

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

GAZZETTA



UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Venerdì, 12 settembre 1997

**SI PUBBLICA TUTTI
I GIORNI NON FESTIVI**

**DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081**

N. 181

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «TAXOTERE - Docetaxel».

Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «CRIXIVAN - Indinavir».

S O M M A R I O

MINISTERO DELLA SANITÀ

<i>Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «TAXOTERE - Docetaxel»</i>	<i>Pag.</i>	5
ALLEGATO I - Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto	»	7
ALLEGATO II - Allegato IIIB: Etichettatura e foglietto illustrativo	»	29
<i>Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «CRIXIVAN - Indinavir»</i>	<i>Pag.</i>	49
ALLEGATO I - Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto	»	51

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «TAXOTERE - Docetaxel»

Iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri EU/1/95/002/001-002.

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 1716 del 13 giugno 1997, notificata alla Repubblica italiana il 17 giugno 1997, pervenuta a questa Amministrazione in data 23 luglio 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «TAXOTERE - Docetaxel» è così stata modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato I della predetta decisione;

b) l'allegato IIIB (foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato II della predetta decisione.

ALLEGATO I

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAXOTERE (docetaxel) 20 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconi monodose di TAXOTERE contenenti docetaxel in forma di triidrato, corrispondente a 20 mg di docetaxel (anidro), in 0,5 ml di polisorbato 80. La soluzione viscosa contiene 40 mg/ml di docetaxel (anidro).

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per infusione - Soluzione per uso parenterale da diluire.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TAXOTERE (docetaxel) è indicato per il trattamento in monoterapia di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico:

- a) resistenti o con recidiva dopo una precedente chemioterapia citotossica.
- b) con recidiva durante una terapia citotossica adiuvante.

La terapia citotossica precedente deve includere un antraciclina.

L'utilizzo di docetaxel deve essere limitato a reparti specializzati nella somministrazione di terapie citotossiche e la sua somministrazione deve essere effettuata sotto il controllo di un oncologo specializzato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio raccomandato:

Il dosaggio raccomandato di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m² in infusione endovenosa di un'ora ogni tre settimane (si veda "istruzioni e modalità d'uso"). I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione, specialmente durante la prima e la seconda infusione di docetaxel, a causa del rischio di reazioni di ipersensibilità (si veda "speciali avvertenze e precauzioni d'uso").

Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametasone 16 mg al dì (es. 8 mg BID) per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità.

Adattamento della posologia durante il trattamento:

Il docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è ≥ 1500 cellule/mm³. Nei pazienti in corso di terapia con docetaxel in cui compaia una neutropenia febbrile, una conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³ per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o ingravescenti, o neuropatia periferica grave, il dosaggio di docetaxel deve essere ridotto da 100 mg/m² a 75 mg/m². Se le suddette reazioni dovessero persistere con un dosaggio di 75 mg/m², il dosaggio deve essere ridotto da 75 mg/m² a 55 mg/m² o si deve interrompere la terapia.

Popolazioni particolari:**Pazienti con insufficienza epatica:**

Sulla base dei dati farmacocinetici, in pazienti che presentino contemporaneamente aumento delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori a 1,5 volte il limite superiore del normale intervallo (LSN) e di fosfatasi alcalina superiore di 2,5 volte LSN, la dose di docetaxel raccomandata è di 75 mg/m² (si veda "speciali avvertenze e precauzioni d'uso" e "Proprietà Farmacocinetiche"). Nei pazienti con valori sierici di bilirubina superiori al LSN e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN associati a valori di fosfatasi alcalina superiori di 6 volte il LSN, non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e il docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

Bambini: La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nei bambini non è stata ancora accertata.

Anziani: Con riferimento alla farmacocinetica di popolazione, non vi sono speciali istruzioni per l'uso negli anziani.

4.3 Controindicazioni

Il docetaxel è controindicato nei pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità al farmaco o al polisorbato 80.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato nei pazienti con una conta iniziale di neutrofili < 1500 cellule/mm³.

Il docetaxel non deve assolutamente essere usato dalle donne in stato di gravidanza o durante l'allattamento.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave, in mancanza di dati disponibili (si veda "speciali avvertenze e precauzioni d'uso" e "posologia e metodo di somministrazione").

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametasone 16 mg al dì (es. 8 mg BID) per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "posologia e metodo di somministrazione"). Gravi reazioni di ipersensibilità, caratterizzate da ipotensione, broncospasmo e eruzione/eritema generalizzato, sono comparse approssimativamente nel 5,3 % dei pazienti in terapia con docetaxel.

Ematologia

La neutropenia è la più frequente delle reazioni avverse osservate con docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi dopo 8 giorni (valore mediano) ma nei pazienti trattati precedentemente a forti dosi questo intervallo può essere abbreviato. In tutti i pazienti in trattamento con docetaxel deve essere eseguito frequentemente un controllo dell'emocromo completo. I pazienti non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finché il valore dei neutrofili non ritorni \geq a 1500 cellule/mm³ (si veda "posologia e metodo di somministrazione").

In caso di grave neutropenia (< 500 cellule/mm³ per sette giorni o più) nel corso di un ciclo di docetaxel, si raccomanda di ridurre la dose nei successivi cicli terapeutici o di adottare appropriate misure sintomatiche.

Reazioni di ipersensibilità

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di reazioni di ipersensibilità, specialmente durante la prima e la seconda infusione. Entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità con sintomi minori come vampate o reazioni cutanee

localizzate non è necessario interrompere la terapia. Tuttavia reazioni gravi, come ipotensione grave, broncospasmo o eruzione/eritema generalizzati richiedono l'immediata sospensione dell'infusione di docetaxel ed un trattamento appropriato. I pazienti in cui comparissero gravi reazioni di ipersensibilità non devono più assumere docetaxel.

Reazioni cutanee

E' stato osservato eritema cutaneo localizzato alle estremità (palmo delle mani e pianta dei piedi) con edema seguito da desquamazione. Sintomi gravi quali eruzioni seguite da desquamazione che hanno portato alla interruzione o alla sospensione del trattamento con docetaxel sono state osservate nel 5,9% dei pazienti (si veda "Posologia E Metodo Di Somministrazione"). Non è stata osservata epidermolisi bollosa.

Ritenzione di liquidi

Se non controindicati, una premedicazione con corticosteroidi orali quali ad esempio desametasone 16 mg al giorno (es. 8 mg BID) per 5 giorni a partire dal giorno precedente la somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi, così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "Posologia E Metodo Di Somministrazione").

I pazienti con grave ritenzione di liquidi, come versamento pleurico, pericardico e ascite, devono essere monitorati attentamente.

Pazienti con disfunzioni epatiche

In pazienti trattati con docetaxel a dosi di 100 mg/m² che abbiano valori delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori di 1,5 volte il LSN unitamente ad aumento della fosfatasi alcalina di 2,5 volte il LSN è alto il rischio di sviluppare gravi reazioni avverse quali morte tossica, compresa sepsi ed emorragia gastrointestinale che può risultare fatale, neutropenia febbrile, infezioni, trombocitopenia, stomatiti e astenia. Pertanto nei pazienti con dati di funzionalità epatica elevati la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m² e gli esami di controllo della funzionalità epatica devono essere condotti prima del trattamento e prima di ogni ciclo (si veda "Posologia e metodo di somministrazione").

Nei pazienti che abbiano valori sierici di bilirubina > LSN e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN unitamente a fosfatasi alcalina superiore di 6 volte il LSN non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

Sistema nervoso

Una neurotossicità periferica grave è stata osservata nel 4,1% dei pazienti e richiede una riduzione della dose (si veda "Posologia E Metodo Di Somministrazione").

Altro

Devono essere adottate misure contraccettive durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo la sua sospensione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Non vi sono studi eseguiti ad hoc per valutare le interazioni farmacologiche del docetaxel.

Studi in vitro hanno dimostrato che il metabolismo del docetaxel può essere modificato dalla somministrazione contemporanea di composti inducenti o inibenti il citocromo P450 3A o che vengano da questo metabolizzati (e possano perciò inibire competitivamente l'enzima), quali ciclosporine, terfenadina, ketoconazolo, eritromicina e troleandomicina. Di conseguenza usare cautela nel trattamento di pazienti in terapia concomitante con tali farmaci per il rischio potenziale di interazioni importanti.

Il docetaxel è altamente legato alle proteine (> del 95%). Anche se non è stata studiata specificatamente la possibile interazione in vivo tra docetaxel e terapie concomitanti, le

interazioni in vitro tra farmaci strettamente legati alle proteine quali eritromicina, difenidramina, propranololo, propafenone, fenitoina, salicilati, sulfametoxazolo e sodio valproato non hanno evidenziato influenze sul legame di docetaxel alle proteine. Inoltre il desametonone non modifica il legame proteico di docetaxel. Il docetaxel non influenza il legame della digitossina.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non sono stati effettuati studi nella donna in gravidanza. In studi effettuati sul ratto e sul coniglio, docetaxel risulta embriotossico e fetotossico e riduce la fertilità nel ratto. Come per altri farmaci citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo docetaxel non deve essere somministrato a donne gravide. Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare il rischio di una gravidanza e di avvisare immediatamente il medico curante nel caso in cui ciò avvenga.

Il docetaxel è una sostanza lipofila ma non è noto se sia escreto nel latte materno. Di conseguenza, data la potenziale insorgenza di reazioni avverse nel lattante, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con docetaxel.

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

È improbabile che docetaxel abbia influenza sulla capacità di guidare o di utilizzare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

La valutazione delle reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di docetaxel è stata effettuata su 1312 pazienti con test di funzionalità epatica nella norma prima del trattamento, che hanno assunto il farmaco alla dose iniziale programmata di 100 mg/m² in infusione endovenosa di un'ora indipendentemente dalla premedicazione. Questi pazienti sono stati reclutati in 36 studi clinici eseguiti in Europa e Nord America (514 con tumore alla mammella, 798 con altri tipi di tumore).

Ematologia

La reazione avversa più frequentemente comparsa nel corso del trattamento con docetaxel (in pazienti non trattati con G-CSF) era la neutropenia, reversibile e non cumulativa. La mediana del nadir era di 7 giorni e la durata mediana di neutropenia grave (< 500 cellule/mm³) era di 7 giorni. Una neutropenia grave è comparsa nel 56,4% dei cicli (76,4% dei pazienti) e la sua durata è stata superiore a 7 giorni nel 3,5% dei cicli valutabili.

Nel 11,8% dei pazienti (3% dei cicli) alla neutropenia (< 500 cellule/mm³) era associata febbre e si sono osservate infezioni gravi associate ad una conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³ nel 4,6% dei pazienti (1,2% dei cicli). Nel 20% dei pazienti (6% dei cicli) sono stati descritti episodi infettivi, gravi (tra cui sepsi e polmonite) nel 5,7% dei pazienti (1,4% dei cicli) e fatali in circa l'1,7% dei pazienti.

Trombocitopenia (< 100.000 cellule/mm³) è stata riportata nel 7,8% dei pazienti. Nel 2,4% dei pazienti sono stati riportati episodi di sanguinamento che raramente erano associati ad una trombocitopenia grave (< 50.000 cellule/mm³).

Nel 90,4% dei pazienti è stata osservata anemia (< 11 g/dl), grave nel 8,9% dei casi (< 8 g/dl).

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità, solitamente da lievi a moderate, sono comparse nel 25,9% dei pazienti (9,4% dei cicli) entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel.

I sintomi più frequentemente descritti sono stati vampate, esantema con o senza prurito, difficoltà di respiro, mal di schiena, dispnea e reazioni febbrili da farmaco o brividi.

Reazioni gravi caratterizzate da ipotensione e/o broncospasmo e eruzione/eritema generalizzato, sono state osservate nel 5,3% dei pazienti. Queste reazioni si sono risolte con la sospensione del trattamento e una appropriata terapia.

Reazioni cutanee

Nel 56,6% dei casi si sono osservate reazioni cutanee reversibili generalmente da lievi a moderate. Il 73% delle stesse sono risultate reversibili entro 21 giorni. Queste risultavano caratterizzate da un esantema con eruzioni localizzate principalmente ai piedi ed alle mani, ma anche alle braccia, al viso o al torace, frequentemente associate a prurito. Le eruzioni generalmente comparivano entro una settimana dall'infusione di docetaxel, scomparivano prima della successiva infusione e non erano invalidanti. Meno frequentemente (5,9% dei casi) sono stati riportati sintomi gravi, come eruzione seguita da desquamazione, che raramente hanno comportato l'interruzione o la sospensione del trattamento con docetaxel.

Nel 27,9% dei pazienti sono stati riportati disturbi ungueali, caratterizzati da ipercheratosi ed iperpigmentazione e talvolta dolore e onicolisi (2,6% dei casi).

Ritenzione di liquidi

E' stata osservata ritenzione di liquidi nel 50% (5,3% grave) dei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione suggerita in confronto all'81,6% (22,4% grave) dei pazienti senza premedicazione. Sono state riportate reazioni quali edema periferico e meno frequentemente versamento pleurico, versamento pericardico, ascite, lacrimazione con o senza congiuntivite ed aumento ponderale. L'edema periferico inizia generalmente agli arti inferiori e può divenire generalizzato con un aumento ponderale di 3 kg o più. La ritenzione di liquidi è cumulativa sia per incidenza che per gravità. L'insorgenza di ritenzione di liquidi moderata o grave è ritardata (dose cumulativa mediana: 745,6 mg/m²), nei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione in confronto ai pazienti senza premedicazione (dose cumulativa mediana: 489,7 mg/m²), tuttavia è stata riportata anche in alcuni pazienti durante i primi cicli di terapia. La sospensione del trattamento è stata necessaria nel 2% dei pazienti che hanno ricevuto premedicazione come raccomandato. Il tempo mediano di reversibilità della ritenzione di liquidi è stato di 29 settimane (da 0 a 42 + settimane) nei pazienti con idonea premedicazione.

La ritenzione dei liquidi non è stata accompagnata da episodi acuti di oliguria o ipotensione. Raramente la disidratazione è risultata associata a ritenzione di liquidi.

Apparato digerente

Effetti gastroenterici, come nausea, vomito, diarrea e dolore addominale, sono stati osservati nel 40,5%, 24,5%, 40,6% e 7,3% rispettivamente dei casi trattati, con un'incidenza di reazioni gravi del 4%, 3%, 4% e 1% rispettivamente.

Anoressia è stata osservata nel 16,8% dei pazienti e raramente è risultata grave. Costipazione è stata osservata nel 9,3% dei casi (0,2% grave). Stomatiti ed esofagiti sono state riportate rispettivamente nel 41,8% (5,3% grave) e 1% (0,4% grave) dei pazienti.

Emorragia gastrointestinale è stata osservata nell'1,4% dei pazienti (0,3% grave).

Sistema nervoso

Nel 45,9% dei pazienti sono comparsi sintomi neurosensitivi da lievi a moderati quali parestesia, disestesia o dolore compreso quello di tipo urente, che sono stati considerati gravi nel 4,1% dei casi.

Sintomi neuromotori, caratterizzati principalmente da debolezza, sono stati osservati nel 13,8% dei pazienti ed erano gravi solo nel 4% dei casi.

I sintomi scomparivano spontaneamente entro 3 mesi nel 35,3% dei pazienti per i quali sono disponibili dati di neurotossicità.

Apparato cardiovascolare

Nel 3,8% dei pazienti è comparsa ipotensione che ha richiesto una terapia nello 0,7% dei casi. Nel 4,1% dei pazienti sono comparsi disturbi del ritmo, gravi nello 0,7% dei casi. Altre reazioni cardiovascolari clinicamente significative comprendono ipertensione (2,4%) o insufficienza

cardiaca (0,46%); la correlazione tra questi eventi e la somministrazione di docetaxel non è stata chiaramente dimostrata.

Reazioni nel sito di infusione

Le reazioni nel sito di infusione sono state generalmente lievi, sono comparse nel 5,6% dei pazienti e consistevano in iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento o secchezza della cute, flebite o stravasamento e rigonfiamento venoso.

Fegato

Aumento di ASAT, ALAT, bilirubinemia e fosfatasi alcalina maggiori di 2.5 volte i limiti superiori della norma sono stati osservati in meno del 5% dei pazienti.

Altri effetti

Alopecia è stata osservata nel 79% dei pazienti, ma è stata considerata grave solo nel 67%. L'alopecia era reversibile nel 13% dei pazienti per i quali sono disponibili i dati; il tempo mediano di recupero è stato di 22 settimane dopo l'iniziale perdita di capelli. Astenia è stata osservata nel 62,6% dei pazienti, grave nell'11,2% dei casi. Artralgie e mialgie generalmente di grado lieve o moderato sono state osservate nell'8,6% e 20% dei pazienti rispettivamente. Dispnea è stata riportata nel 16,1% (2,7% grave) dei pazienti ed è risultata frequentemente associata a reazioni acute di ipersensibilità, infezioni respiratorie e interessamento tumorale dei polmoni.

Dolore generalizzato o localizzato è stato osservato nel 16,5% dei pazienti, grave nello 0,8% dei casi. Dolore toracico è stato osservato nel 4,5% dei pazienti (0,4% grave) senza alcun coinvolgimento cardiaco o respiratorio.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati due casi di sovradosaggio. Un paziente ha ricevuto 150 mg/m² e un altro 200 mg/m² in un'ora di infusione. In entrambi si sono osservate grave neutropenia, lieve astenia, reazioni cutanee e lieve parestesia che sono totalmente regredite.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ricoverato in una unità specializzata e le funzioni vitali strettamente controllate. Non si conosce un antidoto per il sovradosaggio di docetaxel. Le principali precoci complicazioni del sovradosaggio dovrebbero consistere in depressione midollare, neurotossicità periferica e mucosite.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaco antineoplastico, Codice ATC: L01CD.

5.1.1 Dati preclinici

Il docetaxel è un farmaco antineoplastico che agisce favorendo l'aggregazione di tubulina in microtubuli stabili e inibisce la loro disaggregazione, portando così ad una notevole diminuzione di tubulina libera. Il legame di docetaxel ai microtubuli non altera il numero dei protofilamenti.

Il docetaxel in vitro spezza il sistema microtubulare cellulare che è essenziale per funzioni vitali della cellula quali la mitosi e l'interfase.

Il docetaxel in vitro è citotossico nei confronti di varie linee tumorali murine ed umane e di tumori umani asportati recentemente nelle prove clonogeniche effettuate. Docetaxel raggiunge concentrazioni intra-cellulari elevate e durature. Inoltre docetaxel è attivo su alcune linee cellulari (ma non tutte) esprimenti un eccesso di glicoproteina-p, codificata dal gene di multiresistenza ai farmaci. In vivo, docetaxel ha sperimentalmente un ampio spettro di azione nei confronti di tumori murini in stadio avanzato, e tumori umani innestati, indipendentemente dallo schema posologico.

5.1.2 Dati clinici

Tumore della Mammella

Sei studi di Fase II sono stati condotti in pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico. Un totale di 117 pazienti non hanno ricevuto una precedente chemioterapia (precedentemente non trattati) mentre i 111 pazienti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia (precedentemente trattati) comprendevano 83 pazienti nei quali il tumore è progredito durante la terapia con antraciclina (antraciclino-resistenti). In questi studi clinici il docetaxel è stato somministrato alla dose di 100 mg/m² per infusione della durata di un'ora ogni tre settimane.

La percentuale totale di risposta (PTR) è stata del 56% nei pazienti resistenti alle antracicline con un 4,4% di risposte complete (RC). Un 46% di PTR è stato osservato nei pazienti refrattari alla antracicline, con un 7,3% di RC. La durata mediana della risposta è stata di 27 settimane nei pazienti resistenti alle antracicline e di 28 settimane nei pazienti refrattari alle antracicline. Il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 11 mesi nei pazienti resistenti alle antracicline.

E' stato osservato un più alto tasso di risposta nei pazienti con metastasi viscerali, 53,1% nel sottogruppo dei 49 pazienti resistenti alle antracicline.

Un tasso di risposta significativo del 40% è stato osservato in pazienti con metastasi epatiche e del 63,2% in pazienti con tumori dei tessuti molli.

Tuttavia, data la mancanza di studi clinici comparativi randomizzati, non è ancora stato stabilito l'esatto rapporto rischio/beneficio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di docetaxel è stata studiata in pazienti con tumore dopo somministrazione di 20-115 mg/m² in studi di Fase I. Il profilo cinetico di docetaxel non è dose-dipendente ed è consistente con un modello farmacocinetico a tre compartimenti, con emivite per le fasi α , β e γ rispettivamente di 4 min., 36 min. e 11,1 ore. La fase tardiva è in parte dovuta al ritorno relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico. Dopo la somministrazione di 100 mg/m² per infusione di un'ora è stato ottenuto un livello medio di picco plasmatico di 3,7 mcg/ml, con una corrispondente AUC di 4.6 h.mcg/ml. Valori medi di clearance totale e volume di distribuzione allo steady state erano rispettivamente 21 l/h/m² e 113 l. Le variazioni interindividuali della clearance totale sono state di circa il 50%. Il docetaxel si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 95%.

Uno studio con ¹⁴C-docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite ossidazione mediata dal citocromo P 450 del gruppo estere tert-butilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole di prodotto immodificato.

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato eseguito su 577 pazienti. I parametri farmacocinetici calcolati attraverso il modello erano molto vicini a quelli osservati negli studi di Fase I. La farmacocinetica del docetaxel non è stata modificata dall'età o dal sesso del paziente. In un piccolo numero di pazienti (n=23) con risultati biochimici che suggerivano una moderata disfunzione epatica (ALAT, ASAT > 1,5 volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina > 2,5 il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (si veda "Posologia e metodo di somministrazione"). La clearance di docetaxel non è modificata nei pazienti con ritenzione di fluidi lieve o moderata. Non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione di fluidi grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La potenzialità cancerogena di docetaxel non è stata studiata.

Il docetaxel si è dimostrato mutageno nel test in vitro di aberrazione cromosomiale in cellule

CHO-K1 e in vivo nel test del micronucleo nel topo. Tuttavia docetaxel non è mutageno nel test di Ames o nel test di mutazione genica CHO/HGPRT. Questi risultati sono consistenti con l'attività farmacologica di docetaxel.

Reazioni avverse sugli organi genitali maschili, osservate nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni ml di soluzione di docetaxel contiene 40 mg di docetaxel anidro e 1040 mg di polisorbato 80. Ogni ml di solvente contiene etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

I flaconi integri di TAXOTERE concentrato per infusione devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa. La stabilità in queste condizioni è di 12 mesi per TAXOTERE 20 mg. Il congelamento non altera il prodotto.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

I flaconi integri devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcino di TAXOTERE 20 mg:

Il flaconcino di TAXOTERE 20 mg, ha una capacità di 7 ml, è in vetro chiaro con una capsula verde rimovibile.

Il flaconcino di TAXOTERE 20 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 40 mg/ml.

Ogni flaconcino di TAXOTERE 20 mg contiene 0,59 ml della soluzione di docetaxel 40 mg/ml, equivalente a 23,6 mg di docetaxel. Questo sovradosaggio è stato stabilito durante lo sviluppo di TAXOTERE per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo sovradosaggio assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto della fiala di solvente acclusa a TAXOTERE, il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 2 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 20 mg per flaconcino.

Flaconcino di solvente per TAXOTERE 20 mg:

Il solvente per TAXOTERE 20 mg è contenuto in un flaconcino di 7 ml in vetro chiaro con capsula rimovibile trasparente.

Il solvente per TAXOTERE 20 mg è composto da una soluzione al 13% p/p di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili.

Ogni flaconcino di solvente per TAXOTERE 20 mg contiene 1,83 ml di soluzione. Questo volume è stato calcolato sulla base del volume effettivo dei flaconcini di TAXOTERE 20 mg. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di TAXOTERE 20 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

TAXOTERE (Docetaxel) 20 mg

Ogni blister contiene un flacone monodose di TAXOTERE (docetaxel) equivalente a 20 mg di docetaxel (anidro) in 0,5 ml di polisorbato (volume effettivo: 23,6 mg/0,59 ml) e una singola fiala di solvente per TAXOTERE contenente 1,83 ml di etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)**Raccomandazioni per maneggiare con sicurezza**

TAXOTERE è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se TAXOTERE in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se TAXOTERE in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

Preparazione per la somministrazione endovenosa**a) Preparazione della soluzione pronta per l'uso di TAXOTERE (10 mg docetaxel/ml)**

Togliere dal frigorifero il numero di scatole di TAXOTERE necessarie e mantenerle a temperatura ambiente per 5 minuti.

Usando una siringa graduata con ago aspirare l'intero contenuto del flaconcino di TAXOTERE.

Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di TAXOTERE.

Rimuovere la siringa e l'ago e agitare manualmente per 15 secondi.

Lasciare riposare il flaconcino di soluzione prediluita per 5 minuti a temperatura ambiente e quindi controllare che la soluzione risulti chiara e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione).

La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata immediatamente per preparare la soluzione per infusione.

b) Preparazione della soluzione per infusione

Per ottenere la dose richiesta per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume corrispondente di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini di soluzione prediluita per mezzo di una siringa graduata con ago. Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.

Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica allo 0,9%.

Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

La soluzione infusionale di TAXOTERE deve essere somministrata in asepsi per via endovenosa entro 4 ore, compresa l'infusione della durata di 1 ora, a temperatura ambiente e in condizioni normali di luminosità.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione perfusionale di TAXOTERE deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

Modalità di eliminazione

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare TAXOTERE devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 Avenue Raymond Aron,
92165 Antony Cedex
Francia

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/95/002/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAXOTERE (docetaxel) 80 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconi monodose di TAXOTERE contenenti docetaxel in forma di triidrato, corrispondente a 80 mg di docetaxel (anidro), in 2,0 ml di polisorbato 80. La soluzione viscosa contiene 40 mg/ml di docetaxel (anidro).

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per infusione - Soluzione per uso parenterale da diluire.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TAXOTERE (docetaxel) è indicato per il trattamento in monoterapia di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico:

- a) resistenti o con recidiva dopo una precedente chemioterapia citotossica.
- b) con recidiva durante una terapia citotossica adiuvante.

La terapia citotossica precedente deve includere un antraciclina.

L'utilizzo di docetaxel deve essere limitato a reparti specializzati nella somministrazione di terapie citotossiche e la sua somministrazione deve essere effettuata sotto il controllo di un oncologo specializzato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio raccomandato:

Il dosaggio raccomandato di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m² in infusione endovenosa di un'ora ogni tre settimane (si veda "Istruzioni E Modalità D'uso"). I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione, specialmente durante la prima e la seconda infusione di docetaxel, a causa del rischio di reazioni di ipersensibilità (si veda "speciali avvertenze e precauzioni d'uso").

Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametasone 16 mg al di (es. 8 mg BID) per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità.

Adattamento della posologia durante il trattamento:

Il docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è ≥ 1500 cellule/mm³. Nei pazienti in corso di terapia con docetaxel in cui compaia una neutropenia febbrile, una conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³ per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o ingrossanti, o neuropatia periferica grave, il dosaggio di docetaxel deve essere ridotto da 100 mg/m² a 75 mg/m². Se le suddette reazioni dovessero persistere con un dosaggio di 75 mg/m², il dosaggio deve essere ridotto da 75 mg/m² a 55 mg/m² o si deve interrompere la terapia.

Popolazioni particolari:**Pazienti con insufficienza epatica:**

Sulla base dei dati farmacocinetici, in pazienti che presentino contemporaneamente aumento delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori a 1,5 volte il limite superiore del normale intervallo (LSN) e di fosfatasi alcalina superiore di 2,5 volte LSN, la dose di docetaxel raccomandata è di 75 mg/m² (si veda "Speciali Avvertenze E Precauzioni D'uso" e "Proprietà Farmacocinetiche"). Nei pazienti con valori sierici di bilirubina superiori al LSN e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN associati a valori di fosfatasi alcalina superiori di 6 volte il LSN, non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e il docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

Bambini: La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nei bambini non è stata ancora accertata.

Anziani: Con riferimento alla farmacocinetica di popolazione, non vi sono speciali istruzioni per l'uso negli anziani.

4.3 Controindicazioni

Il docetaxel è controindicato nei pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità al farmaco o al polisorbato 80.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato nei pazienti con una conta iniziale di neutrofili <1500 cellule/mm³.

Il docetaxel non deve assolutamente essere usato dalle donne in stato di gravidanza o durante l'allattamento.

Il docetaxel non dovrebbe essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave, in mancanza di dati disponibili (si veda "Speciali Avvertenze E Precauzioni D'uso" e "posologia e metodo di somministrazione").

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Salvo controindicazioni, una premedicazione con corticosteroidi orali, come desametasone 16 mg al dì (es. 8 mg BID) per 5 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "Posologia E Metodo Di Somministrazione"). Gravi reazioni di ipersensibilità, caratterizzate da ipotensione, broncospasmo e eruzione/eritema generalizzato, sono comparse approssimativamente nel 5,3 % dei pazienti in terapia con docetaxel.

Ematologia

La neutropenia è la più frequente delle reazioni avverse osservate con docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi dopo 8 giorni (valore mediano) ma nei pazienti trattati precedentemente a forti dosi questo intervallo può essere abbreviato. In tutti i pazienti in trattamento con docetaxel deve essere eseguito frequentemente un controllo dell'emocromo completo. I pazienti non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finché il valore dei neutrofili non ritorni \geq a 1500 cellule/mm³ (si veda "Posologia E Metodo Di Somministrazione").

In caso di grave neutropenia (< 500 cellule/mm³ per sette giorni o più) nel corso di un ciclo di docetaxel, si raccomanda di ridurre la dose nei successivi cicli terapeutici o di adottare appropriate misure sintomatiche.

Reazioni di ipersensibilità

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di reazioni di ipersensibilità, specialmente durante la prima e la seconda infusione. Entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità con sintomi minori come vampate o reazioni cutanee

localizzate non è necessario interrompere la terapia. Tuttavia reazioni gravi, come ipotensione grave, broncospasmo o eruzione/eritema generalizzati richiedono l'immediata sospensione dell'infusione di docetaxel ed un trattamento appropriato. I pazienti in cui comparissero gravi reazioni di ipersensibilità non devono più assumere docetaxel.

Reazioni cutanee

E' stato osservato eritema cutaneo localizzato alle estremità (palmo delle mani e pianta dei piedi) con edema seguito da desquamazione. Sintomi gravi quali eruzioni seguite da desquamazione che hanno portato alla interruzione o alla sospensione del trattamento con docetaxel sono state osservate nel 5,9% dei pazienti (si veda "Posologia E Metodo Di Somministrazione"). Non è stata osservata epidermolisi bollosa.

Ritenzione di liquidi

Se non controindicati, una premedicazione con corticosteroidi orali quali ad esempio desametasone 16 mg al giorno (es. 8 mg BID) per 5 giorni a partire dal giorno precedente la somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi, così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità (si veda "Posologia E Metodo Di Somministrazione").

I pazienti con grave ritenzione di liquidi, come versamento pleurico, pericardico e ascite, devono essere monitorati attentamente.

Pazienti con disfunzioni epatiche

In pazienti trattati con docetaxel a dosi di 100 mg/m² che abbiano valori delle transaminasi (ALAT e/o ASAT) superiori di 1,5 volte il LSN unitamente ad aumento della fosfatasi alcalina di 2,5 volte il LSN è alto il rischio di sviluppare gravi reazioni avverse quali morte tossica, compresa sepsi ed emorragia gastrointestinale che può risultare fatale, neutropenia febbrile, infezioni, trombocitopenia, stomatiti e astenia. Pertanto nei pazienti con dati di funzionalità epatica elevati la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m² e gli esami di controllo della funzionalità epatica devono essere condotti prima del trattamento e prima di ogni ciclo (si veda "Posologia e metodo di somministrazione").

Nei pazienti che abbiano valori sierici di bilirubina > LSN e/o valori di ALAT e ASAT superiori di 3,5 volte il LSN unitamente a fosfatasi alcalina superiore di 6 volte il LSN non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

Sistema nervoso

Una neurotossicità periferica grave è stata osservata nel 4,1% dei pazienti e richiede una riduzione della dose (si veda "Posologia E Metodo Di Somministrazione").

Altro

Devono essere adottate misure contraccettive durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo la sua sospensione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Non vi sono studi eseguiti ad hoc per valutare le interazioni farmacologiche del docetaxel.

Studi in vitro hanno dimostrato che il metabolismo del docetaxel può essere modificato dalla somministrazione contemporanea di composti inducenti o inibenti il citocromo P450 3A o che vengano da questo metabolizzati (e possano perciò inibire competitivamente l'enzima), quali ciclosporine, terfenadina, ketoconazolo, eritromicina e troleandomicina. Di conseguenza usare cautela nel trattamento di pazienti in terapia concomitante con tali farmaci per il rischio potenziale di interazioni importanti.

Il docetaxel è altamente legato alle proteine (> del 95%). Anche se non è stata studiata specificatamente la possibile interazione in vivo tra docetaxel e terapie concomitanti, le interazioni in vitro tra farmaci strettamente legati alle proteine quali eritromicina, difenidramina, propranololo, propafenone, fenitoina, salicilati, sulfametoxazolo e sodio valproato non hanno evidenziato influenze sul legame di docetaxel alle proteine. Inoltre il desammetazone non modifica il legame proteico di docetaxel. Il docetaxel non influenza il legame della digitossina.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non sono stati effettuati studi nella donna in gravidanza. In studi effettuati sul ratto e sul coniglio, docetaxel risulta embriotossico e fetotossico e riduce la fertilità nel ratto. Come per altri farmaci citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo docetaxel non deve essere somministrato a donne gravide. Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare il rischio di una gravidanza e di avvisare immediatamente il medico curante nel caso in cui ciò avvenga.

Il docetaxel è una sostanza lipofila ma non è noto se sia escreto nel latte materno. Di conseguenza, data la potenziale insorgenza di reazioni avverse nel lattante, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con docetaxel.

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

È improbabile che docetaxel abbia influenza sulla capacità di guidare o di utilizzare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

La valutazione delle reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di docetaxel è stata effettuata su 1312 pazienti con test di funzionalità epatica nella norma prima del trattamento, che hanno assunto il farmaco alla dose iniziale programmata di 100 mg/m² in infusione endovenosa di un'ora indipendentemente dalla premedicazione. Questi pazienti sono stati reclutati in 36 studi clinici eseguiti in Europa e Nord America (514 con tumore alla mammella, 798 con altri tipi di tumore).

Ematologia

La reazione avversa più frequentemente comparsa nel corso del trattamento con docetaxel (in pazienti non trattati con G-CSF) era la neutropenia, reversibile e non cumulativa. La mediana del nadir era di 7 giorni e la durata mediana di neutropenia grave (< 500 cellule/mm³) era di 7 giorni. Una neutropenia grave è comparsa nel 56,4% dei cicli (76,4% dei pazienti) e la sua durata è stata superiore a 7 giorni nel 3,5% dei cicli valutabili.

Nel 11,8% dei pazienti (3% dei cicli) alla neutropenia (< 500 cellule/mm³) era associata febbre e si sono osservate infezioni gravi associate ad una conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³ nel 4,6% dei pazienti (1,2% dei cicli). Nel 20% dei pazienti (6% dei cicli) sono stati descritti episodi infettivi, gravi (tra cui sepsi e polmonite) nel 5,7% dei pazienti (1,4% dei cicli) e fatali in circa l'1,7% dei pazienti.

Trombocitopenia (< 100.000 cellule/mm³) è stata riportata nel 7,8% dei pazienti. Nel 2,4% dei pazienti sono stati riportati episodi di sanguinamento che raramente erano associati ad una trombocitopenia grave (< 50.000 cellule/mm³).

Nel 90,4% dei pazienti è stata osservata anemia (< 11 g/dl), grave nel 8,9% dei casi (< 8 g/dl).

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità, solitamente da lievi a moderate, sono comparse nel 25,9% dei pazienti (9,4% dei cicli) entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel. I sintomi più frequentemente descritti sono stati vampate, esantema con o senza prurito, difficoltà di respiro, mal di schiena, dispnea e reazioni febbrili da farmaco o brividi.

Reazioni gravi caratterizzate da ipotensione e/o broncospasmo e eruzione/eritema generalizzato, sono state osservate nel 5,3% dei pazienti. Queste reazioni si sono risolte con la sospensione del trattamento e una appropriata terapia.

Reazioni cutanee

Nel 56,6% dei casi si sono osservate reazioni cutanee reversibili generalmente da lievi a moderate. Il 73% delle stesse sono risultate reversibili entro 21 giorni. Queste risultavano caratterizzate da un esantema con eruzioni localizzate principalmente ai piedi ed alle mani, ma anche alle braccia, al viso o al torace, frequentemente associate a prurito. Le eruzioni generalmente comparivano entro una settimana dall'infusione di docetaxel, scomparivano prima della successiva infusione e non erano invalidanti. Meno frequentemente (5,9% dei casi) sono stati riportati sintomi gravi, come eruzione seguita da desquamazione, che raramente hanno comportato l'interruzione o la sospensione del trattamento con docetaxel.

Nel 27,9% dei pazienti sono stati riportati disturbi ungueali, caratterizzati da ipo od iperpigmentazione e talvolta dolore e onicolisi (2,6% dei casi).

Ritenzione di liquidi

E' stata osservata ritenzione di liquidi nel 50% (5,3% grave) dei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione suggerita in confronto all'81,6% (22,4% grave) dei pazienti senza premedicazione. Sono state riportate reazioni quali edema periferico e meno frequentemente versamento pleurico, versamento pericardico, ascite, lacrimazione con o senza congiuntivite ed aumento ponderale. L'edema periferico inizia generalmente agli arti inferiori e può divenire generalizzato con un aumento ponderale di 3 kg o più. La ritenzione di liquidi è cumulativa sia per incidenza che per gravità. L'insorgenza di ritenzione di liquidi moderata o grave è ritardata (dose cumulativa mediana: 745,6 mg/m²), nei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione in confronto ai pazienti senza premedicazione (dose cumulativa mediana: 489,7 mg/m²), tuttavia è stata riportata anche in alcuni pazienti durante i primi cicli di terapia. La sospensione del trattamento è stata necessaria nel 2% dei pazienti che hanno ricevuto premedicazione come raccomandato. Il tempo mediano di reversibilità della ritenzione di liquidi è stato di 29 settimane (da 0 a 42 + settimane) nei pazienti con idonea premedicazione.

La ritenzione dei liquidi non è stata accompagnata da episodi acuti di oliguria o ipotensione. Raramente la disidratazione è risultata associata a ritenzione di liquidi.

Apparato digerente

Effetti gastroenterici, come nausea, vomito, diarrea e dolore addominale, sono stati osservati nel 40,5%, 24,5%, 40,6% e 7,3% rispettivamente dei casi trattati, con un'incidenza di reazioni gravi del 4%, 3%, 4% e 1% rispettivamente.

Anoressia è stata osservata nel 16,8% dei pazienti e raramente è risultata grave. Costipazione è stata osservata nel 9,3% dei casi (0,2% grave). Stomatiti ed esofagiti sono state riportate rispettivamente nel 41,8% (5,3% grave) e 1% (0,4% grave) dei pazienti.

Emorragia gastrointestinale è stata osservata nell'1,4% dei pazienti (0,3% grave).

Sistema nervoso

Nel 45,9% dei pazienti sono comparsi sintomi neurosensitivi da lievi a moderati quali parestesia, disestesia o dolore compreso quello di tipo urente, che sono stati considerati gravi nel 4,1% dei casi.

Sintomi neuromotori, caratterizzati principalmente da debolezza, sono stati osservati nel 13,8% dei pazienti ed erano gravi solo nel 4% dei casi.

I sintomi scomparivano spontaneamente entro 3 mesi nel 35,3% dei pazienti per i quali sono disponibili dati di neurotossicità.

Apparato cardiovascolare

Nel 3,8% dei pazienti è comparsa ipotensione che ha richiesto una terapia nello 0,7% dei casi. Nel 4,1% dei pazienti sono comparsi disturbi del ritmo, gravi nello 0,7% dei casi. Altre reazioni cardiovascolari clinicamente significative comprendono ipertensione (2,4%) o insufficienza

cardiaca (0,46%); la correlazione tra questi eventi e la somministrazione di docetaxel non è stata chiaramente dimostrata.

Reazioni nel sito di infusione

Le reazioni nel sito di infusione sono state generalmente lievi, sono comparse nel 5,6% dei pazienti e consistevano in iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento o secchezza della cute, flebite o stravasamento e rigonfiamento venoso.

Fegato

Aumento di ASAT, ALAT, bilirubinemia e fosfatasi alcalina maggiori di 2.5 volte i limiti superiori della norma sono stati osservati in meno del 5% dei pazienti.

Altri effetti

Alopecia è stata osservata nel 79% dei pazienti, ma è stata considerata grave solo nel 67%. L'alopecia era reversibile nel 13% dei pazienti per i quali sono disponibili i dati; il tempo mediano di recupero è stato di 22 settimane dopo l'iniziale perdita di capelli. Astenia è stata osservata nel 62,6% dei pazienti, grave nell'11,2% dei casi. Artralgie e mialgie generalmente di grado lieve o moderato sono state osservate nell'8,6% e 20% dei pazienti rispettivamente. Dispnea è stata riportata nel 16,1% (2,7% grave) dei pazienti ed è risultata frequentemente associata a reazioni acute di ipersensibilità, infezioni respiratorie e interessamento tumorale dei polmoni.

Dolore generalizzato o localizzato è stato osservato nel 16,5% dei pazienti, grave nello 0,8% dei casi. Dolore toracico è stato osservato nel 4,5% dei pazienti (0,4% grave) senza alcun coinvolgimento cardiaco o respiratorio.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati due casi di sovradosaggio. Un paziente ha ricevuto 150 mg/m² e un altro 200 mg/m² in un'ora di infusione. In entrambi si sono osservate grave neutropenia, lieve astenia, reazioni cutanee e lieve parestesia che sono totalmente regredite.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ricoverato in una unità specializzata e le funzioni vitali strettamente controllate. Non si conosce un antidoto per il sovradosaggio di docetaxel. Le principali precoci complicazioni del sovradosaggio dovrebbero consistere in depressione midollare, neurotossicità periferica e mucosite.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaco antineoplastico, Codice ATC: L01CD.

5.1.1 Dati preclinici

Il docetaxel è un farmaco antineoplastico che agisce favorendo l'aggregazione di tubulina in microtubuli stabili e inibisce la loro disaggregazione, portando così ad una notevole diminuzione di tubulina libera. Il legame di docetaxel ai microtubuli non altera il numero dei protofilamenti.

Il docetaxel in vitro spezza il sistema microtubulare cellulare che è essenziale per funzioni vitali della cellula quali la mitosi e l'interfase.

Il docetaxel in vitro è citotossico nei confronti di varie linee tumorali murine ed umane e di tumori umani asportati recentemente nelle prove clonogeniche effettuate. Docetaxel raggiunge concentrazioni intra-cellulari elevate e durature. Inoltre docetaxel è attivo su alcune linee cellulari (ma non tutte) esprimenti un eccesso di glicoproteina-p, codificata dal gene di multiresistenza ai farmaci. In vivo, docetaxel ha sperimentalmente un ampio spettro di azione nei confronti di tumori murini in stadio avanzato, e tumori umani innestati, indipendentemente dallo schema posologico.

5.1.2 Dati clinici

Tumore della Mammella

Sei studi di Fase II sono stati condotti in pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico. Un totale di 117 pazienti non hanno ricevuto una precedente chemioterapia (precedentemente non trattati) mentre i 111 pazienti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia (precedentemente trattati) comprendevano 83 pazienti nei quali il tumore è progredito durante la terapia con antraciclina (antracicclino-resistenti). In questi studi clinici il docetaxel è stato somministrato alla dose di 100 mg/m² per infusione della durata di un'ora ogni tre settimane.

La percentuale totale di risposta (PTR) è stata del 56% nei pazienti resistenti alle antracicline con un 4,4% di risposte complete (RC). Un 46% di PTR è stato osservato nei pazienti refrattari alle antracicline, con un 7,3% di RC. La durata mediana della risposta è stata di 27 settimane nei pazienti resistenti alle antracicline e di 28 settimane nei pazienti refrattari alle antracicline. Il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 11 mesi nei pazienti resistenti alle antracicline.

È stato osservato un più alto tasso di risposta nei pazienti con metastasi viscerali, 53,1% nel sottogruppo dei 49 pazienti resistenti alle antracicline.

Un tasso di risposta significativo del 40% è stato osservato in pazienti con metastasi epatiche e del 63,2% in pazienti con tumori dei tessuti molli.

Tuttavia, data la mancanza di studi clinici comparativi randomizzati, non è ancora stato stabilito l'esatto rapporto rischio/beneficio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di docetaxel è stata studiata in pazienti con tumore dopo somministrazione di 20-115 mg/m² in studi di Fase I. Il profilo cinetico di docetaxel non è dose-dipendente ed è consistente con un modello farmacocinetico a tre compartimenti, con emivite per le fasi α , β e γ rispettivamente di 4 min., 36 min. e 11,1 ore. La fase tardiva è in parte dovuta al ritorno relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico. Dopo la somministrazione di 100 mg/m² per infusione di un'ora è stato ottenuto un livello medio di picco plasmatico di 3,7 mcg/ml, con una corrispondente AUC di 4,6 h.mcg/ml. Valori medi di clearance totale e volume di distribuzione allo steady state erano rispettivamente 21 l/h/m² e 113 l. Le variazioni interindividuali della clearance totale sono state di circa il 50%. Il docetaxel si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 95%.

Uno studio con ¹⁴C-docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite ossidazione mediata dal citocromo P 450 del gruppo estere tert-butilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole di prodotto immodificato.

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato eseguito su 577 pazienti. I parametri farmacocinetici calcolati attraverso il modello erano molto vicini a quelli osservati negli studi di Fase I. La farmacocinetica del docetaxel non è stata modificata dall'età o dal sesso del paziente. In un piccolo numero di pazienti (n=23) con risultati biochimici che suggerivano una moderata disfunzione epatica (ALAT, ASAT > 1,5 volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina > 2,5 il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (si veda "Posologia e metodo di somministrazione"). La clearance di docetaxel non è modificata nei pazienti con ritenzione di fluidi lieve o moderata. Non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione di fluidi grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La potenzialità cancerogena di docetaxel non è stata studiata.

Il docetaxel si è dimostrato mutageno nel test in vitro di aberrazione cromosomiale in cellule

CHO-K1 e in vivo nel test del micronucleo nel topo. Tuttavia docetaxel non è mutageno nel test di Ames o nel test di mutazione genica CHO/HGPRT. Questi risultati sono consistenti con l'attività farmacologica di docetaxel.

Reazioni avverse sugli organi genitali maschili, osservate nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni ml di soluzione di docetaxel contiene 40 mg di docetaxel anidro e 1040 mg di polisorbato 80. Ogni ml di solvente contiene etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

I flaconi integri di TAXOTERE concentrato per infusione devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa. La stabilità in queste condizioni è di 15 mesi per TAXOTERE 80 mg. Il congelamento non altera il prodotto.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

I flaconi integri devono essere conservati in condizioni refrigerate e protetti dalla luce intensa.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcino di TAXOTERE 80 mg:

Il flaconcino di TAXOTERE 80 mg, ha una capacità di 15 ml, è in vetro chiaro con una capsula rossa rimovibile.

Il flaconcino di TAXOTERE 80 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 40 mg/ml.

Ogni flaconcino di TAXOTERE 80 mg contiene 2,36 ml della soluzione di docetaxel 40 mg/ml, equivalente a 94,4 mg di docetaxel. Questo sovradosaggio è stato stabilito durante lo sviluppo di TAXOTERE per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo sovradosaggio assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto della fiala di solvente acclusa a TAXOTERE, il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 8 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 80 mg per flaconcino.

Flaconcino di solvente per TAXOTERE 80 mg:

Il solvente per TAXOTERE 80 mg è contenuto in un flaconcino di 15 ml in vetro chiaro con capsula rimovibile trasparente.

Il solvente per TAXOTERE 80 mg è composto da una soluzione al 13% p/p di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili.

Ogni flaconcino di solvente per TAXOTERE 80 mg contiene 7,33 ml di soluzione. Questo volume è stato calcolato sulla base del volume effettivo dei flaconcini di TAXOTERE 80 mg. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di TAXOTERE 80 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

TAXOTERE (Docetaxel) 80 mg

Ogni blister contiene un flacone monodose di TAXOTERE (docetaxel) equivalente a 80 mg di docetaxel (anidro) in 2,0 ml di polisorbato (volume effettivo: 94,4 mg/2,36 ml) e una singola fiala di solvente per TAXOTERE contenente 7,33 ml di etanolo al 13% in acqua per preparazioni iniettabili.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Raccomandazioni per maneggiare con sicurezza

TAXOTERE è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se TAXOTERE in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se TAXOTERE in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

Preparazione per la somministrazione endovenosa

a) Preparazione della soluzione pronta per l'uso di TAXOTERE (10 mg docetaxel/ml)

Togliere dal frigorifero il numero di scatole di TAXOTERE necessarie e mantenerle a temperatura ambiente per 5 minuti.

Usando una siringa graduata con ago, aspirare l'intero contenuto del flaconcino di solvente per TAXOTERE.

Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di TAXOTERE.

Rimuovere la siringa e l'ago e agitare manualmente per 15 secondi.

Lasciare riposare il flaconcino di soluzione prediluita per 5 minuti a temperatura ambiente e quindi controllare che la soluzione risulti chiara e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione).

La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata immediatamente per preparare la soluzione per infusione.

b) Preparazione della soluzione per infusione

Per ottenere la dose richiesta per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume corrispondente di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini di soluzione prediluita per mezzo di una siringa graduata con ago. Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.

Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica allo 0,9%.

Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

La soluzione infusionale di TAXOTERE deve essere somministrata in asepsi per via endovenosa entro 4 ore, compresa l'infusione della durata di 1 ora, a temperatura ambiente e in condizioni normali di luminosità.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione perfusionale di TAXOTERE deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

Modalità di eliminazione

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare TAXOTERE devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 Avenue Raymond Aron,
92165 Antony Cedex
Francia

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/95/002/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

ALLEGATO III
ETICETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO -TAXOTERE (docetaxel) 20 mg

Leggete attentamente questo foglio illustrativo, è il riassunto delle informazioni su TAXOTERE che possono essere importanti per voi. Se avete domande o non siete sicuri di qualche aspetto che riguardi il vostro trattamento, chiedete ulteriori informazioni al vostro medico, all'infermiere o al farmacista ospedaliero. Conservate questo foglio illustrativo in un posto sicuro, potreste averne bisogno di nuovo come riferimento.

1. QUALI SONO LE CARATTERISTICHE GENERALI DI TAXOTERE?

Che cosa è TAXOTERE?

Il principio attivo di TAXOTERE è il docetaxel, un sostanza derivante dagli aghi dell'albero di tasso. Il Docetaxel appartiene al gruppo di sostanze antitumorali chiamate taxoidi.

Chi commercializza TAXOTERE?

TAXOTERE è commercializzato da:

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 Avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Chi produce TAXOTERE?

Il produttore di TAXOTERE è:

Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

2. PER QUALE SCOPO SI USA TAXOTERE?

TAXOTERE è stato prescritto dal vostro medico per il trattamento del tumore della mammella.

3. COME E' STATA STUDIATA L'EFFICACIA DI TAXOTERE?

TAXOTERE si è dimostrato efficace nei pazienti che avevano ricevuto precedentemente una terapia per il tumore della mammella, tuttavia non sono stati ancora completati studi di confronto con altri farmaci.

4. QUANDO NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO TAXOTERE?

Taxotere NON dovrà essere usato se:

- nel passato si è avuta esperienza di reazioni allergiche gravi al farmaco stesso o al polisorbato 80, che è contenuto nel prodotto;
- la conta dei globuli bianchi risulta troppo bassa;
- soffrite di gravi disturbi al fegato;
- in stato di gravidanza o durante l'allattamento.

5. CHE COSA SI DEVE FARE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE?

Prima della somministrazione di TAXOTERE è necessario effettuare gli esami del sangue necessari a stabilire se le cellule ematiche sono abbastanza numerose e se l'attività del fegato è sufficiente.

Vi sarà chiesto di assumere compresse di corticosteroidi un giorno prima della somministrazione di TAXOTERE e di continuare nei 4 giorni successivi, al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati che potrebbero insorgere a seguito di infusione di TAXOTERE, in particolare reazioni allergiche e ritenzione di liquidi (gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe o aumento di peso).

6. CHE COSA E' NECESSARIO SAPERE CIRCA LA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE?

TAXOTERE vi sarà somministrato tramite infusione endovenosa. L'infusione avrà la durata approssimativa di 1 ora e avverrà in ospedale.

La dose dipenderà dal vostro peso e dalle vostre condizioni generali. Il vostro medico calcolerà la superficie corporea in metri quadri (m^2). La dose usuale di TAXOTERE è di $100 \text{ mg}/m^2$.

L'infusione vi verrà normalmente somministrata una volta ogni 3 settimane.

Il vostro medico potrà variare la dose e la frequenza di somministrazione in relazione agli esami del sangue, alle vostre condizioni generali e alla vostra risposta a TAXOTERE, se avete domande in merito al trattamento, chiedete al vostro medico, infermiere o farmacista ospedaliero.

7. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE IN CONCOMITANZA CON ALTRI MEDICINALI ?

E' sconsigliabile fare uso di altri medicinali senza avere informato il vostro medico in quanto vi possono essere interazioni tra TAXOTERE e altri farmaci.

Dite al vostro medico se state assumendo dei medicinali che vi sono stati prescritti o che avete acquistato senza ricetta.

8. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE DURANTE LA GRAVIDANZA O L'ALLATTAMENTO ?

TAXOTERE NON deve essere somministrato in caso di gravidanza o se si è in procinto di dare inizio ad una gravidanza. Si devono adottare misure contraccettive adeguate durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della terapia con TAXOTERE. Se durante il trattamento dovete rimanere gravide, informate immediatamente il vostro medico.

NON dovete allattare durante la terapia con TAXOTERE

Se avete intenzione di iniziare una gravidanza o di allattare parlatene col vostro medico.

9. E' POSSIBILE GUIDARE E USARE MACCHINARI DURANTE LA TERAPIA CON TAXOTERE?

Non ci sono ragioni per cui non si possa guidare durante la terapia con TAXOTERE se non in caso di insorgenza di capogiri o se non si è sicuri delle proprie condizioni fisiche.

10. TAXOTERE PROVOCA EFFETTI COLLATERALI ?

Dovete tenere presente che TAXOTERE, come pure gli altri medicinali, causa effetti collaterali. Il vostro medico ne parlerà con voi e vi spiegherà i rischi e i benefici del trattamento.

Durante l'infusione in ospedale si possono verificare:

- Reazioni allergiche caratterizzate da uno o più dei seguenti sintomi: vampate, arrossamento della cute di tutto il corpo, prurito, senso di costrizione toracica, dolore alla schiena; difficoltà di respiro, febbre o brividi. Le vostre condizioni verranno attentamente controllate durante il trattamento.

Se dovesse manifestarsi qualcuno di questi effetti, chiamate immediatamente il vostro medico.

Nell'intervallo tra due infusioni di TAXOTERE si possono verificare:

- diminuzione del numero di globuli rossi o di globuli bianchi (questi ultimi sono importanti nel combattere le infezioni) e delle piastrine, aumento degli enzimi epatici (da cui deriva la necessità di effettuare regolarmente esami del sangue);
- febbre (aumento della temperatura). Se vi aumenta la temperatura, dovete chiamare immediatamente il vostro medico;
- rossore e gonfiore del palmo delle mani o della pianta dei piedi, che può causare desquamazione della cute; variazione del colore delle unghie che possono in seguito staccarsi;
- gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe, aumento di peso;
- sensazione di intorpidimento o formicolio o dolore alle articolazioni o ai muscoli, debolezza;
- disturbi all'apparato digerente compresi vomito e diarrea, infiammazione della bocca;
- perdita temporanea di capelli. Alla fine del trattamento la crescita dei capelli torna normale;
- ipotensione, battito cardiaco irregolare o accelerato;
- dolore, arrossamento e secchezza della cute, flebite (infiammazione delle vene) e gonfiore nel sito di infusione;
- stanchezza.

Vi può capitare di avere uno o più di questi sintomi: assicuratevi che il vostro medico ne sia informato.

Se dovessero insorgere effetti indesiderati diversi da quelli descritti in questo foglio illustrativo, avvisare il vostro medico.

11. QUANDO E' STATO AGGIORNATO IL FOGLIO ILLUSTRATIVO?

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, bedes De kontakte den lokale filial af Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Voor informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van Rhône-Poulenc Rorer S.A.

For any information about this medicinal product, please contact your local representative of Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Saadaksesi lisätietoja tästä lääkevalmisteesta ota yhteyttä Rhône-Poulenc Rorer S.A.:n paikalliseen edustajaan.

Pour toute information concernant ce médicament, merci de contacter le représentant dans votre pays de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Bei Anfragen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an Ihre Rhône-Poulenc Rorer S.A. Landesvertretung.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε όπως επικοινωνήσετε με τον κατά τοπους αντιπροσωπο της Rhone-Poulenc Rorer S.A.

Per ogni informazione su questa specialità medicinale, si prega di contattare il vostro rappresentante locale della Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Para qualquer informação sobre este medicamento é favor contactar o seu representante local da Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Por favor, para cualquier información sobre este medicamento contacte con su representante local de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

För vidare information om detta läkemedel, kontakta Ditt lokala ombud för Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Belgique / Belgien / België
Rhône-Poulenc Rorer SA/NV
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243
b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32) (2) 529 4611

Danmark
Rhône-Poulenc Rorer A/S
Kongevejen 100
2840 Holte

☎ (45) 45 47 70 00

Deutschland
Rhône-Poulenc Rorer GmbH
Nattermannallee 1
50829 Köln

☎ (49) (0) 221 509 2046

España
Rhône-Poulenc Rorer S.A.
Avenida de Leganés, 62
Apartado 196
28925 Alcorcón (Madrid)

☎ (34) (1) 685 82 00

France
Bellon
15 rue de la Vanne
92545 Montrouge Cedex

☎ (33) (0) 1 55 71 55 71

Ελλάδα
Rhône-Poulenc Rorer A.E.B.E.
Μεσογείων 290
Χολαργός 155 62
Αθήνα

☎ (30) (1) 6546 222

Republic of Ireland
Rhône-Poulenc Rorer (Ireland)
Ltd.
14 Deansgrange Industrial Estate
Blackrock
Co Dublin

☎ (353) (1) 289 8437

Italia
Rhône-Poulenc Rorer S.p.A.
Via G.G. Winckelmann, 2
20146 Milano

☎ (39) (2) 9610 1

Luxembourg / Luxemburg
Rhône-Poulenc Rorer S.A./NV
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243
b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32) (2) 529 4611

Nederland
Rhône-Poulenc Rorer B.V.
Bovenkerkerweg 6-8
1185 XE Amstelveen

☎ (31) (020) 547 39 22

Suomi / Finland
Rhône-Poulenc Rorer
Maistraatinportti 4 A
PL 96
FIN-00241 Helsinki

☎ (358) 9 476 3800

Osterreich
Rhône-Poulenc Rorer
Pharmazeutika Handels GmbH
Grinzinger Allee 18-20
A-1190 Wien

☎ (43-1) (0 222) 318 40 60-0

Sverige
Rhône-Poulenc Rorer AB
Rundgången 26
Box 33
S-250 53 Helsingborg

☎ (46) (0) 42 25 34 00

Portugal
Rhône-Poulenc Rorer Lda.
Centro Empresarial Torres
Lisboa
Rua Tomás da Fonseca, Torre
r/c B
1600 Lisboa

☎ (351) (1) 721 55 01

United Kingdom
Rhône-Poulenc Rorer Ltd.,
RPR House
50 Kings Hill Avenue,
Kings Hill,
West Malling,
ME19 4AH

☎ (44) (0) 990 239 604

**Istruzioni per la preparazione di
TAXOTERE 20 mg concentrato per infusione
con l'apposito solvente**

E' importante che leggate l'intera procedura prima di preparare sia la soluzione prediluita di TAXOTERE che la soluzione infusionale di TAXOTERE.

1. FORMULAZIONE

TAXOTERE concentrato per infusione è una soluzione chiara, viscosa, di colore giallo chiaro o marroncino, contenente 40 mg/ml di docetaxel (anidro) in polisorbato 80. Il solvente di TAXOTERE è una soluzione di etanolo al 13% p/p in acqua per preparazioni iniettabili.

2. PRESENTAZIONE

TAXOTERE è fornito in flaconcini monodose.

Ogni astuccio contiene un flaconcino di TAXOTERE (20 mg) e un flaconcino del corrispondente solvente per TAXOTERE in blister.

I flaconcini di TAXOTERE devono essere conservati in frigorifero e protetti dalla luce intensa.

La stabilità di TAXOTERE 20 mg in queste condizioni è di 12 mesi.

2.1 Flaconcini di TAXOTERE 20 mg:

- Il flaconcino di TAXOTERE 20 mg, ha una capacità di 7 ml, e in vetro chiaro con una capsula verde rimovibile.
- Il flaconcino di TAXOTERE 20 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 40 mg/ml.
- Ogni flaconcino di TAXOTERE 20 mg contiene 0,59 ml della soluzione di docetaxel 40 mg/ml, equivalente a 23,6 mg di docetaxel. Questo sovradosaggio è stato stabilito durante lo sviluppo di TAXOTERE per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita (si veda paragrafo 4) dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo sovradosaggio assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto della fiala di solvente acclusa a TAXOTERE, il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 2 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 20 mg per flaconcino.

2.2 Solvente per i flaconcini di TAXOTERE 20 mg:

- Il solvente per TAXOTERE 20 mg è contenuto in un flaconcino di 7 ml in vetro chiaro con capsula rimovibile trasparente.
- Il solvente per TAXOTERE 20 mg è composto da una soluzione al 13% p/p di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili.
- Ogni flaconcino di solvente per TAXOTERE 20 mg contiene 1,83 ml di soluzione. Questo volume è stato calcolato sulla base del volume effettivo dei flaconcini di TAXOTERE 20 mg. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di TAXOTERE 20 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

3. RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE CON SICUREZZA

TAXOTERE è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se TAXOTERE in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se TAXOTERE in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

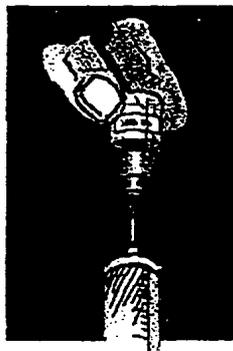
4. PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

4.1 Preparazione della soluzione prediluita di TAXOTERE (10 mg di docetaxel/ml)

4.1.1 Togliere dal frigorifero il numero di scatole di TAXOTERE necessarie e mantenerle a temperatura ambiente per 5 minuti.



4.1.2 Utilizzando una siringa graduata con ago, estrarre in asepsi l'intero contenuto del flaconcino di solvente per TAXOTERE



4.1.3 Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di TAXOTERE



- 4.1.4 Rimuovere la siringa e l'ago e agitare manualmente per 15 secondi.



- 4.1.5 Lasciare riposare il flaconcino di soluzione prediluita per 5 minuti a temperatura ambiente e quindi controllare che la soluzione risulti chiara e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione). La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata immediatamente per preparare la soluzione per infusione.

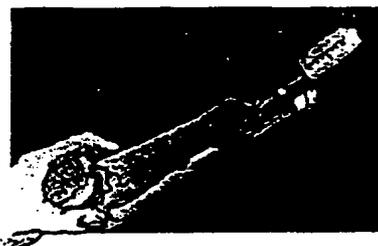


4.2 Preparazione della soluzione da infondere

- 4.2.1 Per ottenere la dose richiesta per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume corrispondente di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini per mezzo di una siringa graduata con ago. Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.



- 4.2.2 Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica allo 0,9%. Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml.



4.2.3 Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.



4.2.4 La soluzione infusionale di TAXOTERE deve essere somministrata in asepsi per via endovenosa entro 4 ore, compresa l'infusione della durata di 1 ora, a temperatura ambiente e in condizioni normali di luminosità.

4.2.5 Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione infusionale di TAXOTERE deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

5. MODALITA' DI ELIMINAZIONE

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare TAXOTERE devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

FOGLIO ILLUSTRATIVO - TAXOTERE (docetaxel) 80 mg

Leggete attentamente questo foglio illustrativo, è il riassunto delle informazioni su TAXOTERE che possono essere importanti per voi. Se avete domande o non siete sicuri di qualche aspetto che riguardi il vostro trattamento, chiedete ulteriori informazioni al vostro medico, all'infermiere o al farmacista ospedaliero. Conservate questo foglio illustrativo in un posto sicuro, potreste averne bisogno di nuovo come riferimento.

1. QUALI SONO LE CARATTERISTICHE GENERALI DI TAXOTERE?**Che cosa è TAXOTERE?**

Il principio attivo di TAXOTERE è il docetaxel, un sostanza derivante dagli aghi dell'albero di tasso. Il Docetaxel appartiene al gruppo di sostanze antitumorali chiamate taxoidi.

Chi commercializza TAXOTERE?

TAXOTERE è commercializzato da:

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 Avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Francia

Chi produce TAXOTERE?

Il produttore di TAXOTERE è:

Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Gran Bretagna

2. PER QUALE SCOPO SI USA TAXOTERE?

TAXOTERE è stato prescritto dal vostro medico per il trattamento del tumore della mammella.

3. COME E' STATA STUDIATA L'EFFICACIA DI TAXOTERE?

TAXOTERE si è dimostrato efficace nei pazienti che avevano ricevuto precedentemente una terapia per il tumore della mammella, tuttavia non sono stati ancora completati studi di confronto con altri farmaci.

4. QUANDO NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO TAXOTERE?

Taxotere NON dovrà essere usato se:

- nel passato si è avuta esperienza di reazioni allergiche gravi al farmaco stesso o al polisorbato 80, che è contenuto nel prodotto;
- la conta dei globuli bianchi risulta troppo bassa;
- soffrite di gravi disturbi al fegato;
- in stato di gravidanza o durante l' allattamento.

5. CHE COSA SI DEVE FARE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE?

Prima della somministrazione di TAXOTERE è necessario effettuare gli esami del sangue necessari a stabilire se le cellule ematiche sono abbastanza numerose e se l'attività del fegato è sufficiente.

Vi sarà chiesto di assumere compresse di corticosteroidi un giorno prima della somministrazione di TAXOTERE e di continuare nei 4 giorni successivi, al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati che potrebbero insorgere a seguito di infusione di TAXOTERE, in particolare reazioni allergiche e ritenzione di liquidi (gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe o aumento di peso).

6. CHE COSA E' NECESSARIO SAPERE CIRCA LA SOMMINISTRAZIONE DI TAXOTERE?

TAXOTERE vi sarà somministrato tramite infusione endovenosa. L'infusione avrà la durata approssimativa di 1 ora e avverrà in ospedale.

La dose dipenderà dal vostro peso e dalle vostre condizioni generali. Il vostro medico calcolerà la superficie corporea in metri quadri (m^2). La dose usuale di TAXOTERE è di $100 \text{ mg}/m^2$.

L'infusione vi verrà normalmente somministrata una volta ogni 3 settimane.

Il vostro medico potrà variare la dose e la frequenza di somministrazione in relazione agli esami del sangue, alle vostre condizioni generali e alla vostra risposta a TAXOTERE. Se avete domande in merito al trattamento, chiedete al vostro medico, infermiere o farmacista ospedaliero.

7. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE IN CONCOMITANZA CON ALTRI MEDICINALI ?

E' sconsigliabile fare uso di altri medicinali senza avere informato il vostro medico in quanto vi possono essere interazioni tra TAXOTERE e altri farmaci.

Dite al vostro medico se state assumendo dei medicinali che vi sono stati prescritti o che avete acquistato senza ricetta.

8. E' POSSIBILE ASSUMERE TAXOTERE DURANTE LA GRAVIDANZA O L'ALLATTAMENTO ?

TAXOTERE NON deve essere somministrato in caso di gravidanza o se si è in procinto di dare inizio ad una gravidanza. Si devono adottare misure contraccettive adeguate durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della terapia con TAXOTERE. Se durante il trattamento doveste rimanere grvide, informate immediatamente il vostro medico.

NON dovete allattare durante la terapia con TAXOTERE.

Se avete intenzione di iniziare una gravidanza o di allattare parlatene col vostro medico.

9. E' POSSIBILE GUIDARE E USARE MACCHINARI DURANTE LA TERAPIA CON TAXOTERE?

Non ci sono ragioni per cui non si possa guidare durante la terapia con TAXOTERE se non in caso di insorgenza di capogiri o se non si è sicuri delle proprie condizioni fisiche.

10. TAXOTERE PROVOCA EFFETTI COLLATERALI ?

Dovete tenere presente che TAXOTERE, come pure gli altri medicinali, causa effetti collaterali. Il vostro medico ne parlerà con voi e vi spiegherà i rischi e i benefici del trattamento.

Durante l'infusione in ospedale si possono verificare:

- Reazioni allergiche caratterizzate da uno o più dei seguenti sintomi: vampate, arrossamento della cute di tutto il corpo, prurito, senso di costrizione toracica, dolore alla schiena; difficoltà di respiro, febbre o brividi. Le vostre condizioni verranno attentamente controllate durante il trattamento.

Se dovesse manifestarsi qualcuno di questi effetti, chiamate immediatamente il vostro medico.

Nell'intervallo tra due infusioni di TAXOTERE si possono verificare:

- diminuzione del numero di globuli rossi o di globuli bianchi (questi ultimi sono importanti nel combattere le infezioni) e delle piastrine, aumento degli enzimi epatici (da cui deriva la necessità di effettuare regolarmente esami del sangue);
- febbre (aumento della temperatura). Se vi aumenta la temperatura, dovete chiamare immediatamente il vostro medico;
- rossore e gonfiore del palmo delle mani o della pianta dei piedi, che può causare desquamazione della cute; variazione del colore delle unghie che possono in seguito staccarsi;
- gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe, aumento di peso;
- sensazione di intorpidimento o formicolio o dolore alle articolazioni o ai muscoli, debolezza;
- disturbi all'apparato digerente compresi vomito e diarrea, infiammazione della bocca;
- perdita temporanea di capelli. Alla fine del trattamento la crescita dei capelli torna normale;
- ipotensione, battito cardiaco irregolare o accelerato;
- dolore, arrossamento e secchezza della cute, flebite (infiammazione delle vene) e gonfiore nel sito di infusione;
- stanchezza.

Vi può capitare di avere uno o più di questi sintomi: assicuratevi che il vostro medico ne sia informato.

Se dovessero insorgere effetti indesiderati diversi da quelli descritti in questo foglio illustrativo, avvisare il vostro medico.

11. QUANDO E' STATO AGGIORNATO IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ?

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, bedes De kontakte den lokale filial af Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Voor informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van Rhône-Poulenc Rorer S.A.

For any information about this medicinal product, please contact your local representative of Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Saadaksesi lisätietoja tästä lääkevalmisteesta ota yhteyttä Rhône-Poulenc Rorer S.A.:n paikalliseen edustajaan.

Pour toute information concernant ce médicament, merci de contacter le représentant dans votre pays de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Bei Anfragen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an Ihre Rhône-Poulenc Rorer S.A. Landesvertretung.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε όπως επικοινωνήσετε με τον κατά τοπους αντιπροσωπο της Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Per ogni informazione su questa specialità medicinale, si prega di contattare il vostro rappresentante locale della Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Para qualquer informação sobre este medicamento é favor contactar o seu representante local da Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Por favor, para cualquier información sobre este medicamento contacte con su representante local de Rhône-Poulenc Rorer S.A.

För vidare information om detta läkemedel, kontakta Ditt lokala ombud för Rhône-Poulenc Rorer S.A.

Belgique / Belgien / België
Rhône-Poulenc Rorer SA/NV
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243
b.3
Bruxelles 1070 Brussel
☎ (32) (2) 529 4611

Danmark
Rhône-Poulenc Rorer A/S
Kongevejen 100
2840 Holte
☎ (45) 45 47 70 00

Deutschland
Rhône-Poulenc Rorer GmbH
Nattermannallee 1
50829 Köln
☎ (49) (0) 221 509 2046

España
Rhône-Poulenc Rorer S.A.
Avenida de Leganés, 62
Apartado 196
28925 Alcorcón (Madrid)

☎ (34) (1) 685 82 00

France
Bellon
15 rue de la Vanne
92545 Montrouge Cedex

☎ (33) (0) 1 55 71 55 71

Ελλάδα
Rhône-Poulenc Rorer A.E.B.E.
Μεσογείων 290
Χολαργός 155 62
Αθήνα

☎ (30) (1) 6546 222

Republic of Ireland
Rhône-Poulenc Rorer (Ireland)
Ltd.
14 Deansgrange Industrial Estate
Blackrock
Co Dublin

☎ (353) (1) 289 8437

Italia
Rhône-Poulenc Rorer S.p.A.
Via G.G. Winckelmann, 2
20146 Milano

☎ (39) (2) 9610 1

Luxembourg / Luxemburg
Rhône-Poulenc Rorer S.A./NV
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243
b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32) (2) 529 4611

Nederland
Rhône-Poulenc Rorer B.V.
Bovenkerkerweg 6-8
1185 XE Amstelveen

☎ (31) (020) 547 39 22

Suomi / Finland
Rhône-Poulenc Rorer
Maistraatinportti 4 A
PL 96
FIN-00241 Helsinki

☎ (358) 9 476 3800

Österreich
Rhône-Poulenc Rorer
Pharmazeutika Handels GmbH
Grinzinger Allee 18-20
A-1190 Wien

☎ (43-1) (0 222) 318 40 60-0

Sverige
Rhône-Poulenc Rorer AB
Rundgången 26
Box 33
S-250 53 Helsingborg

☎ (46) (0) 42 25 34 00

Portugal
Rhône-Poulenc Rorer Lda.
Centro Empresarial Torres
Lisboa
Rua Tomás da Fonseca, Torre
r/c B
1600 Lisboa

☎ (351) (1) 721 55 01

United Kingdom
Rhône-Poulenc Rorer Ltd.,
RPR House
50 Kings Hill Avenue,
Kings Hill,
West Malling,
ME19 4AH

☎ (44) (0) 990 239 604

**Istruzioni per la preparazione di
TAXOTERE 80 mg concentrato per infusione
con l'apposito solvente**

E' importante che leggate l'intera procedura prima di preparare sia la soluzione prediluita di TAXOTERE che la soluzione infusionale di TAXOTERE.

1. FORMULAZIONE

TAXOTERE concentrato per infusione è una soluzione chiara, viscosa, di colore giallo chiaro o marroncino, contenente 40 mg/ml di docetaxel (anidro) in polisorbato 80. Il solvente di TAXOTERE è una soluzione di etanolo al 13% p/p in acqua per preparazioni iniettabili.

2. PRESENTAZIONE

TAXOTERE è fornito in flaconcini monodose.

Ogni astuccio contiene un flaconcino di TAXOTERE (80 mg) e un flaconcino del corrispondente solvente per TAXOTERE in blister.

I flaconcini di TAXOTERE devono essere conservati in frigorifero e protetti dalla luce intensa.

La stabilità di TAXOTERE 80 mg in queste condizioni è di 15 mesi.

2.1 Flaconcini di TAXOTERE 80 mg:

- Il flaconcino di TAXOTERE 80 mg, ha una capacità di 15 ml, e in vetro chiaro con una capsula rossa rimovibile.
- Il flaconcino di TAXOTERE 80 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 40 mg/ml.
- Ogni flaconcino di TAXOTERE 80 mg contiene 2,36 ml della soluzione di docetaxel 40 mg/ml, equivalente a 94,4 mg di docetaxel. Questo sovradosaggio è stato stabilito durante lo sviluppo di TAXOTERE per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita (si veda paragrafo 4) dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo sovradosaggio assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto della fiala di solvente acclusa a TAXOTERE, il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 8 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 80 mg per flaconcino.

2.2 Solvente per i flaconcini di TAXOTERE 80 mg:

- Il solvente per TAXOTERE 80 mg è contenuto in un flaconcino di 15 ml in vetro chiaro con capsula rimovibile trasparente.
- Il solvente per TAXOTERE 80 mg è composto da una soluzione al 13% p/p di etanolo in acqua per preparazioni iniettabili.
- Ogni flaconcino di solvente per TAXOTERE 80 mg contiene 7,33 ml di soluzione. Questo volume è stato calcolato sulla base del volume effettivo dei flaconcini di TAXOTERE 80 mg. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di TAXOTERE 80 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

3. RACCOMANDAZIONI PER MANEGGLIARE CON SICUREZZA

TAXOTERE è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se TAXOTERE in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se TAXOTERE in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

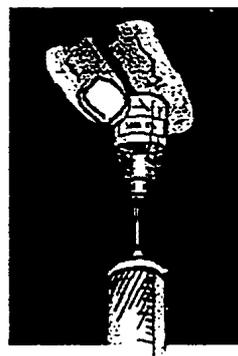
4. PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

4.1 Preparazione della soluzione prediluita di TAXOTERE (10 mg di docetaxel/ml)

4.1.1 Togliere dal frigorifero il numero di scatole di TAXOTERE necessarie e mantenerle a temperatura ambiente per 5 minuti.



4.1.2 Utilizzando una siringa graduata con ago, estrarre in asepsi l'intero contenuto del flaconcino di solvente per TAXOTERE



4.1.3 Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di TAXOTERE



4.1.4 Rimuoverè la siringa e l'ago e agitare manualmente per 15 secondi.



4.1.5 Lasciare riposare il flaconcino di soluzione prediluita per 5 minuti a temperatura ambiente e quindi controllare che la soluzione risulti chiara e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione). La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata immediatamente per preparare la soluzione per infusione.

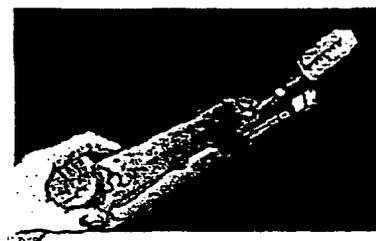


4.2 Preparazione della soluzione da infondere

4.2.1 Per ottenere la dose richiesta per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume corrispondente di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini per mezzo di una siringa graduata con ago. Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.



4.2.2 Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica allo 0,9%. Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml.



- 4.2.3 Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.



- 4.2.4 La soluzione infusionale di TAXOTERE deve essere somministrata in asepsi per via endovenosa entro 4 ore, compresa l'infusione della durata di 1 ora, a temperatura ambiente e in condizioni normali di luminosità.
- 4.2.5 Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione infusionale di TAXOTERE deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

5. MODALITA' DI ELIMINAZIONE

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare TAXOTERE devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

97A6981

**Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio
della specialità medicinale «CRIXIVAN - Indinavir»**

Iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri EU/1/96/024/001-005.

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 1715 del 13 giugno 1997, notificata alla Repubblica italiana il 16 giugno 1997, pervenuta a questa Amministrazione in data 23 luglio 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «CRIXIVAN - Indinavir» è stata così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato I della predetta decisione.

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRIXIVAN 200 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Le capsule di CRIXIVAN 200 mg contengono 250 mg di indinavir solfato, che corrispondono a 200 mg di indinavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRIXIVAN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1, che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva, in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali.

L'associazione con zidovudina, zidovudina/didanosina e zidovudina/lamivudina riduce la carica virale nel siero e aumenta la conta delle cellule CD4. Un'analisi preliminare di studi iniziali ancora in corso indica che l'indinavir rallenta il decorso della malattia. Sono in corso studi clinici per confermare i benefici clinici dell'indinavir.

Vedere la sezione 5.1 per i risultati di farmacodinamica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato di CRIXIVAN è 800 mg per os ogni 8 ore.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione con altri agenti antiretrovirali (ad es., analoghi nucleosidici).

Le capsule devono essere ingerite intere.

Dal momento che CRIXIVAN deve essere assunto ad intervalli di 8 ore, è opportuno stabilire uno schema di dosaggio conveniente per il paziente. Per un assorbimento ottimale del farmaco, CRIXIVAN deve essere somministrato a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa, CRIXIVAN può essere somministrato con un pasto leggero a basso contenuto di grassi.

Per assicurare una adeguata idratazione, si raccomanda che nell'arco delle 24 ore il paziente beva almeno 1,5 litri di liquidi.

A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, quando somministrato in concomitanza con ketoconazolo, è necessario ridurre il dosaggio di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore.

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata dovuta a cirrosi, il dosaggio di CRIXIVAN deve essere ridotto a 600 mg ogni 8 ore.

Il trattamento medico di pazienti con uno o più episodi di nefrolitiasi deve prevedere un adeguato apporto idrico e tenere in considerazione un'eventuale riduzione del dosaggio a 600 mg ogni 8 ore. Sebbene sia possibile che questo dosaggio sia associato ad un più basso rischio di nefrolitiasi, esso può anche essere associato ad una riduzione della attività antiretrovirale di indinavir. Pertanto, i potenziali rischi e benefici di una riduzione del dosaggio devono essere attentamente valutati. Vedere anche la Sezione 5.1.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità clinicamente significativa verso qualsiasi componente di questo prodotto.

Indinavir non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare un'inibizione competitiva del metabolismo di questi farmaci e genera la potenzialità che si verifichino eventi indesiderati gravi e/o che mettono in pericolo la vita del paziente quali aritmie cardiache (ad es., terfenadina, astemizolo, cisapride), sedazione prolungata o depressione respiratoria (ad es., alprazolam, triazolam e midazolam).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Manifestazioni di nefrolitiasi, comprendenti dolore al fianco con o senza ematuria (anche ematuria microscopica), sono stati riportati nel 2,6% dei pazienti (55 su 2077) che ricevevano la dose raccomandata di CRIXIVAN (2,4 g/die) e nel 7% dei pazienti (7 su 100) che ricevevano CRIXIVAN a dosaggi giornalieri superiori a 2,4 g. Si raccomanda un adeguato apporto idrico in tutti i pazienti in trattamento con CRIXIVAN (vedere **Posologia e modo di somministrazione**).

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata causata da cirrosi può essere necessaria una riduzione del dosaggio di CRIXIVAN in considerazione del ridotto metabolismo dell'indinavir (vedere **Posologia e modo di somministrazione**). Pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati. In assenza di tali studi, è opportuno agire con cautela, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di indinavir.

La sicurezza in pazienti con funzione renale compromessa non è stata valutata; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto con le urine, sia come farmaco immodificato o in forma di metaboliti.

Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti valutati erano uomini di razza caucasica.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state dimostrate.

Pazienti trattati con rifampicina, rifabutina o cronicamente con aciclovir sono stati esclusi dalla sperimentazione clinica. Tuttavia, i pazienti trattati in modo discontinuo con aciclovir non sono stati esclusi dagli studi clinici.

Ogni capsula contiene 74 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed ematomi spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Sono stati eseguiti studi specifici sull'interazione farmacologica tra indinavir ed i seguenti farmaci: zidovudina, zidovudina/lamivudina, stavudina, trimetoprim/sulfametossazolo, fluconazolo, isoniazide, claritromicina, chinidina, cimetidina e un contraccettivo orale (noretindrone/etinilestradiolo 1/35). Con questi farmaci non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica. Interazioni clinicamente significative con altri farmaci vengono descritte di seguito.

Rifabutina

E' stata osservata una interazione farmacologica clinicamente significativa con la rifabutina. La somministrazione di indinavir al dosaggio di 800 mg ogni 8 ore con rifabutina

al dosaggio di 300 mg una volta al giorno per 10 giorni ha determinato una diminuzione del 34% dell'AUC ed una diminuzione del 25% della C_{max} dell'indinavir. Al contrario, la AUC e la C_{max} della rifabutina sono aumentate di circa il 173% e del 134% rispettivamente, il che rappresenta una interazione clinicamente significativa. Questo aumento delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina è probabilmente correlato alla inibizione, da parte dell'indinavir, del metabolismo della rifabutina mediato dal CYP3A4. Quando indinavir e rifabutina vengono somministrati in concomitanza, è necessario dimezzare il dosaggio standard della rifabutina.

Ketoconazolo

La somministrazione di una dose di 400 mg di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, con una dose di 400 mg di indinavir ha determinato un aumento del 62% dell'AUC dell'indinavir, clinicamente rilevante, e un aumento del 14% della C_{max} dell'indinavir. Quando indinavir e ketoconazolo vengono somministrati in concomitanza, deve essere considerata una riduzione del dosaggio di indinavir a 600 mg ogni 8 ore.

Rifampicina

Non sono ancora disponibili i dati farmacocinetici di uno studio di interazione con rifampicina. Poiché la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4 e potrebbe far diminuire marcatamente la concentrazione plasmatica di indinavir, la somministrazione contemporanea di CRIXIVAN e rifampicina va evitata.

Altro

Uno studio sull'interazione farmacologica tra indinavir e metadone non è stato effettuato. L'uso concomitante può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del metadone. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

Uno studio regolamentare sull'interazione farmacologica tra indinavir e itraconazolo non è stato effettuato. Poiché l'itraconazolo è un potente inibitore del CYP3A4, l'uso concomitante potrebbe determinare aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di indinavir.

L'uso concomitante di altri farmaci induttori del CYP3A4, quali il fenobarbitale, la fenitoina, il desametazone e la carbamazepina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di indinavir.

L'efficacia e la sicurezza dell'indinavir in associazione con altri inibitori della proteasi non è stata dimostrata. E' probabile che la somministrazione concomitante con il ritonavir determini aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

Non è stato eseguito uno studio regolamentare di interazione farmacologica tra indinavir e didanosina. Tuttavia, è possibile che sia necessario un pH gastrico normale (acido) per l'assorbimento ottimale di indinavir; l'acido d'altro canto degrada rapidamente la didanosina, la quale è formulata con sostanze tampone che aumentano il pH. Indinavir e didanosina devono essere somministrati ad almeno 1 ora di distanza l'uno dall'altra, a stomaco vuoto (consultare la scheda tecnica della didanosina). In uno studio clinico l'attività antiretrovirale è risultata inalterata quando la didanosina è stata somministrata tre ore dopo il trattamento con indinavir.

Per un assorbimento ottimale, indinavir deve essere somministrato con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa indinavir può essere assunto con un pasto leggero, a basso contenuto di grassi. L'assorbimento di indinavir è ridotto quando il farmaco viene assunto con pasti ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Uso in gravidanza

CRIXIVAN non è stato studiato in donne in gravidanza. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, CRIXIVAN deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto.

Durante il trattamento con CRIXIVAN si è manifestata iperbilirubinemia, soprattutto come bilirubina indiretta, nel 10% dei pazienti trattati con indinavir. Poiché non è noto se l'indinavir peggiorerà l'iperbilirubinemia fisiologica nei neonati, è necessaria un'accurata valutazione sull'opportunità di usare CRIXIVAN in donne in gravidanza al momento del parto (vedere **Effetti indesiderati**).

Studi di tossicità sullo sviluppo effettuati in ratti e in conigli, a dosaggi simili o di poco più elevati rispetto a quelli utilizzati nell'uomo non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Nel ratto non sono state osservate alterazioni esterne o viscerali correlate al trattamento. Nel ratto sono state osservate modificazioni scheletriche, che comprendevano un aumento dell'incidenza di costole soprannumerarie (a dosi uguali o inferiori a quelle utilizzate nell'uomo) e di costole cervicali (a dosi simili o di poco più elevate rispetto a quelle utilizzate nell'uomo). Nel coniglio non sono state osservate modificazioni esterne, viscerali o scheletriche correlate al trattamento. In entrambe le specie non sono stati osservati aborti, né effetti sulla sopravvivenza embrionale/fetale o sul peso del feto.

Uso durante allattamento

Le autorità sanitarie raccomandano che un neonato non venga in nessun caso allattato dalla madre con infezione da HIV, al fine di evitare la trasmissione del virus. Non è noto se l'indinavir è escreto nel latte umano. Tuttavia, è stato dimostrato che l'indinavir viene escreto nel latte di ratto ed è stato anche associato ad un basso peso corporeo del piccolo durante l'allattamento. Finché non saranno disponibili ulteriori dati, le donne devono sospendere l'allattamento durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non ci sono dati che indichino che l'indinavir interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che in corso di trattamento con indinavir sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati condotti in tutto il mondo, l'indinavir è stato somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (zidovudina, didanosina, stavudina e/o lamivudina) a circa 2.000 pazienti, la maggior parte dei quali erano uomini di razza caucasica (15% donne).

L'indinavir non ha alterato il tipo, la frequenza o la severità dei principali effetti indesiderati conosciuti associati all'uso della zidovudina, della didanosina o della lamivudina.

Gli eventi clinici indesiderati segnalati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco, verificatisi in una percentuale $\geq 5\%$ dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione ($n = 309$) per 24 settimane sono elencati di seguito. Molti di questi eventi indesiderati sono stati identificati come una condizione comune preesistente o di frequente rilevanza clinica in questa popolazione di pazienti. Questi eventi indesiderati sono stati: nausea (35,3%), cefalea (25,2%), diarrea (24,6%), astenia/faticabilità (24,3%), rash (19,1%), alterazione del gusto (19,1%), secchezza della cute (16,2%), dolore addominale (14,6%), vomito (11,0%), capogiri (10,7%), dispepsia (10,7%), flatulenza (7,8%), insonnia (7,4%), prurito (7,4%), iperestesia (7,1%), secchezza delle fauci (6,8%), disuria (6,5%), rigurgito acido (6,5%), parestesia (5,2%) e mialgia (5,2%). Ad eccezione della secchezza della cute, del rash e dell'alterazione del gusto, l'incidenza di eventi clinici indesiderati è stata simile o più elevata tra i pazienti del gruppo di controllo trattati con analoghi nucleosidici antiretrovirali rispetto ai pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione. Il profilo di sicurezza complessivo è rimasto simile nei 107 pazienti trattati con CRIXIVAN, da solo o in associazione, per 48 settimane.

Nefrolitiasi che comprende dolore al fianco associato o meno ad ematuria (anche ematuria microscopica), è stata riportata nel 2,6% (55 su 2077) di pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. Questi episodi sono stati considerati correlati al farmaco e non sono stati associati ad alterazione della funzionalità renale. Gli

episodi di nefrolitiasi si sono verificati più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a dosi inferiori ai 2,4 g/die.

Esami di laboratorio

Alterazioni dei valori di laboratorio riportate dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlate al farmaco, in una percentuale $\geq 10\%$ dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione, sono state: aumenti del VCM, della SGOT e della SGPT, della bilirubina indiretta e della bilirubina sierica totale; riduzione dei neutrofili; ematuria, proteinuria e cristalluria.

Casi isolati di iperbilirubinemia asintomatica (bilirubina totale $\geq 2,5$ mg/dl, 43 $\mu\text{mol/l}$), riferiti prevalentemente come bilirubina indiretta elevata e raramente associati ad aumenti della SGOT, della SGPT o della fosfatasi alcalina, si sono verificati in circa il 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento con CRIXIVAN senza riduzioni del dosaggio e i valori della bilirubina sono gradualmente ritornati verso i valori basali. L'iperbilirubinemia si è verificata più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a dosi inferiori ai 2,4 g/die.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio nell'uomo. Non è noto se l'indinavir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antivirale, codice ATC J05AE02

Meccanismo d'azione

Indinavir inibisce la proteasi dell'HIV-1 e dell'HIV-2 ricombinante, con una selettività approssimativamente dieci volte maggiore per la proteasi dell'HIV-1 rispetto a quella dell'HIV-2. L'indinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi e inibisce con meccanismo competitivo l'enzima, prevenendo in questo modo il clivaggio del precursore virale poliproteico che si verifica durante la maturazione della particella virale neoformata. Le particelle immature risultanti non sono infettive, né in grado di instaurare nuovi cicli di infezione. Indinavir non inibisce in modo significativo le proteasi eucariotiche, quali la renina umana, la catepsina D umana, l'elastasi umana e il fattore Xa umano.

Microbiologia

L'indinavir, a concentrazioni da 50 a 100 nM, ha mediato l'inibizione del 95% (CI_{95}) della propagazione virale (rispetto al controllo infettato dal virus, non trattato) in colture di cellule linfoidi T umane e in monociti/macrofagi primari umani, infettate rispettivamente con le varianti LAI, MN e RF dell'HIV-1 e con SF 162, una variante virale macrofago-tropica. L'indinavir, a concentrazioni da 25 a 100 nM, ha mediato una inibizione del 95% della propagazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue umano periferico attivate mitogenicamente, infettate con diversi isolati clinici di HIV-1, che hanno incluso isolati resistenti alla zidovudina e agli inibitori della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica. L'attività sinergica antiretrovirale è stata osservata in cellule linfoidi T umane infettate con la variante LAI dell'HIV-1, incubate con indinavir e o zidovudina o didanosina o un inibitore della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica.

Resistenza farmacologica

In alcuni pazienti si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale; tuttavia, la conta delle cellule CD4 rimaneva spesso al di sopra dei livelli di pretrattamento. Quando si verificava perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, questa era tipicamente associata alla sostituzione in circolo del virus sensibile con le varianti virali resistenti. La resistenza era correlata con l'accumulo di mutazioni nel genoma virale, la cui espressione era rappresentata da sostituzioni aminoacidiche nella proteasi.

Sono state identificate almeno undici posizioni aminoacidiche residue della proteasi dell'HIV-1, la cui sostituzione è associata a resistenza. Nessuna singola sostituzione era in grado di produrre una resistenza agli inibitori valutabile. In generale, livelli più elevati di resistenza derivano dalla coespressione di un numero maggiore di sostituzioni nelle undici posizioni identificate. Da quanto è apparso, le sostituzioni in queste posizioni si accumulano sequenzialmente, come risultato, probabilmente, di una replicazione virale in atto.

Si deve notare che la diminuzione della soppressione dei livelli di RNA virale è stata osservata più frequentemente quando la terapia con CRIVAN veniva iniziata a dosi più basse della dose orale raccomandata di 2,4 g/die. **Per questo motivo, la terapia con CRIVAN deve essere iniziata alla dose raccomandata per aumentare la soppressione della replicazione virale e, quindi, per inibire l'insorgenza di resistenza virale.**

L'uso concomitante di indinavir con analoghi nucleosidici (in un paziente che non è stato mai trattato) può ridurre il rischio di sviluppo di resistenza sia nei confronti dell'indinavir che degli analoghi nucleosidici. In uno studio comparativo la terapia di associazione con analoghi nucleosidici (terapia triplice con zidovudina più didanosina) ha conferito una protezione contro la selezione del virus che presentava almeno una sostituzione aminoacidica associata a resistenza sia nei confronti dell'indinavir (da 13/24 a 2/20 a 24 settimane di terapia) che degli analoghi nucleosidici (da 10/16 a 0/20 a 24 settimane di terapia).

La terapia di associazione con CRIVAN viene preferita per i problemi causati dall'insorgenza di resistenza.

Resistenza crociata

Isolati di pazienti con HIV-1 in cui la sensibilità all'indinavir era diminuita, hanno mostrato resistenza crociata, diversa per tipo e grado, verso vari inibitori della proteasi dell'HIV, che comprendevano il ritonavir e il saquinavir. Una resistenza crociata completa è stata osservata tra indinavir e ritonavir, mentre la resistenza crociata con il saquinavir variava da un isolato all'altro. Molte delle sostituzioni aminoacidiche della proteasi che sono state associate a resistenza verso ritonavir e saquinavir, sono state associate a resistenza anche verso l'indinavir.

Effetti farmacodinamici

Ad oggi è stato documentato che il trattamento con indinavir, da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali, riduce la carica virale e aumenta i linfociti CD4 in pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cell/mm³.

Gli effetti di indinavir (da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali) sui *marker* biologici di attività della malattia, conta delle cellule CD4 e RNA virale sierico, sono stati valutati in diversi studi che hanno coinvolto pazienti sieropositivi all'HIV-1 con conta delle cellule CD4 < 500 cellule/mm³. Questi studi hanno documentato che l'indinavir al dosaggio di 2,4 g/die è stato costantemente associato ad aumenti di 90-100 cell/mm³ della conta mediana delle cellule CD4 e a riduzioni mediane di RNA virale sierico di oltre 1 log₁₀ copie/ml, che si sono mantenuti per almeno 24 settimane. Circa il 40% di questi pazienti hanno mostrato riduzioni dei livelli sierici di RNA virale al di sotto di 500 copie/ml, il limite di rilevazione dell'esame.

In uno studio a 24 settimane, i declini mediani dell'RNA virale sierico nel gruppo trattato con indinavir da solo, nel gruppo trattato con indinavir in associazione con zidovudina e lamivudina e nel gruppo trattato con zidovudina più lamivudina sono stati rispettivamente di 0,67 log₁₀ (89%), 1,88 log₁₀ (98%) e 0,66 log₁₀ (78%). A 24 settimane le percentuali di pazienti i cui livelli sierici di RNA virale si sono ridotti al di sotto del limite di rilevazione del test (<500 copie/ml) sono state del 35% e del 91% nei gruppi trattati con indinavir, rispettivamente da solo e in associazione. Alla 24^a settimana, nel gruppo zidovudina più lamivudina un totale dello 0% dei pazienti ha mostrato questo livello sierico di RNA virale. Il valore mediano della conta delle cellule CD4 è aumentato in tutti i gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Indinavir, a digiuno, è rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima, in $0,8 \pm 0,3$ ore (media \pm DS). A dosi superiori al range di dosaggio di 200-800 mg, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di indinavir leggermente maggiori rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A livelli di dosaggio fra 800 mg e 1000 mg, il discostamento dal livello proporzionale alla dose è meno evidente. Data la breve emivita, $1,8 \pm 0,4$ ore, dopo dosi multiple si è verificato solo un minimo aumento delle concentrazioni plasmatiche.

La somministrazione di indinavir con un pasto ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico ha determinato un assorbimento attenuato e ridotto, con una riduzione approssimativamente dell'80% dell'AUC e dell'86% della C_{max} . La somministrazione con pasti leggeri (ad es., pane tostato con marmellata, succo di mela e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero; oppure, corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero) ha determinato concentrazioni plasmatiche paragonabili ai corrispondenti valori dell'assunzione a digiuno.

Distribuzione

Nell'uomo non è stato osservato un forte legame dell'indinavir con le proteine plasmatiche (frazione non legata 39%). Non ci sono dati sull'uomo riguardo il passaggio dell'indinavir nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione

Sono stati individuati 7 principali metaboliti e le vie metaboliche sono state identificate con la glicuronidazione dell'azoto piridinico, la piridino-N-ossidazione con o senza l'idrossilazione in posizione 3' dell'anello indanico, 3'-idrossilazione dell'indano, la p-idrossilazione della parte fenilmetilica e la N-depiridometilazione con o senza 3'-idrossilazione. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno indicato che il citocromo CYP3A4 è il solo isoenzima del P450 che gioca un ruolo importante nel metabolismo ossidativo dell'indinavir.

L'analisi di campioni di sangue e urine di soggetti trattati con indinavir ha indicato che i metaboliti dell'indinavir presentano una minima attività inibitoria sulla proteasi.

Eliminazione

Quando sono state somministrate, sia a volontari che a pazienti infettati da HIV, dosi superiori al range di dosaggio di 200-1000 mg, il recupero urinario è risultato di poco superiore rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A dosi maggiori del range di dosaggio clinico, la clearance renale (116 ml/min) dell'indinavir è indipendente dalla concentrazione. Meno del 20% dell'indinavir viene escreto per via renale. L'escrezione urinaria media del farmaco immodificato dopo una singola dose somministrata a digiuno, è stata del 10,4% dopo una dose di 700 mg, e del 12% dopo una dose di 1000 mg. L'indinavir è stato rapidamente eliminato, con un'emivita di 1,8 ore.

Caratteristiche dei pazienti

Da quanto appare la farmacocinetica dell'indinavir non è influenzata né dal sesso né dalla razza.

Pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata e evidenza clinica di cirrosi hanno mostrato una diminuzione del metabolismo dell'indinavir, con un aumento di circa il 60% della AUC media dopo una dose di 400 mg. L'emivita media dell'indinavir è aumentata fino a circa 2,8 ore.

In uno studio su pazienti sieropositivi per l'HIV trattati con un regime di dosaggio di 800 mg ogni 8 ore, i valori raggiunti allo stato di equilibrio della AUC, delle concentrazioni plasmatiche di picco e le concentrazioni plasmatiche a 8 ore dalla somministrazione sono rispettivamente 28,713 nM h, 11,144 nM e 211 nM.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cristalli sono stati rilevati nelle urine di ratti, di una scimmia e di un cane. I cristalli non erano associati a lesioni renali indotte dal farmaco. Un aumento del peso della tiroide e iperplasia follicolare tiroidea, causati da un aumento della *clearance* della tiroxina, sono stati osservati in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 160 mg/kg/die. È stato rilevato un aumento del peso del fegato in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 40 mg/kg/die, che a dosi ≥ 320 mg/kg/die era associato ad ipertrofia epatocellulare.

Nel ratto e nel topo la dose orale massima non letale di indinavir è risultata almeno di 5000 mg/kg, la dose più elevata valutata negli studi di tossicità acuta.

Studi sul ratto hanno indicato un passaggio limitato del farmaco nel tessuto cerebrale, una rapida distribuzione all'interno e all'esterno del sistema linfatico e un'elevata escrezione con il latte materno. La distribuzione attraverso la barriera placentare è stata significativa nel ratto ma limitata nel coniglio.

Mutagenicità - In studi con o senza attivazione metabolica l'indinavir non ha mostrato attività mutagena o genotossica.

Cancerogenicità - Gli studi di cancerogenicità dell'indinavir sono in corso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene come eccipienti: lattosio anidro e magnesio stearato. Gli eccipienti che costituiscono la capsula sono: gelatina, biossido di titanio, silice colloidale, sodio lauril solfato. Le capsule da 200 mg sono marcate con inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171) e E 132 indigotina.

Le capsule di CRIXIVAN 200 mg sono color bianco opaco e codificate in blu.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di stabilità

Il periodo di validità è 18 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile all'umidità. Conservare la confezione ben chiusa.

6.5 Natura e contenuto della confezione

CRIXIVAN 200 mg è fornito in flaconi in HDPE (polietilene ad alta densità), con tappo in polipropilene e una protezione in alluminio, contenenti 180, 270 o 360 capsule.

Il flacone contiene un contenitore con un essiccante che deve rimanere nel flacone.

Avvisare il paziente di non ingerire l'essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MERCK SHARP & DOHME Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. **NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI
MEDICINALI**
9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**
10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRIXIVAN 400 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Le capsule di CRIXIVAN 400 mg contengono 500 mg di indinavir solfato, che corrispondono a 400 mg di indinavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRIXIVAN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1, che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva, in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali.

L'associazione con zidovudina, zidovudina/didanosina e zidovudina/lamivudina riduce la carica virale nel siero e aumenta la conta delle cellule CD4. Un'analisi preliminare di studi iniziali ancora in corso indica che l'indinavir rallenta il decorso della malattia. Sono in corso studi clinici per confermare i benefici clinici dell'indinavir.

Vedere la sezione 5.1 per i risultati di farmacodinamica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato di CRIXIVAN è 800 mg per os ogni 8 ore.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione con altri agenti antiretrovirali (ad es., analoghi nucleosidici).

Le capsule devono essere ingerite intere.

Dal momento che CRIXIVAN deve essere assunto ad intervalli di 8 ore, è opportuno stabilire uno schema di dosaggio conveniente per il paziente. Per un assorbimento ottimale del farmaco, CRIXIVAN deve essere somministrato a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa, CRIXIVAN può essere somministrato con un pasto leggero a basso contenuto di grassi.

Per assicurare una adeguata idratazione, si raccomanda che nell'arco delle 24 ore il paziente beva almeno 1,5 litri di liquidi.

A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, quando somministrato in concomitanza con ketoconazolo, è necessario ridurre il dosaggio di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore.

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata dovuta a cirrosi, il dosaggio di CRIXIVAN deve essere ridotto a 600 mg ogni 8 ore.

Il trattamento medico di pazienti con uno o più episodi di nefrolitiasi deve prevedere un adeguato apporto idrico e tenere in considerazione un'eventuale riduzione del dosaggio a 600 mg ogni 8 ore. Sebbene sia possibile che questo dosaggio sia associato ad un più basso rischio di nefrolitiasi, esso può anche essere associato ad una riduzione della attività antiretrovirale di indinavir. Pertanto, i potenziali rischi e benefici di una riduzione del dosaggio devono essere attentamente valutati. Vedere anche la Sezione 5.1.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità clinicamente significativa verso qualsiasi componente di questo prodotto.

Indinavir non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare un'inibizione competitiva del metabolismo di questi farmaci e genera la potenzialità che si verifichino eventi indesiderati gravi e/o che mettono in pericolo la vita del paziente quali aritmie cardiache (ad es., terfenadina, astemizolo, cisapride), sedazione prolungata o depressione respiratoria (ad es., alprazolam, triazolam e midazolam).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Manifestazioni di nefrolitiasi, comprendenti dolore al fianco con o senza ematuria (anche ematuria microscopica), sono state riportate nel 2,6% dei pazienti (55 su 2077) che ricevevano la dose raccomandata di CRIXIVAN (2,4 g/die) e nel 7% dei pazienti (7 su 100) che ricevevano CRIXIVAN a dosaggi giornalieri superiori a 2,4 g. Si raccomanda un adeguato apporto idrico in tutti i pazienti in trattamento con CRIXIVAN (vedere **Posologia e modo di somministrazione**).

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata causata da cirrosi può essere necessaria una riduzione del dosaggio di CRIXIVAN in considerazione del ridotto metabolismo dell'indinavir (vedere **Posologia e modo di somministrazione**). Pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati. In assenza di tali studi, è opportuno agire con cautela, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di indinavir.

La sicurezza in pazienti con funzione renale compromessa non è stata valutata; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto con le urine, sia come farmaco immodificato o in forma di metaboliti.

Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti valutati erano uomini di razza caucasica.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state dimostrate.

Pazienti trattati con rifampicina, rifabutina o cronicamente con aciclovir sono stati esclusi dalla sperimentazione clinica. Tuttavia, i pazienti trattati in modo discontinuo con aciclovir non sono stati esclusi dagli studi clinici.

Ogni capsula contiene 149 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed ematomi spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Sono stati eseguiti studi specifici sull'interazione farmacologica tra indinavir ed i seguenti farmaci: zidovudina, zidovudina/lamivudina, stavudina, trimetoprim/sulfametossazolo, fluconazolo, isoniazide, claritromicina, chinidina, cimetidina e un contraccettivo orale (noretindrone/etinilestradiolo 1/35). Con questi farmaci non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica. Interazioni clinicamente significative con altri farmaci vengono descritte di seguito.

Rifabutina

E' stata osservata una interazione farmacologica clinicamente significativa con la rifabutina. La somministrazione di indinavir al dosaggio di 800 mg ogni 8 ore con rifabutina

al dosaggio di 300 mg una volta al giorno per 10 giorni ha determinato una diminuzione del 34% dell'AUC ed una diminuzione del 25% della C_{max} dell'indinavir. Al contrario, la AUC e la C_{max} della rifabutina sono aumentate di circa il 173% e del 134% rispettivamente, il che rappresenta una interazione clinicamente significativa. Questo aumento delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina è probabilmente correlato alla inibizione, da parte dell'indinavir, del metabolismo della rifabutina mediato dal CYP3A4. Quando indinavir e rifabutina vengono somministrati in concomitanza, è necessario dimezzare il dosaggio standard della rifabutina.

Ketoconazolo

La somministrazione di una dose di 400 mg di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, con una dose di 400 mg di indinavir ha determinato un aumento del 62% dell'AUC dell'indinavir, clinicamente rilevante, e un aumento del 14% della C_{max} dell'indinavir. Quando indinavir e ketoconazolo vengono somministrati in concomitanza, deve essere considerata una riduzione del dosaggio di indinavir a 600 mg ogni 8 ore.

Rifampicina

Non sono ancora disponibili i dati farmacocinetici di uno studio di interazione con rifampicina. Poiché la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4 e potrebbe far diminuire marcatamente la concentrazione plasmatica di indinavir, la somministrazione contemporanea di CRXIVAN e rifampicina va evitata.

Altro

Uno studio sull'interazione farmacologica tra indinavir e metadone non è stato effettuato. L'uso concomitante può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del metadone. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

Uno studio regolamentare sull'interazione farmacologica tra indinavir e itraconazolo non è stato effettuato. Poiché l'itraconazolo è un potente inibitore del CYP3A4, l'uso concomitante potrebbe determinare aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di indinavir.

L'uso concomitante di altri farmaci induttori del CYP3A4, quali il fenobarbitale, la fenitoina, il desametazone e la carbamazepina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di indinavir.

L'efficacia e la sicurezza dell'indinavir in associazione con altri inibitori della proteasi non sono state dimostrate. E' probabile che la somministrazione concomitante con il ritonavir determini aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

Non è stato eseguito uno studio regolamentare di interazione farmacologica tra indinavir e didanosina. Tuttavia, è possibile che sia necessario un pH gastrico normale (acido) per l'assorbimento ottimale di indinavir; l'acido d'altro canto degrada rapidamente la didanosina, la quale è formulata con sostanze tampone che aumentano il pH. Indinavir e didanosina devono essere somministrati ad almeno 1 ora di distanza l'uno dall'altra, a stomaco vuoto (consultare la scheda tecnica della didanosina). In uno studio clinico l'attività antiretrovirale è risultata inalterata quando la didanosina è stata somministrata tre ore dopo il trattamento con indinavir.

Per un assorbimento ottimale, indinavir deve essere somministrato con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa indinavir può essere assunto con un pasto leggero, a basso contenuto di grassi. L'assorbimento di indinavir è ridotto quando il farmaco viene assunto con pasti ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Uso in gravidanza

CRXIVAN non è stato studiato in donne in gravidanza. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, CRXIVAN deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto.

Durante il trattamento con CRIXIVAN si è manifestata iperbilirubinemia, soprattutto come bilirubina indiretta, nel 10% dei pazienti trattati con indinavir. Poiché non è noto se l'indinavir peggiorerà l'iperbilirubinemia fisiologica nei neonati, è necessaria un'accurata valutazione sull'opportunità di usare CRIXIVAN in donne in gravidanza al momento del parto (vedere **Effetti indesiderati**).

Studi di tossicità sullo sviluppo effettuati in ratti e in conigli, a dosaggi simili o di poco più elevati rispetto a quelli utilizzati nell'uomo non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Nel ratto non sono state osservate alterazioni esterne o viscerali correlate al trattamento. Nel ratto sono state osservate modificazioni scheletriche, che comprendevano un aumento dell'incidenza di costole soprannumerarie (a dosi uguali o inferiori a quelle utilizzate nell'uomo) e di costole cervicali (a dosi simili o di poco più elevate rispetto a quelle utilizzate nell'uomo). Nel coniglio non sono state osservate modificazioni esterne, viscerali o scheletriche correlate al trattamento. In entrambe le specie non sono stati osservati aborti, né effetti sulla sopravvivenza embrionale/fetale o sul peso del feto.

Uso durante allattamento

Le autorità sanitarie raccomandano che un neonato non venga in nessun caso allattato dalla madre con infezione da HIV, al fine di evitare la trasmissione del virus. Non è noto se l'indinavir è escreto nel latte umano. Tuttavia, è stato dimostrato che l'indinavir viene escreto nel latte di ratto ed è stato anche associato ad un basso peso corporeo del piccolo durante l'allattamento. Finché non saranno disponibili ulteriori dati, le donne devono sospendere l'allattamento durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non ci sono dati che indichino che l'indinavir interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che in corso di trattamento con indinavir sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati condotti in tutto il mondo, l'indinavir è stato somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (zidovudina, didanosina, stavudina e/o lamivudina) a circa 2.000 pazienti, la maggior parte dei quali erano uomini di razza caucasica (15% donne).

L'indinavir non ha alterato il tipo, la frequenza o la severità dei principali effetti indesiderati conosciuti associati all'uso della zidovudina, della didanosina o della lamivudina.

Gli eventi clinici indesiderati segnalati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco, verificatisi in una percentuale $\geq 5\%$ dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione (n = 309) per 24 settimane sono elencati di seguito. Molti di questi eventi indesiderati sono stati identificati come una condizione comune preesistente o di frequente rilevanza clinica in questa popolazione di pazienti. Questi eventi indesiderati sono stati: nausea (35,3%), cefalea (25,2%), diarrea (24,6%), astenia/faticabilità (24,3%), rash (19,1%), alterazione del gusto (19,1%), secchezza della cute (16,2%), dolore addominale (14,6%), vomito (11,0%), capogiri (10,7%), dispepsia (10,7%), flatulenza (7,8%), insonnia (7,4%), prurito (7,4%), iperestesia (7,1%), secchezza delle fauci (6,8%), disuria (6,5%), rigurgito acido (6,5%), parestesia (5,2%) e mialgia (5,2%). Ad eccezione della secchezza della cute, del rash e dell'alterazione del gusto, l'incidenza di eventi clinici indesiderati è stata simile o più elevata tra i pazienti del gruppo di controllo trattati con analoghi nucleosidici antiretrovirali rispetto ai pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione. Il profilo di sicurezza complessivo è rimasto simile nei 107 pazienti trattati con CRIXIVAN, da solo o in associazione, per 48 settimane.

Nefrolitiasi che comprende dolore al fianco associato o meno ad ematuria (anche ematuria microscopica), è stata riportata nel 2,6% (55 su 2077) di pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. Questi episodi sono stati considerati correlati al farmaco e non sono stati associati ad alterazione della funzionalità renale. Gli

episodi di nefrolitiasi si sono verificati più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a dosi inferiori ai 2,4 g/die.

Esami di laboratorio

Alterazioni dei valori di laboratorio riportate dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlate al farmaco, in una percentuale $\geq 10\%$ dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione, sono state: aumenti del VCM, della SGOT e della SGPT, della bilirubina indiretta e della bilirubina sierica totale; riduzione dei neutrofilii; ematuria, proteinuria e cristalluria.

Casi isolati di iperbilirubinemia asintomatica (bilirubina totale $\geq 2,5$ mg/dl, 43 $\mu\text{mol/l}$), riferiti prevalentemente come bilirubina indiretta elevata e raramente associati ad aumenti della SGOT, della SGPT o della fosfatasi alcalina, si sono verificati in circa il 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento con CRIXIVAN senza riduzioni del dosaggio e i valori della bilirubina sono gradualmente ritornati verso i valori basali. L'iperbilirubinemia si è verificata più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a dosi inferiori ai 2,4 g/die.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio nell'uomo. Non è noto se l'indinavir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antivirale, codice ATC J05AE02

Meccanismo d'azione

Indinavir inibisce la proteasi dell'HIV-1 e dell'HIV-2 ricombinante, con una selettività approssimativamente dieci volte maggiore per la proteasi dell'HIV-1 rispetto a quella dell'HIV-2. L'indinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi e inibisce con meccanismo competitivo l'enzima, prevenendo in questo modo il clivaggio del precursore virale poliproteico che si verifica durante la maturazione della particella virale neoformata. Le particelle immature risultanti non sono infettive, né in grado di instaurare nuovi cicli di infezione. Indinavir non inibisce in modo significativo le proteasi eucariotiche, quali la renina umana, la cathepsina D umana, l'elastasi umana e il fattore Xa umano.

Microbiologia

L'indinavir, a concentrazioni da 50 a 100 nM, ha mediato l'inibizione del 95% (CI_{95}) della propagazione virale (rispetto al controllo infettato dal virus, non trattato) in colture di cellule linfoidi T umane e in monociti/macrofagi primari umani, infettati rispettivamente con le varianti LAI, MN e RF dell'HIV-1 e con SF 162, una variante virale macrofago-tropica. L'indinavir, a concentrazioni da 25 a 100 nM, ha mediato una inibizione del 95% della propagazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue umano periferico attivate mitogenicamente, infettate con diversi isolati clinici di HIV-1, che hanno incluso isolati resistenti alla zidovudina e agli inibitori della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica. L'attività sinergica antiretrovirale è stata osservata in cellule linfoidi T umane infettate con la variante LAI dell'HIV-1, incubate con indinavir e o zidovudina o didanosina o un inibitore della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica.

Resistenza farmacologica

In alcuni pazienti si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale; tuttavia, la conta delle cellule CD4 rimaneva spesso al di sopra dei livelli di pretrattamento. Quando si verificava perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, questa era tipicamente associata alla sostituzione in circolo del virus sensibile con le varianti virali resistenti. La resistenza era correlata con l'accumulo di mutazioni nel genoma virale, la cui espressione era rappresentata da sostituzioni aminoacidiche nella proteasi.

Sono state identificate almeno undici posizioni aminoacidiche residue della proteasi dell'HIV-1, la cui sostituzione è associata a resistenza. Nessuna singola sostituzione era in grado di produrre una resistenza agli inibitori valutabile. In generale, livelli più elevati di resistenza derivano dalla coespressione di un numero maggiore di sostituzioni nelle undici posizioni identificate. Da quanto è apparso, le sostituzioni in queste posizioni si accumulano sequenzialmente, come risultato, probabilmente, di una replicazione virale in atto.

Si deve notare che la diminuzione della soppressione dei livelli di RNA virale è stata osservata più frequentemente quando la terapia con CRIVAN veniva iniziata a dosi più basse della dose orale raccomandata di 2,4 g/die. **Per questo motivo, la terapia con CRIVAN deve essere iniziata alla dose raccomandata per aumentare la soppressione della replicazione virale e, quindi, per inibire l'insorgenza di resistenza virale.**

L'uso concomitante di indinavir con analoghi nucleosidici (in un paziente che non è stato mai trattato) può ridurre il rischio di sviluppo di resistenza sia nei confronti dell'indinavir che degli analoghi nucleosidici. In uno studio comparativo la terapia di associazione con analoghi nucleosidici (terapia triplice con zidovudina più didanosina) ha conferito una protezione contro la selezione del virus che presentava almeno una sostituzione aminoacidica associata a resistenza sia nei confronti dell'indinavir (da 13/24 a 2/20 a 24 settimane di terapia) che degli analoghi nucleosidici (da 10/16 a 0/20 a 24 settimane di terapia).

La terapia di associazione con CRIVAN viene preferita per i problemi causati dall'insorgenza di resistenza.

Resistenza crociata

Isolati di pazienti con HIV-1 in cui la sensibilità all'indinavir era diminuita, hanno mostrato resistenza crociata, diversa per tipo e grado, verso vari inibitori della proteasi dell'HIV, che comprendevano il ritonavir e il saquinavir. Una resistenza crociata completa è stata osservata tra indinavir e ritonavir, mentre la resistenza crociata con il saquinavir variava da un isolato all'altro. Molte delle sostituzioni aminoacidiche della proteasi che sono state associate a resistenza verso ritonavir e saquinavir, sono state associate a resistenza anche verso l'indinavir.

Effetti farmacodinamici

Ad oggi è stato documentato che il trattamento con indinavir, da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali, riduce la carica virale e aumenta i linfociti CD4 in pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cell/mm³.

Gli effetti di indinavir (da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali) sui *marker* biologici di attività della malattia, conta delle cellule CD4 e RNA virale sierico, sono stati valutati in diversi studi che hanno coinvolto pazienti sieropositivi all'HIV-1 con conta delle cellule CD4 < 500 cellule/mm³. Questi studi hanno documentato che l'indinavir al dosaggio di 2,4 g/die è stato costantemente associato ad aumenti di 90-100 cell/mm³ della conta mediana delle cellule CD4 e a riduzioni mediane di RNA virale sierico di oltre 1 log₁₀ copie/ml, che si sono mantenuti per almeno 24 settimane. Circa il 40% di questi pazienti hanno mostrato riduzioni dei livelli sierici di RNA virale al di sotto di 500 copie/ml, il limite di rilevazione dell'esame.

In uno studio a 24 settimane, i declini mediani dell'RNA virale sierico nel gruppo trattato con indinavir da solo, nel gruppo trattato con indinavir in associazione con zidovudina e lamivudina e nel gruppo trattato con zidovudina più lamivudina sono stati rispettivamente di 0,67 log₁₀ (89%), 1,88 log₁₀ (98%) e 0,66 log₁₀ (78%). A 24 settimane le percentuali di pazienti i cui livelli sierici di RNA virale si sono ridotti al di sotto del limite di rilevazione del test (<500 copie/ml) sono state del 35% e del 91% nei gruppi trattati con indinavir, rispettivamente da solo e in associazione. Alla 24^a settimana, nel gruppo zidovudina più lamivudina un totale dello 0% dei pazienti ha mostrato questo livello sierico di RNA virale. Il valore mediano della conta delle cellule CD4 è aumentato in tutti i gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Indinavir, a digiuno, è rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in $0,8 \pm 0,3$ ore (media \pm DS). A dosi superiori al range di dosaggio di 200-800 mg, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di indinavir leggermente maggiori rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A livelli di dosaggio fra 800 mg e 1000 mg, il discostamento dal livello proporzionale alla dose è meno evidente. Data la breve emivita, $1,8 \pm 0,4$ ore, dopo dosi multiple si è verificato solo un minimo aumento delle concentrazioni plasmatiche.

La somministrazione di indinavir con un pasto ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico ha determinato un assorbimento attenuato e ridotto, con una riduzione approssimativamente dell'80% dell'AUC e dell'86% della C_{max} . La somministrazione con pasti leggeri (ad es., pane tostato con marmellata, succo di mela e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero; oppure, corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero) ha determinato concentrazioni plasmatiche paragonabili ai corrispondenti valori dell'assunzione a digiuno.

Distribuzione

Nell'uomo non è stato osservato un forte legame dell'indinavir con le proteine plasmatiche (frazione non legata 39%). Non ci sono dati sull'uomo riguardo il passaggio dell'indinavir nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione

Sono stati individuati 7 principali metaboliti e le vie metaboliche sono state identificate con la glicuronidazione dell'azoto piridinico, la piridino-N-ossidazione con o senza l'idrossilazione in posizione 3' dell'anello indanico, 3'-idrossilazione dell'indano, la p-idrossilazione della parte fenilmetilica e la N-depiridometilazione con o senza 3'-idrossilazione. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno indicato che il citocromo CYP3A4 è il solo isoenzima del P450 che gioca un ruolo importante nel metabolismo ossidativo dell'indinavir.

L'analisi di campioni di sangue e urine di soggetti trattati con indinavir ha indicato che i metaboliti dell'indinavir presentano una minima attività inibitoria sulla proteasi.

Eliminazione

Quando sono state somministrate, sia a volontari che a pazienti infettati da HIV, dosi superiori al range di dosaggio di 200-1000 mg, il recupero urinario è risultato di poco superiore rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A dosi maggiori del range di dosaggio clinico, la clearance renale (116 ml/min) dell'indinavir è indipendente dalla concentrazione. Meno del 20% dell'indinavir viene escreto per via renale. L'escrezione urinaria media del farmaco immodificato dopo una singola dose somministrata a digiuno, è stata del 10,4% dopo una dose di 700 mg, e del 12% dopo una dose di 1000 mg. L'indinavir è stato rapidamente eliminato, con un'emivita di 1,8 ore.

Caratteristiche dei pazienti

Da quanto appare la farmacocinetica dell'indinavir non è influenzata né dal sesso né dalla razza.

Pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata e evidenza clinica di cirrosi hanno mostrato una diminuzione del metabolismo dell'indinavir, con un aumento di circa il 60% della AUC media dopo una dose di 400 mg. L'emivita media dell'indinavir è aumentata fino a circa 2,8 ore.

In uno studio su pazienti sieropositivi per l'HIV trattati con un regime di dosaggio di 800 mg ogni 8 ore, i valori raggiunti allo stato di equilibrio della AUC, delle concentrazioni plasmatiche di picco e le concentrazioni plasmatiche a 8 ore dalla somministrazione sono rispettivamente 28,713 nM h, 11,144 nM e 211 nM.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cristalli sono stati rilevati nelle urine di ratti, di una scimmia e di un cane. I cristalli non erano associati a lesioni renali indotte dal farmaco. Un aumento del peso della tiroide e iperplasia follicolare tiroidea, causati da un aumento della *clearance* della tiroxina, sono stati osservati in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 160 mg/kg/die. E' stato rilevato un aumento del peso del fegato in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 40 mg/kg/die, che a dosi ≥ 320 mg/kg/die era associato ad ipertrofia epatocellulare.

Nel ratto e nel topo la dose orale massima non letale di indinavir è risultata almeno di 5000 mg/kg, la dose più elevata valutata negli studi di tossicità acuta.

Studi sul ratto hanno indicato un passaggio limitato del farmaco nel tessuto cerebrale, una rapida distribuzione all'interno e all'esterno del sistema linfatico e un'elevata escrezione con il latte materno. La distribuzione attraverso la barriera placentare è stata significativa nel ratto ma limitata nel coniglio.

Mutagenicità - In studi con o senza attivazione metabolica l'indinavir non ha mostrato attività mutagena o genotossica.

Cancerogenicità - Gli studi di cancerogenicità dell'indinavir sono in corso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene come eccipienti: lattosio anidro e magnesio stearato. Gli eccipienti che costituiscono la capsula sono: gelatina, biossido di titanio, silice colloidale, sodio lauril solfato. Le capsule da 400 mg sono marcate con inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171), E 132 indigotina e ossido di ferro (E 172).

Le capsule di CRIXIVAN 400 mg sono color bianco opaco e codificate in verde.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di stabilità

Il periodo di validità è 18 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile all'umidità. Conservare la confezione ben chiusa.

6.5 Natura e contenuto della confezione

CRIXIVAN 400 mg è fornito in flaconi in HDPE (polietilene ad alta densità), con tappo in polipropilene e una protezione in alluminio, contenenti 90 o 180 capsule.

Il flacone contiene un contenitore con un essiccante che deve rimanere nel flacone. Avvisare il paziente di non ingerire l'essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MERCK SHARP & DOHME Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

-
8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI
MEDICINALI
 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE
 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

97A6982

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(9652407) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:

- presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;
- presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1997

*Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1997
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1997 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1997*

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI

Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

<p>Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:</p> <ul style="list-style-type: none"> - annuale L. 440.000 - semestrale L. 250.000 <p>Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - annuale L. 360.000 - semestrale L. 200.000 <p>Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i soli provvedimenti non legislativi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - annuale L. 100.000 - semestrale L. 60.000 <p>Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - annuale L. 92.500 - semestrale L. 60.500 <p>Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:</p> <ul style="list-style-type: none"> - annuale L. 236.000 - semestrale L. 130.000 	<p>Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:</p> <ul style="list-style-type: none"> - annuale L. 92.000 - semestrale L. 59.000 <p>Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - annuale L. 231.000 - semestrale L. 128.000 <p>Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:</p> <ul style="list-style-type: none"> - annuale L. 950.000 - semestrale L. 514.000 <p>Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso tipo A2):</p> <ul style="list-style-type: none"> - annuale L. 850.000 - semestrale L. 450.000
---	---

Integrando con la somma di L. 125.000 il versamento relativo al tipo di abbonamento della Gazzetta Ufficiale, parte prima, prescelto si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1997.

Prezzo di vendita di un fascicolo della <i>serie generale</i>	L. 1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo delle <i>serie speciali I, II e III</i> , ogni 16 pagine o frazione	L. 1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della <i>IV serie speciale Concorsi ed esami</i>	L. 2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo <i>indici mensili</i> , ogni 16 pagine o frazione	L. 1.500
<i>Supplementi ordinari</i> per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.500
<i>Supplementi straordinari</i> per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L. 140.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L. 1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L. 91.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L. 8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1997

(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L. 1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L. 1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L. 4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L. 410.000
Abbonamento semestrale	L. 245.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle annate arretrate, compresi i supplementi ordinari e straordinari, sono raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
 abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082146/85082189



* 4 1 1 2 5 0 2 1 3 1 9 7 *

L. 7.500