicerolo ricinoleato)

6.2 Incompatibilità

L'olio di ricino poliossietilato può provocare la cessione di DEHP (di[2-etilesil]ftalato) da contenitori in polivinilcloruro (PVC) plasticizzato, in quantità proporzionali al tempo e alla concentrazione. Di conseguenza, la preparazione, la conservazione e la somministrazione di Paclitaxel Accord Healthcare Italia diluito devono essere effettuate utilizzando dispositivi non contenenti PVC.

Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini non aperti:

24 mesi.

Dopo apertura, prima della diluizione

La stabilità chimica e fisica in caso di molteplici introduzioni di aghi e prelievi è documentata per 28 giorni a 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, dopo l'apertura il farmaco può essere conservato al massimo per 28 giorni a 25 °C. L'utilizzatore è responsabile dell'uso di altri tempi e condizioni di conservazione.

Dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica della soluzione pronta per l'infusione è dimostrata a 5 °C e a 25 °C per 7 giorni dopo diluizione in una soluzione di destrosio al 5%, e per 14 giorni dopo diluizione in una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% per iniezioni. Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso di uso non immediato dopo la preparazione, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima della somministrazione, che di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura di 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 25°C.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Il congelamento non influenza negativamente i flaconcini non aperti.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

I flaconcini sono in vetro di tipo I (chiusi con tappo in gomma Omniflex Plus sigillato con guarnizione in alluminio) contengono 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg o 600 mg di paclitaxel, rispettivamente in 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml o 100 ml di soluzione.

I flaconcini sono confezionati separatamente in una scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione: come tutti gli altri agenti antineoplastici, Paclitaxel Accord Healthcare Italia va maneggiato con cura. La diluizione deve essere eseguita in condizioni asettiche, da personale preparato, in un'area apposita. Devono essere indossati guanti protettivi idonei. Il contatto con la cute e con le mucose deve essere evitato. In caso di contatto con la cute, questa va lavata con acqua e sapone. Dopo esposizione topica sono stati osservati formicolio, bruciore ed eritema. In caso di contatto con le mucose, lavare con abbondante acqua. Dopo inalazione sono stati riportati dispnea, dolore toracico, bruciore alla gola e nausea. Se i flaconcini non aperti vengono conservati in frigorifero, si può formare un precipitato che si scioglie agitando delicatamente o anche spontaneamente, quando viene raggiunta la temperatura ambiente. La qualità del prodotto non ne risulta influenzata. Se la soluzione rimane torbida o se si nota un precipitato insolubile, il flaconcino deve essere scartato. Dopo molteplici introduzioni di aghi e prelievi, il flaconcino mantiene la stabilità microbiologica, chimica e fisica per 28 giorni a 25 °C. L'utilizzatore è responsabile dell'uso di altri tempi e condizioni di conservazione. Non si deve usare il dispositivo "Chemo-Dispensing Pin" o simili dispositivi perforatori con punte, perché possono provocare la caduta del tappo all'interno del flaconcino, con conseguente perdita di sterilità del prodotto.

Preparazione per la somministrazione e.v.: prima dell'infusione, Paclitaxel Accord Healthcare Italia concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito, usando tecniche asettiche, con una soluzione per iniezioni di cloruro di sodio allo 0,9%, con una soluzione per iniezioni di glucosio al

5%, con una miscela di una soluzione per iniezioni di cloruro di sodio allo 0,9% e di una soluzione per iniezione di glucosio al 5% o con una soluzione Ringer contenente glucosio al 5%, fino a raggiungere una concentrazione finale da 0,3 a 1,2 mg/ml.

La stabilità chimica e fisica della soluzione pronta per l'infusione è dimostrata a 5 °C e a 25 °C per 7 giorni dopo diluizione in una soluzione di destrosio al 5% e per 14 giorni dopo diluizione in una soluzione di cloruro di sodio per iniezioni allo 0,9%. Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso di uso non immediato dopo la preparazione, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima della somministrazione, che di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura di 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

Dopo la diluizione, la soluzione va usata solo una volta.

Dopo la preparazione, le soluzioni possono mostrare torbidità, che è attribuibile al veicolo della formulazione e non viene eliminata dalla filtrazione. Paclitaxel Accord Healthcare Italia 6 mg/ml concentrato per soluzioni per infusioni va somministrato attraverso un filtro in linea con membrana a micropori di diametro di 0,22 µm. Dopo somministrazione simulata della soluzione attraverso un set per infusione endovenosa dotato di filtro in linea non è stata osservata alcuna perdita significativa di potenza del farmaco.

Ci sono state rare segnalazioni di fenomeni di precipitazione durante le infusioni di Paclitaxel Accord Healthcare Italia, in genere alla fine di un periodo di infusione di 24 ore. Sebbene non chiarita, questa precipitazione è probabilmente associata alla sovrasaturazione della soluzione diluita. Per ridurre il rischio di precipitazione, Paclitaxel Accord Healthcare Italia deve essere usato il più presto possibile dopo la diluizione, e vanno evitati l'agitamento eccessivo, le vibrazioni e lo scuotimento. I set infusionali vanno lavati accuratamente prima dell'uso. Durante l'infusione occorre ispezionare regolarmente la soluzione e si deve arrestare l'infusione, se è presente un precipitato.

Per ridurre al minimo l'esposizione dei pazienti al DEHP che può essere rilasciato dalle sacche e dai set di infusione o da altri strumenti medicali in PVC plasticizzato, le soluzioni diluite di Paclitaxel Accord Healthcare Italia devono essere conservate in flaconi non in PVC (vetro, polipropilene) o in sacche di plastica (polipropilene, poliolefiniche) e somministrate mediante set infusionali in polietilene. Con l'uso di filtri che incorporano brevi dispositivi di entrata e/o di uscita in PVC plasticizzato (per es. IVEX-2) non è stata osservata alcuna cessione significativa di DEHP.

Smaltimento: il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni di sicurezza per la preparazione di Paclitaxel Accord Healthcare Italia soluzione per infusione

1. È necessario usare una camera protettiva nonché indossare guanti e camice protettivi. Se non è disponibile alcuna camera protettiva, si devono usare mascherina facciale e occhiali di protezione.
2. Le donne in gravidanza o quelle che possono iniziare una gravidanza non devono manipolare questo prodotto.
3. I contenitori aperti quali i flaconcini per iniezione e i flaconi per infusione, nonché gli aghi, le siringhe, i cateteri, le provette e i residui di citostatici vanno considerati quali rifiuti pericolosi e quindi devono essere smaltiti secondo le linee guida nazionali riguardanti la manipolazione dei rifiuti pericolosi.
4. In caso di versamento, osservare le istruzioni seguenti: indossare indumenti protettivi; i vetri rotti devono essere raccolti e deposti nel contenitore per i RIFIUTI PERICOLOSI; le superfici contaminate devono essere risciacquate in modo appropriato con abbondanti quantità d'acqua

fredda; le superfici risciacquate devono essere poi strofinate accuratamente e i materiali usati a questo scopo devono essere smaltiti come RIFIUTI PERICOLOSI.

5. Se Paclitaxel Accord Healthcare Italia entra in contatto con la cute, si deve risciacquare la parte con abbondante acqua corrente e poi lavarla con acqua e sapone. In caso di contatto con le mucose, lavare accuratamente con acqua la parte contaminata. In caso di disturbi di qualsiasi tipo si deve contattare il medico.
6. Qualora Paclitaxel Accord Healthcare Italia entrasse in contatto con gli occhi, occorre lavarli accuratamente con abbondante acqua fredda. Contattare un oftalmologo immediatamente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 30 mg/5 ml
AIC n.: 040573014

“6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 100 mg/16,7 ml
AIC n.: 040573026

“6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 150 mg/25 ml
AIC n.: 040573040

“6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 300 mg/50 ml
AIC n.: 040573038

“6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione”, 1 flaconcino in vetro da 600 mg/100 ml
AIC n.: 040573053

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione :Maggio 2011

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO