

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Anzatax 6 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Paclitaxel: 6 mg per 1 ml di soluzione concentrata per infusione

Un flaconcino da 5 ml contiene	30 mg di paclitaxel.
Un flaconcino da 16,7 ml contiene	100 mg di paclitaxel.
Un flaconcino da 25 ml contiene	150 mg di paclitaxel.
Un flaconcino da 50 ml contiene	300 mg di paclitaxel.

Eccipienti con effetti noti: Etanolo ed olio di ricino
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Anzatax è una soluzione viscosa limpida, da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma ovarico: nella chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico Anzatax è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma dell'ovaio in stadio avanzato o con carcinoma residuo (>1 cm) dopo laparotomia iniziale, in combinazione con cisplatino. Nella chemioterapia di seconda linea del carcinoma ovarico Anzatax è indicato per il trattamento del carcinoma metastatizzato dell'ovaio quando la terapia standard, contenente derivati del platino, non sia risultata efficace.

Carcinoma della mammella: nella terapia adiuvante, Anzatax è indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma della mammella con linfonodi positivi dopo terapia con antraciclina e ciclofosfamide (AC). Il trattamento adiuvante con Anzatax deve essere considerato come una alternativa alla continuazione della terapia con AC. Anzatax è indicato per il trattamento iniziale del carcinoma localmente avanzato o metastatico della mammella in combinazione sia con una antraciclina nelle pazienti per le quali è adatta la terapia con l'antraciclina sia con trastuzumab nelle pazienti con iperespressione di HER-2 di livello 3+ all'esame immunostochimico, e per le quali non sia possibile il trattamento con un'antraciclina (vedere 4.4 e 5.1). In monoterapia, Anzatax è indicato per il trattamento del carcinoma metastatizzato della mammella quando la terapia standard, contenente derivati antraciclinici, non sia ritenuta possibile o non sia risultata efficace.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato: Anzatax, in combinazione con cisplatino, è indicato per il trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in pazienti che non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico radicale e/o a terapia radiante.

Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS : Anzatax è indicato per il trattamento di pazienti con sarcoma di Kaposi (KS) correlato all'AIDS avanzato che hanno fallito una terapia precedente con antraciclina liposomiale.

I dati di efficacia a supporto di questa indicazione sono limitati, un sommario dei relativi studi è riportato nella sezione 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 14/01/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Prima della somministrazione di Anzatax, tutti i pazienti devono essere premedicati con corticosteroidi, antistaminici ed H₂ antagonisti, ad esempio:

Principio attivo	Dosaggio	Intervallo di tempo prima della somministrazione di Anzatax
desametasone	20 mg os* o e.v.	Per somministrazione orale: circa 12 e 6 ore o per somministrazione e.v.: da 30 a 60 minuti
Difenidramina**	50 mg e.v.	30 – 60 minuti
cimetidina o ranitidina	300 mg e.v. 50 mg e.v.	30 – 60 minuti

* 8-20 mg per pazienti con sarcoma di Kaposi

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

Anzatax deve essere somministrato mediante un filtro in linea con membrana a micropori aventi diametro $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (vedere 6.6).

Chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico: sebbene siano in corso di sperimentazione altri regimi posologici, si raccomanda un regime di associazione costituito da Anzatax e cisplatino. In base alla durata dell'infusione sono raccomandate due dosi di Anzatax: Anzatax alla dose di 175 mg/m², somministrato endovena nell'arco di 3 ore, seguito da cisplatino alla dose di 75 mg/m², ogni tre settimane o Anzatax 135 mg/m², somministrato in infusione di 24 ore, seguito da cisplatino alla dose di 75 mg/m², con un intervallo di tre settimane tra una somministrazione di tale associazione e la successiva (vedere punto 5.1).

Chemioterapia di seconda linea del carcinoma ovarico: la dose raccomandata di Anzatax è di 175 mg/m², somministrata nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra una somministrazione e la successiva.

Chemioterapia adiuvante nel carcinoma della mammella: la dose raccomandata di Anzatax è 175 mg/m², somministrata nell'arco di 3 ore, ogni 3 settimane per quattro cicli, dopo terapia AC (vedere 5.1).

Chemioterapia di prima linea del carcinoma della mammella: quando usato in combinazione con doxorubicina (50 mg/m²), Anzatax deve essere somministrato 24 ore dopo la doxorubicina. La dose raccomandata di Anzatax è di 220 mg/m² somministrata endovena nell'arco di tre ore, con un intervallo di 3 settimane tra i cicli (vedere 4.5 e 5.1). Quando usato in combinazione con trastuzumab, la dose raccomandata di Anzatax è 175 mg/m², somministrata endovena nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra i cicli (vedere 5.1). L'infusione di Anzatax può essere iniziata il giorno successivo alla prima dose di trastuzumab o immediatamente dopo le successive, nel caso sia stata ben tollerata la precedente dose di trastuzumab (per la posologia dettagliata del trastuzumab consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della specialità medicinale Herceptin).

Chemioterapia di seconda linea del carcinoma della mammella: la dose raccomandata di Anzatax è 175 mg/m², somministrata nell'arco di 3 ore, con un intervallo di 3 settimane tra i cicli.

Trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato: la dose raccomandata di Anzatax è di 175 mg/m², somministrata nell'arco di 3 ore, seguita dalla somministrazione di cisplatino alla dose di 80 mg/m², con un intervallo di 3 settimane tra un ciclo terapeutico ed il successivo.

Trattamento del Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS: la dose raccomandata di Anzatax è 100 mg/m², somministrato per infusione endovenosa di 3 ore ogni 2 settimane. Successive dosi di Anzatax devono essere somministrate tenendo in considerazione la tollerabilità individuale al farmaco.

È opportuno non somministrare nuovamente Anzatax fin quando la conta dei neutrofili non raggiunga o superi il valore di 1.500/mm³ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ per pazienti con sarcoma di Kaposi) e quella piastrinica il valore di 100.000/mm³ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ per pazienti con sarcoma di Kaposi). In caso di grave neutropenia (neutrofili inferiori a 500/mm³ per 7 o più giorni) o di grave neuropatia periferica, la dose, nei successivi cicli di terapia, deve essere ridotta del 20% (25% per pazienti con sarcoma di Kaposi) (vedere 4.4).

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

Popolazione pediatrica

Anzatax non è raccomandato per l'uso nei bambini di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al paclitaxel o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, in particolare all'olio di ricino poliossietilato (vedere paragrafo 4.4).

