

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paxene 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 6 mg/ml di paclitaxel (30 mg di paclitaxel in 5 ml o 100 mg di paclitaxel in 16,7 ml o 150 mg di paclitaxel in 25 ml o 300 mg of paclitaxel in 50 ml).

Eccipienti

Un flaconcino contiene olio di ricino polioossile: 527 mg/ml ed etanolo anidro; 49,7 %vol

Per un elenco completo degli eccipienti eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione trasparente, da incolore a leggermente gialla, viscosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Paxene è indicato per il trattamento di pazienti affetti da:

- sarcoma di Kaposi avanzato (AIDS-KS) associato all'AIDS, che abbiano presentato una resistenza alla terapia con antracicline liposomiali;
- carcinoma mammario metastatico (MBC), risultati resistenti o inadatti alla terapia standard a base di antracicline;
- carcinoma ovarico avanzato (AOC) o con malattia residua (> 1 cm) dopo laparotomia iniziale, in combinazione con cisplatino come trattamento di prima linea;
- carcinoma ovarico metastatico (MOC) dopo il fallimento della terapia di combinazione comprendente platino ma non taxani come trattamento di seconda linea;
- carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) che non sono candidati all'intervento chirurgico potenzialmente curativo e/o a terapia radiante, in combinazione con cisplatino. I dati di efficacia a supporto di questa indicazione sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Tutti i pazienti prima della somministrazione di Paxene devono essere premedicati con corticosteroidi, antistaminici ed H₂ antagonisti. Si consiglia il seguente schema di premedicazione: desametasone (8-20 mg) per via orale (12 e 6 ore) o per via endovenosa (30-60 minuti) prima di Paxene, clorofeniramina 10 mg per via endovenosa o un antistaminico equivalente 30-60 minuti prima di Paxene e cimetidina (300 mg) o ranitidina (50 mg) per via endovenosa dai 30 ai 60 minuti prima di Paxene. Adatti medicinali di supporto devono essere rapidamente disponibili nell'evenienza di gravi reazioni di ipersensibilità.

Per informazioni sull'impiego di cisplatino nel trattamento del carcinoma dell'ovaio avanzato e per il carcinoma del polmone non a piccole cellule consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del cisplatino.

Sarcoma di Kaposi associato all'AIDS

La dose consigliata di Paxene è di 100 mg/m² in infusione endovenosa di 3 ore ogni 2 settimane.

Carcinoma mammario e ovarico metastatico (trattamento di seconda linea)

La dose consigliata di Paxene è di 175 mg/m² in infusione endovenosa di 3 ore ogni 3 settimane.

Carcinoma ovarico avanzato (trattamento di prima linea)

Sebbene siano in corso di sperimentazione altri regimi/combinazioni posologiche, si consiglia un regime di combinazione di Paxene e cisplatino. In base alla durata dell'infusione si consigliano due schemi posologici di Paxene: Paxene 175 mg/m² somministrato per infusione endovenosa in 3 ore, seguito da cisplatino 75 mg/m² ogni tre settimane o Paxene 135 mg/m² somministrato in infusione di 24 ore, seguito da cisplatino 75 mg/m² ogni tre settimane.

Carcinoma avanzato del polmone non a piccole cellule

La dose consigliata di Paxene è di 175 mg/m² somministrata in infusione di 3 ore seguita da cisplatino alla dose di 80 mg/m² ogni tre settimane.

Adattamento della posologia durante il trattamento

Carcinoma mammario metastatico, carcinoma ovarico e carcinoma del polmone non a piccole cellule:

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

Sarcoma di Kaposi associato all'AIDS

I cicli di Paxene non devono essere ripetuti fino a quando la conta dei neutrofili non sia almeno 1.000 cellule/mm³ e la conta delle piastrine almeno 75.000 cellule/mm³. Durante la terapia con Paxene, nei pazienti che presentano grave neutropenia (neutrofili < 500 cellule/mm³ per una settimana o oltre), grave neuropatia periferica o mucosite (Grado 3 o peggiore) occorre ridurre il dosaggio del 25 % a 75 mg/m² nei cicli di trattamento successivi.

Speciali categorie di pazienti

Pazienti con funzionalità epatica compromessa:

Non sono disponibili dati adeguati per consigliare variazioni del dosaggio in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere sezioni 4.4 e 5.2). I pazienti affetti da disfunzioni epatiche gravi non devono essere trattati con paclitaxel.

Pazienti con funzionalità renale compromessa:

Non sono stati condotti studi in pazienti con funzionalità renale compromessa e non si dispone di dati sufficienti per raccomandare alcun dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Uso pediatrico:

La sicurezza e l'efficacia di paclitaxel nei bambini e negli adolescenti (sotto i 18 anni) non sono state accertate, pertanto se ne sconsiglia l'uso pediatrico.

Paxene deve essere somministrato mediante un dispositivo per il controllo dell'infusione (pompa) impiegando raccordi e connessioni privi di PVC. Durante l'infusione di Paxene un filtro in linea con

una membrana microporosa non superiore a 0,22 µm deve essere collegato alla linea d'infusione (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al paclitaxel o a uno degli eccipienti.

Gravi disfunzioni epatiche.

Un valore basale della conta dei neutrofili < 1.500 cellule/mm³ (< 1.000 cellule/mm³ per AIDS-KS).
Infezioni concomitanti, gravi e non controllate.

Gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Per prevenire gravi reazioni di ipersensibilità, prima della somministrazione di Paxene i pazienti devono sempre ricevere una premedicazione con un corticosteroide, un antistaminico e un'antagonista dei recettori H₂ (vedere paragrafo 4.2).

Quando somministrato in combinazione con cisplatino, Paxene deve essere somministrato per primo (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni di ipersensibilità

In presenza di sintomi minori, quali arrossamenti o altre reazioni cutanee, non è necessario interrompere la terapia. Tuttavia, in caso di reazioni gravi - quali ipotensione che necessita di terapia, dispnea che necessita di broncodilatatori, angioedema o orticaria diffusa – sospendere immediatamente il trattamento con paclitaxel e instaurare una terapia sintomatica aggressiva. Sospendere definitivamente la somministrazione del farmaco nei pazienti che manifestano reazioni gravi.

I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo durante i cicli di terapia iniziali. Si raccomanda di disporre dei medicinali di sostegno nell'evenienza di una grave reazione di ipersensibilità.

Ematologia

Il paclitaxel causa una depressione del midollo osseo (in particolare neutropenia). Pertanto, tutti i pazienti in terapia devono essere sottoposti a frequenti esami completi dell'emocromo. I pazienti con conta dei neutrofili basale < 1.500 cellule/mm³ (< 1.000 cellule/mm³ nel AIDS-KS) non devono essere trattati con paclitaxel.

I pazienti non devono essere ritrattati con successivi cicli di paclitaxel fino a quando la conta dei neutrofili non raggiunge valori ≥ 1.500 cellule/mm³ (≥ 1.000 cellule/mm³ nei pazienti con AIDS-KS) e la conta delle piastrine raggiunge un valore di ≥ 100.000 cellule/mm³ (≥ 75.000 cellule/mm³ nei pazienti con AIDS-KS).

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

Mucosite

Mucositi da moderate a gravi non sono comuni con il dosaggio e lo schema di trattamento raccomandati per Paxene. Tuttavia, se il trattamento deve essere continuato in presenza di reazioni

moderate o gravi la dose di paclitaxel deve essere ridotta nei successivi cicli di Paxene (vedere paragrafo 4.2).

Neuropatia

La neuropatia, soprattutto neuropatia sensoriale periferica, è molto comune e generalmente è di intensità da lieve a moderata. Grave neuropatia periferica è stata registrata nel 3 % dei pazienti trattati con la dose ed il regime di trattamento di Paxene consigliati. Nel trattamento del NSCLC e nel trattamento di prima linea del carcinoma ovarico, la somministrazione di paclitaxel per infusione endovenosa di 3 ore in combinazione con cisplatino ha comportato una maggiore incidenza di grave neurotossicità rispetto sia al paclitaxel da solo sia alla ciclofosfamida seguita da cisplatino.

Se si manifesta grave neuropatia periferica è opportuno valutare i benefici di un trattamento continuato rispetto ai rischi. Tuttavia, qualora si decida di proseguire il trattamento, occorre ridurre il dosaggio di paclitaxel nei cicli successivi di Paxene (vedere paragrafo 4.2).

Anomalie della conduzione cardiaca e aritmie

Sono rari i casi di gravi anomalie di conduzione in pazienti trattati con paclitaxel. Sono state riportate modeste alterazioni dell'elettrocardiogramma nel corso del trattamento con paclitaxel. Il monitoraggio cardiaco non è consigliato ad eccezione dei pazienti con gravi anomalie di conduzione o aritmie. Nella rara evenienza di gravi anomalie di conduzione o aritmie, deve essere istituita un'appropriata terapia ed eseguito un continuo monitoraggio cardiaco durante i successivi cicli di terapia. Ipotensione, ipertensione e bradicardia sono state osservate durante la somministrazione di paclitaxel, tuttavia generalmente i pazienti sono asintomatici e non necessitano di terapia.

