

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paclitaxel ESP PHARMA 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato contiene 6 mg di paclitaxel.

Un flaconcino contiene 5 ml di paclitaxel corrispondente a 30 mg di paclitaxel.

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

Un flaconcino contiene 25 ml di paclitaxel corrispondente a 150 mg di paclitaxel.

Un flaconcino contiene 50 ml di paclitaxel corrispondente a 300 mg di paclitaxel.

Eccipienti:

1 ml di concentrato contiene 385 mg di etanolo e 527 mg di macroglicerolo ricinoleato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Il concentrato è una soluzione chiara, da incolore a giallo pallido, leggermente viscosa.

### 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 dell'ovaio in stadio avanzato o con malattia residua (>1 cm) dopo laparotomia iniziale, in combinazione con cisplatino.

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

Carcinoma della mammella: nella terapia adiuvante, paclitaxel è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma della mammella con linfonodi positivi a seguito di terapia con antraciclina e ciclofosfamide (AC). Il trattamento adiuvante con paclitaxel deve essere considerato come una alternativa alla alla terapia c AC prolungata.

Paclitaxel è indicato per il trattamento iniziale del carcinoma localmente avanzato o metastatico della mammella in associazione con una antraciclina, nelle pazienti per le quali è adatta la terapia con l'antraciclina, oppure in associazione con trastuzumab, nelle pazienti con iperespressione del recettore del fattore di crescita epidermico umano, HER-2, di livello 3+ all'esame immunostochimico, e per le quali il trattamento con un'antraciclina non è appropriato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) 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 e/o a radioterapia.

Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS: paclitaxel è indicato per il trattamento di pazienti con sarcoma di Kaposi (KS) correlato all'AIDS in stato avanzato che non hanno risposto alla terapia precedente con antraciclina liposomiale.

I dati di efficacia a supporto di questa indicazione sono limitati, un riepilogo dei relativi studi è riportato al paragrafo 5.1.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Prima della somministrazione di paclitaxel, tutti i pazienti devono essere pretrattati con corticosteroidi, antistaminici ed H<sub>2</sub> antagonisti, ad esempio:

Principio attivo	Dosaggio	Prima della somministrazione di Paclitaxel
desametasone	20 mg per somministrazione orale*o per via endovenosa.	Per somministrazione orale: circa 12 e 6 ore o per somministrazione e.v.: da 30 a 60 minuti
difenidramina**	50 mg e.v.	30 - 60 minuti
cimetidina ranitidina	o 300 mg e.v. 50 mg e.v.	30 - 60 minuti

\* 8-20 mg per pazienti con sarcoma di Kaposi

\*\* o un antistaminico equivalente, per es.: clorfeniramina

Per istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Paclitaxel deve essere somministrato per via endovenosa mediante un filtro in linea con membrana a micropori aventi diametro  $\leq 0,22 \mu\text{m}$  (vedere paragrafo 6.6).

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/m<sup>2</sup>, somministrato per via endovenosa nell'arco di 3 ore, seguito da cisplatino alla dose di 75 mg/m<sup>2</sup> ogni tre settimane, oppure paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>, somministrato in infusione di 24 ore, seguito da cisplatino alla dose di 75 mg/m<sup>2</sup>, con un intervallo di tre settimane tra una ciclo e l'altro vedere paragrafo 5.1).

Chemioterapia di seconda linea del carcinoma ovarico: la dose raccomandata di paclitaxel è di 175 mg/m<sup>2</sup> somministrata nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra un ciclo e l'altro.

Chemioterapia adiuvante nel carcinoma della mammella: la dose raccomandata di paclitaxel è di 175 mg/m<sup>2</sup>, somministrata nell'arco di 3 ore ogni 3 settimane per quattro cicli, dopo terapia AC.

Chemioterapia di prima linea del carcinoma della mammella: se usato in combinazione con doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>), paclitaxel deve essere somministrato 24 ore dopo la doxorubicina. La dose raccomandata di paclitaxel è di 220 mg/m<sup>2</sup> somministrata per via endovenosa nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra un ciclo e l'altro (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

In caso di associazione con trastuzumab, la dose raccomandata di paclitaxel è 175 mg/m<sup>2</sup>, somministrata per via endovenosa nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra un ciclo e l'altro (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 vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del trastuzumab).

Chemioterapia di seconda linea del carcinoma della mammella: la dose raccomandata di paclitaxel è 175 mg/m<sup>2</sup> somministrata nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra un ciclo e l'altro.

Trattamento del carcinoma non a piccole cellule in stadio avanzato: la dose raccomandata di paclitaxel è 175 mg/m<sup>2</sup> somministrata nell'arco di 3 ore, seguita dalla somministrazione di cisplatino alla dose di 80 mg/m<sup>2</sup>, con un intervallo di 3 settimane tra un ciclo e l'altro.

Trattamento del Sarcoma di Kaposi correlato (KS) all'AIDS: la dose raccomandata di paclitaxel è 100 mg/m<sup>2</sup>, somministrato per infusione endovenosa di 3 ore ogni due settimane.

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

E' opportuno non somministrare nuovamente paclitaxel fin quando la conta dei neutrofili non sia  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.000/\text{mm}^3$  per pazienti con sarcoma di Kaposi) e quella piastrinica  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$  per pazienti con sarcoma di Kaposi). Pazienti con grave neutropenia (neutrofili inferiori a  $500/\text{mm}^3$  per una settimana o più) o con grave neuropatia periferica, devono ricevere una dose ridotta del 20% (25% per pazienti con Sarcoma di Kaposi), nei successivi cicli di terapia (vedere paragrafo 4.4).