Anzatax è controindicato in gravidanza ed allattamento (vedere 4.6) e non deve essere usato in pazienti con una conta iniziale di neutrofili $<1.500/\text{mm}^3$ ($<1.000/\text{mm}^3$ per pazienti con sarcoma di Kaposi). Nel sarcoma di Kaposi, Anzatax è anche controindicato nei pazienti con infezioni concomitanti, gravi ed incontrollate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

I pazienti devono essere pretrattati con corticosteroidi, antistaminici ed H_2 antagonisti (vedere paragrafo 4.2). Per il rischio di stravasamento, e di infiltrazione del medicinale durante la somministrazione si consiglia di monitorare attentamente il sito di infusione.

Anzatax deve essere somministrato precedentemente al cisplatino, quando usato in associazione (vedere paragrafo 4.5).

A seguito del trattamento con Anzatax, dopo adeguata premedicazione, **reazioni significative di ipersensibilità**, caratterizzate da dispnea ed ipotensione tali da richiedere trattamento, angioedema ed orticaria generalizzata si sono manifestate in $<1\%$ dei pazienti. Reazioni fatali d'ipersensibilità si sono verificate nei pazienti nonostante la premedicazione. Tali reazioni sono probabilmente mediate dall'istamina. In caso di gravi reazioni di ipersensibilità si deve sospendere immediatamente Anzatax, istituire una terapia sintomatica e non somministrare nuovamente il farmaco.

Mielodepressione (principalmente neutropenia) è la tossicità limitante la dose. I nadir dei neutrofili si sono verificati in una mediana di 11 giorni. Deve essere istituito un frequente monitoraggio dei parametri ematologici ed il trattamento non deve essere ripreso fin quando il valore dei neutrofili non ritorni $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ per pazienti con sarcoma di Kaposi) e quello delle piastrine $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ per pazienti con sarcoma di Kaposi). Nello studio clinico sul sarcoma di Kaposi, la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto il fattore di crescita granulocitario (G-CSF).

Gravi anomalie nella conduzione cardiaca sono state riportate raramente con Anzatax in monoterapia. Qualora esse si manifestino durante la somministrazione di Anzatax, deve essere istituita un'appropriata terapia ed eseguito un continuo monitoraggio cardiaco durante i successivi cicli. Ipotensione, ipertensione e bradicardia sono state osservate in corso di trattamento con Anzatax; i pazienti risultano solitamente asintomatici ed in genere non necessitano di trattamento. Si raccomanda un frequente controllo dei parametri vitali, in particolare durante la prima ora di infusione di Anzatax. Eventi cardiovascolari gravi sono stati osservati più frequentemente in pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule che non in pazienti con carcinoma della mammella o ovarico. Nello studio clinico sul sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS è stato osservato un unico caso di insufficienza cardiaca correlata al paclitaxel.

Quando Anzatax viene usato in combinazione con doxorubicina o con trastuzumab per il trattamento iniziale del carcinoma metastatico della mammella, la funzionalità cardiaca deve essere tenuta sotto attento controllo. I pazienti candidati per il trattamento con Anzatax in queste combinazioni devono sottostare ad una valutazione cardiaca di base, compresa un'anamnesi, ispezione fisica, ECG, ecocardiogramma e/o

angiocardioscintigrafia (MUGA scan). La funzione cardiaca deve essere controllata ulteriormente durante il trattamento (ad es. ogni tre mesi). Il controllo può aiutare ad identificare pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca ed i medici curanti, quando prendono decisioni sulla frequenza della funzione ventricolare, devono attentamente valutare la dose cumulativa (mg/m²) di antraciclina somministrata. Quando le prove indicano un deterioramento della funzione cardiaca, anche asintomatica, i medici curanti devono attentamente valutare i benefici clinici di una ulteriore terapia contro la possibilità di produrre un danno cardiaco, incluso un danno potenzialmente irreversibile. Se viene somministrato un ulteriore trattamento, il controllo della funzione cardiaca deve essere più frequente (ad es. ogni 1-2 cicli). Per maggiori dettagli si veda il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della specialità medicinale Herceptin® o doxorubicina.

Sebbene la *neuropatia periferica* sia un evento frequente, lo sviluppo di gravi sintomi è raro. In casi gravi, si raccomanda una riduzione del 20% (25% nei pazienti con sarcoma di Kaposi) della dose per tutti i successivi trattamenti con Anzatax. Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule e nelle pazienti con carcinoma ovarico in trattamento di prima linea, la somministrazione di Anzatax infuso in tre ore in associazione con cisplatino ha determinato una maggiore incidenza di grave neurotossicità rispetto sia all'Anzatax in monoterapia che alla ciclofosfamide seguita da cisplatino.

I pazienti con compromissione epatica possono essere ad aumentato rischio di tossicità, soprattutto mielosoppressione di grado III-IV. Non è stato dimostrato che la tossicità dell' Anzatax aumenti quando somministrato in tre ore nei pazienti con funzione epatica lievemente alterata. Quando Anzatax è somministrato come infusione più lenta nei pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave si può notare aumento della mielosoppressione. I pazienti devono essere controllati attentamente per lo sviluppo di mielosoppressione grave (vedere 4.2). Non sono disponibili dati adeguati per raccomandare aggiustamenti posologici in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere 5.2). Non sono disponibili dati relativi a pazienti con colestasi grave all'inizio della terapia. I pazienti con compromissione epatica grave non devono essere trattati con paclitaxel.

Poiché Anzatax contiene etanolo (396 mg/ml), si devono valutare i potenziali effetti sul sistema nervoso centrale e altri possibili effetti.

Durante studi sugli animali, condotti per valutare la tollerabilità locale, sono state osservate gravi reazioni tissutali a seguito di somministrazione intra-arteriosa; per questo motivo si deve fare particolare attenzione nell'evitare la somministrazione di Anzatax per tale via.

Raramente sono stati riportati casi di *colite pseudomembranosa*, compresi casi in pazienti che non erano contemporaneamente in terapia con antibiotici. Questa reazione deve essere tenuta in considerazione nella diagnosi differenziale di casi di diarrea grave o persistente che dovessero manifestarsi durante o subito dopo il trattamento con paclitaxel.

Il trattamento con Anzatax in associazione con terapia radiante del polmone, indipendentemente dalla loro sequenza d'impiego, può contribuire allo sviluppo di *polmonite interstiziale*.

In pazienti con sarcoma di Kaposi, la *mucosite grave* è rara. Se si verificano reazioni gravi, la dose del paclitaxel deve essere ridotta del 25%.

Sono stati riportati casi di ridotta acuità visiva dovuta a *edema maculare cistoide* (EMC) durante il trattamento con Paclitaxel così come con altri taxani.

I pazienti con deficit visivo durante il trattamento con paclitaxel devono richiedere un esame oftalmologico rapido e completo. Paclitaxel deve essere sospeso se viene confermata una diagnosi di EMC.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

La clearance di paclitaxel non è influenzata dal pretrattamento con cimetidina. Si raccomanda di somministrare Anzatax *prima* del cisplatino nella chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico, poiché, in tal caso il profilo di tollerabilità di Anzatax è sovrapponibile a quello tipico dell'uso in monoterapia. Quando Anzatax è stato somministrato *dopo* cisplatino, è stata osservata, nei pazienti trattati, una mielodepressione più spiccata della norma ed una diminuzione di circa il 20% della clearance di

paclitaxel. Pazienti trattate con Anzatax e cisplatino possono essere a maggiore rischio di danno renale rispetto a quelle trattate con cisplatino in monoterapia nei carcinomi ginecologici.

Poiché l'eliminazione della doxorubicina e dei suoi metaboliti attivi può essere ridotta quando paclitaxel e doxorubicina sono somministrati in tempi ravvicinati, Anzatax nel trattamento iniziale del carcinoma metastatico della mammella deve essere somministrato 24 ore dopo la doxorubicina (vedere 5.2).

Eventi in sequenza caratterizzati da episodi di stomatite e neutropenia più marcati sono stati osservati con l'uso combinato di paclitaxel e doxorubicina quando il paclitaxel è stato somministrato prima della doxorubicina e utilizzando tempi di infusione più lunghi di quelli raccomandati (paclitaxel somministrato oltre le 24 ore; doxorubicina oltre le 48 ore).

Il metabolismo di paclitaxel è catalizzato, in parte, dagli isoenzimi CYP2C8 e CYP3A4 del citocromo P450. Pertanto, in assenza di uno studio sulla farmacocinetica (pharmacokinetics, PK) dell'interazione farmaco-farmaco, è necessario prestare attenzione nel somministrare paclitaxel in associazione a medicinali noti per inibire CYP2C8 o CYP3A4 (ad es., ketoconazolo e altri antifungini imidazolici, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir) dal momento che ci potrebbe essere un aumento della tossicità di paclitaxel dovuto a una maggiore esposizione a paclitaxel. Si sconsiglia la somministrazione concomitante di paclitaxel con medicinali noti per la loro induzione di CYP2C8 o CYP3A4 (ad es., rifampicina, carbamazepina, fenitoina, efavirenz, nevirapina) poiché l'efficacia potrebbe essere compromessa per via della minore esposizione di paclitaxel.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Anzatax ha dimostrato di essere embriotossico e fetotossico nei conigli, e di ridurre la fertilità nei ratti.

Non ci sono informazioni sull'uso di Anzatax in donne in gravidanza. Similmente ad altri agenti citotossici, Anzatax può causare danni al feto, quando somministrato in donne in gravidanza. Pertanto Anzatax non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Si deve raccomandare alle pazienti in età fertile di non intraprendere una gravidanza durante la terapia con Anzatax e si deve avvertire immediatamente il medico curante, qualora questo evento si verifichi.

Donne e uomini in età fertile, e/o i loro partner devono fare uso di un contraccettivo per almeno 6 mesi dopo il trattamento con paclitaxel.

Allattamento

Non è noto se paclitaxel sia escreto nel latte materno. Anzatax è controindicato durante l'allattamento. Si consiglia di interrompere l'allattamento durante la terapia.

Fertilità

Pazienti di sesso maschile devono informarsi sulla crioconservazione dello sperma prima del trattamento con paclitaxel a causa di una possibile infertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

A causa del contenuto di alcol presente in Anzatax (vedere paragrafi 4.4 e 6.1), la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari può essere alterata.

Non è stato dimostrato se il principio attivo, ovvero il paclitaxel interferisca con la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Se non altrimenti specificato, quanto segue si riferisce ad un database globale sulla sicurezza relativo a 812 pazienti con tumori solidi trattati con paclitaxel in monoterapia nell'ambito di studi clinici.

Poiché la popolazione con sarcoma di Kaposi (KS) è molto specifica, un capitolo speciale basato su uno studio clinico con 107 pazienti è presentato alla fine di questa sezione.

A meno che non sia altrimenti riportato, la frequenza e la gravità delle reazioni avverse sono generalmente simili nei pazienti che ricevono paclitaxel per il trattamento del carcinoma ovarico, della mammella o del polmone non a piccole cellule. Nessuna delle tossicità osservate è stata chiaramente influenzata dall'età.

Il più frequente significativo evento avverso è stato la **mielodepressione**. Neutropenia grave (neutrofili $<500/\text{mm}^3$) non associata ad episodi febbrili, si è presentata nel 28% dei pazienti. Solo l'1% dei pazienti ha mostrato grave neutropenia per 7 o più giorni.

Trombocitopenia è stata riportata nell'11% dei pazienti. Il 3% dei pazienti ha presentato un nadir della conta piastrinica $<50.000/\text{mm}^3$ almeno una volta durante lo studio. Anemia è stata osservata nel 64% dei pazienti, ma è stata ritenuta grave (Hb <5 mmol/l) solo nel 6% dei pazienti. L'incidenza e gravità dell'anemia sono state correlate ai valori basali dell'emoglobina.

Quando paclitaxel è stato somministrato in associazione con cisplatino la **neurotossicità**, principalmente **neuropatia periferica**, è apparsa più frequente e più grave alla dose di 175 mg/m^2 infusi in 3 ore (85% neurotossicità, 15% grave) rispetto all'infusione in 24 ore di 135 mg/m^2 (25% neuropatia periferica, 3% grave). Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule e nelle pazienti con carcinoma ovarico trattati con paclitaxel in infusione di tre ore seguito da cisplatino, c'è un incremento evidente nell'incidenza di grave neurotossicità. Neuropatia periferica può manifestarsi dopo il primo ciclo di terapia e può peggiorare aumentando l'esposizione al paclitaxel. La neuropatia periferica ha richiesto l'interruzione di paclitaxel in qualche caso.

I sintomi sensoriali sono generalmente migliorati o si sono risolti diversi mesi dopo l'interruzione di paclitaxel.

Neuropatie preesistenti, causate da precedenti terapie, non costituiscono controindicazione alla terapia con paclitaxel.

Artralgia o mialgia si sono manifestate nel 60% dei pazienti e sono risultate gravi nel 13% dei casi.

Significativa reazione di ipersensibilità con eventuale esito fatale (definita come ipotensione, tale da richiedere trattamento, angioedema, sindromi da distress respiratorio tali da richiedere terapia con broncodilatatori, o orticaria generalizzata) si è manifestata in 2 pazienti ($<1\%$). Reazioni minori di ipersensibilità (principalmente arrossamenti ed eruzioni cutanee), tali da non richiedere specifico intervento terapeutico o interruzione del trattamento con paclitaxel, si sono manifestate nel 34% dei pazienti (17% di tutti i cicli).

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

In alcuni casi l'insorgenza della reazione nel sito di iniezione si è verificata durante un'infusione prolungata o è stata ritardata da una settimana a 10 giorni.

È stata riportata **coagulazione intravascolare disseminata (CID)**, spesso in associazione a sepsi o insufficienza multiorgano.

Alopecia: L'alopecia è stata osservata nell'87% dei pazienti ed è insorta improvvisamente. Per la maggior parte dei pazienti affetti da alopecia si prevede una notevole perdita di capelli $\geq 50\%$.

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse associate alla somministrazione di paclitaxel in monoterapia in infusione di tre ore, nel trattamento della malattia metastatica in 812 pazienti inseriti in studi clinici e secondo quanto riportato nella farmacovigilanza successiva alla commercializzazione del paclitaxel*.

La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito è definita usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni:	<i>Molto comune:</i> infezione (principalmente infezioni del tratto urinario e del tratto respiratorio superiore), con casi segnalati di esito fatale <i>Non comune:</i> shock settico <i>Raro*:</i> sepsi, peritonite, polmonite
Patologie del sistema emolinfopoietico:	<i>Molto comune:</i> mielodepressione, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, sanguinamento <i>Raro*:</i> neutropenia febbrile <i>Molto raro*:</i> leucemia mieloide acuta, sindrome mielodisplastica
Disturbi del sistema immunitario:	<i>Molto comune:</i> reazioni minori di ipersensibilità (principalmente arrossamento e rash) <i>Non comune:</i> reazioni significative di ipersensibilità che richiedono trattamento (es. ipotensione, edema angioneurotico, distress respiratorio, orticaria generalizzata, brividi, mal di schiena, dolore toracico, tachicardia, dolore addominale, dolore alle estremità, diaforesi ed ipertensione) con possibile esito fatale <i>Raro*:</i> reazioni anafilattiche <i>Molto raro*:</i> shock anafilattico <i>Non noto:</i> broncospasmo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	<i>Molto raro*:</i> anoressia <i>Non nota*:</i> sindrome da lisi tumorale <i>Raro*:</i> disidratazione
Disturbi psichiatrici:	<i>Molto raro*:</i> stato confusionale
Patologie del sistema nervoso:	<i>Molto comune:</i> neurotossicità (principalmente: neuropatia periferica) <i>Raro*:</i> neuropatia motoria (con risultante debolezza distale minore) <i>Molto raro*:</i> grande male, neuropatia del sistema autonomo (risultante in ileo paralitico e ipotensione ortostatica), encefalopatia, convulsioni, capogiri, atassia, cefalea
Patologie dell'occhio:	<i>Molto raro*:</i> disturbi del nervo ottico e/o disturbi visivi (scotomi scintillanti), particolarmente in pazienti che hanno ricevuto dosi superiori a quelle raccomandate <i>Non nota*:</i> edema maculare, fotopsia, corpi mobili nel vitreo
Patologie dell'orecchio e del labirinto:	<i>Molto raro*:</i> perdita dell'udito, ototossicità, tinnito, vertigini
Patologie cardiache:	<i>Comune:</i> bradicardia <i>Non comune:</i> infarto del miocardio, blocco AV e sincope, cardiomiopatia, tachicardia ventricolare asintomatica, tachicardia con bigeminismo <i>Raro:</i> insufficienza cardiaca <i>Molto raro*:</i> fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare
Patologie vascolari:	<i>Molto comune:</i> ipotensione <i>Non comune:</i> trombosi, ipertensione, tromboflebiti <i>Molto raro*:</i> shock <i>Non nota*:</i> flebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:	<i>Raro*:</i> insufficienza respiratoria, embolia polmonare, fibrosi polmonare, polmonite interstiziale, dispnea,

	versamento pleurico <i>Molto raro*</i> : tosse
Patologie gastrointestinali:	<i>Molto comune</i> : diarrea, vomito, nausea, infiammazione delle mucose <i>Raro*</i> : occlusione intestinale, perforazione intestinale, colite ischemica, pancreatite <i>Molto raro*</i> : trombosi mesenterica, colite pseudomembranosa, colite neutropenica, ascite, esofagite, costipazione
Patologie epatobiliari:	<i>Molto raro*</i> : necrosi epatica, encefalopatia epatica (entrambe con casi riportati ad esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	<i>Molto comune</i> : alopecia <i>Comune</i> : alterazioni transitorie e lievi delle unghie e della cute <i>Raro*</i> : prurito, rash, eritema <i>Molto raro*</i> : sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi (pazienti in terapia devono proteggere mani e piedi dal sole) <i>Non nota*</i> : sclerodermia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	<i>Molto comune</i> : artralgia, mialgia <i>Non noto*</i> : lupus eritematoso sistemico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	<i>Comune</i> : reazioni nel sito di iniezione (inclusi edema localizzato, dolore, eritema, indurimento, talvolta la fuoriuscita del medicinale dal vaso può causare cellulite, fibrosi e necrosi della cute) <i>Raro*</i> : piressia, astenia, edema, malessere*
Esami diagnostici:	<i>Comune</i> : grave aumento delle AST (SGOT), e della fosfatasi alcalina <i>Non comune</i> : grave aumento della bilirubina <i>Raro*</i> : aumento della creatinina ematica

* secondo quanto riportato nella sorveglianza postmarketing

Pazienti con carcinoma della mammella che hanno ricevuto paclitaxel nella terapia adiuvante dopo trattamento AC, hanno manifestato maggiore tossicità neurosensoriale, reazioni di ipersensibilità, artralgia/mialgia, anemia, infezione, febbre, nausea/vomito e diarrea, rispetto alle pazienti trattate solo con AC. Comunque, la frequenza di questi eventi è stata coerente con l'uso di Anzatax da solo, come sopra riportato.

Trattamento in combinazione

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

Somministrato in schema di infusione in tre ore per il trattamento di prima linea del carcinoma ovarico, neurotossicità, artralgia/mialgia e ipersensibilità sono state riscontrate più frequentemente e con caratteristiche di maggiore gravità nelle pazienti trattate con paclitaxel seguito da cisplatino rispetto a quelle trattate con ciclofosfamida seguita da cisplatino. La mielodepressione è apparsa meno frequente e meno grave con paclitaxel infusione in tre ore seguito da cisplatino rispetto al trattamento con ciclofosfamida seguita da cisplatino.