Inoltre, negli studi con Paxene su MBC e MOC sono state osservate tachicardia, palpitazioni e sincope. Quindi si consiglia il monitoraggio frequente delle funzioni vitali durante le prime ore di infusione di Paxene.

Negli studi su MBC e MOC, un totale di due pazienti presentarono insufficienza cardiaca congestizia di Grado 4. Un unico caso di scompenso cardiaco correlabile al Paxene è stato riportato nello studio clinico su AIDS-KS.

Gravi eventi cardiovascolari sono stati osservati più frequentemente nei pazienti con NSCLC rispetto ai pazienti con carcinoma della mammella o dell'ovaio.

Insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica possono essere a rischio maggiore di tossicità, in particolare mielosoppressione di grado 3-4. Non vi sono indicazioni che la tossicità di paclitaxel aumenti quando viene somministrato come infusione di 3 ore a pazienti con funzionalità epatica lievemente anormale. Qualora somministrato come infusione di durata superiore, si può osservare una maggior mielosoppressione in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave. Monitorare attentamente i pazienti per lo sviluppo di mielosoppressione grave (vedere paragrafo 4.2). Non sono disponibili dati adeguati per consigliare variazioni del dosaggio in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2). Non sono disponibili dati relativi a pazienti con colestasi grave di base. Nei pazienti con grave deficit epatico non è consigliata la terapia a base di paclitaxel.

Gastrointestinale

La colite pseudomembranosa è stata segnalata in rari casi, compresi quei pazienti che non erano stati trattati concomitantemente con antibiotici. Questa reazione va presa in considerazione nella diagnosi differenziale dei casi di diarrea grave o persistente, manifestatasi durante o immediatamente dopo la terapia con paclitaxel.

Altri

Siccome Paxene contiene etanolo (392 mg/ml), devono essere tenuti in considerazione i possibili effetti sul SNC e gli altri effetti (vedere paragrafo 4.7).

Paclitaxel, in particolare in combinazione con la radioterapia del polmone e/o gemcitabina, indipendentemente dall'ordine cronologico, può contribuire allo sviluppo della polmonite interstiziale.

Come per gli altri citotossici genotossici, paclitaxel può manifestare effetti genotossici. I pazienti di sesso maschile trattati con Paxene devono essere avvisati di non concepire un figlio durante e nei sei mesi successivi al trattamento.

Paxene contiene olio di ricino poliossile, che può provocare una reazione allergica.

Poiché Paxene contiene etanolo, è opportuno prendere in considerazione possibili effetti sul sistema nervoso centrale e altrove. La quantità di alcol presente in questo medicinale può alterare l'effetto di altri medicinali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Quando somministrato come componente di un regime combinato con cisplatino, si raccomanda di somministrare il Paxene prima del cisplatino. Quando paclitaxel è somministrato prima del cisplatino, il profilo di sicurezza di paclitaxel è consistente con quello riportato come agente singolo. Quando paclitaxel è stato somministrato dopo cisplatino, nei pazienti è stata osservata una più marcata mielosoppressione e un calo del 20 % circa della clearance di paclitaxel.

Poiché l'eliminazione della doxorubicina e dei suoi metaboliti attivi può essere ridotta quando paclitaxel e doxorubicina sono usati in combinazione, Paclitaxel deve essere somministrato 24 ore dopo la doxorubicina.

Poiché il paclitaxel viene metabolizzato dal citocromo P450, isoenzimi CYP 3A4 e 2C8, occorre adottare cautela nella somministrazione di altri medicinali che inibiscono (per es. eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, antimicotici derivati dall'imidazolo) o inducono (per es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, efavirenz e nevirapina) questi enzimi, in quanto possono influenzare la farmacocinetica del paclitaxel. La somministrazione concomitante di chetoconazolo, un noto potente inibitore di CYP 3A4, non inibisce l'eliminazione di paclitaxel nei pazienti; pertanto entrambi i prodotti medicinali possono essere somministrati in associazione senza modificazioni del dosaggio. Ulteriori dati su possibili interazioni farmacologiche tra paclitaxel e altri substrati/inibitori di CYP 3A4 sono limitati.

Studi condotti in pazienti affetti da AIDS-KS sottoposti a terapia con Paxene e terapia concomitante con più medicinali, indicano che la clearance sistemica del paclitaxel è ridotta in modo significativo ($p < 0,05$) in presenza di nelfinavir e ritonavir, ma non di indinavir. I dati sulle interazioni con gli altri inibitori delle proteasi sono insufficienti. Di conseguenza, Paxene va somministrato con cautela nei pazienti in terapia concomitante con gli inibitori delle proteasi.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Paxene non deve essere utilizzato durante la gravidanza. Si devono avvisare le donne di utilizzare metodi contraccettivi efficaci per evitare una gravidanza durante la terapia con Paxene e di informarle che, qualora ciò si dovesse verificare, devono avvertire immediatamente il medico che le ha in cura.

L'uso di Paxene è controindicato durante l'allattamento. Non esistono dati certi sul passaggio di paclitaxel nel latte materno. Quindi, l'allattamento deve essere sospeso per tutta la durata della terapia con Paxene.

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

Dopo un'infusione di Paxene, le capacità del paziente nell'eseguire compiti difficili come guidare e azionare macchine possono risultare compromesse a causa dell'alcool contenuto nel Paxene (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Monoterapia

Gli eventi avversi che seguono si riferiscono a due studi clinici su 166 pazienti con MBC e 120 pazienti con MOC, trattati con 175 mg/m² di Paxene somministrati per infusione di 3 ore nella chemioterapia di seconda linea e sono stati ritenuti possibilmente o probabilmente correlabili al Paxene. I dati sulla sicurezza di uno studio clinico su 107 pazienti con AIDS-KS sono presentati separatamente, alla fine di questo paragrafo, essendo la popolazione con AIDS-KS molto specifica.

La mielodepressione è stata la maggiore tossicità dose-limitante del Paxene. Grave neutropenia (< 500 cellule/mm³) si è manifestata nel 26 % dei pazienti trattati con Paxene nel corso dell'intero periodo di trattamento. Il 19 % dei pazienti riportava grave neutropenia per > 7 giorni. La trombocitopenia si registrava nel 6 % dei pazienti. Nel due per cento dei pazienti si registrava un nadir < 50.000 cellule/mm³ della conta delle piastrine. L'anemia (Hb < 11 g/dl) si registrava nel 9 % circa dei pazienti trattati ma era grave in meno dell'1 % (Hb < 8 g/dl).

La neuropatia si registrava nel 18 % dei pazienti trattati con Paxene. La parestesia era riportata nel 48 % dei pazienti. Grave neuropatia e grave parestesia erano riportate, rispettivamente nel 3 % e nel 5 % dei pazienti. La neuropatia periferica può insorgere dopo il primo corso di trattamento e può peggiorare aumentando l'esposizione a paclitaxel. In alcuni casi, la neuropatia periferica è stata la causa dell'interruzione di paclitaxel. I sintomi sensoriali solitamente migliorano o si risolvono entro alcuni mesi dall'interruzione del paclitaxel. Le pre-esistenti neuropatie secondarie a trattamenti pregressi non costituiscono una controindicazione alla terapia con paclitaxel.

L'altro disturbo del sistema nervoso comunemente riportato è la sonnolenza osservata nel 14 % dei pazienti.

Artralgia è stata riportata nel 32 % del totale dei pazienti (grave nel 5 %) e mialgia nel 47 % (grave nel 6 %).

Le reazioni nel sito d'iniezione incluse quelle secondarie allo stravasamento, sono state generalmente lievi e comprendevano eritema, dolorabilità, depigmentazione cutanea o gonfiore nel punto d'iniezione che possono degenerare in cellulite. Solo raramente sono state riportate in seguito alla somministrazione di paclitaxel in sito differente, recidiva di reazioni cutanee nel sito di precedente stravasamento cioè, "recall". Non è ancora noto un trattamento specifico per le reazioni da stravasamento.

La tabella che segue elenca gli effetti indesiderati associati alla somministrazione di paclitaxel come agente singolo in infusione di 3 ore in condizioni di metastasi (286 pazienti trattati negli studi clinici con Paxene e 812 pazienti trattati in studi clinici con altro paclitaxel), e quelli riportati nel periodo di farmacovigilanza successivamente all'immissione in commercio di paclitaxel*. Laddove l'incidenza di eventi differiva tra gli studi clinici con Paxene e altro paclitaxel, si riporta l'incidenza più frequente.

La frequenza degli effetti indesiderati riportati di seguito è definita secondo la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, < 1/10); non comune ($\geq 1/1.000$, < 1/100); rara ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); molto rara (< 1/10.000), non nota (impossibile da stimare partendo dai dati a disposizione). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni	<p><i>Molto comune:</i> infezione (incluso herpes simplex, candidosi orale, faringite, rinite)</p> <p><i>Comune:</i> sindrome influenzale</p> <p><i>Non comune:</i> gravi infezioni, shock settico</p> <p><i>Rara*:</i> polmonite</p>
Disturbi del sangue e del sistema linfatico	<p><i>Molto comune:</i> grave neutropenia, grave leucopenia, trombocitopenia, anemia, mielosoppressione</p> <p><i>Comune:</i> febbre neutropenica</p> <p><i>Non comune:</i> grave anemia</p> <p><i>Molto rara*:</i> leucemia mieloide acuta, sindrome mielodisplastica</p>
Disturbi del sistema immunitario	<p><i>Molto comune:</i> reazioni di ipersensibilità minori (soprattutto vampate e rash)</p> <p><i>Non comuni:</i> ipersensibilità (ritardata), reazioni di ipersensibilità significative che necessitano di trattamento (ad esempio: ipotensione, edema angioneurotico, sofferenza respiratoria, orticaria generalizzata)</p> <p><i>Rara*:</i> reazioni anafilattiche</p> <p><i>Molto rara*:</i> shock anafilattico (inclusa l'ipersensibilità fatale)</p>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p><i>Molto comune:</i> anoressia</p> <p><i>Non comune:</i> disidratazione, perdita e aumento del peso</p>
Disturbi psichiatrici	<p><i>Molto rara*:</i> stato confusionale</p>
Disturbi del sistema nervoso	<p><i>Molto comune:</i> neuropatia (soprattutto periferica), parestesia, sonnolenza</p> <p><i>Comune:</i> grave neuropatia (soprattutto periferica), vertigini, nervosismo, insonnia, depressione, ragionamenti anomali, ipocinesia, andatura anomala, ipoestesia, anomalie del gusto, mal di testa</p> <p><i>Rara*:</i> neuropatia motoria (con risultante debolezza distale minore)</p> <p><i>Molto rara*:</i> encefalopatia acuta, neuropatia del parasimpatico (risultante in ileo paralitico e ipotensione ortostatica), convulsioni</p>

Disturbi oculari	<p><i>Non comune:</i> occhi secchi, ambliopia, difetti del campo visivo</p> <p><i>Molto rara*:</i> disturbi del nervo ottico e/o visivi (scotoma scintillante), in particolare nei pazienti trattati con dosaggi superiori a quelli raccomandati</p>
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	<p><i>Comune:</i> tinnito</p> <p><i>Molto rara*:</i> calo uditivo neurosensoriale, vertigini</p>
Disturbi cardiaci	<p><i>Comune:</i> tachicardia, palpitazioni, bradicardia, sincope</p> <p><i>Non comune:</i> scompenso cardiaco congestizio, cardiomiopatia, tachicardia ventricolare asintomatica, tachicardia con bigeminismo, blocco AV e sincope, infarto del miocardio</p> <p><i>Molto rara*:</i> fibrillazione atriale</p>
Disturbi vascolari	<p><i>Molto comune:</i> ipotensione</p> <p><i>Comune:</i> vasodilatazione (vampate)</p> <p><i>Non comune:</i> tromboflebiti, ipertensione, trombosi</p> <p><i>Molto rara*:</i> shock</p>
Disturbi respiratori, del torace e del mediastino	<p><i>Comune:</i> dispnea, epistassi</p> <p><i>Rara:</i> versamento pleurico, fibrosi polmonare</p> <p><i>Molto rara*:</i> tosse, ipertensione polmonare</p>
Disturbi gastrointestinali	<p><i>Molto comune:</i> nausea, vomito, diarrea, infiammazione delle mucose, costipazione, stomatite, dolore addominale</p> <p><i>Comune:</i> bocca secca, ulcerazioni del cavo orale, melena, dispepsia</p> <p><i>Molto rara*:</i> ostruzione intestinale, perforazione intestinale, colite pseudomembranosa, colite ischemica, trombosi del mesentere, enterocolite necrotizzante, esofagite, ascite, pancreatite acuta</p>
Disturbi epatobiliari	<p><i>Molto rara*:</i> necrosi epatica, encefalopatia epatica</p>
Disturbi cutanei e dei tessuti sottocutanei	<p><i>Molto comune:</i> alopecia</p> <p><i>Comune:</i> transitorie variazioni cutanee, cute secca, dermatite esfoliativa, prurito, rash, acne, alterazioni transitorie e modeste delle unghie</p>

	<p><i>Non comune</i>: alterazioni delle unghie o discolorazione del letto ungueale</p> <p><i>Rara*</i>: eritema</p> <p><i>Molto rara*</i>: Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica, eritema multiforme, orticaria, onicolisi (pazienti in terapia devono adottare una protezione solare sulle mani e sui piedi)</p>
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	<p><i>Molto comune</i>: artralgia, mialgia</p> <p><i>Comune</i>: dolore osseo, crampi alle gambe, miastenia, dolore alla schiena</p>
Disturbi renali e urinari	<p><i>Comune</i>: disuria</p>
Disturbi generali e del sito di somministrazione	<p><i>Molto comune</i>: astenia, dolore, edema anche periferico e facciale</p> <p><i>Comune</i>: modeste reazioni nel sito d'iniezione (eritema, dolorabilità, discolorazione o gonfiore cutaneo, dolore, stravasamento possono evolvere in cellulite e ulcerazioni cutanee), malessere, dolore al petto, brividi, piressia</p>
Ricerche	<p><i>Comune</i>: grave aumento del valore delle transaminasi, grave aumento del valore delle fosfatasi alcaline</p> <p><i>Non comune</i>: grave aumento della bilirubina</p>

*Come riportato nella sorveglianza post-marketing di paclitaxel.

Terapia in combinazione

La seguente discussione si riferisce a due studi clinici principali sulla chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico (paclitaxel più cisplatino: oltre 1.050 pazienti) e due studi clinici di Fase III per il trattamento del NSCLC avanzato (paclitaxel più cisplatino: oltre 360 pazienti) (vedere paragrafo 5.1).

Quando somministrato mediante un'infusione di 3 ore per la chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico, sono state riportate con maggiore frequenza e severità, neurotossicità, artralgia/mialgia e ipersensibilità nei pazienti trattati con paclitaxel seguito da cisplatino rispetto ai pazienti trattati con ciclofosfamide seguita da cisplatino. La mielosoppressione è risultata meno frequente e grave quando paclitaxel era somministrato con un'infusione di 3 ore seguito da cisplatino rispetto alla ciclofosfamide seguita da cisplatino.

Quando paclitaxel era somministrato in combinazione con il cisplatino la neurotossicità, principalmente la neuropatia periferica, è risultata più frequente e grave con un'infusione di 175 mg/m² in 3 ore (85 % neurotossicità, 15 % grave) rispetto alla dose di 135 mg/m² infusa in 24 ore (25 % neuropatia periferica, 3 % grave). Nei pazienti con NSCLC e carcinoma ovarico trattati con paclitaxel per 3 ore seguito da cisplatino, si registra un apparente aumento dell'incidenza della neurotossicità grave. La neuropatia periferica può insorgere dopo il primo corso di terapia e può peggiorare aumentando l'esposizione a paclitaxel. In alcuni casi, la neuropatia periferica è stata motivo d'interruzione del trattamento con paclitaxel. I sintomi sensoriali solitamente sono migliorati o si sono risolti entro alcuni mesi dall'interruzione del trattamento con paclitaxel. Eventuali pre-esistenti

neuropatie secondarie a pregresse terapie non rappresentano una controindicazione alla terapia con paclitaxel.

In otto studi clinici pubblicati (8 studi di Fase III) che includevano 4.735 pazienti con carcinoma ovarico avanzato e in dodici lavori clinici pubblicati (un ampio studio di Fase II e undici studi di Fase III) che includevano 4.315 pazienti con NSCLC trattati con paclitaxel e regimi contenenti platino sono stati riportati effetti indesiderati simili rispetto al trattamento con paclitaxel come agente singolo. In aggiunta, molto raramente sono stati riportati ileo paralitico, effetti sulla clearance della creatinina, valori anomali degli elettroliti (ad esempio: iponatriemia, ipomagnesiemia), iperglicemia, tosse e polmonite.

Solo raramente è stata riportata polmonite nei pazienti trattati in combinazione con radioterapia e/o gemcitabina.

Sarcoma di Kaposi associato all'AIDS

I seguenti effetti indesiderati si riferiscono a uno studio clinico su 107 pazienti affetti da AIDS-KS trattati con Paxene 100 mg/m² in infusione di 3 ore come chemioterapia di seconda linea e sono stati ritenuti possibilmente o probabilmente correlati al Paxene. Ad eccezione degli eventi ematologici o epatici (vedere in basso), in generale la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati nei pazienti con AIDS-KS erano simili a quelli riportati nei pazienti con altri tipi di tumori solidi trattati con paclitaxel in monoterapia.

La soppressione del midollo osseo è stata la maggiore tossicità dose-limitante del Paxene. Una grave neutropenia (< 500 cellule/mm³) è stata riportata nel corso del primo ciclo di trattamento e per tutta la durata del trattamento, rispettivamente nel 20 % e nel 39 % dei pazienti. La neutropenia era presente per > 7 giorni nel 41 % e per 30 - 35 giorni nell'8 % dei pazienti. La neutropenia si risolveva in 35 giorni in tutti i pazienti controllati. L'incidenza della neutropenia di Grado 4 della durata di 7 giorni o più era del 22 %. Febbre neutropenica, correlabile al Paxene, è stata riportata nel 14 % dei pazienti. Ci sono stati tre episodi settici (2,8 %) nel corso del trattamento con Paxene correlabili al farmaco con esito fatale. Trombocitopenia è stata osservata nel 50 % dei pazienti, ed è stata grave (< 50.000 cellule/mm³) nel 9 %. Gli episodi emorragici correlabili al Paxene sono stati riportati in < 3 % dei pazienti e il sanguinamento era localizzato. Anemia (Hb < 11 g/dL) è stata osservata nel 61 % dei pazienti ed era grave (Hb < 8 g/dL) nel 10 %. Nel 21 % dei pazienti è stato necessario eseguire una trasfusione di globuli rossi.

Tra i pazienti (> 50 % in trattamento con gli inibitori delle proteasi) con risultati basali nella norma della funzionalità epatica, è stato registrato un aumento della bilirubina, della fosfatasi alcalina e dell'AST (SGOT), rispettivamente del 28 %, 43 % e 44 %. Per ciascuno di questi parametri, gli aumenti erano gravi nell'1 % dei casi.

4.9 Sovradosaggio

Non si conosce alcun antidoto per il sovradosaggio di Paxene. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere attentamente monitorato. La terapia deve essere mirata ai principali effetti tossici prevedibili, quali mielodepressione, mucosite e neuropatia periferica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: taxani, codice ATC: L01CD01.

Il principio attivo di Paxene è il paclitaxel. Non si conosce l'esatto meccanismo dell'attività antitumorale del paclitaxel. Si pensa che il paclitaxel favorisca la formazione di microtubuli dai dimeri

di tubulina e che ne impedisca la depolimerizzazione. La stabilizzazione provoca l'inibizione della normale riorganizzazione dinamica della rete microtubulare, essenziale per l'interfase e le funzioni cellulari mitotiche vitali. Inoltre il paclitaxel provoca la formazione di fasci di microtubuli durante il ciclo cellulare e astri di microtubuli multipli durante la mitosi.

Carcinoma mammario metastatico

L'efficacia e la sicurezza di Paxene (175 mg/m² in 3 ore a intervalli di 3 settimane) nel carcinoma mammario metastatico refrattario alla terapia sono state studiate in 172 donne in uno studio multicentrico, in aperto di fase III. La percentuale di risposta clinica era del 18,5 %, il tempo mediano di progressione era di 2,8 mesi (CI: 2,1 – 3,3 mesi) e la sopravvivenza mediana era di 9,9 mesi (CI: 7,8 - 13,1 mesi). I risultati ottenuti con Paxene sono molto simili a quelli degli studi con paclitaxel di fase III pubblicati.

Carcinoma ovarico avanzato (trattamento di prima linea)

L'efficacia e la sicurezza del paclitaxel sono state valutate in due studi maggiori, randomizzati e controllati (rispetto alla ciclofosfamide 750 mg/m²/cisplatino 75 mg/m²). Nel primo studio, oltre 650 pazienti con carcinoma ovarico primario stadio IIb-c, III o IV ricevevano un massimo di 9 cicli di trattamento di paclitaxel (175 mg/m² in 3 ore) seguito da cisplatino (75 mg/m²) o controllo. Il secondo studio maggiore ha valutato un massimo di 6 cicli di paclitaxel (135 mg/m² in 24 ore) seguito da cisplatino (75 mg/m²) o controllo su oltre 400 pazienti con carcinoma ovarico primario di stadio III/IV, con malattia residua > 1 cm dopo laparotomia iniziale, o con metastasi distanti. Sebbene le due differenti modalità di somministrazione di paclitaxel non siano state direttamente confrontate tra di loro, in entrambi gli studi i pazienti trattati con paclitaxel in combinazione con cisplatino avevano un tempo di progressione significativamente maggiore (Studio 1: mediana 15,3 mesi vs 11,5 mesi, p< 0,001; Studio 2: mediana 17 mesi vs 13 mesi, p< 0,001), e un periodo di sopravvivenza maggiore (Studio 1: mediana 36 mesi vs 26 mesi, p= 0,0016; Studio 2: mediana 36 mesi vs 24 mesi, p< 0,001), e nello Studio 1 una percentuale di risposta significativamente maggiore (Studio 1: 59 % vs 45 % p= 0,014; Studio 2: 60 % vs 50 %, NS), rispetto alla terapia standard. Nei pazienti affetti da carcinoma ovarico trattati con infusione di 3 ore di paclitaxel/cisplatino sono stati riportati un aumento della neurotossicità, dell'artralgia/mialgia ma una ridotta mielosoppressione rispetto a quelli trattati con ciclofosfamide/cisplatino.

Carcinoma ovarico metastatico (trattamento di seconda linea)

L'efficacia e la sicurezza di Paxene (175 mg/m² in 3 ore, ripetuto a intervalli di 3 settimane) nel carcinoma ovarico metastatico avanzato sono state studiate in 120 donne in un esteso studio multicentrico in aperto di fase II. La percentuale di risposta clinica era del 21,7 % (CI: 14,7 - 31,1 %), il tempo mediano di progressione era di 4,1 mesi (CI: 3,3 - 4,9 mesi) e la sopravvivenza mediana era di 13,4 mesi (CI: 11,5 - 15,0 mesi). I risultati ottenuti con Paxene sono molto simili a quelli degli studi di fase III pubblicati di paclitaxel.

Carcinoma avanzato del polmone non a piccole cellule

L'efficacia della combinazione paclitaxel/cisplatino è stata dimostrata in due studi clinici randomizzati controllati nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico.

Nel primo studio, 332 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico furono randomizzati per ricevere cisplatino (80 mg/m²) in combinazione con teniposide (100 mg/m²; n= 166) o cisplatino (80 mg/m²) e paclitaxel (175 mg/m²; n= 166). Non è stato riportato alcun vantaggio rispetto alla sopravvivenza (9,5 vs 9,9 mesi) o della sopravvivenza libera da malattia (5,1 vs 5,0 mesi) con cisplatino/paclitaxel vs cisplatino/teniposide. Tuttavia, la maggiore percentuale di risposta (37 % vs 26 %), il minor numero di effetti collaterali e la migliore qualità di vita a breve termine con cisplatino/paclitaxel vs cisplatino/teniposide furono considerati risultati palliativi importanti nella popolazione. Neurotossicità periferica di Grado 2 o 3 fu osservata più frequentemente con cisplatino/paclitaxel (29 % vs 6 %).

Nel secondo studio randomizzato, 599 pazienti con malattia di stadio IIIB o IV erano trattati o con cisplatino (75 mg/m²) ed etoposide (100 mg/m²; n= 200), oppure con cisplatino (75 mg/m²) e basse dosi di paclitaxel (135 mg/m²; n= 198), oppure con cisplatino (75 mg/m²) ed alte dosi di paclitaxel (250 mg/m²) con G-CSF (n= 201). La sopravvivenza mediana per ogni braccio contenente paclitaxel non era significativamente diversa rispetto a etoposide/cisplatino (p= 0,097 e 0,090 rispettivamente per alte dosi e basse dosi di paclitaxel). Per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione, sono stati registrati risultati statisticamente molto significativi nei pazienti trattati con alte dosi di paclitaxel rispetto a quelli trattati con etoposide/cisplatino (p= 0,007). Le percentuali di risposta favorivano fortemente i trattamenti contenenti paclitaxel [13 %, 30 % e 26 % rispettivamente per etoposide/cisplatino, alte dosi di paclitaxel (p< 0,001 vs etoposide/cisplatino) e regimi a basse dosi di paclitaxel (p= 0,003 vs etoposide/cisplatino)]. In una percentuale maggiore di pazienti trattati con paclitaxel si registravano miglioramenti a breve termine della qualità di vita. Tuttavia, la neurotossicità di Grado 3 era significativamente più frequente nel braccio contenente paclitaxel ad alte dosi vs etoposide/cisplatino (40 % vs 21 %).

Sarcoma di Kaposi associato all'AIDS

La sicurezza ed efficacia di Paxene sono state studiate in un unico studio non comparativo su 107 pazienti con KS avanzato, precedentemente trattati con chemioterapia sistemica. La maggior parte dei pazienti dello studio era trattata con il fattore di crescita dei granulociti (G-CSF). L'endpoint primario era la migliore risposta al tumore. I pazienti sono stati trattati con un'infusione di 3 ore di Paxene 100 mg/m² somministrata ogni 14 giorni. Dei 107 pazienti, 63 risultarono resistenti alle antracicline liposomiali. Questo sottogruppo di pazienti costituiva la popolazione di riferimento per la valutazione dell'efficacia.

La complessiva percentuale di successo (risposta completa o parziale) dopo 15 cicli di trattamento era del 57 % (CI 44 - 70 %) nei pazienti resistenti alle antracicline liposomiali. Più della metà delle risposte si registravano dopo i primi tre cicli di trattamento. Nei pazienti resistenti alle antracicline liposomiali la percentuale di risposta era confrontabile a quella dei pazienti che non avevano mai ricevuto un inibitore di proteasi (55,6 %) e a quelli che erano stati trattati con uno almeno 2 mesi prima del trattamento con Paxene (60,9 %).

Il tempo mediano di progressione nella popolazione di riferimento era di 468 giorni (95 % CI 257-NE). Non è stato possibile calcolare la sopravvivenza mediana per il Paxene, ma nella popolazione di riferimento quella più bassa riferita al 95 % era di 617 giorni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa le concentrazioni plasmatiche diminuiscono in maniera bifasica o trifasica. L'eliminazione del paclitaxel non è lineare (dipende dalla concentrazione) in quanto l'esposizione sistemica aumenta oltre il previsto con l'aumento del dosaggio.

Sulla base di studi *in vitro* si è stabilito che la quota di legame alle proteine plasmatiche varia tra 88 % e 98 %. Nonostante questa alta capacità di legarsi alle proteine, il paclitaxel viene ampiamente distribuito nei tessuti.

Carcinoma mammario metastatico

I parametri farmacocinetici del paclitaxel 175 mg/m² somministrato per infusione di 3 ore in 13 pazienti affetti da carcinoma mammario erano: livello di picco plasmatico (C_{max}) 3.890 ng/ml, area sotto la curva della concentrazione plasmatica rispetto al tempo (AUC_{last}) 14.090 ng/h/ml e clearance (CL) 13,3 l/h/m².

Carcinoma metastatico della mammella o ovarico

I parametri farmacocinetici del paclitaxel 175 mg/m² somministrato per infusione di 3 ore in 5 pazienti affetti da carcinoma mammario e in 3 pazienti con carcinoma ovarico erano: livello di picco plasmatico (C_{max}) 4.213 ng/ml, area sotto la curva della concentrazione plasmatica rispetto al tempo (AUC_{last}) 12.603 ng·h/ml e clearance (CL) 20,4 l/h/m².

L'escrezione renale svolge un ruolo minore nell'eliminazione del paclitaxel, meno del 10 % della dose è escreta nelle urine come farmaco immodificato. La via principale di eliminazione è rappresentata dal metabolismo con successiva escrezione biliare. In sei pazienti dal 39 % all'87 % di una dose endovenosa (175 mg/m²) è stata escreta nelle feci e, in media, soltanto il 10 % come paclitaxel immodificato. Sono stati rinvenuti diversi metaboliti ma ne sono stati identificati solo tre: 6 alfa-idrossipaclitaxel, 3'-para-idrossipaclitaxel e 6 alfa, 3'-para-diidrossipaclitaxel. Il 6 alfa-idrossipaclitaxel è il componente predominante rinvenuto nelle feci. Studi *in vitro* hanno mostrato che CYP 2C8 e 3A4 sono coinvolti rispettivamente nella formazione di 6 alfa-idrossipaclitaxel e 3'-para-diidrossipaclitaxel.

Sarcoma di Kaposi associato all'AIDS

Dopo una dose e.v. di 100 mg/m² somministrata in infusione di tre ore a 19 pazienti affetti da sarcoma di Kaposi associato all'AIDS, il valore del picco plasmatico variava tra 761 a 2.860 ng/ml (valore medio 1.530) e l'area media sotto la curva della concentrazione plasmatica rispetto al tempo (AUC) era di 5.619 ng·h/ml (intervallo 2.609 - 9.428). La clearance era di 20,6 l/h/m² (intervallo 11 - 38) e il volume di distribuzione era di 291 l/m² (intervallo 121 - 638). La fase terminale dell'emivita di eliminazione plasmatica era in media di 23,7 ore (intervallo 12 - 33).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi, mutagenesi, compromissione della fertilità

E' stato dimostrato che il paclitaxel è genotossico *in vivo* (test del micronucleo nei topi); tuttavia esso non ha causato mutagenicità nel test di Ames o nel test di mutazione genica fosforibosil ipoxantina-guanina transferasi ovarica del criceto cinese (CHO/HGPRT). Il potenziale carcinogenico del paclitaxel non è stato studiato. Il paclitaxel appartiene comunque ad una classe di sostanze potenzialmente carcinogeniche per il loro meccanismo di azione. A bassi dosaggi equivalenti a 0,6 mg/kg/die, il paclitaxel è stato associato ad una riduzione della fertilità e tossicità fetale nei ratti. Esperimenti condotti sugli animali hanno indicato effetti tossici irreversibili del paclitaxel sugli organi riproduttivi maschili a livelli di esposizione clinicamente rilevanti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di ricino poliossile,
Acido citrico (anidro),
Etanolo

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

Evitare il contatto del concentrato non diluito con attrezzature o dispositivi utilizzati per la preparazione di soluzioni per infusione plastificati in PVC. Per ridurre al minimo l'esposizione del paziente al materiale plastificante DEHP [di-(2-etilexil)ftalato] che potrebbe essere ceduto dalle sacche o dai sistemi per infusione in PVC, le soluzioni diluite di Paxene devono essere conservate in flaconi (vetro, polipropilene) o in sacche di plastica (polipropilene, poliolefine) e somministrate mediante set per infusione di polietilene.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso: 2 anni.

E' stata dimostrata una stabilità chimico-fisica e microbiologica fino a 28 giorni per il prodotto non diluito e non utilizzato residuo nel flaconcino, se conservato al di sotto dei 25 °C. Condizioni e tempi di conservazione diversi da quelli descritti sono responsabilità dell'utilizzatore.

E' stato dimostrato che le soluzioni diluite conservate a temperatura inferiore ai 25 °C in sacche per infusione di polipropilene restano chimicamente e fisicamente stabili per 24 ore.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto diluito deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero normalmente superare le 24 ore a 2 - 8 °C, salvo che la diluizione abbia luogo in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25 °C.

Conservare il flaconcino nella sua confezione originale per proteggerlo dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore da 5 ml (tipo 1) con capsula rimovibile, contenente 30 mg di concentrato.

Flaconcino di vetro incolore da 20 ml (tipo 1) con capsula rimovibile, contenente 100 mg di concentrato.

Flaconcino di vetro incolore da 30 ml (tipo 1) con capsula rimovibile, contenente 150 mg di concentrato.

Flaconcino di vetro incolore da 50 ml (tipo 1) con capsula rimovibile, contenente 300 mg di concentrato.

Sono disponibili quattro presentazioni: flaconcino da 30 mg/5 ml, flaconcino da 100 mg/16,7 ml, flaconcino da 150 mg/25 ml e flaconcino da 300 mg/50 ml confezionati in un astuccio di cartone.

Possono non essere commercializzate tutte le presentazioni

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Esclusivamente per singolo uso. Eliminare ogni eventuale contenuto residuo dopo il primo utilizzo.

Precauzioni per la preparazione e somministrazione

Paclitaxel è un farmaco antitumorale citotossico e, come avviene per altri composti potenzialmente tossici, Paxene deve essere maneggiato con cautela. Si raccomanda l'uso di guanti, occhiali e indumenti protettivi. Se la soluzione di Paxene dovesse venire a contatto con la pelle, è necessario lavare le parti immediatamente e abbondantemente con acqua e sapone. Se Paxene viene a contatto con le mucose, lavare abbondantemente le parti con acqua. Paxene deve essere preparato e somministrato da personale adeguatamente addestrato alla manipolazione dei farmaci citotossici. Il personale femminile in stato di gravidanza non deve manipolare il Paxene.

Preparazione dell'infusione endovenosa

Paxene concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima dell'infusione. Paxene deve essere diluito in una soluzione per infusione di sodio cloruro a 9 mg/ml (0,9 % p/v), in una soluzione per iniezione di glucosio a 50 mg/ml (5 %), o di glucosio al 50 mg/ml (5 %) in soluzione per iniezione di Ringer, fino ad una concentrazione finale da 0,3 a 1,2 mg/ml. E' stato dimostrato che la stabilità chimico e fisica durante l'uso delle soluzioni diluite conservate a temperatura inferiore ai 25 °C in sacche per infusione di polipropilene è di almeno 24 ore. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto diluito deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero normalmente superare le 24 ore a 2 - 8°C, salvo che la diluizione abbia luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

I prodotti medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per accertarsi che non vi siano particelle in sospensione o modificazioni del colore. Durante la preparazione le soluzioni possono apparire torbide, ciò è attribuibile al veicolo utilizzato nella formulazione.

Le soluzioni di Paxene devono essere preparate e conservate in contenitori di vetro, di polipropilene o di poliolefine. Devono essere impiegati set per somministrazione non contenenti PVC, come, ad esempio, quelli di polietilene.

Paxene deve essere somministrato attraverso un filtro in linea con una membrana microporosa non superiore a 0,22 µm. L'uso di filtri come quelli che comprendono un tubicino rivestito di PVC con un foro di accesso e di uscita non ha portato a fuoriuscite significative di DEHP.

Manipolazione ed eliminazione

Vanno seguite le procedure per il corretto uso e la corretta eliminazione dei farmaci citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/113/001 per 30 mg/5 ml
EU/1/99/113/002 per 150 mg/25 ml
EU/1/99/113/003 per 100 mg/16,7 ml
EU/1/99/113/004 per 300 mg/50 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 luglio 1999.
Data dell'ultimo rinnovo: 19 luglio 2009.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili presso il sito web dell'EMA (Agenzia europea per i medicinali) al seguente indirizzo: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non privatizzato

A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

IVAX Pharmaceuticals UK
Aston Lane North
Preston Brook
Runcorn
Cheshire
Regno Unito

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.
Ostravská 29/305
747 70 Opava
Komárov
Repubblica Ceca

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**DI PAXENE 30 mg/5 ml****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Paxene 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
paclitaxel

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 6 mg/ml di paclitaxel (30 mg di paclitaxel in 5 ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: olio di ricino poliossile; acido citrico (anidro) e 49,7% (v/v) di etanolo. Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
30 mg/5ml

5. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso
Prima dell'uso leggere attentamente il foglietto illustrativo nella confezione.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

ATTENZIONE: è necessaria la diluizione.
Esclusivamente per uso singolo.

8. DATA DI SCADENZA

Usare entro:

È stata dimostrata la stabilità chimica, fisica e microbica del medicinale inutilizzato e non diluito restante all'interno del flaconcino fino a un massimo di 28 giorni, se conservato a una temperatura inferiore ai 25 °C.

Una volta effettuata la diluizione, è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica del prodotto durante l'uso in sacche da infusione in polipropilene per 24 ore, se il prodotto è conservato a una temperatura inferiore ai 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto diluito deve essere usato immediatamente.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare ad una temperatura inferiore ai 25 °C.
Tenere il flaconcino nella confezione originale.

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

Il farmaco non utilizzato deve essere distrutto in conformità alle procedure standard per gli agenti citotossici.

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

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Regno Unito

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

EU/1/99/113/001

13. NUMERO DI LOTTO

Numero di lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. BRAILLE

Accettata giustificazione per mancata presenza di scrittura Braille

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

DELLE FIALE DI PAXENE 30 mg/5 ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Paxene 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
paclitaxel
Per uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere attentamente il foglietto illustrativo nella confezione.

3. DATA DI SCADENZA

Usare entro:

4. NUMERO DI LOTTO

Numero di lotto:

5. ALTRO

30 mg/5 ml
ATTENZIONE: è necessaria la diluizione

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
DI PAXENE 100 mg/16,7 ml**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paxene 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
paclitaxel

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 6 mg/ml di paclitaxel (100 mg di paclitaxel in 16,7 ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: olio di ricino poliossile; acido citrico (anidro) e 49,7% (v/v) di etanolo. Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
100 mg/16,7 ml

5. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.
Prima dell'uso leggere attentamente il foglietto illustrativo nella confezione.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

ATTENZIONE: è necessaria la diluizione.
Esclusivamente per uso singolo.

8. DATA DI SCADENZA

Usare entro:

È stata dimostrata la stabilità chimica, fisica e microbica del prodotto inutilizzato e non diluito restante all'interno del flaconcino fino a un massimo di 28 giorni, se conservato a una temperatura inferiore ai 25 °C.

Una volta effettuata la diluizione, è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica del prodotto durante l'uso in sacche da infusione in polipropilene per 24 ore, se il prodotto è conservato a una temperatura inferiore ai 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto diluito deve essere usato immediatamente.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare ad una temperatura inferiore ai 25 °C.
Tenere il flaconcino nella confezione originale.

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

Il farmaco non utilizzato deve essere distrutto in conformità alle procedure standard per gli agenti citotossici.

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

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Regno Unito

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

EU/1/99/113/002

13. NUMERO DI LOTTO

Numero di lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. BRAILLE

Accettata giustificazione per mancata presenza di scrittura Braille

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

DELLE FIALE DI PAXENE 100 mg/16,7 ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Paxene 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
paclitaxel
Per uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere attentamente il foglietto illustrativo nella confezione.

3. DATA DI SCADENZA

Usare entro:

4. NUMERO DI LOTTO

Numero di lotto:

5. ALTRO

100 mg/16,7 ml
ATTENZIONE: è necessaria la diluizione.

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
DI PAXENE 150 mg/25 ml**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paxene 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
paclitaxel

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una fiala contiene 6 mg/ml di paclitaxel (150 mg di paclitaxel in 25 ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: olio di ricino polioossile; acido citrico (anidro) e 49,7% (v/v) di etanolo. Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
150 mg/25 ml

5. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso
Prima dell'uso leggere attentamente il foglietto illustrativo nella confezione.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

ATTENZIONE: è necessaria la diluizione.
Esclusivamente per uso singolo

8. DATA DI SCADENZA

Usare entro:

È stata dimostrata la stabilità chimica, fisica e microbica del prodotto inutilizzato e non diluito restante all'interno del flaconcino fino a un massimo di 28 giorni, se conservato a una temperatura inferiore ai 25 °C.

Una volta effettuata la diluizione, è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica del prodotto durante l'uso in sacche da infusione in polipropilene per 24 ore, se il prodotto è conservato a una temperatura inferiore ai 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto diluito deve essere usato immediatamente.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare ad una temperatura inferiore ai 25 °C.
Tenere il flaconcino nella confezione originale.

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

Il farmaco non utilizzato deve essere distrutto in conformità alle procedure standard per gli agenti citotossici.

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

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Regno Unito

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

EU/1/99/113/003

13. NUMERO DI LOTTO

Numero di lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. BRAILLE

Accettata giustificazione per mancata presenza di scrittura Braille

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

DELLE FIALE DI PAXENE 150 mg/25 ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Paxene 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
paclitaxel
Per uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere attentamente il foglietto illustrativo nella confezione.

3. DATA DI SCADENZA

Usare entro:

4. NUMERO DI LOTTO

Numero di lotto:

5. ALTRO

150 mg/25 ml
ATTENZIONE: è necessaria la diluizione.

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
DI PAXENE 300 mg/50 ml**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paxene 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
paclitaxel

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una fiala contiene 6 mg/ml di paclitaxel (300 mg di paclitaxel in 50 ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: olio di ricino poliossile; acido citrico (anidro) e 49,7% (v/v) di etanolo. Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
300 mg/ 50 ml

5. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso
Prima dell'uso leggere attentamente il foglietto illustrativo.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

ATTENZIONE: è necessaria la diluizione.
Esclusivamente per uso singolo

8. DATA DI SCADENZA

Usare entro:

È stata dimostrata la stabilità chimica, fisica e microbica del prodotto inutilizzato e non diluito restante all'interno del flaconcino fino a un massimo di 28 giorni, se conservato a una temperatura inferiore ai 25 °C.

Una volta effettuata la diluizione, è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica del prodotto durante l'uso in sacche da infusione in polipropilene per 24 ore, se il prodotto è conservato a una temperatura inferiore ai 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto diluito deve essere usato immediatamente.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare ad una temperatura inferiore ai 25 °C.
Tenere il flaconcino nella confezione originale.

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

Il farmaco non utilizzato deve essere distrutto in conformità alle procedure standard per gli agenti citotossici.

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

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Regno Unito

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

EU/1/99/113/004

13. NUMERO DI LOTTO

Numero di lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. BRAILLE

Accettata giustificazione per mancata presenza di scrittura Braille

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

DELLE FIALE DI PAXENE 300 mg/50 ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Paxene 6 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione
paclitaxel
Per uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere attentamente il foglietto illustrativo nella confezione.

3. DATA DI SCADENZA

Usare entro:

4. NUMERO DI LOTTO

Numero di lotto:

5. ALTRO

300 mg/50 ml
ATTENZIONE: è necessaria la diluizione

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTENTE

Paxene 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione Paclitaxel

Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di iniziare a usare il medicinale.

- Conservi questo foglio illustrativo per consultazioni successive.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Qualora uno o più effetti indesiderati dovessero diventare gravi, o se notate effetti collaterali non indicati in questo foglio, informate il vostro medico o farmacista.

Contenuto di questo foglio illustrativo

1. Che cos'è Paxene e a che cosa serve
2. Prima di usare Paxene
3. Come usare Paxene
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Paxene
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È PAXENE E A CHE COSA SERVE

Paxene appartiene a un gruppo di medicinali noto come agenti antineoplastici. Questi agenti sono usati per il trattamento del cancro.

Paxene concentrato per soluzione per infusione viene usato per il trattamento di:

- sarcoma di Kaposi associato all'AIDS in fase avanzata, nei casi di fallimento delle altre terapie (antracicline liposomiali). Il sarcoma di Kaposi è un tumore che ha origine nei vasi ematici della pelle o negli organi interni e si manifesta sotto forma di macchie piatte o rialzate di colore variabile dal viola al marrone scuro sulla pelle.
- carcinoma mammario in fase avanzata, nei casi di fallimento delle altre terapie tentate (terapia standard con antracicline) o nei casi in cui il paziente non sia risultato adatto a quei tipi di trattamento.
- carcinoma dell'ovaio in stadio avanzato o con carcinoma residuo (> 1 cm) dopo chirurgia iniziale, in combinazione con cisplatino come trattamento di prima linea.
- carcinoma ovarico in fase avanzata, nei casi di fallimento delle altre terapie tentate (terapia di combinazione comprendente platino ma non taxani) (come trattamento di seconda linea).
- carcinoma avanzato del polmone non a piccole cellule che non può essere sottoposto ad intervento chirurgico potenzialmente curativo e/o a terapia radiante, in combinazione con cisplatino. I dati di efficacia a supporto di questa indicazione sono limitati.

2. PRIMA DI USARE PAXENE

Non usare Paxene:

- se siete ipersensibili (allergici) al paclitaxel o a uno degli altri ingredienti di Paxene,
- se avete sofferto di disturbi al fegato,
- se vi è stato detto che avete un numero di globuli bianchi molto basso,
- se avete un'infezione grave e non controllata,
- se siete incinta o potreste diventarlo, oppure state allattando al seno.

Faccia attenzione soprattutto:

- Prima di iniziare la cura con Paxene e durante la stessa, verrete sottoposti regolarmente ad esami del sangue, per verificare che sia sicuro proseguire il trattamento.
- L'uso di Paxene è sconsigliato nei bambini e adolescenti (sotto i 18 anni).
- Informate immediatamente il medico se compare una diarrea grave o persistente o mista a sangue durante o dopo la terapia con Paxene. Potrebbe essere il segno di una grave infiammazione intestinale (colite pseudomembranosa).
- Se durante il trattamento avvertite un battito cardiaco irregolare, capogiri o svenimento.
- Se siete stati precedentemente sottoposti a terapia radiante (radioterapia) al torace (vedere paragrafo 4: Possibili effetti collaterali).
- Se state assumendo altri medicinali che potrebbero interagire con il paclitaxel (vedere Uso di altri medicinali).

Uso di altri medicinali:

Prima di sottoporvi all'infusione con Paxene, riferite al vostro medico se:

- state prendendo ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina (per il trattamento dell'AIDS) o qualsiasi altro farmaco prescritto per le vostre condizioni;
- state prendendo altri medicinali prescritti da un medico per una condizione particolare (per esempio: eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, antimicotici derivati dall'imidazolo, rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital);
- state prendendo altri medicinali che avete acquistato senza ricetta medica.

Se siete già in trattamento con doxorubicina per il carcinoma mammario e il medico vuole somministrarvi anche paclitaxel, la prima dose di paclitaxel deve essere somministrata 24 ore dopo la doxorubicina.

Paxene potrebbe alterare gli effetti di altri medicinali dato il suo alto contenuto di alcool. Se vi rivolgete ad un altro medico o all'ospedale, ricordate di dire quali medicinali state prendendo.

Gravidanza ed allattamento:

Prima di sottoporvi alla terapia con Paxene, informate il medico se siete incinta, sospettate di esserlo o state allattando al seno. Paxene non può essere usato durante la gravidanza e le donne in terapia con Paxene non devono allattare al seno. Adottare precauzioni contraccettive adeguate durante il trattamento con Paxene.

I pazienti di sesso maschile trattati con Paxene devono essere avvisati di non concepire un figlio durante e nei sei mesi successivi al trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Paxene contiene alcool. Guidare veicoli o utilizzare macchine fino a diverse ore dopo il trattamento potrebbe comportare dei rischi. Consultare il medico. Dovreste essere in grado di guidare veicoli o

usare macchine negli intervalli fra i vari trattamenti con Paxene, a meno che non avvertiate stanchezza o vertigini.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Paxene:

Questo medicinale contiene il 50 % circa di alcool in volume. Ogni infusione contiene fino a 21 g di alcool. La quantità di alcol presente in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali e dovrebbe essere tenuta in considerazione nei pazienti affetti da malattia epatica o epilessia. Dopo la somministrazione di Paxene potrebbe essere compromessa la vostra capacità di guidare veicoli o operare macchine

Paxene contiene olio di ricino poliossietilato che può causare reazioni allergiche.

3. COME USARE PAXENE

Il concentrato per infusione verrà diluito e somministrato lentamente in una vena in un arco di tempo di circa 3 ore salvo diversa indicazione. La quantità (dose) di Paxene che riceverete verrà determinata sulla base della vostra superficie corporea in metri quadrati (m²) e dei risultati degli esami del sangue e delle vostre condizioni mediche. Se necessario, il vostro medico modificherà il dosaggio durante il trattamento.

Sarcoma di Kaposi associato all'AIDS

La dose comune di Paxene è di 100 mg/m² di superficie corporea. Paxene vi verrà somministrato ogni due settimane e la cura si protrarrà sino a quando essa verrà ancora giudicata sicura sulla base degli esami del sangue.

Carcinoma mammario e ovarico in fase avanzata (terapia di seconda linea)

La dose comune di Paxene è di 175 mg/m² di superficie corporea. Paxene vi verrà somministrato ogni tre settimane e la cura si protrarrà sino a quando essa verrà ancora giudicata sicura sulla base degli esami del sangue.

Carcinoma ovarico avanzato (terapia di prima linea)

Possono essere somministrati due schemi posologici di Paxene: Paxene 175 mg/m² di superficie corporea somministrato mediante un'infusione endovenosa di 3 ore, seguita da un'altra medicina, cisplatino, ogni tre settimane; alternativamente Paxene 135 mg/m² mediante infusione di 24 ore-seguita da cisplatino ogni tre settimane. Il vostro trattamento successivo dipenderà dai risultati degli esami del sangue che rivelano che è sicuro continuare la terapia.

Carcinoma del polmone avanzato non a piccole cellule

La dose consigliata di Paxene è 175 mg/m² di superficie corporea, seguita da cisplatino ogni tre settimane. Questa terapia sarà continuata fino a quando i risultati delle analisi del sangue dimostreranno che è sicuro proseguire la terapia.

Per prevenire reazioni allergiche durante l'infusione, prima dell'inizio del trattamento verranno somministrati dei medicinali. Dodici e sei ore prima dell'infusione verrà somministrato desametasone (uno steroide), sotto forma di compresse da deglutire o di iniezione. Da mezz'ora ad un'ora prima dell'infusione verranno fatte due diverse iniezioni (un antistaminico e un antagonista dei recettori H₂).

L'infusione vi verrà somministrata unicamente sotto controllo medico e durante la somministrazione verranno eseguiti controlli periodici, per vedere come reagite. Se avete già avuto problemi cardiaci, è possibile che venga registrato il vostro battito cardiaco. Se insorgono dei problemi durante l'infusione, il personale medico sarà presente per prendere i necessari provvedimenti.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Paxene può causare effetti indesiderati, anche se non tutti i pazienti li subiscono.

Durante la somministrazione di Paxene o in seguito al trattamento si possono presentare degli effetti collaterali. Durante il trattamento riferite qualsiasi disturbo al personale medico. Informate immediatamente il vostro medico o il farmacista in caso di disturbi tra un ciclo e l'altro o al termine del trattamento.

La frequenza di possibili effetti indesiderati elencati di seguito è definita secondo la seguente convenzione:

- molto comune (interessa più di 1 persona su 10)
- comune (interessa da 1 a 10 persone su 100)
- non comune (interessa da 1 a 10 persone su 1.000)
- raro (interessa da 1 a 10 persone su 10.000)
- molto raro (interessa meno di 1 persona su 10.000)
- non noto (impossibile stimare la frequenza dai dati a disposizione)

Gli effetti indesiderati molto comuni sono elencati qui di seguito:

- Infezioni – può associarsi a sensazione di calore (febbre) o di freddo (brividi), mal di gola e infezione fungina della bocca (candidasi orale)
- Reazione allergiche lievi, tra cui arrossamento ed eruzione cutanea
- Ipotensione, sensazione di vuoto e vertigine nell'alzarsi in piedi
- Disturbi alimentari tra cui anoressia
- Disturbi nervosi tra cui sensazione di formicolio a mani e piedi
- Sensazione di nausea e vomito
- Lieve diarrea, costipazione e dolori addominali
- Caduta dei capelli
- Debolezza articolare o muscolare, dolore o perdita di sensibilità alle gambe
- Dolore e gonfiore possono verificare presso il sito di iniezione

Gli effetti indesiderati comuni sono elencati qui di seguito:

- Sintomi simil-influenzali
- Temporanea diminuzione del numero dei globuli bianchi che potrebbe aumentare il rischio di sviluppare infezioni.
- Diminuzione del numero delle piastrine che può provocare insolite emorragie (ad esempio sangue dal naso) o inspiegabili ecchimosi.
- Sensazione di dolore in tutto il corpo
- Senso di capogiro
- Agitazione
- Carezza di sonno

- Cattivo sapore in bocca
- Perdita di equilibrio o barcollamento
- Mal di testa
- Fischio alle orecchie
- Ritmo cardiaco anomalo
- Fiacchezza
- Arrossamento o colorito acceso della pelle
- Respiro corto
- Sangue dal naso
- Bocca secca e ulcere delle bocca
- Indigestione
- Scolorimento delle feci
- Alterazioni della pelle e delle unghie
- Lieve desquamazione della pelle associata a secchezza, eruzione cutanea e acne
- Dolore alle ossa e alla schiena, e anche crampi alle gambe
- Sensazione di dolore nel passaggio dell'urina
- Reazioni nel sito di iniezione con conseguente dolore, gonfiore e indurimento della pelle intorno al sito. Paxene può anche fuoriuscire dalla vena e causare un'infezione o ulcerazione della cute circostante.
- Possibile aumento degli enzimi nel sangue

Gli effetti indesiderati non comuni sono elencati qui di seguito:

- Infezioni gravi, ad esempio polmonite
- Anemia grave
- Sensazione di stanchezza
- Pallore
- Disidratazione, perdita o aumento di peso
- Forti dolori al torace, battito cardiaco irregolare, fiacchezza e attacco cardiaco
- Ipertensione, trombosi (coaguli del sangue e infiammazione venosa)
- Ingiallimento di pelle e unghie

Gli effetti collaterali rari sono elencati qui di seguito

- Infezioni, ad esempio polmonite
- Gonfiore localizzato della pelle
- Gravi reazioni allergiche (reazione anafilattica) – è possibile avvertire prurito localizzato e gonfiore a mani, piedi, caviglie, viso, labbra, bocca, lingua o gola
- Effetti sui nervi che controllano i muscoli, con conseguente debolezza a braccia e gambe
- Prurito, eruzione e arrossamento cutaneo
- Problemi polmonari, tra cui gonfiore e accumulo di liquido, che può causare problemi respiratori

Gli effetti indesiderati molto rari sono elencati qui di seguito

- Leucemia acuta (cancro del sangue)
- Reazione allergica pericolosa per la vita (shock anafilattico)
- Confusione nell'espressione e nel comportamento
- Malattia cerebrale
- Diarrea persistente
- Attacchi (convulsioni, epilessia)
- Disturbi della visione
- Perdita dell'udito

- Problemi di equilibrio
- Aumento del battito cardiaco
- Shock
- Costipazione
- Dolore addominale causato da accumulo di liquido nell'addome (ascite), infiammazione intestinale, ostruzione intestinale, coaguli del sangue nei vasi sanguigni che conducono all'intestino e perforazione della parete intestinale.
- Malattia pancreatica
- Malattia dell'esofago (il condotto che porta il cibo allo stomaco)
- Calo di appetito
- Grave irritazione cutanea, lesioni ed eruzione
- Indebolimento delle unghie di mani e piedi – è necessario indossare protezioni a mani e piedi durante l'esposizione al sole
- Danno epatico – ingiallimento della pelle e livorni anomali di alcuni enzimi epatici

Qualora uno o più di questi effetti indesiderati diventi grave, o se notate altri effetti indesiderati non elencati in questo foglio illustrativo, informate il vostro medico o il vostro farmacista.

5. COME CONSERVARE PAXENE

Tenere lontano dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usare Paxene dopo la data di scadenza, indicata sull'etichetta del flaconcino e sulla confezione esterna dopo "usare entro". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Non conservare a temperature superiori ai 25 °C.

Tenere il flaconcino all'interno della confezione per proteggerlo dalla luce.

Il concentrato per soluzione per infusione verrà conservato in farmacia dove verrà preparato, pronto per essere somministrato dal medico o dall'infermiere. Dopo la diluizione, è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica del prodotto in uso per almeno 24 ore se il prodotto è conservato a una temperatura inferiore ai 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero di norma superare le 24 ore a 2 - 8°C.

Non usare Paxene se notate particelle visibili di scolorimento della soluzione. La soluzione preparata può apparire pallida.

Esclusivamente per uso singolo. Eliminare ogni eventuale contenuto residuo dopo il primo utilizzo.

I medicinali non devono essere eliminati attraverso acque reflue o scarichi domestici. Chiedete al vostro farmacista come smaltire i medicinali di cui non avete più bisogno. Queste misure contribuiranno a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Paxene

Il principio attivo è paclitaxel 6 mg/ml (30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml o 300 mg/50 ml).
Gli eccipienti sono olio di ricino poliossile, acido citrico (anidro) ed etanolo

Come si presenta Paxene e contenuto della confezione

Paxene è una soluzione trasparente, da incolore a leggermente gialla, densa che si presenta in flaconi da 5 ml, 16,7 ml, 25 ml e 50 ml di concentrato.

Possono non essere commercializzate tutte le presentazioni

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Regno Unito

Produttore

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.
Ostravská 29/305
747 70 Opava
Komárov
Repubblica Ceca

IVAX Pharmaceuticals UK
Runcorn
Cheshire
Regno Unito

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.
Tel: + 32 2 332 0315

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.
Tel: + 32 2 332 0315

България

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 553 641 111

Magyarország

IVAX Drug Research Institute Ltd
Tel.: +36 1399 3343

Česká republika

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 553 641 111

Malta

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals
UK
Tel.: +44 8705 02 03 04

Danmark

IVAX Scandinavia AB
Tlf.: +46 850666300

Nederland

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.
Tel: + 32 2 332 0315

Deutschland

Mayne Pharma (Deutschland) GmbH
D-85540 Haar
Tel: +49 89 43 77 770

Eesti

IVAX Pharmaceuticals s.r.o
Tel: +420 553 641 111

Ελλάδα

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals
UK
Τηλ.: +44 8705 02 03 04

España

Combino Pharm, S.L.
Tel.: +34 93 480 88 33

France

Mayne Pharma (France) SAS
Tel: + 33 1 41 11 28 50

Ireland

Mayne Pharma Plc
Tel: + 44 1926 821 010

Ísland

Norton Healthcare Ltd
Tel.: +44 8705 02 03 04

Norge

Mayne Pharma (Nordic) AB, Sverige
Tel: + 46 8 672 85 00

Österreich

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals
UK
Tel.: +44 8705 02 03 04

Polska

IVAX Pharma Poland Sp z.o.o.
Tel: +48 22 742 04 25

Portugal

Mayne Pharma (Portugal) Lda
Tel: + 351 21 485 7430

România

IVAX Pharmaceuticals s.r.o
Tel: +420 553 641 111

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 6900

Slovenská republika

IVAX Pharmaceuticals s.r.o
Tel: +420 553 641 111

Medicinale non più autorizzato

Italia

Mayne Pharma (Italia) s.r.l.
Tel: +39 0 81 24 05 911

Κύπρος

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals
UK
Τηλ.: +44 8705 02 03 04

Latvija

IVAX Pharmaceuticals s.r.o
Tel: +420 553 641 111

Lietuva

IVAX Pharmaceuticals s.r.o
Tel: +370 525 26490

Suomi/Finland

Mayne Pharma (Nordic) AB, Ruotsi/Sverige
Tel: + 46 8 672 85 00

Sverige

Mayne Pharma (Nordic) AB, Sverige
Tel: + 46 8 672 85 00

United Kingdom

Mayne Pharma Plc
Tel: + 44 1926 821 010

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili nel sito web dell'Agenzia europea per i medicinali al seguente indirizzo: <http://www.emea.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici e sanitari:

Ulteriori istruzioni per la preparazione dell'infusione**Raccomandazioni per la manipolazione**

Paxene è un agente antineoplastico e come con tutte le sostanze potenzialmente tossiche è necessario prestare attenzione nel maneggiarlo. Si raccomanda l'uso di guanti, occhiali e indumenti protettivi. Se la soluzione di Paxene viene a contatto con la pelle, lavare immediatamente abbondantemente la parte con acqua e sapone. Se Paxene viene a contatto con le mucose, lavare abbondantemente le parti con acqua. Paxene deve essere preparato e somministrato da personale adeguatamente addestrato alla manipolazione dei farmaci citotossici. Il personale femminile in stato di gravidanza non deve manipolare il Paxene.

Preparazione della soluzione per infusione

Prima dell'infusione, Paxene deve essere diluito in condizioni di asepsi. Paxene deve essere diluito in una soluzione per infusione di sodio cloruro a 9 mg/ml (0,9 % p/v), in una soluzione per iniezione di glucosio a 50 mg/ml (5 %), o di glucosio al 50 mg/ml (5 %) in soluzione per iniezione di Ringer, fino ad una concentrazione finale da 0,3 a 1,2 mg/ml.

E' stata dimostrato che le soluzioni diluite conservate al di sotto dei 25 °C in sacche per infusione di polipropilene restano chimicamente e fisicamente stabili per almeno 24 ore.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto diluito deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero normalmente superare le 24 ore a 2 - 8°C, salvo che la diluizione sia stata condotta in condizioni di asepsi controllate e validate.

E' stata dimostrata una stabilità chimico-fisica e microbiologica fino a 28 giorni per il prodotto non diluito e non utilizzato residuo nel flaconcino, se conservato al di sotto di 25 °C. Condizioni e tempi di conservazione diversi da quelli descritti sono responsabilità dell'utilizzatore.

I prodotti medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per accertarsi che non vi siano particelle in sospensione o modificazioni del colore. Durante la preparazione le soluzioni possono apparire torbide, fenomeno attribuibile al veicolo utilizzato nella formulazione.

I livelli di DEHP plastificante estraibile [di-(2-etilesil)ftalato] aumentano con il tempo e la concentrazione quando le diluizioni sono preparate in contenitori di PVC. Di conseguenza si consiglia l'uso di contenitori e set per la somministrazione plastificati in PVC.

Le soluzioni di Paxene devono essere preparate e conservate in contenitori di vetro, polipropilene o poliolefine. Si devono impiegare set di somministrazione che non contengono PVC, vanno invece impiegati quelli rivestiti di polietilene.

Paxene deve essere somministrato attraverso un filtro con una membrana microporosa non superiore a 0,22 µm. L'uso di filtri come quelli che comprendono tubicini di entrata ed uscita rivestiti di PVC non ha determinato lisciviazioni significative di DEHP.

Manipolazione ed eliminazione

Si devono seguire le procedure per maneggiare ed eliminare correttamente i prodotti medicinali citotossici.

Medicinale non più autorizzato