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

Uso in pazienti pediatrici: a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia, l'uso di paclitaxel in bambini al di sotto dei 18 anni non è raccomandato.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al paclitaxel o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

- Pazienti con una conta iniziale di neutrofili  $< 1.5 \times 10^9/l$  ( $< 1 \times 10^9/l$  per pazienti con Sarcoma di Kaposi).
- Pazienti con Sarcoma di Kaposi con infezioni concomitanti, gravi ed incontrollate.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

I pazienti devono essere pretrattati con corticosteroidi, antistaminici ed  $H_2$  antagonisti (vedere paragrafo 4.2).

Se usato in associazione, Paclitaxel deve essere somministrato prima del cisplatino (vedere paragrafo 4.5).

*Reazioni di ipersensibilità significative*, (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 è opportuno sospendere immediatamente l'infusione di paclitaxel, istituire una terapia sintomatica e non somministrare nuovamente il farmaco al paziente.

*Mielosoppressione* (principalmente neutropenia) è la tossicità dose-limitante. Deve essere istituito un frequente monitoraggio dei parametri ematologici. I pazienti non devono essere nuovamente trattati fin quando il valore dei neutrofili non ritorni  $\geq 1.500/mm^3$  ( $\geq 1.000/mm^3$  per pazienti con sarcoma di Kaposi) e quello delle piastrine  $\geq 100.000/mm^3$  ( $\geq 75.000/mm^3$  per pazienti con sarcoma di Kaposi). Nello studio clinico sul sarcoma di Kaposi, la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto il fattore granulocitario stimolante le colonie di granulociti (G-CSF).

*I pazienti con disfunzione epatica* possono essere ad aumentato rischio di tossicità, soprattutto mielosoppressione di grado III-IV. Non è stato dimostrato che la tossicità del paclitaxel aumenti quando somministrato con infusione di tre ore nei pazienti con funzione epatica lievemente alterata. Quando paclitaxel è somministrato con infusione più lenta, nei pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave si può notare aumento della mielosoppressione. I pazienti devono essere monitorati attentamente per lo sviluppo di mielosoppressione grave (vedere paragrafo 4.2). Non sono disponibili dati adeguati per raccomandare aggiustamenti posologici in pazienti con disfunzione 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 disfunzione epatica grave non devono essere trattati con paclitaxel.

*Gravi anomalie nella conduzione cardiaca* sono state riportate raramente con paclitaxel in monoterapia. Qualora i pazienti sviluppino significative anomalie della conduzione durante la somministrazione di paclitaxel, deve essere istituita un'appropriata terapia ed eseguito un continuo monitoraggio cardiaco durante i successivi cicli di trattamento con paclitaxel. Ipotensione, ipertensione e bradicardia sono state osservate durante il trattamento con paclitaxel; i pazienti risultano solitamente asintomatici ed in genere non necessitano di trattamento. Si raccomanda un frequente monitoraggio 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 polmonare non a piccole cellule che 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 associazione con doxorubicina o con trastuzumab per il trattamento iniziale del carcinoma metastatico della mammella, la funzionalità cardiaca deve essere tenuta sotto attento controllo. I pazienti candidati per il trattamento con paclitaxel in queste associazioni devono essere sottoposti a una valutazione cardiaca di base, comprendente anamnesi, ispezione fisica, ECG, ecocardiogramma e/o angio cardioscintigrafia (MUGA scan). La funzione cardiaca deve essere controllata ulteriormente durante il trattamento (ad es. ogni tre mesi). Il monitoraggio può aiutare ad identificare pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca ed i medici curanti, nel decidere la frequenza di controllo della funzione ventricolare, deve attentamente valutare la dose cumulativa ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) di antraciclina somministrata. Se i test 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, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di trastuzumab o doxorubicina.

Sebbene la *neuropatia periferica* si verifichi frequentemente, è raro lo sviluppo di sintomi gravi. In casi gravi, si raccomanda una riduzione del 20% (25% nei pazienti con sarcoma di Kaposi) della dose per tutti i cicli successivi di trattamento con paclitaxel. Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule e nelle pazienti con carcinoma ovarico in trattamento di prima linea, la somministrazione di paclitaxel come infusione di 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 prestare particolare attenzione al fine di evitare la somministrazione intrarteriosa di paclitaxel, poiché in studi su 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 dall'ordine cronologico del trattamento, può contribuire allo sviluppo di *polmonite interstiziale*.

*Colite pseudomembranosa* è stata riportata raramente, compresi casi in 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 si verificano 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 del paclitaxel deve essere ridotto del 25%.

### *Eccipienti*

Questo medicinale contiene 50-vol% di etanolo (alcool), cioè fino a 20 g per dose. Può essere pericoloso per i soggetti che soffrono di alcolismo.

La presenza di etanolo deve essere tenuta in considerazione anche in caso di donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio, come ad esempio pazienti con malattie del fegato o con epilessia.

Questo medicinale contiene anche macrogolglicerolo ricinoleato (olio di ricino poliossile) che può causare gravi reazioni allergiche.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il regime di somministrazione raccomandato per paclitaxel, per la chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico, prevede che paclitaxel sia somministrato prima del cisplatino. Quando paclitaxel è somministrato prima del cisplatino, il profilo di sicurezza di paclitaxel è sovrapponibile a quello riportato in caso di uso in monoterapia. Quando il paclitaxel è stato somministrato dopo cisplatino, i pazienti hanno mostrato una mielosoppressione più pronunciata ed una diminuzione di circa il 20% della clearance di paclitaxel. Le Pazienti trattate con paclitaxel e cisplatino possono essere a maggior rischio di danno renale rispetto alle pazienti 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 per il 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). Gli Studi clinici hanno dimostrato che il metabolismo del paclitaxel mediato dal CYP2C8 in 6 $\alpha$ -idrossipaclitaxel è la principale via metabolica nell'uomo. La contemporanea somministrazione di ketoconazolo, un noto potente inibitore del CYP3A4, non inibisce l'eliminazione del paclitaxel nei pazienti; 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 noti per inibire (per es.: eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil) o indurre (per es.: rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, efavirenz, nevirapina) il CYP2C8 o il CYP 3A4.

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

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

La quantità di alcol contenuto in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

Non ci sono informazioni adeguate sull'uso di paclitaxel in donne gravide. Paclitaxel ha dimostrato di essere embriotossico e fetotossico nei conigli, e di ridurre la fertilità nei ratti. Similmente ad altri medicinali citotossici, paclitaxel può causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza, ed è pertanto controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

E' opportuno raccomandare alle pazienti in età fertile in trattamento con paclitaxel di non intraprendere una gravidanza e di avvertire immediatamente il medico curante, qualora questo evento si verifichi. I pazienti di sesso femminile e maschile in età fertile, e/o i rispettivi partner,

devono usare metodi contraccettivi per almeno 6 mesi dopo la fine del trattamento con paclitaxel. I pazienti di sesso maschile devono chiedere consulenza in merito alla crioconservazione dello sperma prima del trattamento con paclitaxel poiché esiste la possibilità di infertilità. Paclitaxel è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Non è noto se paclitaxel sia escreto nel latte materno. L'allattamento deve essere interrotto per tutta la durata della terapia..

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Tuttavia, la quantità di alcool presente in questo medicinale può compromettere la capacità del paziente di guidare o di utilizzare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Se non altrimenti specificato, quanto segue si riferisce ad un database complessivo sulla sicurezza di 812 pazienti con tumori solidi, trattati con paclitaxel in monoterapia nell'ambito di studi clinici. Poiché la popolazione KS è molto specifica, al termini di questo paragrafo viene presentato un capitolo speciale basato su uno studio clinico condotto su 107 pazienti

A meno che non sia 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 polmonare non a piccole cellule. Nessuna delle tossicità osservate è stata chiaramente influenzata dall'età.

*Una reazione di ipersensibilità significativa* con possibile esito fatale (definita come ipotensione, tale da richiedere trattamento, angioedema, sindromi da stress respiratorio tali da richiedere terapia con broncodilatatori, o orticaria generalizzata) si è manifestata in 2 pazienti (<1%). Il 34% dei pazienti (17% di tutti i cicli) ha sviluppato reazioni di ipersensibilità di lieve entità. Tali reazioni di lieve entità, principalmente vampate ed eruzioni cutanee, non hanno richiesto un intervento terapeutico o interruzione del trattamento con paclitaxel.

L'effetto indesiderato significativo più frequente è stato la *mielosoppressione*. Neutropenia grave (neutrofili <500/mm<sup>3</sup>) si è presentata nel 28% dei pazienti, ma non è stata associata ad episodi febbrili. 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 un nadir della conta piastrinica <50.000/mm<sup>3</sup> almeno una volta ne corso dello studio. Anemia è stata osservata nel 64% dei pazienti, ma è stata grave (Hb <5 mmol/l) solo nel 6% dei pazienti. L'incidenza e gravità dell'anemia sono correlate ai valori basali dell'emoglobina.

Quando il paclitaxel è stato somministrato in associazione con cisplatino la *neurotossicità*, principalmente *neuropatia periferica*, è apparsa più frequenza e gravità con un'infusione di 175 mg/m<sup>2</sup> nell'arco di 3 ore (85% neurotossicità, 15% grave) rispetto a un'infusione di 135 mg/m<sup>2</sup> nell'arco di 24 ore (25% neuropatia periferica, 3% grave). Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule e nelle pazienti con carcinoma ovarico trattati con paclitaxel come infusione di 3 ore seguito da cisplatino, vi è un incremento evidente dell'incidenza di neurotossicità grave. Neuropatia periferica può manifestarsi dopo il primo ciclo di terapia e può peggiorare aumentando l'esposizione a paclitaxel. La neuropatia periferica, in alcuni casi, è stata la causa dell'interruzione di paclitaxel.

I sintomi sensoriali sono generalmente migliorati o sono scomparsi divesi mesi dopo la sospensione di paclitaxel. Le 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.

*Reazioni nel sito di infusione* durante la somministrazione endovenosa possono portare ad edema localizzato, dolore, eritema ed indurimento; talvolta, lo stravasato può causare cellulite. Sono state riportate desquamazione e/o esfoliazione cutanea, a volte correlate allo stravasato. Inoltre si può verificare una depigmentazione cutanea. Raramente è stata riportata la ricomparsa di reazioni cutanee nel sito di un precedente stravasato, a seguito di somministrazione di paclitaxel in un sito differente, cioè un “recall”. Non è ancora noto un trattamento specifico per le reazioni dovute allo stravasato del farmaco.

La tabella seguente elenca gli effetti indesiderati associati alla somministrazione di paclitaxel in monoterapia come infusione di tre ore, nel trattamento della malattia metastatica (812 pazienti inseriti in studi clinici) e come riportato nella sorveglianza postmarketing\* di paclitaxel.

La frequenza degli effetti indesiderati sotto elencati è definita usando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All’interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

<b>Esami diagnostici:</b>	<p><i>Comune:</i> grave aumento delle AST (SGOT) e della fosfatasi alcalina</p> <p><i>Non comune:</i> grave aumento della bilirubina</p> <p><i>Rara*:</i> aumento della creatinina ematica</p>
<b>Patologie cardiache:</b>	<p><i>Comune:</i> bradicardia</p> <p><i>Non comune:</i> infarto del miocardio, blocco AV e sincope, cardiomiopia, tachicardia ventricolare asintomatica, tachicardia con bigeminismo</p> <p><i>Molto rara*:</i> fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare</p>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico:</b>	<p><i>Molto comune:</i> mielosoppressione, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, sanguinamento</p> <p><i>Rara*:</i> neutropenia febbrile</p> <p><i>Molto rara*:</i> leucemia mieloide acuta, sindrome mielodisplastica</p>
<b>Patologie del sistema nervoso:</b>	<p><i>Molto comune:</i> neurotossicità (principalmente: neuropatia periferica)</p> <p><i>Rara*:</i> neuropatia motoria (con risultante debolezza distale minore)</p> <p><i>Molto rara*:</i> attacchi epilettici generalizzati, neuropatia autonoma (risultante in ileo paralitico e ipotensione ortostatica), encefalopatia, convulsioni, vertigini, atassia, cefalea</p>



<b>Patologie dell'occhio:</b>	<i>Molto rara*</i> : disturbi del nervo ottico e/o disturbi visivi (scotomi scintillanti), particolarmente in pazienti che hanno ricevuto dosi superiori a quelle raccomandate
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</b>	<i>Molto rara*</i> : perdita dell'udito, ototossicità, tinnito, vertigini
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</b>	<i>Rara*</i> : insufficienza respiratoria, embolia polmonare, fibrosi polmonare, polmonite interstiziale, dispnea, versamento pleurico <i>Molto rara*</i> : tosse
<b>Patologie gastrointestinali:</b>	<i>Molto comune</i> : diarrea, vomito, nausea, infiammazione delle mucose <i>Rara*</i> : occlusione intestinale, perforazione intestinale, colite ischemica, pancreatite <i>Molto rara*</i> ., trombosi mesenterica, colite pseudomembranosa, colite neutropenica, ascite, esofagite, costipazione
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</b>	<i>Molto comune</i> : alopecia <i>Comune</i> : alterazioni transitorie e leggere delle unghie e della cute <i>Rara*</i> : prurito, eruzioni cutanee, eritema <i>Molto rara*</i> : sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi (pazienti in terapia devono utilizzare protezioni per il sole per mani e piedi)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</b>	<i>Molto comune</i> : artralgia, mialgia
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</b>	<i>Molto rara*</i> : anoressia
<b>Infezioni ed infestazioni:</b>	<i>Molto comune</i> : infezione (principalmente infezioni del tratto urinario e delle alte vie respiratorie), con casi riportati ad esito fatale <i>Non comune</i> : shock settico <i>Rara*</i> : sepsi, peritonite, polmonite
<b>Patologie vascolari:</b>	<i>Molto comune</i> : ipotensione <i>Non comune</i> : trombosi, ipertensione, tromboflebiti <i>Molto rara*</i> : shock
<b>Patologie sistemiche</b>	<i>Comune</i> : reazioni nel sito di iniezione (inclusi edema localizzato, dolore, eritema, indurimento, talvolta la fuoriuscita del farmaco dal

<b>condizioni relative alla sede di somministrazione:</b>	vaso può causare cellulite, fibrosi e necrosi della cute) <i>Rara*</i> : piressia, disidratazione, astenia, edema, malessere
<b>Disturbi del sistema immunitario:</b>	<i>Molto comune</i> : reazioni minori di ipersensibilità (principalmente arrossamento ed eruzioni cutanee)  <i>Non comune</i> : reazioni di ipersensibilità significative che richiedono trattamento (es. ipotensione, edema angioneurotico, sindrome di stress respiratorio, orticaria generalizzata, brividi, mal di schiena, dolore toracico, tachicardia, dolore addominale, dolore alle estremità, diaforesi ed ipertensione)  <i>Rara*</i> : reazioni anafilattiche  <i>Molto rara*</i> : shock anafilattico
<b>Patologie epatobiliari:</b>	<i>Molto rara*</i> : necrosi epatica, encefalopatia epatica (entrambe con casi riportati ad esito fatale)
<b>Disturbi psichiatrici:</b>	<i>Molto rara*</i> : stato confusionale

Pazienti con carcinoma della mammella che hanno ricevuto paclitaxel nella terapia adiuvante dopo trattamento AC, hanno manifestato tossicità neurosensoriale, reazioni di ipersensibilità, artralgia/mialgia, anemia, infezione, febbre, nausea/vomito e diarrea, in misura maggiore 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 in combinazione:

Quanto segue si riferisce ai due principali studi clinici per il trattamento di prima linea del carcinoma ovarico (paclitaxel + cisplatino: oltre 1.050 pazienti), a due studi clinici di fase III nel trattamento di prima linea del carcinoma metastatico della mammella: uno ha esaminato l'associazione con doxorubicina (paclitaxel + doxorubicina: 267 pazienti), un altro ha esaminato l'associazione con trastuzumab (analisi sottogruppo pianificata paclitaxel + trastuzumab: 188 pazienti) e a due studi clinici di fase III per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato (paclitaxel + cisplatino: oltre 360 pazienti) (vedere paragrafo 5.1)

Somministrato in schema di infusione di tre ore per il trattamento 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 mielosoppressione 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/m<sup>2</sup>) è stato somministrato in infusione di 3 ore, 24 ore dopo la doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>). Durante il trattamento con paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup>)/doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>), 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 combinazione con trastuzumab per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma metastatico della mammella, i seguenti eventi (indipendentemente dalla correlazione a paclitaxel o trastuzumab) sono stati riportati con più frequenza che non con paclitaxel in monoterapia: insufficienza cardiaca (8% vs 1%), infezioni (46% vs 27%), brividi (42% vs 4%), febbre (47% vs 23%), tosse (42% vs 22%), eruzioni cutanee (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 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 del  $\geq 20\%$  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 trattati con antracicline ha provocato un aumento della frequenza e della 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 comprendente 107 pazienti, eccetto per gli effetti indesiderati ematologici ed epatici (vedere di seguito), 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 emolinfopietico*: 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/mm<sup>3</sup>) 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 farmaco, che sono risultati fatali.

Trombocitopenia è stata osservata nel 50% dei pazienti ed è stata grave ( $<50.000$  cellule/ $\text{mm}^3$ ) nel 9% dei casi.

Solo nel 14% dei casi si è verificata una diminuzione della conta piastrinica  $<75.000$  cellule/ $\text{mm}^3$ , 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 ( $\text{Hb} < 11$  g/dl) è stata osservata nel 61% dei pazienti ed è stata grave ( $\text{Hb} < 8$  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 della 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 mirato alle principali tossicità previste, che sono mielosoppressione, neurotossicità periferica e mucosite.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici (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, che è essenziale per l'interfase vitale e per le funzioni mitotiche cellulari. Inoltre, paclitaxel induce la formazione di anormali aggregazioni o fasci di microtubuli durante il ciclo della cellula e di astrosfere multiple di microtubuli durante la mitosi.

#### Carcinoma ovarico

Nella chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico, l'efficacia e la sicurezza di paclitaxel sono state valutate in due principali studi clinici, randomizzati e controllati (vs ciclofosfamide  $750$   $\text{mg}/\text{m}^2$  / cisplatino  $75$   $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Nello studio Intergruppo (BMS CA 139-209), più di 650 pazienti con carcinoma ovarico primitivo allo stadio II<sub>b-c</sub>, III o IV hanno ricevuto un massimo di nove cicli di trattamento con paclitaxel ( $175$   $\text{mg}/\text{m}^2$  in 3 ore) seguito da cisplatino ( $75$   $\text{mg}/\text{m}^2$ ) o controllo. Il secondo studio principale (GOG-111/BMS CA 139-022) ha valutato un massimo di 6 cicli con paclitaxel ( $135$   $\text{mg}/\text{m}^2$  in 24 ore) seguito da cisplatino ( $75$   $\text{mg}/\text{m}^2$ ) oppure controllo, su più di 400 pazienti con carcinoma ovarico primitivo allo stadio III/IV con malattia residua  $>1$  cm dopo laparatomia di stadiazione, o con metastasi a distanza. Pur non essendo state le due differenti posologie di paclitaxel confrontate direttamente tra di loro, in entrambi gli studi le pazienti trattate con paclitaxel in associazione con cisplatino hanno mostrato una percentuale di risposta significativamente più elevata, un miglioramento nel tempo di progressione e un più lungo tempo di sopravvivenza in confronto alla terapia standard. Nelle pazienti con carcinoma ovarico in fase avanzata trattate con lo schema di infusione in tre ore di paclitaxel/cisplatino si è osservata un'augmentata neurotossicità, artralgia/mialgia, ma una ridotta mielosoppressione, in confronto alle pazienti trattate con ciclofosfamide/cisplatino.

## Carcinoma della mammella

Nel trattamento adiuvante del carcinoma della mammella, 3121 pazienti con carcinoma della mammella con linfonodi positivi sono state trattate o con terapia adiuvante con paclitaxel o con nessuna chemioterapia dopo 4 cicli di doxorubicina e ciclofosfamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Il *follow-up* medio è stato 69 mesi. Generalmente, le pazienti trattate con paclitaxel hanno mostrato una significativa riduzione del 18% nel rischio di recidiva della malattia rispetto alle pazienti trattate solo con AC ( $p=0,0014$ ) e una significativa riduzione del 19% nel rischio di morte ( $p=0,0044$ ) rispetto alle pazienti trattate solo con AC. Analisi retrospettive mostrano beneficio in tutti i sottogruppi di pazienti. In pazienti con tumori con recettori ormonali negativi/sconosciuti, la riduzione nel rischio di recidiva della malattia è stata del 28% (95% CI:0,59-0,86). Nel sottogruppo di pazienti con tumori con recettori ormonali positivi, la riduzione del rischio di recidiva della malattia è stata del 9% (95% CI:0,78-1,07). Comunque, il disegno dello studio non ha valutato l'effetto della continuazione della terapia AC oltre i 4 cicli. Non si può escludere, sulla base di questo studio soltanto, che gli effetti osservati possono essere in parte dovuti alla differenza nella durata della chemioterapia tra i due bracci (AC 4 cicli; AC + paclitaxel 8 cicli). Perciò, il trattamento adiuvante con paclitaxel deve essere considerato come una alternativa alla continuazione della terapia con AC.

In un secondo ampio studio clinico nel trattamento adiuvante del carcinoma della mammella con linfonodi positivi con un disegno simile, 3060 pazienti sono state randomizzate per ricevere o no 4 cicli di paclitaxel ad un più alto dosaggio di 225 mg/m<sup>2</sup> dopo 4 cicli di AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270). Ad un follow-up medio di 64 mesi, le pazienti trattate con paclitaxel hanno mostrato una riduzione significativa del 17% nel rischio di recidiva della malattia rispetto alle pazienti che avevano ricevuto solo terapia AC ( $p=0,006$ ); il trattamento con paclitaxel è stato associato ad una riduzione nel rischio di morte del 7% (95% CI:0,78-1,12). Tutte le analisi dei sottogruppi hanno favorito il braccio di trattamento con paclitaxel. In questo studio pazienti con tumore con recettore ormonale positivo, hanno mostrato una riduzione nel rischio di recidiva della malattia del 23% (95% CI:0,6-0,92); nel sottogruppo di pazienti con tumore con recettore ormonale negativo, la riduzione del rischio di ricaduta della malattia è stata del 10% (95% CI:0,7-1,11).

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

- Nel primo studio (BMS CA 139-278), la combinazione del bolo di doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) seguito dopo 24 ore da paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 3 ore) (AT), è stata confrontata con il trattamento standard FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>), entrambi somministrati ogni 3 settimane per otto cicli. In questo studio randomizzato, sono state arruolate 267 pazienti con carcinoma metastatico della mammella, che, nel trattamento adiuvante, non erano state sottoposte a precedente chemioterapia o erano state sottoposte solo a chemioterapia che non conteneva antraciclina. I risultati hanno mostrato una significativa differenza nel tempo di progressione per pazienti trattate con AT rispetto a quelle trattate con FAC (8,2 vs 6,2 mesi;  $p=0,029$ ). La sopravvivenza mediana è stata in favore del paclitaxel/doxorubicina verso FAC (23,0 vs 18,3 mesi;  $p=0,004$ ). Nel braccio di trattamento AT e FAC rispettivamente il 44% e il 48% hanno ricevuto chemioterapia in follow-up che includeva rispettivamente il 7% e il 50% di taxani. Il grado di risposta complessivo è stato anche significativamente più alto nel braccio trattato con AT rispetto al braccio trattato con FAC (68% vs 55%). Risposte complete sono state osservate nel 19% delle pazienti del braccio paclitaxel/doxorubicina verso l'8% delle pazienti del braccio FAC. Tutti i risultati di efficacia sono stati successivamente confermati da una *review* indipendente in cieco.

- Nel secondo studio pilota l'efficacia e la sicurezza di paclitaxel in combinazione con trastuzumab sono state valutate in un'analisi pianificata su un sottogruppo (pazienti con carcinoma metastatico della mammella che hanno ricevuto in precedenza antracicline in adiuvante) dello studio HO648g. L'efficacia del trastuzumab in combinazione con paclitaxel nelle pazienti che in precedenza non avevano ricevuto antracicline in adiuvante non è stata verificata. La combinazione di trastuzumab (4 mg/kg di dose di carico seguita da 2 mg/kg ogni settimana) e paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) in infusione in tre ore, ogni tre settimane è stata confrontata con paclitaxel in monoterapia (175 mg/m<sup>2</sup>) in infusione per tre ore ogni tre settimane in 188 pazienti con carcinoma metastatico della mammella con iperespressione di HER2 (2+ o 3+ misurato con il metodo immunoistochimico) trattate in precedenza con antracicline. Paclitaxel è stato somministrato ogni tre settimane per almeno 6 cicli mentre il trastuzumab è stato dato settimanalmente fino alla progressione della malattia. Lo studio ha mostrato un beneficio significativo per la combinazione paclitaxel/trastuzumab in termini di tempo alla progressione (6,9 verso 3,0 mesi), di tasso di risposta (41% verso il 17%) e di durata della risposta (10,5 verso 4,5 mesi) in confronto 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 microcitoma in stadio avanzato

Nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato, l'associazione di paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> seguito da 80 mg/m<sup>2</sup> di cisplatino è stata valutata in due studi di fase III (367 pazienti trattati con paclitaxel). Entrambi gli studi erano randomizzati, uno di confronto con il trattamento con 100 mg/m<sup>2</sup> di cisplatino, l'altro con 100 mg/m<sup>2</sup> di teniposide e a seguire 80 mg/m<sup>2</sup> di cisplatino come confronto (367 pazienti nel braccio di confronto). I risultati di ciascuno studio sono stati simili. Per il risultato primario della mortalità, non vi è stata una differenza significativa tra il regime contenente paclitaxel e quello di confronto (tempi di sopravvivenza medi 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 non vi è stata una differenza significativa fra i trattamenti. E' 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 e forniscono una chiara evidenza dell'inferiorità dei regimi contenenti paclitaxel rispetto all'incidenza di neuropatia periferica (p< 0,008).

#### Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS

Nel trattamento del sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS, l'efficacia e sicurezza del paclitaxel sono state indagate in uno studio non-comparativo in pazienti con KS avanzato, precedentemente trattati con chemioterapia sistemica.

L'end-point primario è stato la migliore risposta al tumore. Dei 107 pazienti, 63 sono stati considerati resistenti alle antracicline liposomiali. Questo sottogruppo è considerato costituire il nucleo ("core") della popolazione efficace.

La quota generale di successo (risposta completa/ parziale) dopo 15 cicli di trattamento è stata del 57% (CI 44-70%) nei pazienti resistenti alle antracicline liposomiali. Più del 50% delle risposte è stato ottenuto dopo i primi 3 cicli.

In pazienti resistenti alle antracicline liposomiali, la percentuale di risposta nei pazienti che non avevano mai ricevuto un inibitore delle proteasi (55,6%) ed in quelli che ne avevano ricevuto uno almeno 2 mesi prima del trattamento con paclitaxel (60,9%), è stata comparabile. Il tempo medio alla progressione nella popolazione è stato di 468 giorni (95% CI 257 –NE).

Non è stato possibile rilevare la sopravvivenza mediana, ma il limite inferiore del 95% è stato di 617 giorni nei pazienti Fondamentali.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito dell'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/m<sup>2</sup> e di 175 mg/m<sup>2</sup>. L'emivita terminale media stimata era 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/m<sup>2</sup>; 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/m<sup>2</sup> 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. Per l'aumento del 30% della dose, e cioè da 135 mg/m<sup>2</sup> a 175 mg/m<sup>2</sup>, i valori di C<sub>max</sub> e AUC<sub>0-∞</sub> sono aumentati rispettivamente del 75% e 81%.

A seguito di una dose intravenosa di 100 mg/m<sup>2</sup> data come infusione di 3 ore a 19 pazienti con KS, la C<sub>max</sub> media è stata 1530 ng/ml (range 761-2860 ng/ml) e la AUC media 5619 ng.hr/ml (range 2609-9428 ng.hr/ml). La clearance è stata 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (range 11-38) ed il volume di distribuzione è stato di 291 l/m<sup>2</sup> (range 121-638). Il valore medio di emivita di eliminazione terminale è stato 23,7 ore (range 12-33).

La variabilità intraindividuale nell'esposizione sistemica di paclitaxel è stata minima. Non vi è stata evidenza di un accumulo di paclitaxel con più cicli di trattamento.

Gli Studi *in vitro* di legame alle proteine seriche umane indicano che l'89-98% del principio attivo si lega alle proteine. La presenza di cimetidina, ranitidina, desametasone o difenidramina non ha influenzato il legame di paclitaxel alle proteine.

La distribuzione di paclitaxel nell'uomo non è stata completamente chiarita. I valori medi di escrezione urinaria cumulativa del principio attivo 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 considerati i principali meccanismi che influenzano l'eliminazione di paclitaxel.

Paclitaxel sembra metabolizzato principalmente dagli enzimi del citocromo P450. Dopo somministrazione di paclitaxel radiomarcato, una media di 26%, 2% e 6% della radioattività è eliminata nelle feci rispettivamente come 6 $\alpha$ -idrossipaclitaxel, 3'-p-idrossipaclitaxel e 6 $\alpha$ -3'-p-diidrossipaclitaxel. La formazione di questi metaboliti idrossilati è catalizzata rispettivamente da CYP2C8, CYP3A4, e da entrambi CYP2C8 e CYP3A4. Non è stato studiato l'effetto dell'alterata funzionalità renale o epatica sulla distribuzione di paclitaxel dopo un'infusione di 3 ore. I parametri farmacocinetici ottenuti da un paziente sottoposto ad emodialisi e che ha ricevuto una dose di paclitaxel di 135 mg/m<sup>2</sup>, mediante un'infusione di 3 ore, sono risultati compresi nell'intervallo previsto per pazienti non dializzati.

Negli studi clinici in cui paclitaxel e doxorubicina sono stati somministrati concomitantemente, la distribuzione e la eliminazione di doxorubicina e dei suoi metaboliti sono state prolungate. L'esposizione plasmatica totale alla doxorubicina è stata del 30% più alta quando paclitaxel è stato somministrato immediatamente dopo la doxorubicina rispetto a quando c'è stato un intervallo di 24 ore tra le somministrazioni.

Per l'uso di paclitaxel in combinazione con altre terapie, si prega di consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cisplatino, doxorubicina o trastuzumab per informazioni relative al loro impiego.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La potenziale carcinogenicità di paclitaxel non è stata studiata. Comunque, in base al suo meccanismo di azione farmacologica, paclitaxel risulta essere un potenziale agente carcinogenico e genotossico. Paclitaxel è risultato mutageno in sistemi di test su mammiferi sia *in vitro* che *in vivo*. Paclitaxel è risultato inoltre sia embriotossico che fetotossico nei conigli, e ha ridotto la fertilità nei ratti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido citrico anidro  
Macroglicerolo ricinoleato  
Etanolo anidro

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali, eccetto quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Il macroglicerolo ricinoleato può provocare la cessione di DEHP (di-(2-etilesil)ftalato) da polivinilcloruro (PVC) plastificato. Non è pertanto raccomandato il contatto di Paclitaxel ESP PHARMA con attrezzature o dispositivi in PVC plastificato usati per preparare soluzioni per infusione. Vedere paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

#### *Dopo l'apertura prima della diluizione*

La stabilità chimica e fisica in-uso del concentrato dopo l'apertura della fiala è stata dimostrata per 28 giorni a 25 °C. Altre condizioni e periodi diversi di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

#### *Dopo la diluizione*

La stabilità chimica e fisica in-uso della soluzione preparata per l'infusione è stata dimostrata a 5 °C e 25 °C per 7 giorni quando diluita in una soluzione al 5% di glucosio in una soluzione per iniezione Ringer e per 14 giorni quando diluita in una soluzione allo 0.9% di sodio cloruro. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere più lunghi di 24 ore a temperature da 2 a 8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.



#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flacone nella scatola per tenerlo al riparo dalla luce.

Il congelamento non ha effetti avversi sulla preparazione. Il prodotto refrigerato può precipitare, ma si scioglierà di nuovo al raggiungimento della temperatura ambiente agitando poco o niente il flacone. Se la soluzione rimane torbida, o se si nota un precipitato insolubile, il flacone deve essere gettato via.

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

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro (tipo I) chiuso da uno stopper di gomma bromobutilica e da un tappo in alluminio con disco di polipropilene.

##### *Confezioni:*

Flaconcino 1 x 5 ml (30 mg di paclitaxel)

Flaconcino 1 x 16.7 ml (100 mg di paclitaxel)

Flaconcino 1 x 25 ml (150 mg di paclitaxel)

Flaconcino 1x50 ml (300 mg di paclitaxel)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

##### *Manipolazione*

Come tutti gli agenti antineoplastici, Paclitaxel ESP PHARMA deve essere maneggiato con cura. La diluizione del farmaco deve essere effettuata in condizioni asettiche in un'area dedicata da personale addestrato. Devono essere prese tutte le precauzioni per evitare il contatto con la pelle e le membrane mucose. A seguito di esposizione topica sono stati osservati formicolio, bruciore ed eritema. 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.

Istruzioni di protezione per la preparazione di una soluzione per infusione con Paclitaxel ESP PHARMA

1. Per minimizzare l'esposizione del paziente al plastificatore DEHP (di-2-etilesil ftalato), che può essere rilasciato dalle sacche di infusione in PVC plastificato, dai set, o da altro strumentario medico, le soluzioni di paclitaxel diluito devono essere conservate in bottiglie senza PVC (vetro, polipropene) o in sacche di plastica (polipropene, poliolefina) e somministrati attraverso set di somministrazione foderati di polietilene. L'uso di dispositivi di filtraggio (p.es. IVEX-2) che incorporano brevi tubicini di ingresso e/o di uscita in PVC plastificato non ha provocato un significativo rilascio di DEHP.
2. Deve essere utilizzata una camera protettiva e devono essere indossati guanti e camice protettivi. Se non vi è la possibilità di usare una camera protettiva, devono essere usati anche mascherina e occhiali protettivi.
3. I contenitori aperti, come flaconi per iniezione, bottiglie per infusione e cannule, siringhe, cateteri, tubi usati, e i residui di sostanze citostatiche devono essere considerati come rifiuti pericolosi ed essere smaltiti in accordo alle linee guida locali sulla manipolazione dei RIFIUTI PERICOLOSI.

4. Seguire le seguenti istruzioni in caso di fuoriuscita:
  - indossare abbigliamento protettivo
  - il vetro rotto deve essere raccolto e inserito nel contenitore per RIFIUTI PERICOLOSI
  - le superfici contaminate devono essere opportunamente sciacquate con abbondante acqua fredda
  - le superfici sciacquate devono essere accuratamente asciugate ed i materiali utilizzati per l'asciugatura devono essere smaltiti come RIFIUTI PERICOLOSI.
5. Nel caso in cui Paclitaxel ESP PHARMA entri in contatto con la pelle, l'area deve essere sciacquata con abbondante acqua corrente e poi lavata con acqua e sapone. In caso di contatto con le membrane mucose, lavare accuratamente l'area interessata con acqua. Se insorge qualsiasi disturbo, contattare il medico.
6. In caso di contatto di Paclitaxel ESP PHARMA con gli occhi, lavarli accuratamente con abbondante acqua fredda. Contattare immediatamente un oculista.

#### Preparazione della soluzione per infusione

Per il prelievo delle dosi dal flacone per iniezione non deve essere utilizzato il sistema cosiddetto "sistema chiuso", come ad esempio il dispositivo Chemo-Dispensing Pin o dispositivi simili, poiché possono provocare il collasso del tappo (all'interno del flacone), con conseguente perdita di sterilità del medicinale.

Preparazione, conservazione e somministrazione non devono avvenire in attrezzature non contenenti PVC (vedere paragrafo 6.2).

Prima dell'infusione, Paclitaxel ESP PHARMA deve essere diluito, usando procedure asettiche. Per la diluizione possono essere usate le seguenti soluzioni per infusione: sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%) soluzione per infusione e/o glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione per infusione, o Destrosio 50 mg/ml (5%) in soluzione per infusione Ringer. Paclitaxel è diluito ad una concentrazione finale che va da 0.3 a 1.2 mg/ml.

Sono stati riportati rari casi di precipitazione durante le infusioni di paclitaxel, di solito verso la fine di un periodo di infusione di 24 ore. Sebbene la causa di questa precipitazione non sia stata chiarita essa è probabilmente collegata alla sovrasaturazione della soluzione diluita. Per ridurre il rischio di precipitazione paclitaxel deve essere usato al più presto dopo la diluizione e devono essere evitate agitazione, messa in vibrazione o scuotimento eccessivi. L'aspetto della soluzione deve essere costantemente controllato durante l'infusione ed essa deve essere sospesa in caso di precipitazione.

Dopo la preparazione, le soluzioni possono mostrare torbidità, che è attribuita al veicolo di formulazione, che non viene rimossa per filtrazione. Per ridurre il rischio di precipitazione la soluzione deve essere usata non appena possibile dopo la diluizione.

La soluzione per infusione deve essere controllata visivamente prima della somministrazione per l'eventuale presenza di particolato e per eventuali cambiamenti di colore.

### *Tecnica di infusione*

La soluzione deve essere somministrata come infusione endovenosa mediante filtro in linea con membrana microporosa con pori dal diametro  $\leq 0.22 \mu\text{m}$  (non sono state notate perdite di efficacia significative a seguito di somministrazione simulata della soluzione mediante tubi contenenti filtri in linea).

I set per infusione devono essere accuratamente lavati prima dell'uso. Durante l'infusione, l'aspetto della soluzione deve essere costantemente controllato e l'infusione deve essere interrotta in caso di precipitazione.

### *Smaltimento*

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ESP Pharma Limited

5, Bourlet Close

Londra W1W 7BL

Regno Unito

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 039407010 - "6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino vetro da 30 mg/5 ml

AIC n. 039407022 - "6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino vetro da 100 mg/16,7 ml

AIC n. 039407034 - "6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino vetro da 150 mg/25 ml

AIC n. 039407046 - "6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino vetro da 300 mg/50 ml

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

16 Marzo 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**