Quando paclitaxel (220 mg/m²) è stato somministrato in infusione di 3 ore, 24 ore dopo la doxorubicina (50 mg/m²) nella chemioterapia di prima linea del carcinoma metastatico della mammella, sono stati riportati più frequentemente e con maggiore gravità: neutropenia, anemia, neuropatia periferica, artralgia/mialgia, astenia, febbre e diarrea, rispetto alla terapia standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²). Durante il trattamento con paclitaxel (220 mg/m²)/doxorubicina (50 mg/m²), nausea e vomito sono stati riportati con minore frequenza e gravità rispetto alla terapia standard FAC. L'uso di corticosteroidi può aver contribuito alla minore frequenza e gravità di nausea e vomito nel braccio di trattamento con paclitaxel/doxorubicina.

Quando paclitaxel è stato somministrato in infusione di 3 ore in combinazione con trastuzumab per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma metastatico della mammella, i seguenti eventi (indipendentemente dalla correlazione a paclitaxel o trastuzumab) sono stati riportati con più frequenza che non con paclitaxel in monoterapia: insufficienza cardiaca (8% vs 1%), infezioni (46% vs 27%), brividi (42% vs 4%), febbre (47% vs 23%), tosse (42% vs 22%), eruzioni cutanee (39% vs 18%), artralgia (37% vs 21%), tachicardia (12% vs 4%), diarrea (45% vs 30%), ipertonia (11% vs 3%), epistassi (18% vs 4%), acne (11% vs 3%), herpes simplex (12% vs 3%), lesione accidentale (13% vs 3%), insonnia (25% vs 13%), rinite (22% vs 5%), sinusite (21% vs 7%) e reazione nel sito d'iniezione (7% vs 1%). In alcuni casi le differenze nella frequenza possono essere dovute all'incremento del numero e della durata dei trattamenti con la combinazione paclitaxel/trastuzumab verso paclitaxel in monoterapia. Eventi gravi sono stati riportati con percentuali simili in pazienti trattate con paclitaxel/trastuzumab e paclitaxel in monoterapia.

Quando doxorubicina è stata somministrata in combinazione con paclitaxel nel carcinoma metastatico della mammella, **anomalie nella contrazione cardiaca** (riduzione del $\geq 20\%$ della frazione di eiezione ventricolare sinistra) sono state osservate nel 15% delle pazienti verso il 10% con trattamento standard FAC. **Insufficienza cardiaca congestizia** è stata osservata in meno dell'1% in entrambi i bracci trattati con paclitaxel/doxorubicina e terapia standard FAC.

La somministrazione di trastuzumab in combinazione con paclitaxel in pazienti precedentemente trattate con antracicline ha provocato un aumento della frequenza e gravità della **disfunzione cardiaca** rispetto a pazienti trattate con paclitaxel in monoterapia (NYHA Class I/II 10% vs. 0%; NYHA Class III/IV 2% vs. 1%) e raramente è stata associata a morte (vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di trastuzumab). In tutti, tranne che in questi rari casi, le pazienti hanno risposto ad un appropriato trattamento medico.

Polmonite da radiazioni è stata riportata in pazienti sottoposti a contemporanea radioterapia.

Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS

Sulla base di uno studio clinico che includeva 107 pazienti, eccetto per gli effetti indesiderati ematologici ed epatici (vedi sotto), la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati sono generalmente simili sia per i pazienti trattati per il KS che per pazienti trattati con paclitaxel in monoterapia per altri tumori solidi.

Alterazioni del sangue e sistema linfatico: la mielosoppressione è stata la tossicità dose-limitante più importante.

La neutropenia è la più importante tossicità ematologica. Durante il primo ciclo di trattamento, neutropenia grave (<500 cellule/mm³) si è presentata nel 20% dei pazienti. Durante l'intero periodo di trattamento, è stata osservata neutropenia grave nel 39% dei pazienti. La durata della neutropenia è stata maggiore di 7 giorni nel 41% ed è durata 30-35 giorni nell'8% dei pazienti. In tutti i pazienti seguiti, si è risolta entro 35 giorni. L'incidenza di neutropenia di Grado 4 che durava 7 e più giorni è stata del 22%. Febbre neutropenica correlata al paclitaxel è stata riportata nel 14% dei pazienti e nell'1,3% dei cicli di trattamento. Ci sono stati 3 episodi settici (2,8%) durante la somministrazione di paclitaxel, correlati al farmaco, che sono risultati fatali.

Trombocitopenia è stata osservata nel 50% dei pazienti ed è stata grave (< 50.000 cellule/mm³) nel 9% dei casi.

Solo nel 14% dei casi si è verificata una diminuzione della conta piastrinica < 75.000 cellule/mm³, almeno una volta durante il trattamento. Episodi di sanguinamento correlati al paclitaxel sono stati riportati in meno del 3% dei pazienti ma gli episodi emorragici sono stati localizzati.

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

Disordini epato-biliari: tra i pazienti (>50% in trattamento con inibitori delle proteasi) con normale funzione epatica al basale, si è registrato nel 28%, 43% e 44% un aumento rispettivamente della bilirubina, fosfatasi alcalina e AST (SGOT). Per ciascuno di questi parametri, gli incrementi sono stati gravi nell'1% dei casi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non è noto un antidoto in caso di sovradosaggio da Anzatax. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente monitorato. Il trattamento deve essere mirato alle principali tossicità previste, ovvero mielodepressione, neurotossicità periferica e mucosite.

In pediatria il sovradosaggio può essere associato a tossicità acuta da etanolo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastici, Alcaloidi derivati da piante ed altri prodotti naturali, Taxani, codice ATC: L01CD01.

Paclitaxel è un nuovo agente antimicrotubulare che favorisce l'aggregazione dei microtubuli dai dimeri di tubulina ed opera una stabilizzazione dei microtubuli prevenendone la depolimerizzazione. Questa stabilizzazione provoca l'inibizione della normale riorganizzazione dinamica della struttura del microtubulo, essenziale per l'interfase vitale e per le funzioni mitotiche cellulari. Inoltre, paclitaxel induce la formazione di anormali aggregazioni o fasci di microtubuli durante il ciclo della cellula e di astrosfere multiple di microtubuli durante la mitosi.

Nella chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico, l'efficacia e la sicurezza di paclitaxel sono state valutate in due studi clinici maggiori, randomizzati e controllati (vs ciclofosfamide 750 mg/m²/cisplatino 75 mg/m²). Nello Studio Intergruppo (B-MS CA139-209), più di 650 pazienti con carcinoma ovarico primitivo allo stadio IIb-c, III o IV hanno ricevuto un massimo di nove cicli di trattamento con paclitaxel (175 mg/m² in 3 ore) seguito da cisplatino (75 mg/m²) o controllo. Il secondo studio maggiore (GOG-111/B-MS CA139-022) ha valutato un massimo di 6 cicli con paclitaxel (135 mg/m² in 24 ore) seguito da cisplatino (75 mg/m²) oppure controllo, su più di 400 pazienti con carcinoma ovarico primitivo allo stadio III/IV con malattia residua >1 cm dopo laparotomia di stadiazione, o con metastasi a distanza. Pur non essendo state le due differenti posologie di paclitaxel confrontate direttamente tra di loro, in entrambi gli studi le pazienti trattate con paclitaxel in associazione con cisplatino hanno mostrato una percentuale di risposta significativamente più elevata, un miglioramento nel tempo di progressione e un più lungo tempo di sopravvivenza in confronto alla terapia standard. Nelle pazienti con carcinoma ovarico in fase avanzata trattate con lo schema di infusione in tre ore di paclitaxel/cisplatino si è osservata un'augmentata neurotossicità, artralgia/mialgia, ma una minore mielodepressione, in confronto alle pazienti trattate con ciclofosfamide/cisplatino.

Nel trattamento adiuvante del carcinoma della mammella, 3121 pazienti con carcinoma della mammella con linfonodi positivi sono state trattate o con terapia adiuvante con paclitaxel o con nessuna chemioterapia dopo 4 cicli di doxorubicina e ciclofosfamide (CALGB 9344, B-MS CA 139-223). La mediana del *follow-up* è

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

In un secondo ampio studio clinico nel trattamento adiuvante del carcinoma della mammella con linfonodi positivi con un disegno simile, 3060 pazienti sono state randomizzate per ricevere o no 4 cicli di paclitaxel ad un più alto dosaggio di 225 mg/mm² dopo 4 cicli di AC (NSABP B-28, B-MS CA 139-270). Ad una mediana del follow-up di 64 mesi, le pazienti trattate con paclitaxel hanno mostrato una riduzione significativa del 17% nel rischio di ricaduta della malattia rispetto alle pazienti che avevano ricevuto solo terapia AC ($p=0,006$); il trattamento con paclitaxel è stato associato ad una riduzione nel rischio di morte del 7% (95% CI:0,78-1,12): Tutte le analisi dei sottogruppi hanno favorito il braccio di trattamento con paclitaxel. In questo studio pazienti con tumore con recettore ormonale positivo hanno mostrato una riduzione nel rischio di ricaduta della malattia del 23% (95% CI:0,6-0,92); nel sottogruppo di pazienti con tumore con recettore ormonale negativo, la riduzione nel rischio di ricaduta della malattia è stata del 10% (95% CI:0,7-1,11).

Nel trattamento di prima linea del carcinoma metastatico della mammella, l'efficacia e la sicurezza del paclitaxel sono state valutate in due studi clinici pilota di fase III, controllati in aperto e randomizzati. Nel primo studio (B-MS CA 139-278), la combinazione del bolo di doxorubicina (50 mg/m²) seguito dopo 24 ore da paclitaxel (220 mg/m² in infusione di 3 ore) (AP), è stata confrontata verso il trattamento standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamide 500 mg/m²), entrambi somministrati ogni 3 settimane per otto cicli. In questo studio randomizzato, sono state arruolate 267 pazienti con carcinoma metastatico della mammella che, nel trattamento adiuvante, non erano state sottoposte a precedente chemioterapia o erano state sottoposte solo a chemioterapia che non conteneva antraciclina. I risultati hanno mostrato una significativa differenza nel tempo di progressione per pazienti trattate con AP rispetto a quelle trattate con FAC (8,2 vs 6,2 mesi; $p=0,029$). La sopravvivenza mediana è stata in favore del paclitaxel/doxorubicina verso FAC (23,0 vs 18,3 mesi; $p=0,004$). Nel braccio di trattamento AP e FAC rispettivamente il 44% e il 48% hanno ricevuto chemioterapia in follow-up che includeva rispettivamente il 7% e il 50% di taxani. Il grado di risposta complessivo è stato anche significativamente più alto nel braccio trattato con AP rispetto al braccio trattato con FAC (68% vs 55%). Risposte complete sono state osservate nel 19% delle pazienti del braccio paclitaxel/doxorubicina verso l'8% delle pazienti del braccio FAC. Tutti i risultati di efficacia sono stati successivamente confermati da una *review* indipendente in cieco.

Nel secondo studio pilota, l'efficacia e la sicurezza di paclitaxel in combinazione con Herceptin sono state valutate in un'analisi su un sottogruppo (pazienti con carcinoma metastatico della mammella che hanno ricevuto un'antraciclina in adiuvante) dello studio HO648g. L'efficacia di Herceptin in combinazione con paclitaxel nelle pazienti che non avevano ricevuto antracicline in adiuvante non è stata verificata. La combinazione di trastuzumab (4 mg/kg di dose di carico seguita da 2 mg/kg ogni settimana) e paclitaxel (175 mg/m²) in infusione in tre ore, ogni tre settimane è stata confrontata con paclitaxel in monoterapia (175 mg/m²) in infusione per tre ore ogni tre settimane in 188 pazienti con carcinoma della mammella con iperespressione di HER2 (2+ o 3+ misurato con il metodo immunostochimico) trattate in precedenza con antracicline. Paclitaxel è stato somministrato ogni tre settimane per almeno 6 cicli mentre il trastuzumab è stato dato settimanalmente fino a progressione di malattia. Lo studio ha mostrato un beneficio significativo per la combinazione paclitaxel/trastuzumab in termini di tempo a progressione (6,9 verso 3,0 mesi), di tasso di risposta (41% verso il 17%) e di durata della risposta (10,5 verso 4,5 mesi) in confronto al paclitaxel da solo. La tossicità più significativa osservata con la combinazione paclitaxel/trastuzumab è stata la disfunzione cardiaca (vedere 4.8).

