

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apexelsin 5 mg/mL polvere per dispersione per infusione.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene paclitaxel 5 mg legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per dispersione per infusione.

La dispersione ricostituita presenta un pH di 6,0-7,5 e un valore di osmolalità di 300-360 mOsm/kg.

La polvere liofilizzata è di colore da bianco a giallo.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

La monoterapia con Apexelsin è indicata nel trattamento del tumore metastatico della mammella in pazienti adulti che hanno fallito il trattamento di prima linea per la malattia metastatica e per i quali la terapia standard, contenente antraciclina, non è indicata (vedere paragrafo 4.4).

Apexelsin in associazione con gemcitabina è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico del pancreas.

Apexelsin in associazione con carboplatino è indicato per il trattamento di prima linea del tumore del polmone non a piccole cellule, in pazienti adulti non candidati a chirurgia potenzialmente curativa e/o a radioterapia.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Apexelsin deve essere somministrato esclusivamente sotto la supervisione di un oncologo qualificato in reparti specializzati nella somministrazione di agenti citotossici. Non deve essere sostituito con altre formulazioni di paclitaxel.

#### Posologia

##### Tumore della mammella

La dose raccomandata di Apexelsin è di 260 mg/m<sup>2</sup> da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane.

##### *Aggiustamento della dose durante il trattamento del tumore della mammella*

Nei pazienti che presentano neutropenia severa (conta dei neutrofili < 500 cellule/mm<sup>3</sup> per una settimana o più) o neuropatia sensitiva severa durante la terapia con Apexelsin, la dose dovrà essere ridotta a 220 mg/m<sup>2</sup> nei cicli successivi. Nel caso si ripresentino neutropenia severa o neuropatia sensitiva, la dose dovrà essere ulteriormente ridotta a 180 mg/m<sup>2</sup>. Apexelsin non deve essere somministrato finché la conta dei neutrofili non ritorna a valori superiori a 1 500 cellule/mm<sup>3</sup>. Per la

neuropatia sensitiva di grado 3, sospendere il trattamento fino al ritorno al grado 1 o 2, e in seguito ridurre la dose per tutti i cicli successivi.

#### Adenocarcinoma pancreatico

La dose raccomandata di Apexelsin in associazione con gemcitabina è di 125 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni. La dose raccomandata concomitante di gemcitabina è di 1 000 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti immediatamente dopo aver completato la somministrazione di Apexelsin, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni.

*Aggiustamento della dose durante il trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico*

**Tabella 1: Riduzioni dei livelli della dose per i pazienti con adenocarcinoma pancreatico**

Livello della dose	Dose di Apexelsin (mg/m <sup>2</sup> )	Dose di gemcitabina (mg/m <sup>2</sup> )
Dose completa	125	1 000
1 <sup>a</sup> riduzione del livello della dose	100	800
2 <sup>a</sup> riduzione del livello della dose	75	600
Se è necessaria un'ulteriore riduzione della dose	Interrompere il trattamento	Interrompere il trattamento

**Tabella 2: Modifiche della dose per neutropenia e/o trombocitopenia all'inizio di un ciclo o durante un ciclo per i pazienti con adenocarcinoma pancreatico**

Giorno del ciclo	Conta ANC (cellule/mm <sup>3</sup> )		Conta piastrinica (cellule/mm <sup>3</sup> )	Dose di Apexelsin	Dose di gemcitabina
<b>Giorno 1</b>	< 1 500	OPPURE	< 100 000	Ritardare la somministrazione fino al recupero	
<b>Giorno 8</b>	≥ 500 ma < 1 000	OPPURE	≥ 50 000 ma < 75 000	Ridurre le dosi di 1 livello	
	< 500	OPPURE	< 50 000	Sospendere la somministrazione	
<b>Giorno 15: Se le dosi del giorno 8 sono state somministrate senza modifiche:</b>					
<b>Giorno 15</b>	≥ 500 ma < 1 000	OPPURE	≥ 50 000 ma < 75 000	Trattare con il livello di dose del giorno 8 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 1 livello rispetto alle dosi del giorno 8	
	< 500	OPPURE	< 50 000	Sospendere la somministrazione	
<b>Giorno 15: Se le dosi del giorno 8 sono state ridotte:</b>					
<b>Giorno 15</b>	≥ 1 000	E	≥ 75 000	Ritornare ai livelli di dose del giorno 1 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Trattare con le stesse dosi del giorno 8	
	≥ 500 ma < 1 000	OPPURE	≥ 50 000 ma < 75 000	Trattare con il livello di dose del giorno 8 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 1 livello rispetto alle dosi del giorno 8	
	< 500	OPPURE	< 50 000	Sospendere la somministrazione	

Giorno del ciclo	Conta ANC (cellule/mm <sup>3</sup> )		Conta piastrinica (cellule/mm <sup>3</sup> )	Dose di Apexelsin	Dose di gemcitabina
<b>Giorno 15: Se le dosi del giorno 8 sono state sospese:</b>					
<b>Giorno 15</b>	≥ 1 000	E	≥ 75 000	Ritornare ai livelli di dose del giorno 1 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 1 livello rispetto alle dosi del giorno 1	
	≥ 500 ma < 1 000	OPPURE	≥ 50 000 ma < 75 000	Ridurre le dosi di 1 livello e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 2 livelli rispetto alle dosi del giorno 1	
	< 500	OPPURE	< 50 000	Sospendere la somministrazione	

Sigle: ANC = conta assoluta dei neutrofili (ANC = *Absolute Neutrophil Count*); WBC = leucociti (WBC = *White Blood Cell*)

**Tabella 3: Modifiche della dose per altre reazioni avverse al farmaco nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico**

Reazione avversa al farmaco (ADR)	Dose di Apexelsin	Dose di gemcitabina
<b>Neutropenia febbrile:</b> grado 3 o 4	Sospendere la somministrazione fino alla scomparsa della febbre e a ANC ≥ 1 500; riprendere la dose al livello successivo più basso <sup>a</sup>	
<b>Neuropatia periferica:</b> grado 3 o 4	Sospendere la somministrazione fino al miglioramento a ≤ grado 1; riprendere la dose al livello successivo più basso <sup>a</sup>	Trattare con la stessa dose
<b>Tossicità cutanea:</b> grado 2 o 3	Ridurre la dose al livello successivo più basso <sup>a</sup> ; sospendere il trattamento se l'ADR persiste	
<b>Tossicità gastrointestinale:</b> mucosite o diarrea di grado 3	Sospendere la somministrazione fino al miglioramento a ≤ grado 1; riprendere la dose al livello successivo più basso <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Vedere la Tabella 1 per le riduzioni dei livelli della dose

*Tumore del polmone non a piccole cellule:*

La dose raccomandata di Apexelsin è di 100 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 21 giorni. La dose raccomandata di carboplatino è AUC = 6 mg•min/mL, da somministrare solo il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni, iniziando non appena terminata la somministrazione di Apexelsin.

*Aggiustamento della dose durante il trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule:*

Apexelsin non deve essere somministrato il giorno 1 del ciclo finché la conta assoluta dei neutrofili (ANC) non sia ≥ 1 500 cellule/mm<sup>3</sup> e la conta piastrinica non sia ≥ 100 000 cellule/mm<sup>3</sup>. Per ogni dose settimanale successiva di Apexelsin, i pazienti devono avere una ANC ≥ 500 cellule/mm<sup>3</sup> e una conta piastrinica > 50 000 cellule/mm<sup>3</sup>; in caso contrario la dose deve essere sospesa fino al recupero di tali valori. Quando i valori tornano a tali livelli, riprendere la somministrazione la settimana successiva secondo i criteri indicati nella Tabella 4. Ridurre la dose successiva solo se i criteri della Tabella 4 vengono soddisfatti.

**Tabella 4: Riduzioni della dose per tossicità ematologiche nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule**

Tossicità ematologica	Insorgenza	Dose di Apexelsin (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Dose di carboplatino (AUC mg•min/mL) <sup>1</sup>
ANC al nadir < 500/mm <sup>3</sup> con febbre neutropenica > 38 °C OPPURE Rinvio del ciclo successivo a causa di neutropenia <sup>2</sup> persistente (ANC al nadir < 1 500/mm <sup>3</sup> ) OPPURE ANC al nadir < 500/mm <sup>3</sup> per > 1 settimana	Prima	75	4,5
	Seconda	50	3,0
	Terza	Interrompere il trattamento	
Piastrine al nadir < 50 000/mm <sup>3</sup>	Prima	75	4,5
	Seconda	Interrompere il trattamento	

<sup>1</sup>Il giorno 1 del ciclo di 21 giorni ridurre la dose di Apexelsin e carboplatino contemporaneamente. Nei giorni 8 o 15 del ciclo di 21 giorni ridurre la dose di Apexelsin; ridurre la dose di carboplatino al ciclo successivo.

<sup>2</sup>Per un massimo di 7 giorni dopo la dose programmata del giorno 1 del ciclo successivo.

Per tossicità cutanea di grado 2 o 3, diarrea di grado 3 o mucosite di grado 3, interrompere il trattamento fino al miglioramento della tossicità a ≤ grado 1, poi riprendere il trattamento secondo le linee guida riportate nella Tabella 5. Per neuropatia periferica di grado ≥ 3, sospendere il trattamento fino al ritorno della condizione a ≤ grado 1. Il trattamento può essere ripreso al successivo livello di dose più basso nei cicli seguenti, secondo le linee guida riportate nella Tabella 5. Per qualsiasi altra tossicità non ematologica di grado 3 o 4, interrompere il trattamento fino al miglioramento della tossicità a ≤ grado 2, poi riprendere il trattamento secondo quanto riportato nella Tabella 5.

**Tabella 5: Riduzioni della dose per tossicità non ematologiche nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule**

Tossicità non ematologica	Comparsa	Dose di Apexelsin (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Dose di carboplatino (AUC mg•min/mL) <sup>1</sup>
Tossicità cutanea di grado 2 o 3 Diarrea di grado 3 Mucosite di grado 3 Neuropatia periferica di grado ≥ 3 Qualsiasi altra tossicità non ematologica di grado 3 o 4	Prima	75	4,5
	Seconda	50	3,0
	Terza	Interrompere il trattamento	
Tossicità cutanea, diarrea o mucosite di grado 4	Prima	Interrompere il trattamento	

<sup>1</sup>Il giorno 1 del ciclo di 21 giorni ridurre la dose di Apexelsin e carboplatino contemporaneamente. Nei giorni 8 o 15 del ciclo di 21 giorni ridurre la dose di Apexelsin; ridurre la dose di carboplatino al ciclo successivo.

### Popolazioni speciali

#### *Insufficienza epatica*

Per i pazienti con insufficienza epatica lieve (bilirubina totale da > 1 a ≤ 1,5 x ULN e aspartato aminotransferasi [AST] ≤ 10 x ULN) non è richiesto un aggiustamento della dose, indipendentemente dall'indicazione. Le dosi sono le stesse previste per i pazienti con funzione epatica normale.

Per i pazienti affetti da tumore metastatico della mammella e per i pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule con insufficienza epatica da moderata a severa (bilirubina totale da > 1,5 a ≤ 5 x ULN e AST ≤ 10 x ULN), si raccomanda una riduzione della dose del 20%. La dose ridotta può essere aumentata fino alla dose prevista per i pazienti con funzione epatica normale, se il paziente tollera il trattamento per almeno due cicli (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Per i pazienti affetti da adenocarcinoma metastatico del pancreas con insufficienza epatica da moderata a severa, non esistono dati sufficienti da consentire raccomandazioni posologiche (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Per i pazienti con bilirubina totale  $> 5 \times \text{ULN}$  o  $\text{AST} > 10 \times \text{ULN}$ , non esistono dati sufficienti da consentire raccomandazioni posologiche, indipendentemente dall'indicazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Insufficienza renale*

Per i pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina stimata da  $\geq 30$  a  $< 90 \text{ mL/min}$ ) non è necessario un aggiustamento della dose iniziale di Apexelsin. Non sono disponibili dati sufficienti per raccomandare modifiche della dose di Apexelsin in pazienti affetti da severa insufficienza renale o malattia renale allo stadio terminale (clearance della creatinina stimata  $< 30 \text{ mL/min}$ ) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Anziani*

Per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni non sono raccomandate ulteriori riduzioni della dose, oltre a quelle previste per tutti i pazienti.

Dei 229 pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in monoterapia per il tumore della mammella in uno studio randomizzato, il 13% aveva almeno 65 anni di età e  $< 2\%$  aveva un'età uguale o superiore a 75 anni. Non sono emerse in modo rilevante tossicità più frequenti nei pazienti di almeno 65 anni di età trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle. Tuttavia, una successiva analisi condotta in 981 pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in monoterapia per tumore metastatico della mammella, il 15% dei quali aveva un'età  $\geq 65$  anni e il 2% un'età  $\geq 75$  anni, ha evidenziato un'incidenza più elevata di epistassi, diarrea, disidratazione, spossatezza ed edema periferico nei pazienti di età  $\geq 65$  anni.

Dei 421 pazienti con adenocarcinoma pancreatico trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con gemcitabina in uno studio randomizzato, il 41% aveva un'età uguale o superiore a 65 anni e il 10% aveva un'età uguale o superiore a 75 anni. Nei pazienti di età uguale o superiore a 75 anni trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle e gemcitabina, si è registrata una maggiore incidenza di reazioni avverse serie e di reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). I pazienti con adenocarcinoma pancreatico di età uguale o superiore a 75 anni devono essere valutati attentamente prima di prendere in considerazione il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Dei 514 pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con carboplatino nello studio randomizzato, il 31% aveva un'età uguale o superiore a 65 anni e il 3,5% aveva un'età uguale o superiore a 75 anni. Eventi di mielosoppressione, neuropatia periferica e artralgia sono stati più frequenti nei pazienti di età uguale o superiore a 65 anni, rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni. L'esperienza nell'uso di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/carboplatino in pazienti di età uguale o superiore a 75 anni è limitata.

I modelli di farmacocinetica/farmacodinamica, con l'utilizzo di dati derivati da 125 pazienti con tumori solidi in stadio avanzato, indicano che i pazienti di età  $\geq 65$  anni possono essere più soggetti allo sviluppo di neutropenia nel corso del primo ciclo di trattamento.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e meno di 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle nella popolazione pediatrica per l'indicazione del tumore metastatico della mammella, adenocarcinoma pancreatico o tumore del polmone non a piccole cellule.

## Modo di somministrazione

Apexelsin è per uso endovenoso. La dispersione ricostituita di Apexelsin deve essere somministrata per via endovenosa utilizzando un set per infusione dotato di un filtro da 15 micron. Dopo la somministrazione, si raccomanda di lavare la linea di infusione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per assicurare la somministrazione della dose completa.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti con un valore iniziale di conta dei neutrofili  $< 1\ 500$  cellule/mm<sup>3</sup>.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Apexelsin è una formulazione di paclitaxel legato all'albumina in nanoparticelle, la quale può avere proprietà farmacologiche sostanzialmente diverse da quelle di altre formulazioni di paclitaxel (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Non deve essere sostituita con altre formulazioni di paclitaxel.

#### Ipersensibilità

Sono stati riportati rari casi di severe reazioni di ipersensibilità, compresi eventi molto rari di reazioni anafilattiche ad esito fatale. Se si verifica una reazione di ipersensibilità, il medicinale deve essere immediatamente sospeso, si deve iniziare una terapia sintomatica e il paziente non deve più essere sottoposto a trattamento con paclitaxel.

#### Ematologia

La soppressione del midollo osseo (principalmente neutropenia) è frequente in seguito a terapia con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle. La neutropenia è correlata alla dose ed è una forma di tossicità limitante della dose. Durante la terapia con Apexelsin si dovranno eseguire frequenti controlli della conta emocromocitometrica. Il paziente non deve essere nuovamente sottoposto a cicli successivi di Apexelsin fino a quando i neutrofili non tornano a livelli di  $> 1\ 500$  cellule/mm<sup>3</sup> e le piastrine a livelli di  $> 100\ 000$  cellule/mm<sup>3</sup> (vedere paragrafo 4.2).

#### Neuropatia

La neuropatia sensitiva è frequente in seguito a terapia con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle, anche se lo sviluppo di sintomi severi è meno comune. Una neuropatia sensitiva di grado 1 o 2 non richiede in generale alcuna riduzione della dose. Quando Apexelsin è utilizzato in monoterapia, qualora si sviluppi una neuropatia sensitiva di grado 3, la terapia dovrà essere sospesa finché la condizione ritorna al grado 1 o 2, e in seguito si raccomanda di ridurre la dose per tutti i cicli successivi di Apexelsin (vedere paragrafo 4.2). Per l'uso combinato di Apexelsin e gemcitabina, se si sviluppa neuropatia periferica di grado 3 o superiore, sospendere Apexelsin; continuare il trattamento con gemcitabina alla stessa dose. Riprendere Apexelsin a una dose ridotta quando la neuropatia periferica scende al grado 0 o 1 (vedere paragrafo 4.2). Per l'uso combinato di Apexelsin e carboplatino, in presenza di neuropatia periferica di grado 3 o superiore, il trattamento deve essere sospeso fino al miglioramento al grado 0 o 1, e in seguito la dose di Apexelsin e carboplatino deve essere ridotta per tutti i cicli successivi (vedere paragrafo 4.2).

#### Sepsi

La sepsi è stata osservata con un'incidenza del 5% nei pazienti con o senza neutropenia, trattati con Apexelsin in associazione con gemcitabina. Le complicanze dovute al preesistente tumore del pancreas, in particolare ostruzione biliare o presenza di stent biliare, sono state identificate come importanti fattori coinvolti. Se un paziente ha la febbre (indipendentemente dalla conta dei neutrofili), iniziare il trattamento con antibiotici ad ampio spettro. In caso di neutropenia febbrile, sospendere Apexelsin e gemcitabina fino alla scomparsa della febbre e a un ANC  $\geq 1\ 500$  cellule/mm<sup>3</sup>, poi

riprendere il trattamento a livelli della dose ridotti (vedere paragrafo 4.2).

#### Polmonite

La polmonite si è verificata nell'1% dei pazienti quando paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle è stato utilizzato in monoterapia e nel 4% dei pazienti quando Apexelsin è stato utilizzato in associazione con gemcitabina. Monitorare attentamente tutti i pazienti per rilevare segni e sintomi di polmonite. Una volta esclusa un'etiologia infettiva e accertata la diagnosi di polmonite, interrompere definitivamente il trattamento con Apexelsin e gemcitabina e iniziare immediatamente un'adeguata terapia e misure di supporto (vedere paragrafo 4.2).

#### Insufficienza epatica

Poiché la tossicità del paclitaxel può essere aumentata in caso di insufficienza epatica, la somministrazione di Apexelsin in pazienti con insufficienza epatica richiede cautela. I pazienti con insufficienza epatica possono presentare un maggiore rischio di tossicità, soprattutto in seguito a mielosoppressione; tali pazienti vanno tenuti sotto attento controllo, in quanto possono sviluppare forme di mielosoppressione profonda.

Apexelsin non è raccomandato nei pazienti con bilirubina totale  $> 5 \times \text{ULN}$  o AST  $> 10 \times \text{ULN}$ . Inoltre, Apexelsin non è raccomandato nei pazienti affetti da adenocarcinoma metastatico del pancreas con insufficienza epatica da moderata a severa (bilirubina totale  $> 1,5 \times \text{ULN}$  e AST  $\leq 10 \times \text{ULN}$ ) (vedere paragrafo 5.2).

#### Cardiotossicità

Rare segnalazioni di insufficienza cardiaca congestizia e disfunzione ventricolare sinistra sono state osservate tra i soggetti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle. La maggior parte dei soggetti era stata esposta in precedenza a medicinali cardiotossici, come antracicline, o aveva cardiopatie pregresse. Pertanto i pazienti trattati con Apexelsin dovranno essere sottoposti ad attento monitoraggio al fine di rilevare l'insorgenza di eventi cardiaci.

#### Metastasi del sistema nervoso centrale

L'efficacia e la sicurezza di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle nei pazienti con metastasi a livello del sistema nervoso centrale (SNC) non sono state accertate. Le metastasi del SNC non sono generalmente ben controllate dalla chemioterapia sistemica.

#### Sintomi gastrointestinali

In caso di nausea, vomito e diarrea dopo la somministrazione di Apexelsin, i pazienti possono essere sottoposti a terapia con antiemetici e agenti costipanti di uso comune.

#### Patologie dell'occhio

In pazienti trattati con Apexelsin sono stati riportati casi di edema maculare cistoide (EMC). I pazienti con problemi di vista devono essere sottoposti ad un tempestivo e completo esame oftalmologico. Nel caso in cui venga diagnosticata la EMC, il trattamento con Apexelsin deve essere interrotto ed iniziato un appropriato trattamento (vedere paragrafo 4.8).

#### Pazienti di età uguale o superiore a 75 anni

Per i pazienti di età uguale o superiore a 75 anni, non è stato dimostrato un beneficio del trattamento con Apexelsin in associazione a gemcitabina, rispetto a gemcitabina in monoterapia. Nei pazienti molto anziani ( $\geq 75$  anni) trattati con Apexelsin e gemcitabina, si è registrata una maggiore incidenza di reazioni avverse serie e di reazioni avverse che hanno comportato la sospensione del trattamento, tra cui tossicità ematologica, neuropatia periferica, diminuzione dell'appetito e disidratazione. Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico di età uguale o superiore a 75 anni, valutare attentamente la capacità di tollerare Apexelsin in associazione con gemcitabina, tenendo conto in particolare del performance status, delle co-morbilità e del maggiore rischio di infezioni (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Altro

Sebbene i dati disponibili siano limitati, non è stato dimostrato un chiaro beneficio in termini di sopravvivenza globale prolungata nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico che presentano livelli

normali di CA 19-9 prima dell'inizio del trattamento con Apexelsin e gemcitabina (vedere paragrafo 5.1).

Erlotinib non deve essere somministrato in combinazione con Apexelsin più gemcitabina (vedere paragrafo 4.5).

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Il metabolismo di paclitaxel è catalizzato in parte dagli isoenzimi CYP2C8 e CYP3A4 del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, in assenza di uno studio di farmacocinetica d'interazione farmaco-farmaco, occorre esercitare cautela nel somministrare paclitaxel in concomitanza con medicinali di cui sono note le proprietà di inibizione dell'isoenzima CYP2C8 o CYP3A4 (ad es. ketoconazolo e altri antifungini derivati di imidazolo, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir) poiché la tossicità di paclitaxel può aumentare a causa della maggiore esposizione a paclitaxel. Somministrare paclitaxel in concomitanza con medicinali di cui sono note le proprietà di induzione dell'isoenzima CYP2C8 o CYP3A4 (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, efavirenz, nevirapina) non è raccomandato perché l'efficacia può essere compromessa a causa delle minori esposizioni a paclitaxel.

Paclitaxel e gemcitabina non hanno una via metabolica comune. La clearance di paclitaxel è determinata principalmente dal metabolismo mediato dal CYP2C8 e dal CYP3A4, seguito dall'escrezione biliare, mentre gemcitabina è inattivata dalla citidina deaminasi, seguita dall'escrezione urinaria. Le interazioni farmacocinetiche tra Apexelsin e gemcitabina non sono state valutate nell'uomo.

Uno studio di farmacocinetica è stato condotto con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle e carboplatino in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule. Non vi sono state interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti fra paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle e carboplatino.

Apexelsin è indicato come monoterapia per il tumore della mammella, in associazione con gemcitabina per l'adenocarcinoma pancreatico o in associazione con carboplatino per il tumore del polmone non a piccole cellule (vedere paragrafo 4.1). Apexelsin non deve essere utilizzato in concomitanza con altri agenti antitumorali.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno sei mesi dopo l'ultima dose di Apexelsin. Per i pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile si consiglia di usare misure contraccettive efficaci e di evitare il concepimento di figli durante la terapia con Apexelsin e per almeno tre mesi dopo l'ultima dose di Apexelsin.

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di paclitaxel in donne in gravidanza sono in numero molto limitato. Si ritiene che paclitaxel possa causare gravi anomalie congenite quando somministrato durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Apexelsin. Apexelsin non deve essere utilizzato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano

misure contraccettive efficaci, a meno che le condizioni cliniche della madre rendano necessario il trattamento con paclitaxel.

#### Allattamento

Paclitaxel e/o i suoi metaboliti sono risultati escreti nel latte di ratti femmine in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se paclitaxel sia escreti nel latte materno. Data la possibilità di gravi effetti indesiderati che possono verificarsi nei lattanti, Apexelsin è controindicato durante l'allattamento. La nutrizione con latte materno dovrà quindi essere sospesa per tutta la durata della terapia.

#### Fertilità

Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle è risultato essere causa di infertilità nei ratti maschi (vedere paragrafo 5.3). In base a quanto osservato negli animali, la fertilità maschile e femminile può essere compromessa. Si consiglia ai pazienti di sesso maschile di informarsi sulla conservazione del seme prima del trattamento, in quanto la terapia con Apexelsin può causare infertilità permanente.

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

Apexelsin altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Apexelsin può causare reazioni avverse quali stanchezza (molto comune) e capogiro (comune) che possono incidere sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. I pazienti vanno informati del fatto che in caso di stanchezza o capogiro, devono astenersi dal guidare veicoli e usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse clinicamente rilevanti associate all'uso di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle sono state neutropenia, neuropatia periferica, artralgia/mialgia e patologie gastrointestinali.

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 6 sono elencate le reazioni avverse associate a paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in monoterapia per ogni dosaggio e per ogni indicazione durante gli studi clinici (N = 789), paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con gemcitabina per adenocarcinoma pancreatico nello studio clinico di fase III (N = 421), paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con carboplatino per tumore del polmone non a piccole cellule nello studio clinico di fase III (N = 514) e durante l'uso post-commercializzazione. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 6: Reazioni avverse segnalate con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle**

	<b>Monoterapia (N = 789)</b>	<b>Terapia di associazione con gemcitabina (N = 421)</b>	<b>Terapia di associazione con carboplatino (N = 514)</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			
<i>Comune:</i>	Infezione, infezione delle vie urinarie, follicolite, infezione delle vie respiratorie superiori, candidiasi, sinusite	Sepsi, polmonite, candidiasi orale	Polmonite, bronchite, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie
<i>Non comune:</i>	Sepsi <sup>1</sup> , sepsi neutropenica <sup>1</sup> , polmonite, candidiasi orale, nasofaringite, cellulite, herpes simplex, infezione virale, herpes zoster, infezione micotica, infezione correlata a catetere, infezione in sede di iniezione		Sepsi, candidiasi orale
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)</b>			
<i>Non comune:</i>	Necrosi di tumore, dolore metastatico		
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
<i>Molto comune:</i>	Mielosoppressione, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia	Neutropenia, trombocitopenia, anemia	Neutropenia <sup>3</sup> , trombocitopenia <sup>3</sup> , anemia <sup>3</sup> , leucopenia <sup>3</sup>
<i>Comune:</i>	Neutropenia febbrile	Pancitopenia	Neutropenia febbrile, linfopenia
<i>Non comune:</i>		Porpora trombotica trombocitopenica	Pancitopenia
<i>Raro:</i>	Pancitopenia		
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			
<i>Non comune:</i>	Ipersensibilità		Ipersensibilità a farmaci, ipersensibilità
<i>Raro:</i>	Ipersensibilità severa <sup>1</sup>		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
<i>Molto comune:</i>	Anoressia	Disidratazione, appetito ridotto, ipokaliemia	Appetito ridotto
<i>Comune:</i>	Disidratazione, appetito ridotto, ipokaliemia		
<i>Non comune:</i>	Ipfosfatemia, ritenzione di liquidi, ipoalbuminemia, polidipsia, iperglicemia, ipocalcemia, ipoglicemia, iponatremia		
<i>Non nota:</i>	Sindrome da lisi tumorale <sup>1</sup>		
<b>Disturbi psichiatrici</b>			
<i>Molto comune:</i>		Depressione, insonnia	
<i>Comune:</i>	Depressione, insonnia, ansia	Ansia	Insonnia
<i>Non comune:</i>	Irrequietezza		

	<b>Monoterapia (N = 789)</b>	<b>Terapia di associazione con gemcitabina (N = 421)</b>	<b>Terapia di associazione con carboplatino (N = 514)</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
<i>Molto comune:</i>	Neuropatia periferica, neuropatia, ipoestesia, parestesia	Neuropatia periferica, capogiro, cefalea, disgeusia	Neuropatia periferica
<i>Comune:</i>	Neuropatia sensitiva periferica, capogiro, neuropatia motoria periferica, atassia, cefalea, disturbo sensitivo, sonnolenza, disgeusia		Capogiro, cefalea, disgeusia
<i>Non comune:</i>	Polineuropatia, areflessia, sincope, capogiro posturale, discinesia, iporeflessia, nevralgia, dolore neuropatico, tremore, perdita di sensibilità	Paralisi del VII nervo cranico	
<i>Non nota:</i>	Paralisi di nervi cranici multipli <sup>1</sup>		
<b>Patologie dell'occhio</b>			
<i>Comune:</i>	Visione offuscata, lacrimazione aumentata, occhio secco, cheratocongiuntivite secca, madarosi	Lacrimazione aumentata	Visione offuscata
<i>Non comune:</i>	Acuità visiva ridotta, visione alterata, irritazione oculare, dolore oculare, congiuntivite, disturbo visivo, prurito oculare, cheratite	Edema maculare cistoide	
<i>Raro:</i>	Edema maculare cistoide <sup>1</sup>		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			
<i>Comune:</i>	Vertigine		
<i>Non comune:</i>	Tinnito, dolore all'orecchio		
<b>Patologie cardiache</b>			
<i>Comune:</i>	Aritmia, tachicardia, tachicardia sopraventricolare	Insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia	
<i>Raro:</i>	Arresto cardiaco, insufficienza cardiaca congestizia, disfunzione del ventricolo sinistro, blocco atrioventricolare <sup>1</sup> , bradicardia		
<b>Patologie vascolari</b>			
<i>Comune:</i>	Iperensione, linfoedema, rossore, vampate di calore	Ipotensione, ipertensione	Ipotensione, ipertensione
<i>Non comune:</i>	Ipotensione, ipotensione ortostatica, sensazione di freddo alle estremità	Rossore	Rossore
<i>Raro:</i>	Trombosi		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			
<i>Molto comune:</i>		Dispnea, epistassi, tosse	Dispnea
<i>Comune:</i>	Polmonite interstiziale <sup>2</sup> , dispnea, epistassi, dolore faringolaringeo, tosse, rinite, rinorrea	Polmonite, congestione nasale	Emottisi, epistassi, tosse

	<b>Monoterapia (N = 789)</b>	<b>Terapia di associazione con gemcitabina (N = 421)</b>	<b>Terapia di associazione con carboplatino (N = 514)</b>
<i>Non comune:</i>	Embolia polmonare, tromboembolia del polmone, versamento della pleura, dispnea da esercizio fisico, congestione sinusale, rumori respiratori diminuiti, tosse produttiva, rinite allergica, raucedine, congestione nasale, secchezza nasale, respiro sibilante	Gola secca, secchezza nasale	Polmonite
<i>Non nota:</i>	Paresi delle corde vocali <sup>1</sup>		
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
<i>Molto comune:</i>	Diarrea, vomito, nausea, stipsi, stomatite	Diarrea, vomito, nausea, stipsi, dolore addominale, dolore addominale alto	Diarrea, vomito, nausea, stipsi
<i>Comune:</i>	Malattia da reflusso gastroesofageo, dispepsia, dolore addominale, distensione dell'addome, dolore addominale alto, ipoestesia orale	Ostruzione intestinale, colite, stomatite, bocca secca	Stomatite, dispepsia, disfagia, dolore addominale
<i>Non comune:</i>	Emorragia rettale, disfagia, flatulenza, glossodinia, bocca secca, dolore gengivale, feci liquide, esofagite, dolore addominale basso, ulcerazione della bocca, dolore orale		
<b>Patologie epatobiliari</b>			
<i>Comune:</i>		Colangite	Iperbilirubinemia
<i>Non comune:</i>	Epatomegalia		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
<i>Molto comune:</i>	Alopecia, eruzione cutanea	Alopecia, eruzione cutanea	Alopecia, eruzione cutanea
<i>Comune:</i>	Prurito, cute secca, patologia delle unghie, eritema, pigmentazione/alterazione del colore delle unghie, iperpigmentazione cutanea, onicolisi, alterazioni ungueali	Prurito, cute secca, patologia delle unghie	Prurito, patologia delle unghie
<i>Non comune:</i>	Reazione di fotosensibilità, orticaria, dolore cutaneo, prurito generalizzato, esantema pruriginoso, malattia della pelle, disturbo della pigmentazione, iperidrosi, onicomadesi, eruzione eritematosa, eruzione cutanea generalizzata, dermatite, sudorazioni notturne, eruzione maculo-papulare, vitiligine, ipotricosi, dolorabilità del letto ungueale, fastidio ungueale, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea papulare, lesione cutanea, gonfiore facciale		Esfoliazione cutanea, dermatite allergica, orticaria
<i>Molto raro:</i>	Sindrome di Stevens-Johnson <sup>1</sup> , necrolisi epidermica tossica <sup>1</sup>		

	<b>Monoterapia (N = 789)</b>	<b>Terapia di associazione con gemcitabina (N = 421)</b>	<b>Terapia di associazione con carboplatino (N = 514)</b>
<i>Non nota:</i>	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare <sup>1,4</sup> , scleroderma <sup>1</sup>		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
<i>Molto comune:</i>	Artralgia, mialgia	Artralgia, mialgia, dolore a un arto	Artralgia, mialgia
<i>Comune:</i>	Dolore dorsale, dolore a un arto, dolore osseo, crampi muscolari, dolori agli arti	Debolezza muscolare, dolore osseo	Dolore dosale, dolore a un arto, dolore muscoloscheletrico
<i>Non comune:</i>	Dolore della parete toracica, debolezza muscolare, dolore al collo, dolore inguinale, spasmi muscolari, dolore muscoloscheletrico, dolore al fianco, fastidio agli arti, debolezza muscolare		
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
<i>Comune:</i>		Insufficienza renale acuta	
<i>Non comune:</i>	Ematuria, disuria, pollachiuria, nicturia, poliuria, incontinenza urinaria	Sindrome uremica emolitica	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			
<i>Non comune:</i>	Dolore mammario		
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
<i>Molto comune:</i>	Stanchezza, astenia, piressia	Stanchezza, astenia, piressia, edema periferico, brividi	Stanchezza, astenia, edema periferico
<i>Comune:</i>	Malessere, letargia, debolezza, edema periferico, infiammazione della mucosa, dolore, brividi febbrili, edema, performance status diminuito, dolore toracico, malattia simil-influenzale, iperpiressia	Reazione in sede di iniezione	Piressia, dolore toracico
<i>Non comune:</i>	Fastidio al torace, andatura anormale, gonfiore, reazione in sede di iniezione		Infiammazione della mucosa, stravasato in sede di infusione, infiammazione in sede di infusione, eruzione cutanea in sede di infusione
<i>Raro:</i>	Stravasato		

	<b>Monoterapia (N = 789)</b>	<b>Terapia di associazione con gemcitabina (N = 421)</b>	<b>Terapia di associazione con carboplatino (N = 514)</b>
<b>Esami diagnostici</b>			
<i>Molto comune:</i>		Peso diminuito, alanina aminotransferasi aumentata	
<i>Comune:</i>	Peso diminuito, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, ematocrito diminuito, conta eritrocitaria diminuita, temperatura corporea aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata	Aspartato aminotransferasi aumentata, bilirubina ematica aumentata, creatinina ematica aumentata	Peso diminuito, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata
<i>Non comune:</i>	Pressione arteriosa aumentata, peso aumentato, latticodeidrogenasi ematica aumentata, creatinina ematica aumentata, glucosio ematico aumentato, fosforo ematico aumentato, potassio ematico diminuito, bilirubina aumentata		
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>			
<i>Non comune:</i>	Contusione		
<i>Raro:</i>	Fenomeno di richiamo da radiazioni, polmonite da radiazioni		

<sup>1</sup> Come segnalato nel monitoraggio post commercializzazione di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle.

<sup>2</sup> La frequenza della polmonite è calcolata combinando i dati su 1 310 pazienti in studi clinici, trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in monoterapia per tumore della mammella e per altre indicazioni.

<sup>3</sup> Basato su valutazioni di laboratorio: massimo grado di mielosoppressione (popolazione trattata).

<sup>4</sup> In alcuni pazienti precedentemente esposti a capecitabina.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Questo paragrafo riporta le reazioni avverse più comuni e clinicamente rilevanti relative a paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle.

Le reazioni avverse sono state valutate in 229 pazienti con tumore metastatico della mammella trattati con 260 mg/m<sup>2</sup> di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle una volta ogni tre settimane nello studio clinico pivotal di fase III (paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in monoterapia).

Le reazioni avverse sono state valutate in 421 pazienti con tumore metastatico del pancreas trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con gemcitabina (125 mg/m<sup>2</sup> di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con gemcitabina, a una dose di 1 000 mg/m<sup>2</sup> somministrata nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni) e in 402 pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia, sottoposti a trattamento sistemico di prima linea per adenocarcinoma metastatico del pancreas (paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina).

Le reazioni avverse sono state valutate in 514 pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con carboplatino (100 mg/m<sup>2</sup> di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle somministrato nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 21 giorni in associazione con carboplatino somministrato il giorno 1 di ogni ciclo) nello studio clinico di fase III randomizzato, controllato (paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/carboplatino). La tossicità associata a taxani riferita dal paziente è stata valutata mediante i 4 sottogruppi del questionario Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Taxani.

Utilizzando l'analisi di misure ripetute, 3 dei 4 sottogruppi (neuropatia periferica, dolore alle mani/piedi e udito) risultavano a favore di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle e carboplatino ( $p \leq 0,002$ ). Per l'altro sottogruppo (edema), non vi sono state differenze fra i bracci di trattamento.

### Infezioni ed infestazioni

#### *Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina*

La sepsi è stata osservata con un'incidenza del 5% nei pazienti con o senza neutropenia, trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con gemcitabina durante la conduzione di uno studio clinico nell'adenocarcinoma pancreatico. Dei 22 casi di sepsi riportati nei pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con gemcitabina, 5 hanno avuto esito fatale. Le complicanze dovute al preesistente tumore del pancreas, in particolare ostruzione biliare o presenza di stent biliare, sono state identificate come importanti fattori coinvolti. Se un paziente presenta febbre (indipendentemente dalla conta dei neutrofili), iniziare il trattamento con antibiotici ad ampio spettro. In caso di neutropenia febbrile, sospendere paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle e gemcitabina fino alla scomparsa della febbre e a  $ANC \geq 1\ 500$  cellule/mm<sup>3</sup>, poi riprendere il trattamento a livelli della dose ridotti (vedere paragrafo 4.2).

### Patologie del sistema emolinfopoietico

#### *Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in monoterapia-tumore metastatico della mammella*

In pazienti con tumore metastatico della mammella, la forma di tossicità ematologica più frequente è risultata essere la neutropenia (riportata nel 79% dei pazienti), peraltro rapidamente reversibile e correlata al dosaggio; la leucopenia è stata riscontrata nel 71% dei pazienti. Una neutropenia di grado 4 ( $< 500$  cellule/mm<sup>3</sup>) si è verificata nel 9% dei pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle. In quattro pazienti in terapia con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle si è manifestata neutropenia febbrile. Forme di anemia ( $Hb < 10$  g/dl) sono state osservate nel 46% dei pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle, con particolare severità ( $Hb < 8$  g/dl) in tre casi. Nel 45% dei pazienti si è verificata linfopenia.

#### *Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina*

La Tabella 7 riporta la frequenza e la gravità delle anomalie ematologiche rilevate in laboratorio per i pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con gemcitabina o con gemcitabina da sola.

**Tabella 7: Anomalie ematologiche rilevate in laboratorio nello studio sul adenocarcinoma pancreatico**

	Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle (125 mg/m <sup>2</sup> )/gemcitabina		Gemcitabina	
	Gradi 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)	Gradi 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Anemia <sup>a,b</sup>	97	13	96	12
Neutropenia <sup>a,b</sup>	73	38	58	27
Trombocitopenia <sup>b,c</sup>	74	13	70	9

<sup>a</sup> 405 pazienti valutati nel gruppo trattato con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina

<sup>b</sup> 388 pazienti valutati nel gruppo trattato con gemcitabina

<sup>c</sup> 404 pazienti valutati nel gruppo trattato con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina

#### *Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/carboplatino*

Anemia e trombocitopenia sono state riportate più comunemente nel braccio con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle e carboplatino rispetto al braccio con Taxol e carboplatino (rispettivamente, 54% vs 28% e 45% vs 27%).

### Patologie del sistema nervoso

#### *Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in monoterapia-tumore metastatico della mammella*

In generale, la frequenza e la severità della neurotossicità nei pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle è risultata correlata al dosaggio. Nel 68% dei pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle è stata riscontrata neuropatia periferica (principalmente neuropatia sensitiva di grado 1 o 2), di cui il 10% era di grado 3; non si sono verificati casi di neuropatia sensitiva di grado 4.

#### *Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina*

Per i pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con gemcitabina, il tempo mediano alla prima comparsa di neuropatia periferica di grado 3 è stato di 140 giorni. Il tempo mediano al miglioramento di almeno 1 grado è stato di 21 giorni, e il tempo mediano al miglioramento della neuropatia periferica da grado 3 a grado 0 o 1 è stato di 29 giorni. Dei pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa della neuropatia periferica, il 44% (31/70 pazienti) è stato in grado di riprendere paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle a una dose ridotta. Nessuno dei pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con gemcitabina ha avuto neuropatia periferica di grado 4.

#### *Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/carboplatino*

Per i pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle e carboplatino, il tempo mediano alla prima comparsa di neuropatia periferica di grado 3 correlata al trattamento è stato di 121 giorni, mentre il tempo mediano al miglioramento della neuropatia periferica correlata al trattamento da grado 3 a grado 1 è stato di 38 giorni. Nessuno dei pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle e carboplatino ha manifestato neuropatia periferica di grado 4.

### Patologie dell'occhio

Durante il trattamento con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle, nel monitoraggio post-commercializzazione vi sono state rare segnalazioni di riduzione dell'acuità visiva dovuta a edema maculare cistoide (vedere paragrafo 4.4).

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

#### *Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina*

La polmonite è stata osservata con un'incidenza del 4% con l'uso di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con gemcitabina. Dei 17 casi di polmonite segnalati nei pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con gemcitabina, 2 hanno avuto esito fatale. Monitorare attentamente i pazienti per rilevare segni e sintomi di polmonite. Una volta esclusa un'eziologia infettiva e accertata la diagnosi di polmonite, interrompere definitivamente il trattamento con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle e gemcitabina e iniziare immediatamente un'idonea terapia e misure di supporto (vedere paragrafo 4.2).

### Patologie gastrointestinali

#### *Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in monoterapia-tumore metastatico della mammella*

Il 29% dei pazienti ha riferito nausea e il 25% diarrea.

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

#### *Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in monoterapia-tumore metastatico della mammella*

È stata osservata alopecia in > 80% dei pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle. La maggior parte dei casi di alopecia si è verificata a meno di un mese dall'inizio del trattamento con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle. Una perdita di capelli pronunciata  $\geq$  50% è attesa nella maggior parte dei pazienti che presentano alopecia.

### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

#### *Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in monoterapia-tumore metastatico della mammella*

Nel 32% dei pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle si sono manifestate forme di artralgia, severe nel 6% dei casi. Il 24% dei pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle è stato affetto da mialgia, severa nel 7% dei casi. I sintomi, generalmente transitori, sono comparsi tipicamente tre giorni dopo la somministrazione di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle e si sono risolti entro una settimana.

### Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

#### *Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in monoterapia-tumore metastatico della mammella*

Astenia/stanchezza sono state riportate nel 40% dei pazienti.

### Popolazione pediatrica

Lo studio ha riguardato 106 pazienti, 104 dei quali erano pazienti pediatriche di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni (vedere paragrafo 5.1). Ogni paziente ha manifestato almeno 1 reazione avversa. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state neutropenia, anemia, leucopenia e piresia. Gravi reazioni avverse riportate in più di 2 pazienti sono state piresia, dolore dorsale, edema periferico e vomito. Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza nel numero limitato di pazienti pediatriche trattate con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle e il profilo di sicurezza è risultato simile a quello dalla popolazione adulta.

### 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 riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste alcun antidoto noto per il sovradosaggio di paclitaxel. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente sorvegliato. La terapia deve essere mirata alle principali tossicità previste, in particolare: soppressione del midollo osseo, mucosite e neuropatia periferica.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antineoplastici, alcaloidi da piante ed altri prodotti naturali, taxani, codice ATC: L01CD01

### Meccanismo d'azione

Il paclitaxel è un agente antimicrotubulare che favorisce l'aggregazione dei microtubuli dai dimeri della tubulina, e li stabilizza impedendone la depolimerizzazione. Tale stabilizzazione inibisce la normale riorganizzazione dinamica della struttura del microtubulo, essenziale per l'interfase vitale e per le funzioni mitotiche cellulari. Inoltre, il 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.

Apexelsin contiene nanoparticelle di paclitaxel legate all'albumina del siero umano delle dimensioni di circa 130 nm, in cui il paclitaxel è presente in stato amorfo, non cristallino. Con la somministrazione endovenosa, le nanoparticelle si dissociano rapidamente in complessi di paclitaxel legato all'albumina, solubili, delle dimensioni di circa 10 nm. È nota la proprietà dell'albumina di mediare la transitosi endoteliale caveolare dei costituenti del plasma, e gli studi *in vitro* hanno dimostrato che la presenza di albumina in Apexelsin favorisce il trasporto di paclitaxel attraverso le

cellule endoteliali. Si ipotizza che il potenziato trasporto transendoteliale caveolare sia mediato dal recettore dell'albumina gp-60, e che si verifichi un maggiore accumulo di paclitaxel nella zona del tumore a causa della proteina acidica secreta ricca di cisteina (*Secreted protein acidic rich in cysteine*, SPARC), una proteina legante dell'albumina.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Carcinoma della mammella

A supporto dell'uso di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle per il tumore metastatico della mammella sono disponibili i dati acquisiti dai 106 pazienti di due studi a singolo unico in aperto e dai 454 pazienti trattati in uno studio comparativo randomizzato di fase III. Tali dati sono presentati di seguito.

#### *Studi a braccio singolo in aperto*

In uno studio, paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle è stato somministrato in infusione di 30 minuti alla dose di 175 mg/m<sup>2</sup> a 43 pazienti con tumore metastatico della mammella. Nell'altro la dose utilizzata era di 300 mg/m<sup>2</sup> per infusione di 30 minuti in 63 pazienti con tumore metastatico della mammella. Il medicinale è stato somministrato senza pretrattamento con steroidi o supporto programmato con G-CSF. I cicli sono stati somministrati a intervalli di 3 settimane. Gli indici di risposta per il totale dei pazienti sono stati rispettivamente del 39,5% (CI 95%: 24,9% - 54,2%) e del 47,6% (CI 95%: 35,3% - 60,0%). Il tempo medio alla progressione della malattia è stato di 5,3 mesi (175 mg/m<sup>2</sup>; CI 95%: 4,6 - 6,2 mesi) e di 6,1 mesi (300 mg/m<sup>2</sup>; CI 95%: 4,2 - 9,8 mesi).

#### *Studio comparativo randomizzato*

Lo studio multicentrico è stato eseguito in pazienti con tumore metastatico della mammella, trattati ogni 3 settimane con paclitaxel come agente unico, o in forma di paclitaxel formulato con solvente alla dose di 175 mg/m<sup>2</sup>, per infusione della durata di 3 ore con pretrattamento per prevenire ipersensibilità (N = 225), oppure nella forma paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle alla dose di 260 mg/m<sup>2</sup> per infusione della durata di 30 minuti senza pretrattamento (N = 229).

Il sessantaquattro per cento dei pazienti presentava condizioni generali deteriorate (ECOG 1 o 2) al momento dell'ammissione nello studio; il 79% aveva metastasi viscerali e il 76% aveva metastasi in più di 3 siti. Il quattordici per cento dei pazienti non era stato sottoposto a precedenti chemioterapie; il 27% era stato sottoposto a sola chemioterapia adiuvante, il 40% a sola chemioterapia per malattia metastatica, e il 19% a chemioterapia in entrambe le situazioni di malattia. Il cinquantanove per cento era stato trattato con il medicinale sperimentale come terapia di seconda linea o più avanzata. Il settantasette per cento dei pazienti era stato precedentemente esposto ad antracicline.

I risultati relativi al tasso di risposta complessivo, al tempo alla progressione della malattia, alla sopravvivenza libera da malattia e alla sopravvivenza globale per i pazienti che ricevono una linea di terapia oltre la 1<sup>a</sup> sono mostrati di seguito.

**Tabella 8: Risultati relativi al tasso di risposta complessivo, al tempo medio alla progressione della malattia e alla sopravvivenza senza malattia limitatamente a quanto constatato dal ricercatore**

Variabile di efficacia	Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle (260 mg/m <sup>2</sup> )	Paclitaxel formulato con solvente (175 mg/m <sup>2</sup> )	Valore-p
<i>Tasso di risposta [CI 95%] (%)</i>			
Terapia oltre la 1 <sup>a</sup> linea	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 <sup>a</sup>
<i>*Tempo medio alla progressione della malattia [CI 95%] (settimane)</i>			
Terapia oltre la 1 <sup>a</sup> linea	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 <sup>b</sup>
<i>*Sopravvivenza media senza progressione [CI 95%] (settimane)</i>			
Terapia oltre la 1 <sup>a</sup> linea	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 <sup>b</sup>
<i>*Sopravvivenza [CI 95%] (settimane)</i>			
Terapia oltre la 1 <sup>a</sup> linea	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 <sup>b</sup>

\*Dati basati sulla Relazione dello studio clinico: CA012-0 Appendice finale del 23 marzo 2005

<sup>a</sup> Test del chi quadro

<sup>b</sup> Test log-rank

Nello studio clinico controllato, randomizzato, 229 pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle sono stati valutati per la sicurezza. La neurotossicità del paclitaxel è stata valutata attraverso il miglioramento di un grado per i pazienti che hanno manifestato una neuropatia periferica di grado 3 in qualsiasi momento durante il corso della terapia. Il corso naturale della neuropatia periferica alla risoluzione al baseline dovuta a tossicità cumulativa di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle dopo > 6 cicli di trattamento non è stato valutato e rimane sconosciuto.

#### Adenocarcinoma pancreatico

È stato condotto uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, in aperto, in 861 pazienti per confrontare paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina con gemcitabina in monoterapia come trattamento di prima linea nei pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas. Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle è stato somministrato ai pazienti (N = 431) come infusione endovenosa nell'arco di 30-40 minuti, a una dose di 125 mg/m<sup>2</sup>, seguito da gemcitabina come infusione endovenosa nell'arco di 30-40 minuti, a una dose di 1 000 mg/m<sup>2</sup>, somministrate i giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni. Nel braccio di trattamento di confronto, gemcitabina in monoterapia è stata somministrata ai pazienti (N = 430) secondo la dose e il regime raccomandati. Il trattamento è stato somministrato fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di una tossicità inaccettabile. Dei 431 pazienti con adenocarcinoma pancreatico randomizzati al trattamento con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con gemcitabina, la maggior parte (93%) era bianca, il 4% era nera e il 2% era asiatica. Il 16% aveva un punteggio sulla scala di Karnofsky (KPS) di 100; il 42% aveva un KPS di 90; il 35% aveva un KPS di 80; il 7% aveva un KPS di 70 e < 1% dei pazienti aveva un KPS inferiore a 70. I pazienti con rischio cardiovascolare elevato, anamnesi positiva per arteriopatia periferica e/o patologie del tessuto connettivo e/o malattia polmonare interstiziale sono stati esclusi dallo studio.

I pazienti sono stati sottoposti a trattamento per una durata mediana di 3,9 mesi nel braccio paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina e di 2,8 mesi nel braccio gemcitabina. Il 32% dei pazienti nel braccio paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina sono stati trattati per 6 mesi o più rispetto al 15% dei pazienti nel braccio gemcitabina. Per la popolazione trattata, l'intensità di dose relativa mediana per la gemcitabina è stata del 75% nel braccio paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina e del 85% nel braccio gemcitabina. L'intensità di dose relativa mediana di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle è stata dell'81%. Nel braccio paclitaxel-albumina sierica umana in

nanoparticelle/gemcitabina è stata somministrata una dose cumulativa mediana di gemcitabina più elevata (11 400 mg/m<sup>2</sup>) rispetto al braccio gemcitabina (9 000 mg/m<sup>2</sup>).

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS). Gli endpoint secondari chiave erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tasso di risposta complessiva (ORR), entrambi valutati mediante revisione radiologica indipendente, centrale, condotta in cieco, utilizzando le linee guida RECIST (versione 1.0).

**Tabella 9: Risultati di efficacia dello studio randomizzato in pazienti con adenocarcinoma pancreatico (popolazione intent-to-treat)**

	<b>Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle (125 mg/m<sup>2</sup>)/gemcitabina (N = 431)</b>	<b>Gemcitabina (N = 430)</b>
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Numero di decessi (%)	333 (77)	359 (83)
Sopravvivenza globale mediana, mesi (IC al 95%)	<b>8,5</b> (7,89; 9,53)	<b>6,7</b> (6,01; 7,23)
HR <sub>A+G/G</sub> (IC al 95%) <sup>a</sup>	0,72 (0,617; 0,835)	
P value <sup>b</sup>	< 0,0001	
Tasso di sopravvivenza % (IC al 95%) a		
1 anno	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 anni	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
Sopravvivenza globale nel 75° percentile (mesi)	14,8	11,4
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Decesso o progressione, n (%)	277 (64)	265 (62)
Sopravvivenza libera da progressione, mesi (IC al 95%)	<b>5,5</b> (4,47; 5,95)	<b>3,7</b> (3,61; 4,04)
HR <sub>A+G/G</sub> (IC al 95%) <sup>a</sup>	0,69 (0,581; 0,821)	
P value <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Tasso di risposta complessivo</b>		
Risposta globale completa o parziale confermata, n (%)	<b>99</b> (23)	<b>31</b> (7)
IC al 95%	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p <sub>A+G</sub> /p <sub>G</sub> (IC al 95%)	3,19 (2,178; 4,662)	
P value (test chi quadrato)	< 0,0001	

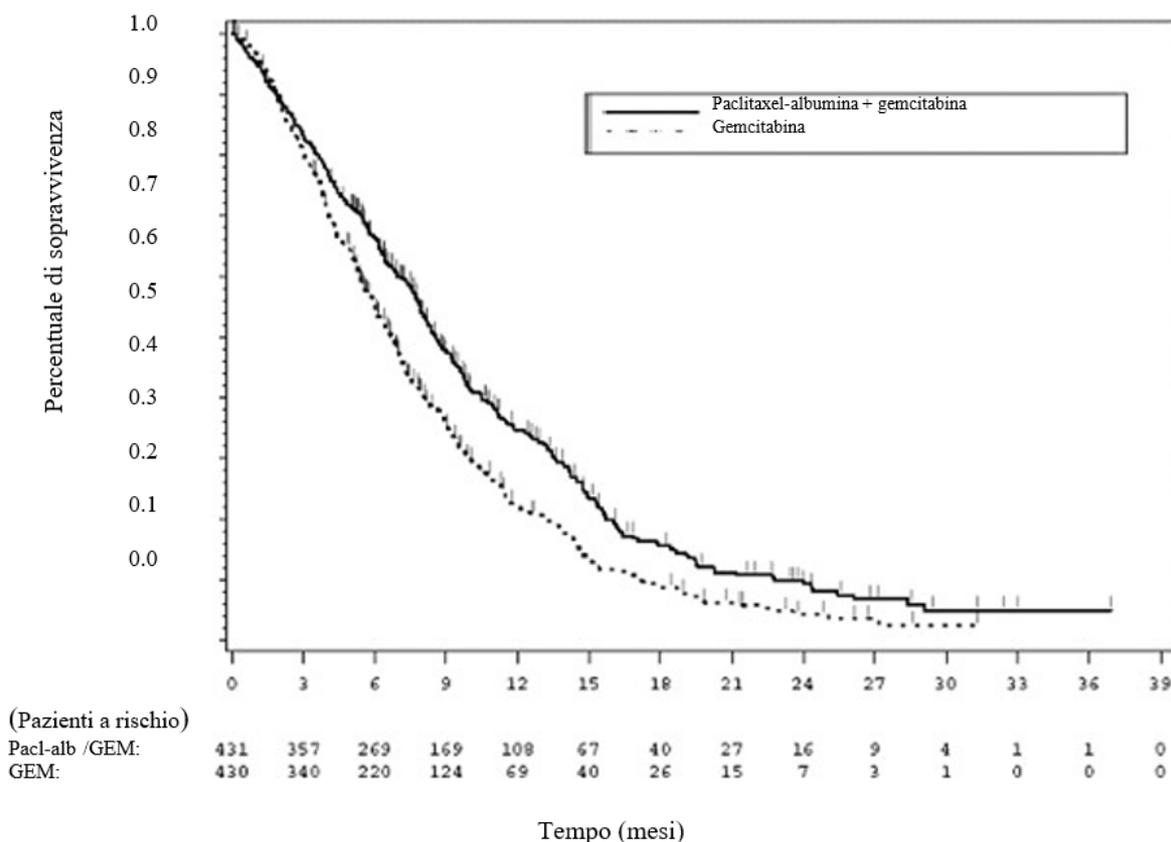
IC = intervallo di confidenza, HR<sub>A+G/G</sub> = hazard ratio di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle+gemcitabina/gemcitabina, p<sub>A+G</sub>/p<sub>G</sub> = rapporto fra i tassi di risposta di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle+gemcitabina/gemcitabina

<sup>a</sup> modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

<sup>b</sup> test log rank stratificato, stratificato per regione geografica (Nord America vs. altri), KPS (70-80 vs. 90-100) e presenza di metastasi epatiche (sì vs. no).

Vi è stato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS per i pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina rispetto a gemcitabina da sola, con un aumento di 1,8 mesi dell'OS mediana, una riduzione complessiva del 28% del rischio di morte, un miglioramento del 59% della sopravvivenza a 1 anno e un miglioramento del 125% dei tassi di sopravvivenza a 2 anni.

**Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (popolazione intent-to-treat)**



Gli effetti del trattamento sull'OS sono risultati a favore del braccio paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina nella maggior parte dei sottogruppi pre-specificati (comprendenti sesso, KPS, regione geografica, sede primaria del tumore del pancreas, stadio alla diagnosi, presenza di metastasi epatiche, presenza di carcinomatosi peritoneale, precedente procedura di Whipple, presenza di stent biliare al basale, presenza di metastasi polmonari e numero di siti metastatici). Per i pazienti di età  $\geq 75$  anni, nei bracci paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina e gemcitabina l'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza è stato pari a 1,08 (IC al 95% 0,653; 1,797). Per i pazienti con livelli di CA 19-9 nella norma al basale, l'HR per la sopravvivenza è stato pari a 1,07 (IC al 95% 0,692; 1,661).

Vi è stato un miglioramento statisticamente significativo della PFS per i pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/gemcitabina rispetto a gemcitabina da sola, con un aumento di 1,8 mesi della PFS mediana.

#### *Tumore del polmone non a piccole cellule*

Uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto è stato condotto in 1052 pazienti naive alla chemioterapia con tumore del polmone non a piccole cellule in stadio IIIb/IV. Lo studio ha confrontato paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in associazione con carboplatino verso paclitaxel formulato con solvente in associazione con carboplatino, come trattamento di prima linea in pazienti con tumore del polmone avanzato non a piccole cellule. Oltre il 99% dei pazienti aveva un performance status secondo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) di 0 o 1. I pazienti con neuropatia preesistente di grado  $\geq 2$  o con fattori di rischio gravi a carico di uno qualsiasi dei maggiori sistemi organici sono stati esclusi. Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle è stato somministrato ai pazienti (N = 521) mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti, a una dose di 100 mg/m<sup>2</sup>, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 21 giorni senza premedicazione con steroidi e senza profilassi con fattore stimolante la colonia di granulociti. Subito dopo la fine della somministrazione di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle, è stato somministrato carboplatino per via endovenosa a una dose di AUC = 6 mg•min/mL solo il giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni. Paclitaxel formulato con solvente è stato somministrato ai pazienti (N = 531) a una dose

di 200 mg/m<sup>2</sup> mediante infusione endovenosa nell'arco di 3 ore con premedicazione standard, immediatamente seguito da carboplatino, somministrato per via endovenosa a una dose di AUC = 6 mg•min/mL. Ciascun medicinale è stato somministrato il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni. In entrambi i bracci, il trattamento è stato somministrato fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di una tossicità inaccettabile. I pazienti hanno ricevuto una mediana di 6 cicli di trattamento in entrambi i bracci dello studio.

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta complessivo, definito come la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta completa o una risposta parziale obiettiva confermata, sulla base di una revisione radiologica indipendente, centrale, condotta in cieco, secondo i criteri RECIST (versione 1.0). I pazienti nel braccio paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/carboplatino hanno riportato un tasso di risposta complessivo significativamente più elevato rispetto ai pazienti nel braccio di controllo: 33% vs 25%, p = 0,005 (Tabella 10). Vi è stata una differenza significativa nel tasso di risposta globale nel braccio paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle/carboplatino, rispetto al braccio di controllo, nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule ad istologia squamosa (N = 450, 41% vs 24%, p < 0,001); tuttavia, questa differenza non si è tradotta in una differenza in termini di PFS o OS. Non vi è stata differenza in ORR fra i bracci di trattamento nei pazienti con istologia non squamosa (N = 602, 26% vs 25%, p = 0,808).

**Tabella 10: Tasso di risposta complessivo nello studio randomizzato in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (popolazione intent-to-treat)**

Parametro di efficacia	Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle (100 mg/m <sup>2</sup> /settimana) + carboplatino (N = 521)	Paclitaxel formulato con solvente (200 mg/m <sup>2</sup> ogni 3 settimane) + carboplatino (N = 531)
<b>Tasso di risposta complessivo (revisione indipendente)</b>		
Risposta globale completa o parziale confermata, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
IC al 95% (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p <sub>A</sub> /p <sub>T</sub> (IC al 95,1%)	1,313 (1,082; 1,593)	
P-value <sup>a</sup>	0,005	

IC = intervallo di confidenza; HR<sub>A/T</sub> = hazard ratio di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle+carboplatino/paclitaxel formulato con solvente+carboplatino; p<sub>A</sub>/p<sub>T</sub> = rapporto fra i tassi di risposta di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle+carboplatino/paclitaxel formulato con solvente+carboplatino.

<sup>a</sup> Il p value si basa sul test chi quadrato.

Non vi sono state differenze statisticamente significative nella sopravvivenza libera da progressione (ad una valutazione radiologica in cieco) e nella sopravvivenza globale fra i due bracci di trattamento. È stata condotta una analisi di non-inferiorità per PFS e OS, con un margine di non-inferiorità prespecificato del 15%. Il criterio di non-inferiorità è stato soddisfatto sia per la PFS sia per l'OS, con il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per gli hazard ratio associati inferiore a 1,176 (Tabella 11).

**Tabella 11: Analisi di non-inferiorità della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale nello studio randomizzato in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (popolazione intent-to-treat)**

Parametro di efficacia	Paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle (100 mg/m <sup>2</sup> /settimana) + carboplatino (N = 521)	Paclitaxel formulato con solvente (200 mg/m <sup>2</sup> ogni 3 settimane) + carboplatino (N = 531)
<b>Sopravvivenza libera da progressione<sup>a</sup> (revisione indipendente)</b>		
Decesso o progressione, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
PFS mediana (IC al 95%) (mesi)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR <sub>AT</sub> (IC al 95%)	0,949 (0,830; 1,086)	
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Numero di decessi, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
OS mediana (IC al 95%) (mesi)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR <sub>AT</sub> (IC al 95,1%)	0,922 (0,797; 1,066)	

IC = intervallo di confidenza; HR<sub>AT</sub> = hazard ratio di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle+carboplatino/paclitaxel formulato con solvente+carboplatino; p<sub>A</sub>/p<sub>T</sub> = rapporto fra i tassi di risposta di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle+carboplatino/paclitaxel formulato con solvente +carboplatino.

<sup>a</sup> Secondo le considerazioni metodologiche di EMA relative all'endpoint PFS, le osservazioni mancanti o l'inizio di una nuova terapia successiva non sono state utilizzate per il censoring.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 4.2).

Lo studio ABI-007-PST-001, uno studio di fase 1/2, multicentrico, in aperto, volto a definire il dosaggio e valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia preliminare di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle settimanale in pazienti pediatrici con tumori solidi pediatrici ricorrenti o refrattari, ha incluso un totale di 106 pazienti di età compresa tra  $\geq 6$  mesi e  $\leq 24$  anni.

La parte di fase 1 dello studio ha incluso un totale di 64 pazienti di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni e ha definito una dose massima tollerata (MTD) di 240 mg/m<sup>2</sup>, somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni.

La parte di fase 2 dello studio ha arruolato un totale di 42 pazienti utilizzando il disegno minimax di Simon a due stadi, di età compresa tra 6 mesi e 24 anni con sarcoma di Ewing, neuroblastoma o rhabdomyosarcoma ricorrenti o refrattari per la valutazione dell'attività antitumorale valutata mediante il tasso di risposta complessiva (ORR). Dei 42 pazienti, 1 paziente aveva  $< 2$  anni, 27 pazienti avevano da  $\geq 2$  a  $< 12$  anni, 12 pazienti avevano da  $\geq 12$  a  $< 18$  anni e 2 pazienti adulti avevano da  $\geq 18$  a 24 anni.

I pazienti sono stati trattati per una mediana di 2 cicli alla MTD. Tra i 41 pazienti idonei per la valutazione dell'efficacia in stadio 1, 1 paziente nel gruppo con rhabdomyosarcoma (N = 14) ha presentato una risposta parziale (RP) confermata che ha comportato un ORR del 7,1% (IC al 95%: 0,2; 33,9). Non è stata osservata alcuna risposta completa (RC) né RP nel gruppo con sarcoma di Ewing (N = 13) o in quello con neuroblastoma (N = 14). Nessuno dei bracci dello studio ha proseguito nello stadio 2 perché il requisito definito nel protocollo di avere un numero di pazienti  $\geq 2$  che abbiano una risposta confermata non è stato soddisfatto.

I risultati di sopravvivenza mediana globale, incluso il periodo di follow-up di 1 anno, sono stati di 32,1 settimane (IC al 95%: 21,4; 72,9), 32,0 settimane (IC al 95%: 12, non stabilito) e 19,6 settimane (IC al 95%: 4; 25,7), rispettivamente per i gruppi con sarcoma di Ewing, neuroblastoma e rhabdomyosarcoma.

Il profilo di sicurezza complessivo di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle nei pazienti pediatrici si è dimostrato coerente con quello noto nei pazienti adulti trattati con paclitaxel-albumina

sierica umana in nanoparticelle (vedere paragrafo 4.8). Sulla base di questi risultati, si è concluso che paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle in monoterapia non mostra un'attività clinicamente significativa o un vantaggio in termini di sopravvivenza da giustificare un ulteriore sviluppo nella popolazione pediatrica.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi clinici hanno permesso di stabilire la farmacocinetica del paclitaxel totale in seguito a infusioni di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle della durata di 30-180 minuti a livelli di dose da 80 a 375 mg/m<sup>2</sup>. L'esposizione al paclitaxel (AUC) aumenta in modo lineare da 2 653 a 16 736 ng.hr/mL con dosaggi da 80 a 300 mg/m<sup>2</sup>.

In uno studio su pazienti con tumori solidi in stadio avanzato, le caratteristiche farmacocinetiche di paclitaxel dopo la somministrazione per via endovenosa di 260 mg/m<sup>2</sup> di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle per 30 minuti sono state comparate a quelle rilevate dopo la somministrazione per iniezione di 175 mg/m<sup>2</sup> di paclitaxel in solvente per 3 ore. Sulla base dell'analisi di farmacocinetica non compartimentale, la clearance plasmatica di paclitaxel con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle è risultata maggiore (43%) rispetto a quella ottenuta con iniezione di paclitaxel formulato con solvente, e anche il volume di distribuzione è risultato superiore (53%). Non sono emerse differenze nell'emivita terminale.

In uno studio con somministrazioni ripetute, eseguito su 12 pazienti trattati con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle somministrato per via endovenosa alla dose di 260 mg/m<sup>2</sup>, la variabilità intraindividuale nell'AUC è stata del 19% (intervallo = 3,21%-37,70%). Non vi è stata evidenza di accumulo del paclitaxel con più cicli di trattamento.

### Distribuzione

In seguito alla somministrazione di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle a pazienti con tumori solidi, paclitaxel si distribuisce uniformemente nelle cellule ematiche e nel plasma, con un elevato legame alle proteine plasmatiche (94%).

Il legame proteico di paclitaxel, dopo somministrazione di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle, è stato valutato nei pazienti in uno studio di confronto mediante ultrafiltrazione. La frazione di paclitaxel libero è risultata significativamente più elevata con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle (6,2%) rispetto al paclitaxel formulato con solvente (2,3%). Ciò ha comportato un'esposizione significativamente più elevata al paclitaxel non legato con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle, rispetto a paclitaxel disciolto in solvente, sebbene l'esposizione totale sia paragonabile. Ciò può essere dovuto al fatto che paclitaxel non viene intrappolato nelle micelle di Cremophor EL, come avviene con paclitaxel disciolto in solvente. In base ai dati pubblicati, i risultati di studi *in vitro* su proteine leganti del siero umano, (con uso di paclitaxel a concentrazioni comprese tra 0,1 e 50 µg/mL), indicano che la presenza di cimetidina, ranitidina, desametasone o difenidramina non incide sul legame proteico di paclitaxel.

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione totale è pari a circa 1 741 L; l'entità rilevante del volume di distribuzione indica una vasta distribuzione extravascolare di paclitaxel e/o un suo legame con i tessuti.

### Biotrasformazione ed eliminazione

In base ai dati pubblicati, i risultati di studi *in vitro* su microsomi e sezioni di tessuto prelevati da fegato umano indicano che paclitaxel è metabolizzato principalmente in 6 $\alpha$ -idrossipaclitaxel più due metaboliti minori, 3'-*p*-idrossipaclitaxel e 6 $\alpha$ -3'-*p*-diidrossipaclitaxel. La formazione di questi metaboliti idrossilati è catalizzata rispettivamente da CYP2C8, CYP3A4, e da entrambi gli isoenzimi CYP2C8 e CYP3A4.

Nei pazienti con tumore metastatico della mammella, in seguito a infusione di 260 mg/m<sup>2</sup> di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle per una durata di 30 minuti, il valore medio relativo all'escrezione urinaria cumulativa di sostanza attiva non modificata rappresentava il 4% della dose totale somministrata, e meno dell'1% era costituito dai metaboliti 6 $\alpha$ -idrossipaclitaxel e

3'-*p*-idrossipaclitaxel, indicando un'ingente percentuale di eliminazione non renale. Paclitaxel è eliminato principalmente mediante il metabolismo epatico e l'escrezione biliare.

Nell'intervallo di dose clinica tra 80 e 300 mg/m<sup>2</sup>, la clearance plasmatica media di paclitaxel varia da 13 a 30 L/h/m<sup>2</sup>, mentre l'emivita terminale media è compresa tra 13 e 27 ore.

#### Insufficienza epatica

L'effetto dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di popolazione di paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle è stato studiato in pazienti con tumori solidi in stadio avanzato. L'analisi ha incluso pazienti con funzione epatica normale (n = 130) e insufficienza epatica preesistente lieve (n = 8), moderata (n = 7) o severa (n = 5) (secondo i criteri dell'*Organ Dysfunction Working Group* dell'NCI). I risultati dimostrano che un'insufficienza epatica lieve (bilirubina totale da > 1 a ≤ 1,5 x ULN) non ha effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di paclitaxel. I pazienti con insufficienza epatica moderata (bilirubina totale da > 1,5 a ≤ 3 x ULN) o severa (bilirubina totale da > 3 a ≤ 5 x ULN) presentano una riduzione del 22%-26% della velocità di eliminazione massima di paclitaxel e un aumento di circa il 20% dell'AUC media di paclitaxel, rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. L'insufficienza epatica non ha alcun effetto sulla C<sub>max</sub> media di paclitaxel. Inoltre, l'eliminazione di paclitaxel evidenzia una correlazione inversa con la bilirubina totale e una correlazione diretta con l'albumina sierica.

I modelli di farmacocinetica/farmacodinamica indicano un'assenza di correlazione tra la funzionalità epatica (indicata dal livello di albumina o bilirubina totale al basale) e la neutropenia, a seguito di un aggiustamento per l'esposizione a paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle.

Non sono disponibili dati di farmacocinetica per pazienti con bilirubina totale > 5 x ULN o per i pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas (vedere paragrafo 4.2).

#### Insufficienza renale

L'analisi di farmacocinetica di popolazione ha incluso pazienti con funzione renale normale (n = 65) e insufficienza renale preesistente lieve (n = 61), moderata (n = 23) o severa (n = 1) (secondo la bozza dei criteri orientativi dell'FDA del 2010). L'insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da ≥ 30 a < 90 mL/min) non ha effetti d'importanza clinica sulla velocità di eliminazione massima e sull'esposizione sistemica (AUC e C<sub>max</sub>) di paclitaxel.

I dati di farmacocinetica sono insufficienti per i pazienti con insufficienza renale severa e non sono disponibili per i pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

#### Anziani

L'analisi di farmacocinetica di popolazione per paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle ha incluso pazienti di età compresa tra 24 e 85 anni e dimostra che l'età non influisce in misura significativa sulla velocità di eliminazione massima e sull'esposizione sistemica (AUC e C<sub>max</sub>) di paclitaxel.

I modelli di farmacocinetica/farmacodinamica, con l'utilizzo di dati derivati da 125 pazienti con tumori solidi in stadio avanzato, indicano che i pazienti di ≥ 65 anni di età possono essere più soggetti allo sviluppo di neutropenia nel corso del primo ciclo di trattamento, sebbene l'età non influisca sull'esposizione plasmatica a paclitaxel.

#### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di paclitaxel dopo 30 minuti di somministrazione endovenosa a livelli di dose compresi tra 120 mg/m<sup>2</sup> e 270 mg/m<sup>2</sup> è stata determinata nella fase 1 di uno studio di fase 1/2 sui tumori solidi pediatrici ricorrenti o refrattari in 64 pazienti (da 2 a ≤ 18 anni di età). In seguito all'aumento della dose da 120 a 270 mg/m<sup>2</sup>, l'AUC<sub>(0-inf)</sub> e la C<sub>max</sub> medie di paclitaxel andavano rispettivamente da 8 867 a 14 361 ng\*h/mL e da 3 488 a 8 078 ng/mL.

I valori di esposizione al farmaco di picco normalizzati per la dose sono risultati comparabili nell'ambito dell'intervallo di dose esaminato; tuttavia, i valori di esposizione al farmaco totali normalizzati per la dose sono risultati comparabili solo nell'intervallo da 120 mg/m<sup>2</sup> a 240 mg/m<sup>2</sup>; con

l'AUC<sub>∞</sub> normalizzata per la dose inferiore al livello di dose di 270 mg/m<sup>2</sup>. All'MTD di 240 mg/m<sup>2</sup>, la CL media è stata di 19,1 L/h e l'emivita terminale media è stata di 13,5 ore.

Nei bambini e negli adolescenti, l'esposizione a paclitaxel è aumentata con dosi superiori e le esposizioni settimanali al farmaco sono state più alte che nei pazienti adulti.

#### Altri fattori intrinseci

Le analisi di farmacocinetica di popolazione per paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle indicano che il sesso, la razza (asiatica vs bianca) e il tipo di tumori solidi non hanno un effetto clinicamente importante sull'esposizione sistemica (AUC e C<sub>max</sub>) di paclitaxel. Nei pazienti di 50 kg di peso l'AUC di paclitaxel era approssimativamente del 25% inferiore rispetto ai pazienti di 75 kg di peso. Non è nota la rilevanza clinica di questo risultato.

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

Non sono stati eseguiti studi sulla potenziale cancerogenicità di paclitaxel. In base ai dati pubblicati, tuttavia, paclitaxel alle dosi cliniche risulta essere potenzialmente cancerogeno e genotossico per il suo meccanismo d'azione farmacodinamico. Paclitaxel è risultato clastogenico sia *in vitro* (aberrazioni cromosomiche nei linfociti umani) che *in vivo* (test dei micronuclei nei topi). Paclitaxel è risultato genotossico *in vivo* (test dei micronuclei nei topi), ma non sono emerse proprietà mutageniche nel test di Ames né nel saggio di mutazione genetica dell'ipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasi con ovaio di criceto cinese (CHO/HGPRT).

Paclitaxel a dosaggi inferiori alle dosi terapeutiche usate nell'uomo è risultato correlato a ridotta fertilità nei ratti maschi e femmine quando somministrato prima e durante l'accoppiamento e a tossicità fetale nei ratti. Dagli studi sugli animali con paclitaxel-albumina sierica umana in nanoparticelle sono emersi effetti tossici non reversibili a danno degli organi riproduttivi maschili a livelli di esposizione clinicamente rilevanti.

Paclitaxel e/o i suoi metaboliti sono risultati escreti nel latte di ratti femmine in allattamento. In seguito a somministrazione endovenosa di paclitaxel radiomarcato in ratti femmine nei giorni 9-10 dopo il parto, le concentrazioni di radioattività nel latte erano superiori a quelle nel plasma e si sono ridotte parallelamente alle concentrazioni plasmatiche.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Soluzione di albumina umana (contenente caprilato di sodio e N-acetil-L-triptofano).

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino chiuso

3 anni

#### Stabilità della dispersione ricostituita nel flaconcino originale

Il medicinale è risultato chimicamente e fisicamente stabile in uso per 24 ore a 2 °C – 8 °C nella confezione originale, protetto dalla luce.

#### Stabilità della dispersione ricostituita nella sacca per infusione

Il medicinale è risultato chimicamente e fisicamente stabile per 24 ore a 2 °C – 8 °C, a cui possono seguire 4 ore a 25 °C, protetto dalla luce.

Tuttavia, da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione e riempimento delle sacche per infusione escluda rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione e il riempimento delle sacche per infusione.

Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utente.

Il tempo di conservazione totale del medicinale ricostituito nel flaconcino e nella sacca per infusione, se refrigerato e protetto dalla luce, è di 24 ore. Questo può essere seguito dalla conservazione per 4 ore nella sacca per infusione a temperature inferiori a 25 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

#### Flaconcini chiusi

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Il congelamento e la refrigerazione non comportano effetti negativi sulla stabilità del medicinale. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

#### Dispersione ricostituita

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino da 50 mL (vetro di tipo 1) con tappo (gomma bromobutilica) di 20 mm e cappuccio (alluminio) di 20 mm con sigillo flip-off contenente 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Confezione da un flaconcino.

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

#### Precauzioni per la preparazione e la somministrazione

Paclitaxel è un medicinale antitumorale citotossico; come per altri composti potenzialmente tossici, occorre adottare alcune precauzioni nella manipolazione di Apexelsin. È consigliato l'uso di guanti, occhiali e indumenti di protezione. Se la dispersione viene a contatto con la cute, lavare la cute immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se il contatto avviene con le mucose, le stesse devono essere sciacquate bene con abbondante acqua. Apexelsin deve essere preparato e somministrato esclusivamente da personale adeguatamente istruito nella manipolazione di agenti citotossici. Apexelsin non deve essere manipolato da donne in gravidanza.

Data la possibilità di stravasamento, si consiglia di monitorare attentamente la sede dell'infusione per rilevare eventuali infiltrazioni durante la somministrazione del medicinale. La limitazione dell'infusione di Apexelsin a 30 minuti, come indicato, riduce la probabilità di reazioni correlate all'infusione.

#### Ricostituzione e somministrazione del medicinale

Apexelsin è fornito come polvere sterile liofilizzata e deve essere ricostituito prima dell'uso. Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Con una siringa sterile, iniettare lentamente 20 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione in un flaconcino di Apexelsin per almeno 1 minuto.

La soluzione deve essere orientata verso la parete interna del flaconcino. La soluzione non deve essere iniettata direttamente sulla polvere in quanto così facendo si formerebbe della schiuma.

Una volta terminata l'aggiunta di soluzione, lasciar riposare per almeno 5 minuti affinché la polvere sia completamente permeata. Quindi, girare e/o capovolgere delicatamente e lentamente il flaconcino, per almeno 2 minuti, fino alla completa ridispersione di tutta la polvere. Evitare la formazione di schiuma. In caso di formazione di schiuma o grumi, lasciar riposare la dispersione per almeno 15 minuti fino alla scomparsa della schiuma.

La dispersione ricostituita deve avere un aspetto lattiginoso ed omogeneo senza precipitato visibile. Nella dispersione ricostituita possono verificarsi depositi. Se sono visibili precipitati o depositi, capovolgere nuovamente il flaconcino con delicatezza per garantire la ridispersione completa prima dell'uso.

Esaminare la dispersione nel flaconcino per controllare la presenza di precipitato. Non somministrare la dispersione ricostituita se si osservano precipitati nel flaconcino.

Deve essere calcolato l'esatto volume totale della dispersione da 5 mg/mL necessario per il paziente e la quantità appropriata di Apexelsin ricostituito deve essere iniettata in una sacca per infusione endovenosa vuota, sterile, in PVC o altro materiale.

L'impiego di dispositivi medici contenenti olio lubrificante al silicone (siringhe e sacche IV) per ricostituire e somministrare Apexelsin possono provocare la formazione di filamenti proteici. Somministrare Apexelsin utilizzando un set per infusione dotato di un filtro da 15 micron per evitare la somministrazione di questi filamenti. L'impiego di un filtro da 15 micron rimuove i filamenti e non modifica le proprietà fisiche o chimiche del prodotto ricostituito.

L'impiego di filtri con un diametro dei pori inferiore a 15 micron può causare l'ostruzione del filtro stesso.

Per la preparazione e la somministrazione di infusioni di Apexelsin non è necessario l'uso di speciali contenitori o set di somministrazione non contenenti di(2-etilesil) ftalato (DEHP).

Dopo la somministrazione, si raccomanda di lavare la linea di infusione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per assicurare la somministrazione della dose completa.

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

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

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Teleportboulevard 130,  
Amsterdam, 1043 EJ  
Paesi Bassi

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

EU/1/24/1835/001

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

Data della prima autorizzazione: 24 luglio 2024.

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

SciencePharma Sp. z o.o.  
Chełmska 30/34  
00-725 Varsavia  
Polonia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apexelsin 5 mg/mL polvere per dispersione per infusione  
paclitaxel

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: soluzione di albumina umana (contenente caprilato di sodio e N-acetil-L-triptofano).

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per dispersione per infusione

1 flaconcino

100 mg/20 mL

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Apexelsin può essere sostituito solo con altre formulazioni di paclitaxel che siano formulazioni in nanoparticelle legate all'albumina.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**Flaconcini chiusi:** tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione leggere il foglio illustrativo

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Teleportboulevard 130,  
Amsterdam, 1043 EJ,  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1835/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

<Giustificazione per non apporre il Braille accettata>.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso>.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**Flaconcino**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Apexelsin 5 mg/mL polvere per dispersione per infusione  
paclitaxel

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: soluzione di albumina umana (contenente caprilato di sodio e N-acetil-L-triptofano).

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per dispersione per infusione

**1 flaconcino**

100 mg/20 mL

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

e.v.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

**Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Apexelsin non deve essere sostituito con altre formulazioni di paclitaxel.

**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Flaconcini chiusi: tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1835/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso>.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Apexelsin 5 mg/mL polvere per dispersione per infusione paclitaxel

**Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per Lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Apexelsin e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Apexelsin
3. Come viene somministrato Apexelsin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Apexelsin
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Apexelsin e a cosa serve

##### Cos'è Apexelsin

Apexelsin contiene, come principio attivo, il paclitaxel legato all'albumina, una proteina umana, sotto forma di particelle minuscole note come nanoparticelle. Il paclitaxel appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati taxani, che vengono usati nella terapia dei tumori.

- Paclitaxel è la parte del medicinale che ha effetto sul tumore, agisce arrestando la divisione delle cellule del tumore, che per tale ragione muoiono.
- L'albumina è la parte del medicinale che aiuta paclitaxel a dissolversi nel sangue e ad attraversare le pareti dei vasi sanguigni per arrivare al tumore. Ciò significa che non sono necessarie altre sostanze chimiche che possono causare effetti indesiderati, che possono mettere in pericolo di vita. Alcuni effetti indesiderati sono molto meno frequenti con Apexelsin.

##### A cosa serve Apexelsin

Apexelsin viene utilizzato per il trattamento dei seguenti tipi di tumore:

- **Tumore della mammella**
  - Tumore della mammella che si è diffuso in altre parti del corpo (questo si chiama tumore "metastatico" della mammella).
  - Apexelsin è utilizzato nel tumore metastatico della mammella quando è stata tentata almeno un'altra terapia, ma non ha avuto effetto e se il paziente non è idoneo a trattamenti contenenti un gruppo di medicinali chiamati "antracicline".
  - Le persone con tumore metastatico della mammella che hanno ricevuto paclitaxel legato alla proteina umana chiamata albumina, nei casi in cui un'altra terapia non aveva avuto successo, hanno avuto una maggiore probabilità di osservare una riduzione delle dimensioni del tumore e sono vissute più a lungo rispetto alle persone che hanno assunto una terapia alternativa.
- **Tumore del pancreas**
  - Apexelsin è utilizzato insieme a un medicinale chiamato gemcitabina in caso di tumore metastatico del pancreas. Le persone con tumore metastatico del pancreas (tumore del pancreas che si è diffuso in altre parti del corpo) trattate con paclitaxel legato alla proteina umana chiamata albumina e gemcitabina in uno studio clinico sono vissute più a lungo rispetto alle persone che hanno ricevuto solo gemcitabina.

- **Tumore del polmone**

- Apexelsin è utilizzato insieme a un medicinale chiamato carboplatino nel trattamento del tumore più comune del polmone, chiamato “tumore del polmone non a piccole cellule”.
- Apexelsin è utilizzato nel tumore del polmone non a piccole cellule nel caso in cui l'intervento chirurgico o la radioterapia non siano adatti per il trattamento della malattia.

## 2. Cosa deve sapere prima di ricevere Apexelsin

### Apexelsin non deve essere somministrato

- se è allergico a paclitaxel o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se sta allattando;
- se ha un basso numero di globuli bianchi (conta iniziale dei neutrofili inferiore a 1.500 cellule/mm<sup>3</sup> - informazioni su questo aspetto saranno fornite dal medico).

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Apexelsin

- se la funzionalità renale è ridotta;
- se manifesta gravi problemi a carico del fegato;
- se è affetto da disturbi al cuore.

Consulti il medico o l'infermiere se presenta una qualsiasi di queste condizioni durante il trattamento con Apexelsin; il medico può decidere di sospendere il trattamento o ridurre la dose:

- se compaiono lividi anomali, sanguinamento o segni di infezione, come mal di gola o febbre;
- se sente intorpidimento, formicolio, sensazione di puntura, sensibilità al tatto o debolezza muscolare;
- se presenta problemi respiratori, come respiro corto o tosse secca.

### Bambini e adolescenti

Questo medicinale è solo per adulti e non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### Altri medicinali e Apexelsin

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e i medicinali di origine vegetale. Questo perché Apexelsin può influire sull'azione di altri medicinali ed altri medicinali possono influire sull'azione di Apexelsin.

Faccia attenzione e consulti il medico quando assume Apexelsin insieme a uno qualsiasi dei seguenti:

- medicinali per il trattamento delle infezioni (antibiotici come eritromicina, rifampicina, ecc.; chiedi conferma al medico, all'infermiere o al farmacista se non è sicuro che il medicinale che sta assumendo sia un antibiotico), inclusi i medicinali per il trattamento delle infezioni da funghi (come ketoconazolo)
- medicinali utilizzati per stabilizzare l'umore, a volte denominati anche antidepressivi (come fluoxetina)
- medicinali utilizzati per il trattamento delle crisi epilettiche (epilessia) (come carbamazepina, fenitoina)
- medicinali utilizzati per abbassare i livelli di lipidi nel sangue (come gemfibrozil)
- medicinali utilizzati per il bruciore di stomaco o per le ulcere allo stomaco (come cimetidina)
- medicinali utilizzati per il trattamento dell'HIV e dell'AIDS (come ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina)
- un medicinale chiamato clopidogrel utilizzato per la prevenzione dei coaguli di sangue.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Paclitaxel può causare gravi anomalie congenite (alla nascita) e pertanto non deve essere usato in gravidanza. Il medico predisporrà un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con questo medicinale.

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia con Apexelsin e per almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia.

Non allatti durante il trattamento con questo medicinale, perché non è noto se il principio attivo paclitaxel passi nel latte materno.

Per i pazienti di sesso maschile si consiglia di usare misure contraccettive efficaci e di evitare il concepimento di figli durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della stessa, e di informarsi sulla conservazione del seme prima del trattamento, per la possibilità che la terapia con questo medicinale produca infertilità permanente.

Chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcune persone possono avvertire stanchezza o capogiri dopo la somministrazione di questo medicinale. Se ciò accade, non guidi veicoli e non utilizzi strumenti o macchinari.

Se vengono prescritti altri medicinali nell'ambito della terapia, consulti il medico sulla possibilità di guidare e di usare macchinari.

### **Apexelsin contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come viene somministrato Apexelsin**

Questo medicinale sarà somministrato in vena mediante perfusione endovenosa da un medico o da un infermiere.

La quantità somministrata dipende dalla superficie corporea e dai risultati delle analisi del sangue.

- La dose abituale per il tumore della mammella è di 260 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, somministrata nell'arco di 30 minuti.
- La dose abituale per il tumore del pancreas avanzato è di 125 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, somministrata nell'arco di 30 minuti.
- La dose abituale per il tumore del polmone non a piccole cellule è di 100 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, somministrata nell'arco di 30 minuti.

### **Con che frequenza viene somministrato Apexelsin?**

- Per il trattamento del tumore metastatico della mammella, Apexelsin viene somministrato di norma una volta ogni tre settimane (il giorno 1 di un ciclo di 21 giorni).
- Per il trattamento del tumore del pancreas avanzato, Apexelsin viene somministrato i giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di trattamento di 28 giorni, con gemcitabina somministrata subito dopo Apexelsin.
- Per il trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule, Apexelsin viene somministrato una volta alla settimana (cioè i giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 21 giorni) con carboplatino somministrato una volta ogni tre settimane (cioè solo il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni), subito dopo la somministrazione della dose di Apexelsin.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Molto comuni:** possono interessare più di 1 persona su 10

- Perdita di capelli (la maggior parte dei casi di perdita di capelli si è verificata a meno di un mese dall'inizio del trattamento con paclitaxel. Quando si verifica, la perdita di capelli è pronunciata (oltre il 50%) nella maggior parte dei pazienti)
- Eruzione cutanea
- Abbassamento anomalo del numero di alcuni tipi di globuli bianchi (neutrofili, linfociti o leucociti) nel sangue
- Carenza di eritrociti (globuli rossi)
- Riduzione del numero di piastrine nel sangue
- Effetti sui nervi periferici (dolore, intorpidimento, formicolio o perdita della sensibilità)
- Dolore a una o più articolazioni
- Dolore muscolare
- Nausea, diarrea, stitichezza, irritazione della bocca, perdita di appetito
- Vomito
- Debolezza e stanchezza, febbre
- Disidratazione, alterazioni del gusto, perdita di peso
- Bassi livelli di potassio nel sangue
- Depressione, disturbi del sonno
- Mal di testa
- Brividi
- Difficoltà nella respirazione
- Capogiri
- Gonfiore delle mucose e dei tessuti molli
- Aumento dei valori della funzionalità del fegato
- Dolore alle estremità
- Tosse
- Dolore addominale
- Sanguinamento dal naso

**Comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 10

- Prurito, secchezza della pelle, alterazioni delle unghie
- Infezione, febbre con riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi (neutrofili) nel sangue, vampate, candidosi orale, infezione grave del sangue che può essere causata da una riduzione dei globuli bianchi
- Riduzione del numero di tutti i tipi di cellule del sangue
- Dolore al torace o mal di gola
- Indigestione, problemi addominali
- Naso chiuso
- Dolore alla schiena, dolore alle ossa
- Ridotto coordinamento muscolare o difficoltà nella lettura, aumento o diminuzione della lacrimazione, perdita delle ciglia
- Alterazioni della frequenza o del ritmo del cuore, insufficienza cardiaca
- Diminuzione o aumento della pressione sanguigna
- Arrossamento o gonfiore nella sede di inserimento dell'ago
- Ansia
- Infezione nei polmoni
- Infezione delle vie urinarie
- Occlusione nell'intestino, infiammazione dell'intestino crasso, infiammazione del dotto biliare
- Insufficienza renale acuta
- Aumento della bilirubina nel sangue

- Tosse con emissione di sangue
- Bocca secca, difficoltà nell'ingoiare
- Debolezza muscolare
- Vista offuscata

**Non comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 100

- Aumento di peso, aumento della lattato deidrogenasi (un enzima) nel sangue, diminuzione della funzione renale, aumento dello zucchero nel sangue, aumento del fosforo nel sangue
- Diminuzione o mancanza di riflessi, movimenti involontari, nevralgia, svenimento, capogiro nell'alzarsi, tremore, paralisi del nervo facciale
- Irritazione oculare, dolore oculare, arrossamento oculare, prurito oculare, vista doppia, ridotta acuità visiva o visione di luci lampeggianti, vista offuscata dovuta a gonfiore della retina (edema maculare cistoide)
- Dolore auricolare, tintinnio nelle orecchie
- Tosse con muco, fiato corto nel camminare o nel salire le scale, naso che cola o naso secco, diminuzione dei suoni respiratori, acqua nei polmoni, raucedine, coagulo di sangue nel polmone, gola secca
- Flatulenza (gas intestinale), crampi allo stomaco, dolore alle gengive, perdita di sangue dal retto
- Urinazione dolorosa, urinazione frequente, presenza di sangue nell'urina, incontinenza urinaria
- Dolore alle unghie, sensibilità dolorosa alle unghie, perdita delle unghie, orticaria, dolore cutaneo, reazione fotosensibile, disturbi della pigmentazione, aumento della sudorazione, sudorazione notturna, macchie bianche sulla pelle, lesioni cutanee, gonfiore facciale
- Diminuzione del fosforo nel sangue, ritenzione di liquidi, basso livello di albumina nel sangue, aumento della sete, diminuzione del calcio nel sangue, diminuzione dello zucchero nel sangue, diminuzione del sodio nel sangue
- Dolore e congestione del naso, infezioni cutanee, infezione da catetere
- Contusione
- Dolore nel punto in cui si trova il tumore, necrosi tumorale
- Diminuzione della pressione sanguigna in posizione eretta, estremità (mani e piedi) fredde
- Difficoltà nel camminare, gonfiore
- Reazione allergica
- Diminuzione della funzionalità del fegato, ingrossamento del fegato
- Dolore al petto
- Irrequietezza
- Piccole perdite di sangue nella cute dovute a coaguli di sangue
- Una malattia che comporta la distruzione dei globuli rossi e insufficienza renale acuta

**Rari:** possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- Reazione cutanea ad un altro agente o infiammazione polmonare in seguito a radiazione
- Formazione di coaguli di sangue
- Polso molto lento, attacco cardiaco
- Fuoriuscita del medicinale dalla vena
- Un disturbo del sistema di conduzione elettrica del cuore (blocco atrioventricolare)

**Molto rari:** possono interessare fino a 1 persona su 10.000

- Grave infiammazione/eruzione della pelle e delle mucose (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica)

**Non noti:** la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- Indurimento/ispessimento della pelle (scleroderma)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Apexelsin**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcini chiusi: tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la prima ricostituzione la dispersione deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, la dispersione può essere conservata in frigorifero (2 °C – 8 °C) fino a 24 ore nel flaconcino tenuto nell'imballaggio esterno che protegge il medicinale dalla luce.

La dispersione ricostituita in perfusione endovenosa può essere conservata in frigorifero (2 °C – 8 °C) fino a 24 ore protetta dalla luce.

Il tempo di conservazione totale del medicinale ricostituito nel flaconcino e nella sacca per infusione, se refrigerato e protetto dalla luce, è di 24 ore. Questo può essere seguito dalla conservazione per 4 ore nella sacca per infusione a temperature inferiori a 25 °C.

Il medico o il farmacista è responsabile del corretto smaltimento di Apexelsin inutilizzato.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Apexelsin**

- Il principio attivo è il paclitaxel.  
Ogni flaconcino contiene 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle. Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.
- L'altro componente è soluzione di albumina umana (contenente caprilato di sodio e N-acetil-L-triptofano), vedere paragrafo 2 "Apexelsin contiene sodio".

### **Descrizione dell'aspetto di Apexelsin e contenuto della confezione**

Apexelsin è una tavoletta o polvere liofilizzata da bianca a gialla per dispersione per infusione. Apexelsin è disponibile in un flaconcino di vetro contenente 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Teleportboulevard 130,  
Amsterdam, 1043 EJ,  
Paesi Bassi

### **Produttore**

SciencePharma Sp. z o.o.  
Chełmska 30/34  
00-725 Varsavia

Polonia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tél/Tel: +31 202255118

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 24417136

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267241111

**Danmark**

FrostPharma AB  
Tlf: + 46 8243660

**Deutschland**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel.: +49 88569039983

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 5270308

**Ελλάδα**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Τηλ: +31 202255118

**España**

Zentiva, Spain S.L.U.  
Tel: +34 671365828

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 800089219

**Hrvatska**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +385 17757005

**Ireland**

Caragen Limited  
Tel: +353 15688566

**Ísland**

FrostPharma AB  
Sími: +46 82436 60

**Italia**

Istituto Gentili s.r.l.  
Tel: +39 0289132700

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025

**Luxembourg/Luxemburg**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tél/Tel: +31 202255118

**Magyarország**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 202255118

**Malta**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 202255118

**Nederland**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 320798100

**Norge**

FrostPharma AB  
Tlf: + 46 8243660

**Österreich**

IHCS Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 171728861

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00

**Portugal**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +351 300505995

**România**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 202255118

**Slovenija**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +385 17757005

**Slovenská republika**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +42 123325144

**Suomi/Finland**

FrostPharma AB  
Puh/Tel: + 46 8243660

**Κύπρος**  
C.A.Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Sverige**  
FrostPharma AB  
Tel: + 46 8243660

**Latvija**  
Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell' Agenzia europea per i medicinali.

-----  
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

### **Istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento**

#### **Precauzioni per la preparazione e la somministrazione**

Paclitaxel è un medicinale antitumorale citotossico; come per altri composti potenzialmente tossici, occorre adottare alcune precauzioni nella manipolazione di Apexelsin. Usare guanti, occhiali e indumenti di protezione. Se la dispersione di Apexelsin viene a contatto con la cute, lavare la cute immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se Apexelsin entra in contatto con mucose, le stesse devono essere sciacquate bene con abbondante acqua. Apexelsin deve essere preparato e somministrato esclusivamente da personale adeguatamente istruito nella manipolazione di agenti citotossici. Apexelsin non deve essere manipolato da donne in gravidanza.

Data la possibilità di stravasamento, si consiglia di monitorare attentamente la sede dell'infusione per rilevare eventuali infiltrazioni durante la somministrazione del medicinale. La limitazione dell'infusione di Apexelsin a 30 minuti, come indicato, riduce la probabilità di reazioni correlate all'infusione.

#### **Ricostituzione e somministrazione del medicinale**

Apexelsin deve essere somministrato sotto la supervisione di un oncologo qualificato in reparti specializzati nella somministrazione di agenti citotossici.

Apexelsin è fornito sotto forma di polvere sterile liofilizzata e deve essere ricostituito prima dell'uso. Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle. La dispersione ricostituita di Apexelsin è somministrata per via endovenosa utilizzando un set per infusione dotato di un filtro da 15 micron.

Con una siringa sterile, iniettare lentamente 20 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione nel flaconcino da 100 mg di Apexelsin per almeno 1 minuto.

La soluzione deve essere orientata verso la parete interna del flaconcino. La soluzione non deve essere iniettata direttamente sulla polvere in quanto così facendo si formerebbe della schiuma.

Una volta terminata l'aggiunta di soluzione, lasciar riposare per almeno 5 minuti affinché la polvere sia completamente permeata. Quindi, girare e/o capovolgere delicatamente e lentamente il flaconcino, per almeno 2 minuti, fino alla completa ridispersione di tutta la polvere. Evitare la formazione di

schiuma. In caso di formazione di schiuma o grumi, lasciare riposare la dispersione per almeno 15 minuti fino alla scomparsa della schiuma.

La dispersione ricostituita deve avere un aspetto lattiginoso ed omogeneo senza precipitato visibile. Nella dispersione ricostituita possono verificarsi depositi. Se sono visibili precipitati o depositi, capovolgere nuovamente il flaconcino con delicatezza per garantire la ridispersione completa prima dell'uso.

Esaminare la dispersione nel flaconcino per controllare la presenza di precipitato. Non somministrare la dispersione ricostituita se si osservano precipitati nel flaconcino.

Deve essere calcolato l'esatto volume totale della dispersione da 5 mg/mL necessario per il paziente e la quantità appropriata di Apexelsin ricostituito deve essere iniettata in una sacca per infusione endovenosa vuota, sterile, in PVC o altro materiale.

L'impiego di dispositivi medici contenenti olio lubrificante al silicone (siringhe e sacche e.v.) per ricostituire e somministrare Apexelsin possono provocare la formazione di filamenti proteici. Somministrare Apexelsin utilizzando un set per infusione dotato di un filtro da 15 micron per evitare la somministrazione di questi filamenti. L'impiego di un filtro da 15 micron rimuove i filamenti e non modifica le proprietà fisiche o chimiche del prodotto ricostituito.

L'impiego di filtri con un diametro dei pori inferiore a 15 micron può causare l'ostruzione del filtro stesso.

Per la preparazione e la somministrazione di infusioni di Apexelsin non è necessario l'uso di speciali contenitori o set di somministrazione non contenenti DEHP.

Dopo la somministrazione, si raccomanda di lavare la linea di infusione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per assicurare la somministrazione della dose completa.

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

### **Stabilità**

I flaconcini chiusi di Apexelsin sono stabili fino alla data indicata sulla confezione, sempre che il flaconcino venga conservato nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Il congelamento e la refrigerazione non comportano effetti negativi sulla stabilità del medicinale. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

### **Stabilità della dispersione ricostituita nel flaconcino**

Il medicinale è risultato chimicamente e fisicamente stabile in uso per 24 ore a 2 °C – 8 °C nella confezione originale, protetto dalla luce.

### **Stabilità della dispersione ricostituita nella sacca per infusione**

Il medicinale è risultato chimicamente e fisicamente stabile per 24 ore a 2 °C – 8 °C, a cui possono seguire 4 ore a 25 °C, protetto dalla luce.

Tuttavia, da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione e riempimento delle sacche per infusione escluda rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione e il riempimento delle sacche per infusione.

Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utente.

Il tempo di conservazione totale del medicinale ricostituito nel flaconcino e nella sacca per infusione, se refrigerato e protetto dalla luce, è di 24 ore. Questo può essere seguito dalla conservazione per 4 ore nella sacca per infusione a temperature inferiori a 25 °C.