Nel trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato, l'associazione paclitaxel 175 mg/m² seguito da 80 mg/m² di cisplatino è stata valutata in due studi di fase III (367 pazienti trattati con

paclitaxel). Entrambi gli studi erano randomizzati, uno di confronto con 100 mg/m² di cisplatino, l'altro con 100 mg/m² di teniposide e a seguire 80 mg/m² di cisplatino come regime di controllo (367 pazienti nel braccio di confronto). I risultati di ciascuno studio sono stati simili. I risultati preliminari di mortalità non hanno mostrato una differenza significativa tra il regime contenente paclitaxel e quello di confronto (sopravvivenza mediana 8,1 e 9,5 mesi con i regimi contenenti paclitaxel, 8,6 e 9,9 mesi con i regimi di confronto). Analogamente per la sopravvivenza libera da progressione non vi è stata una differenza significativa fra i trattamenti. È stato dimostrato un beneficio significativo in termini di percentuale di risposta clinica. I risultati sulla qualità di vita suggeriscono un beneficio per i regimi contenenti paclitaxel in termini di perdita dell'appetito, benché evidenzino una maggiore incidenza di neuropatia periferica (p<0,008).

Nel trattamento del sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS, l'efficacia e sicurezza del paclitaxel sono state indagate in uno studio non-comparativo in pazienti con KS avanzato, precedentemente trattati con chemioterapia sistemica. L'end-point primario è stato la migliore risposta al tumore. Dei 107 pazienti, 63 sono stati considerati resistenti alle antracicline liposomiali. Questo sottogruppo è considerato costituire la popolazione efficace "core". La quota generale di risposta (risposta completa/parziale) dopo 15 cicli di trattamento è stata del 57% (CI 44-70%) nei pazienti resistenti alle antracicline liposomiali. Più del 50% delle risposte è stato ottenuto dopo i primi 3 cicli. In pazienti resistenti alle antracicline liposomiali, la percentuale di risposta nei pazienti che non avevano mai ricevuto un inibitore delle proteasi (55,6%) ed in quelli che ne avevano ricevuto uno almeno 2 mesi prima del trattamento con paclitaxel (60,9%), è stato comparabile. Il tempo mediano alla progressione nella popolazione "core" è stato di 468 giorni (95% CI 257-NE). Non è stato possibile rilevare la sopravvivenza mediana, ma la banda più bassa del 95% è stata di 617 giorni nei pazienti "core".

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito dell'infusione endovenosa, paclitaxel mostra una diminuzione bifasica delle concentrazioni nel plasma.

La farmacocinetica di paclitaxel è stata determinata dopo infusioni di 3 e 24 ore con dosi di 135 mg/m² e di 175 mg/m². L'emivita terminale media si ritiene compresa nell'intervallo 3,0-52,7 ore ed i valori medi della clearance totale corporea, secondo un modello non compartimentale, sono risultati compresi nell'intervallo 11,6-24,0 l/h/m². La clearance totale corporea sembra diminuire con concentrazioni plasmatiche più elevate di paclitaxel. Il volume medio di distribuzione allo steady state è risultato compreso nell'intervallo 198-688 l/m² a dimostrazione di un'estesa distribuzione extravascolare e/o di un legame a livello tissutale. Con l'infusione di 3 ore, dosi progressivamente maggiori hanno portato ad un profilo farmacocinetico di tipo non lineare. Per l'aumento del 30% della dose, e cioè da 135 mg/m² a 175 mg/m², i valori di C_{max} e AUC_{0-∞} sono aumentati rispettivamente del 75% e 81%.

A seguito di una dose intravenosa di 100 mg/m² data come infusione di 3 ore a 19 pazienti KS, la C_{max} media è stata 1530 ng/ml (range 761-2860 ng/ml) e la AUC media 5619 ng.hr/ml (range 2609-9428 ng.hr/ml). La clearance è stata 20,6 l/h/m² (range 11-38) ed il volume di distribuzione è stato di 291 l/m² (range 121-638). Il valore medio di emivita di eliminazione terminale è stato 23,7 ore (range 12-33).

La variabilità individuale nell'assorbimento sistemico di paclitaxel è stata minima e non c'è stata evidenza di un suo accumulo a seguito di successivi cicli di trattamento.

Studi *in vitro* di legame alle proteine umane del siero indicano che l'89-98% del farmaco si lega alle proteine. La presenza di cimetidina, ranitidina, desametasone o difenidramina non influenza il legame di paclitaxel alle proteine.

La distribuzione di paclitaxel nell'uomo non è stata completamente chiarita. I valori medi di escrezione urinaria cumulativa del farmaco immutato sono risultati compresi tra 1,3% e 12,6% della dose somministrata, a dimostrazione di una estesa clearance non renale. Il metabolismo epatico e la clearance biliare possono essere considerati i principali meccanismi che influenzano l'eliminazione di paclitaxel. Paclitaxel sembra metabolizzato principalmente dagli enzimi del citocromo P450. Dopo somministrazione di paclitaxel radiomarcato, una media di 26%, 2% e 6% della radioattività è eliminata nelle feci rispettivamente

come 6 α -idrossipaclitaxel, 3'-p-idrossipaclitaxel e 6 α -3'-p-diidrossipaclitaxel. La formazione di questi metaboliti idrossilati è catalizzata rispettivamente da CYP2C8, CYP3A4, e da entrambi CYP2C8 e CYP3A4. Non è stato studiato l'effetto dell'alterata funzionalità renale o epatica sulla eliminazione di paclitaxel dopo un'infusione di 3 ore. I parametri farmacocinetici ottenuti da un paziente sottoposto ad emodialisi e che ha ricevuto una dose di paclitaxel di 135 mg/m², mediante un'infusione di 3 ore, sono risultati compresi nell'intervallo previsto per i pazienti non dializzati.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La potenziale carcinogenicità di paclitaxel non è stata studiata. Comunque, basandosi sul suo meccanismo di azione, paclitaxel risulta essere un potenziale agente carcinogenico e genotossico. Paclitaxel è risultato mutageno in sistemi cellulari di mammiferi sia *in vitro* che *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico, etanolo (vedere 4.4), olio di ricino poliossietilato.

6.2 Incompatibilità

L'olio di ricino poliossietilato può provocare la cessione di DEHP, [di-(2-etilesil)ftalato], da contenitori in plastica contenenti polivinilcloruro (PVC) a livelli che aumentano con il tempo e la concentrazione. Di conseguenza, la preparazione, conservazione e somministrazione di Anzatax una volta diluito, dovrebbe essere effettuata utilizzando dispositivi privi di PVC.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

La stabilità chimica e fisica del medicinale dopo diluizione è stata dimostrata:

Solvente	Concentrazione target	Modalità di conservazione	Tempo
Sodio cloruro 0,9% (9 mg/ml) soluzione per infusione	0,3 mg/ml e 1,2 mg/ml	Tra 2°C e 8°C lontano dalla luce in sacche infusionali prive di PVC (poliolefine)	28 giorni
Destrosio 5% (50 mg/ml) soluzione per infusione	0,3 mg/ml e 1,2 mg/ml	Tra 2°C e 8°C lontano dalla luce in sacche infusionali prive di PVC (poliolefine)	14 giorni
Sodio cloruro 0,9% (9	0,3 mg/ml e 1,2 mg/ml	25°C esposta alla normale	72 ore

mg/ml) soluzione per infusione		luce in sacche infusionali prive di PVC (poliolefine)	
Destrosio 5% (50 mg/ml) soluzione per infusione	0,3 mg/ml e 1,2 mg/ml	25°C esposta alla normale luce in sacche infusionali prive di PVC (poliolefine)	72 ore
Destrosio 5% (50 mg/ml) e sodio cloruro 0,9% (9 mg/ml) soluzione per infusione	0,3 mg/ml e 1,2 mg/ml	25°C esposta alla normale luce in sacche infusionali prive di PVC (poliolefine)	72 ore
Soluzione Ringer contenente glucosio 5% (50 mg/ml)	0,3 mg/ml e 1,2 mg/ml	25°C esposta alla normale luce in sacche infusionali prive di PVC (poliolefine)	72 ore

Sebbene il medicinale contenga etanolo non può essere considerata una rassicurazione dell'integrità microbiologica.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente dopo la diluizione. Se non utilizzato immediatamente, le condizioni e il periodo di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore; normalmente il periodo di conservazione non dovrebbe superare le 24 ore, ed il prodotto dovrebbe essere conservato tra +2 °C e +8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni controllate e convalidate di asepsi.

Dopo diluizione la soluzione è monouso.

A seguito di inserzioni ripetute dell'ago e prelievi del prodotto, i flaconcini di Anzatax mantengono la loro stabilità chimica e fisica fino a 28 giorni a 25 °C. Modalità e tempi di conservazione in corso d'uso del prodotto, diversi da quelli descritti, sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25 °C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Il congelamento non influenza negativamente il prodotto.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro tipo I senza rivestimento di plastica e Flaconcino rivestito con pellicola trasparente denominato Onco-Tain, di vetro di tipo I (con tappo in gomma butilica) contenente 30 mg, 100 mg, 150 mg o 300 mg di paclitaxel rispettivamente in 5 ml, 16,7 ml, 25 ml o 50 ml di soluzione. Ogni flaconcino è confezionato singolarmente in astuccio di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione: come tutti gli agenti antineoplastici, Anzatax deve essere maneggiato con cura.

La diluizione del farmaco deve essere effettuata in condizioni asettiche in un'area specifica da personale addestrato. Devono essere utilizzati guanti protettivi e prese tutte le precauzioni per evitare il contatto con cute e mucose. In caso di contatto con la cute, lavare la zona con acqua e sapone. A seguito di esposizione cutanea sono stati osservati formicolio, bruciore ed arrossamento. In caso di contatto con mucose, lavare

abbondantemente con acqua. A seguito di inalazione sono stati riportati dispnea, dolore toracico, bruciore alla gola e nausea.

I flaconcini chiusi, se refrigerati, possono dare luogo ad un precipitato che, dopo averli riportati a temperatura ambiente, si ridissolve mediante leggera o nessuna agitazione. La qualità del prodotto non subisce alterazioni. Se la soluzione rimane torbida e se si osserva un precipitato insolubile, il flaconcino deve essere scartato. Non deve essere utilizzato il dispositivo Chemo-Dispensing Pin o dispositivi perforatori simili che possano provocare la caduta del tappo all'interno del flaconcino, con conseguente perdita di sterilità del prodotto.

Preparazione della somministrazione endovenosa: prima dell'infusione, Anzatax deve essere diluito, in condizioni asettiche, fino a concentrazione di 0,3-1,2 mg/ml, con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 0,9%, o soluzione iniettabile di destrosio 5%, o soluzione iniettabile di destrosio 5% e cloruro di sodio 0,9%, o destrosio 5% in soluzione iniettabile di Ringer.

Dopo diluizione la soluzione è monouso.

Per la stabilità chimica, fisica e le considerazioni microbiologiche delle soluzioni diluite e del prodotto una volta aperto vedere 6.3.

Dopo diluizione, le soluzioni possono mostrare torbidità, attribuibile al veicolo della formulazione, che non viene rimossa per filtrazione. È opportuno pertanto somministrare Anzatax mediante filtro in linea con membrana a micropori aventi diametro $\leq 0,22 \mu\text{m}$.

La somministrazione simulata della soluzione di farmaco, mediante cannula per infusione endovenosa dotata di filtro in linea, non ha mostrato significativa diminuzione della concentrazione.

Raramente è stata riportata precipitazione durante la somministrazione di Anzatax, di solito alla fine del periodo di infusione di 24 ore. Sebbene la causa di detta precipitazione non sia stata chiarita, è probabilmente da collegare alla sovrasaturazione della soluzione diluita. Per ridurre il rischio di precipitazione, Anzatax dovrà essere utilizzato subito dopo la diluizione, evitando eccessivi scuotimenti, agitazioni o vibrazioni. I set da infusione dovranno essere accuratamente puliti prima dell'uso. Durante l'infusione, controllare costantemente l'aspetto della soluzione, e interrompere immediatamente la stessa in caso di precipitazione.

Per minimizzare l'esposizione del paziente al DEHP che può essere rilasciato da materiale contenente PVC (sacche di plastica e set per infusione o altri presidi medico-chirurgici), le soluzioni diluite di Anzatax devono essere conservate in flaconcini non di PVC (vetro, polipropilene) o in sacche di plastica (polipropilene o poliolefiniche) e somministrate mediante dispositivi in polietilene.

Filtri (es. IVEX-2) che incorporino brevi dispositivi di entrata ed uscita in PVC non hanno presentato significative cessioni di DEHP.

Distruzione: Tutte le attrezzature usate per la preparazione e somministrazione o che comunque vengano in contatto con Anzatax devono essere distrutte in conformità alle vigenti normative relative alla manipolazione di agenti citotossici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flaconcino da 5 ml contenente 30 mg di paclitaxel	AIC: 036303016
Flaconcino da 16,7 ml contenente 100 mg di paclitaxel	AIC: 036303028
Flaconcino da 25 ml contenente 150 mg di paclitaxel	AIC: 036303030
Flaconcino da 50 ml contenente 300 mg di paclitaxel	AIC: 036303042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2005.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco