

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Pacligen 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 6 mg paklitaxel

Varje injektionsflaska 5 ml innehåller 30 mg paklitaxel

Varje injektionsflaska 16,7 ml innehåller 100 mg paklitaxel

Varje injektionsflaska 25 ml innehåller 150 mg paklitaxel

Varje injektionsflaska 50 ml innehåller 300 mg paklitaxel

Varje injektionsflaska 100 ml innehåller 600 mg paklitaxel

Hjälpämnen med känd effekt:

Vattenfri etanol (401,7 mg/ml),

polyoxyetylerad ricinolja (macrogolglycerolricinoleat) (522,4 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul, viskös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ovarialcancer: För första linjens behandling av ovarialcancer är Pacligen indicerat för patienter med avancerad sjukdom eller residualsjukdom (>1 cm) efter initial laparotomi, i kombination med cisplatin.

För andra linjens behandling av ovarialcancer är Pacligen indicerat för behandling av metastaserande sjukdom då standardbehandling med platina-läkemedel sviktat.

Bröstcancer: I adjuvant behandlingssituation är Pacligen indicerat för behandling av patienter med lymfknutepositiv bröstcancer efter behandling med antracyklin och cyklofosfamid (AC-terapi). Adjuvant behandling med Pacligen bör ses som ett alternativ till förlängd AC-terapi.

Pacligen är indicerat för initial behandling av lokalt, avancerad eller metastaserande bröstcancer antingen i kombination med ett antracyklin hos patienter för vilka antracyklinbehandling är lämplig, eller i kombination med trastuzumab hos patienter som överuttrycker HER-2 på 3+ -nivå enligt immunhistokemisk bestämning, och för vilka antracyklinbehandling inte är lämplig (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pacligen är indicerat som monoterapi för behandling av metastaserande bröstcancer då standardbehandling innehållande antracyklin inte haft tillräcklig effekt, eller inte är lämplig.

Avancerad icke-småcellig lungcancer: Pacligen är i kombination med cisplatin indicerat för behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos patienter för vilka potentiellt kurativ kirurgi och/eller strålbehandling ej är aktuell.

AIDS-relaterat Kaposi sarkom: Pacligen är indicerat för behandling av patienter med avancerat AIDS-relaterat Kaposi sarkom (KS) och hos vilka tidigare behandling med liposomalt antracyklin har sviktat.

Effektdata för denna indikation är begränsade; en sammanfattning av relevanta studier finns i avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Pacligen skall endast administreras under överinseende av en kvalificerad onkolog på kliniker specialiserade på administrering av cytotoxiska ämnen (se avsnitt 6.6).

Före behandling med Pacligen skall samtliga patienter premedicineras med kortikosteroider, antihistaminer och H₂-antagonister, t ex enligt följande:

Läkemedel	Dosering	Administrering före Taxol
dexametason	20 mg peroralt* eller iv	Vid peroral administrering: cirka 12 och 6 timmar; Vid iv administrering: 30-60 minuter
difenhydramin**	50 mg iv	30-60 minuter
cimetidin eller ranitidin	300 mg iv 50 mg iv	30-60 minuter

*8-20 mg till KS-patienter

**eller ett motsvarande antihistamin, t.ex. klorfeniramin

För instruktioner om spädnings av produkten före administrering se avsnitt 6.6. Pacligen skall administreras intravenöst genom ett "in-line-filter" med en porstorlek $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (se avsnitt 6.6).

Första linjens behandling av ovarialcancer: Även om andra doseringsregimer är under utredning rekommenderas en kombinationsregim av Pacligen och cisplatin. Beroende på infusionstid rekommenderas två olika doseringar av Pacligen: Pacligen 175 mg/m² administrerat intravenöst under 3 timmar, följt av cisplatin 75 mg/m², med 3 veckors behandlingsfritt intervall eller Pacligen 135 mg/m² som 24-timmarsinfusion, följt av cisplatin 75 mg/m², med 3 veckors behandlingsfritt intervall (se avsnitt 5.1).

Andra linjens behandling av ovarialcancer: Den rekommenderade dosen av Pacligen är 175 mg/m² givet som intravenös infusion under 3 timmar, med tre veckors behandlingsfritt intervall.

Adjuvant kemoterapi vid bröstcancer: Den rekommenderade dosen av Pacligen är 175 mg/m² administrerat som 3-timmarsinfusion var 3:e vecka i fyra cykler, efter AC-terapi.

Första linjens behandling av bröstcancer: Vid kombinationsbehandling med doxorubicin (50 mg/m²) bör Pacligen ges 24 timmar efter doxorubicin. Den rekommenderade dosen av Pacligen är 220 mg/m² administrerat intravenöst under 3 timmar, med 3 veckors behandlingsfritt intervall (se avsnitt 4.5 och 5.1).

I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av Pacligen 175 mg/m² administrerat intravenöst under 3 timmar, med 3 veckors behandlingsfritt intervall (se avsnitt 5.1). Infusionen av Pacligen kan ges dagen efter den första dosen av trastuzumab eller omedelbart efter de påföljande doserna av trastuzumab om den föregående dosen av trastuzumab tolererades väl (beträffande ytterligare information om doseringen av trastuzumab, se produktresumé för trastuzumab).

Andra linjens behandling av bröstcancer: Den rekommenderade dosen av Pacligen är 175 mg/m² givet som intravenös infusion under 3 timmar, med tre veckors behandlingsfritt intervall.

Behandling av avancerad NSCLC: Rekommenderad dos av Pacligen är 175 mg/m² administrerat som 3-timmarsinfusion, följt av cisplatin 80 mg/m², med 3 veckors behandlingsfritt intervall.

Behandling av AIDS-relaterat KS: Rekommenderad dos av Pacligen är 100 mg/m² administrerat som en 3-timmars intravenös infusion varannan vecka.

Efterföljande doser bör administreras utifrån patientens individuella tolerans.

Ny behandlingskur skall inte ges förrän antalet neutrofila granulocyter är $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (hos KS-patienter, $\geq 1,0 \times 10^9/l$) och trombocytantalet är $\geq 100 \times 10^9/l$ (hos KS-patienter, $75 \times 10^9/l$). Patienter som får svår neutropeni (neutrofila $< 0,5 \times 10^9/l$ under 1 vecka eller längre) eller svår perifer neuropati bör ges en 20% lägre dos (hos KS-patienter, 25%) i efterföljande behandlingskur (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion: De data som finns är otillräckliga för att kunna rekommendera en annan dosering till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4 och 5.2). Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion bör inte behandlas med paklitaxel.

Pediatrisk population: Pacligen rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, i synnerhet macrogolglycerolricinoleat (se avsnitt 4.4).

Pacligen skall ej ges till patienter vars neutrofilantal före behandling är mindre än $1,5 \times 10^9/l$ (hos KS-patienter, mindre än $1,0 \times 10^9/l$).

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion skall inte behandlas med paclitaxel (se avsnitt 4.4).

Pacligen är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.6).

Vid behandling av KS är Pacligen även kontraindicerat hos patienter med samtidigt pågående, allvarliga, okontrollerade infektioner.

4.4 Varningar och försiktighet

Pacligen bör administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av cytostatika-behandling. Eftersom kraftiga överkänslighetsreaktioner kan inträffa bör lämplig akututrustning finnas tillgänglig.

Eftersom det finns risk för extravasal administrering är det tillrådligt att noga övervaka infusionsstället avseende eventuell infiltrering av vävnaden under pågående infusion.

Patienten skall premedicineras med kortikosteroider, antihistaminer och H₂-antagonister (se avsnitt 4.2).

Vid kombinationsbehandling skall Pacligen ges före cisplatin (se avsnitt 4.5).

Kraftiga överkänslighetsreaktioner med dyspné och hypotension som kräver behandling samt angioödem och generaliserad urtikaria har inträffat hos $< 1\%$ av patienter som behandlats med paklitaxel efter adekvat premedicinering. Dessa reaktioner är sannolikt histaminmedierade. Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner bör infusion av Pacligen avbrytas omedelbart, symtomatisk behandling insättas och behandling med läkemedlet icke upprepas hos patienten.

Benmärgshämning (framförallt neutropeni) är den dosbegränsande toxiciteten. Blodbilden bör kontrolleras frekvent. Patienter bör inte ges en ny behandlingskur förrän antalet neutrofila är

$\geq 1,5 \times 10^9/l$ (hos KS-patienter, $\geq 1,0 \times 10^9/l$) och trombocytantalet är $\geq 100 \times 10^9/l$ (hos KS-patienter, $\geq 75 \times 10^9/l$). I KS-studien erhöll flertalet patienter behandling med G-CSF (granulocyte colony stimulating factor).

Patienter med nedsatt leverfunktion kan löpa större risk för toxicitet, speciellt myelosuppression av grad 3-4. Det finns inga belägg för att toxiciteten hos paklitaxel, givet som 3-timmarsinfusion, skulle vara högre hos patienter med lindrig grad av leverfunktionsnedsättning. När Pacligen infunderas över längre tid till patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning kan ökad myelosuppression eventuellt ses. Patienterna bör övervakas noggrant med avseende på utveckling av djup myelosuppression (se avsnitt 4.2). De data som finns är otillräckliga för att kunna rekommendera en annan dosering till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Data saknas beträffande patienter med svår kolestas i utgångsläget. Paklitaxel skall inte ges till patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Allvarliga hjärtretledningsrubbningar har rapporterats i sällsynta fall med paklitaxel som monoterapi. Om patienten utvecklar påtagliga retledningsrubbningar bör lämplig behandling ges och kontinuerlig hjärtövervakning utföras vid efterföljande behandlingar med Pacligen. Hypotension, hypertension och bradykardi har observerats under administrering av paklitaxel; patienterna är vanligen asymtomatiska och kräver generellt ingen behandling. Kontinuerlig uppsikt över allmäntillståndet, i synnerhet under infusionens första timme, rekommenderas. Allvarliga kardio-vaskulära händelser observerades oftare hos patienter med NSCLC än hos patienter med bröst- eller ovarialcancer. Ett fall av hjärtsvikt relaterat till paklitaxel sågs i den kliniska studien vid AIDS-relaterat KS.

När Pacligen används i kombination med doxorubicin eller trastuzumab för initial behandling av metastaserande bröstcancer bör uppmärksamhet riktas på övervakning av hjärtfunktionen. För patienter som anses lämpliga för dessa kombinationsbehandlingar bör en bedömning av kardiell status göras före behandling, inkluderande sjukhistoria, läkarundersökning, EKG, ultraljuds- och/eller MUGA-undersökning. Hjärtfunktionen bör vidare följas under behandlingen (t ex var 3:e månad). Uppföljningen kan medverka till att identifiera patienter som utvecklar kardiell dysfunktion och behandlade läkare bör noggrant bedöma den kumulativa dosen (mg/m^2) av administrerat antracyclin vid beslut angående frekvensen av ventrikelfunktionsundersökning. När testet indikerar försämring av hjärtfunktionen, även asymtomatisk, bör behandlande läkare noggrant överväga den terapeutiska nyttan av fortsatt behandling mot risken för hjärtskada, inklusive eventuell irreversibel skada. Om ytterligare behandling ges, bör uppföljning av hjärtfunktionen göras mera frekvent (t ex varje varannan behandlingscykel). För ytterligare information, se produktresumé för trastuzumab eller doxorubicin.

Trots att *perifer neuropati* ofta förekommer är utveckling av allvarliga symptom ovanlig. Vid allvarliga fall rekommenderas dosreduktion med 20% (25% hos KS-patienter) vid samtliga efterföljande paklitaxelkurer. Administrering av paklitaxel i kombination med cisplatin till NSCLC-patienter och till patienter som erhöll första linjens behandling av ovarialcancer som 3-timmarsinfusion resulterade i en högre förekomst av svår neurotoxicitet än både paklitaxel som monoterapi och cyklofosfamid följt av cisplatin.

Intraarteriell administrering av paklitaxel bör undvikas, eftersom djurstudier med avseende på lokal tolerans påvisat svåra vävnadsreaktioner vid intraarteriell tillförsel.

Paklitaxel i kombination med strålbehandling av lungorna, oavsett behandlingssekvens, kan eventuellt bidra till utveckling av *interstitiell pneumoni*.

Pseudomembranös kolit har rapporterats sällsynt, inklusive sådana fall där patienten inte har erhållit samtidig behandling med antibiotika. Denna reaktion skall övervägas i differentialdiagnosen hos fall av svår eller långvarig diarré som uppträder under eller kort efter behandling med paklitaxel.

Hos KS-patienter är svår *mukosit* sällsynt. Om svår reaktion uppträder bör paklitaxel-dosen reduceras med 25%.

Pacligen innehåller makroglycerolricinoleat och etanol

Detta läkemedel innehåller makroglycerolricinoleat som kan ge allvarliga allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller 401,7 mg etanol per ml. Mängden i 1 ml av detta läkemedel motsvarar 10 ml öl eller 4 ml vin.

Eftersom Paclitaxel 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller etanol (401,7 mg/ml), bör eventuella CNS-effekter samt andra effekter beaktas.

Skadligt för personer lider av alkoholism.

En dos av 396 mg av detta läkemedel som ges till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 379 mg/kg/dos etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 63 mg/100 ml.

Som jämförelse, för en vuxen som dricker ett glass vin eller 500 ml öl, är alkoholkoncentrationen i blodet troligtvis ungefär 50 mg/100 ml. Eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt under 3 timmar, kan effekten av alkohol vara lägre.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol, kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos yngre barn med låg eller outvecklad metaboliseringsförmåga.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan försämra din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den rekommenderade administreringsregimen för Paklitaxel vid första linjens behandling av ovarialcancer är att Paklitaxel ges före cisplatin. När paklitaxel ges *före* cisplatin överensstämmer biverkningsprofilen med vad som rapporterats för paklitaxel givet som enda läkemedel. När paklitaxel gavs *efter* cisplatin uppvisade patienterna en mera uttalad myelosuppression och en minskning av clearance för paklitaxel med ca 20%. Patienter behandlade med paklitaxel och cisplatin kan ha en ökad risk för njursvikt, jämfört med enbart cisplatin vid gynekologisk cancer.

Eftersom eliminationen av doxorubicin och dess aktiva metaboliter kan vara reducerad då paklitaxel och doxorubicin ges med kort tidsmellanrum, bör Pacligen för initial behandling av metastaserande bröstcancer ges 24 timmar efter doxorubicin (se avsnitt 5.2).

Paklitaxels metabolism katalyseras delvis av cytokrom P450 isoenzymer CYP2C8 och CYP3A4. I avsaknad av en PK-läkemedelsinteraktionsstudie, bör försiktighet därför iakttas vid samtidig administrering av paklitaxel och läkemedel som är kända för att hämma antingen CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. ketokonazol och andra imidazol-antimykotika, erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopido­grel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir och nelfinavir) eftersom toxiciteten hos paklitaxel kan ökas på grund av högre paklitaxel-exponering. Samtidig administrering av paklitaxel och läkemedel som är kända för att inducera antingen CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) rekommenderas inte eftersom effekten kan äventyras på grund av lägre paklitaxel-exponeringar.

Clearance för paklitaxel påverkas inte av premedicinering med cimetidin.

Studier med KS-patienter som samtidigt behandlades med ett flertal andra läkemedel antyder att systemiskt clearance av paklitaxel var väsentligt lägre i närvaro av nelfinavir och ritonavir, men inte med indinavir. Informationen om eventuella interaktioner med andra proteas-hämmare är otillräcklig. Följaktligen bör paklitaxel administreras med försiktighet till patienter som samtidigt behandlas med proteashämmare.

Samtidig användning av läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol, kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos yngre barn med låg eller outvecklad metaboliseringsförmåga (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data saknas beträffande behandling av gravida kvinnor med paklitaxel. Paklitaxel har påvisats vara såväl embryotoxiskt som fetotoxiskt hos kanin och kunna minska fertiliteten hos råtta. Liksom andra cytostatika kan paklitaxel skada fostret vid administrering till gravida kvinnor. Paklitaxel ska därför inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Kvinnor i fertil ålder bör rekommenderas att undvika graviditet under behandling med paklitaxel och att omedelbart meddela behandlande läkare om graviditet inträffar.

Amning

Pacligen är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3).

Uppgift saknas huruvida paklitaxel passerar över i modersmjölk. Amning bör avbrytas under pågående behandling.

Fertilitet

Kvinnor och män i fertil ålder samt deras partner skall använda effektiva preventivmetoder i minst 6 månader efter avslutad behandling med paklitaxel.

Män bör söka råd om nedfrysning av sperma före behandling med paklitaxel eftersom risk för sterilitet föreligger.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paklitaxel har inte påvisats ha någon inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det bör dock noteras att preparatet innehåller etanol (se avsnitt 4.4 och 6.1).

4.8 Biverkningar

Såvida inte annat anges, hänför sig nedanstående diskussion till en databas omfattande 812 patienter med solida tumörer behandlade med paklitaxel som monoterapi i kliniska prövningar. Eftersom KS-populationen är mycket specifik, finns ett speciellt kapitel baserat på en klinisk studie med 107 patienter i slutet av detta avsnitt.

Frekvensen och svårighetsgraden av biverkningarna är, såvida annat inte anges, i allmänhet likartad mellan patienter som erhåller behandling med Pacligen vid ovarialcancer, bröstcancer eller NSCLC. Inget klart samband mellan observerad toxicitet och patientens ålder har kunnat ses.

Svår överkänslighetsreaktion (definierad som behandlingskrävande hypotension, angioödem, andningssvårigheter som krävt bronkodilaterande terapi, respektive generaliserad urtikaria) med risk för dödligt förlopp förekom hos 2 (< 1%) patienter. Trettiofyra procent av patienterna (17% av samtliga kurer) utvecklade lätta överkänslighetsreaktioner. Dessa lätta reaktioner, i huvudsak flush och utslag, krävde ingen behandling och utgjorde inget hinder för fortsatt behandling med paklitaxel.

Den vanligaste biverkningen av klinisk betydelse var *benmärgsdepression*. Allvarlig neutropeni (< 0,5x10⁹/l) förekom hos 28% av patienterna, men var ej förknippat med febrila episoder. Svår neutropeni som varade 7 dagar eller längre förekom endast hos 1%. Trombocytopeni sågs hos 11% av patienterna. Tre procent av patienterna hade ett nadirtal < 50x10⁹/l vid minst ett tillfälle under pågående studie. Anemi sågs hos 64% av patienterna. Den var allvarlig (Hb < 5 mmol/l) hos endast 6% av patienterna. Frekvensen och svårighetsgraden av anemi är relaterad till utgångsvärdet för Hb.

Neurotoxicitet, huvudsakligen *perifer neuropati*, föreföll vara mera frekvent och allvarlig vid 175 mg/m² som 3-timmarsinfusion (85% neurotoxicitet; 15% svår) än vid 135 mg/m² som 24-

timmarsinfusion (25% perifer neuropati; 3% svår) när paklitaxel kombinerades med cisplatin. Hos patienter med NSCLC och patienter med ovarialcancer behandlade med paclitaxel som 3-timmarsinfusion följt av cisplatin förefaller förekomsten av svår neurotoxicitet vara förhöjd. Perifer neuropati kan förekomma efter första kuren och kan förvärras med tilltagande exponering för paklitaxel. Perifer neuropati föranledde utsättande av paklitaxel -behandlingen hos några patienter. I allmänhet har de sensoriska symtomen förbättrats eller försvunnit inom några månader efter utsättande av paklitaxel. Befintliga neuropatier som orsakats av tidigare behandlingar utgör inte kontraindikation för behandling med paklitaxel.

Artralgi eller myalgi drabbade 60% av patienterna och var svår hos 13% av patienterna.

Reaktioner vid injektionsstället under intravenös administrering kan förorsaka lokalt ödem, smärta, erytem och induration. Extravaskulär administrering kan i enstaka fall förorsaka cellulit. Hudömsning och/eller fjällning har rapporterats, ibland i samband med extravasering. Missfärgning av huden kan också förekomma. Enstaka rapporter föreligger om återkomst av hudreaktion vid lokaliseringen för tidigare extravasering när paklitaxel administreras på annat ställe. Någon specifik behandling för reaktionerna vid extravaskulär administrering finns ej för närvarande. I en del fall uppstod reaktioner vid injektionsstället först under en längre infusion eller var fördröjda mellan 7 till 10 dagar.

Nedanstående tabell anger biverkningar oberoende av svårighetsgrad förknippade med administrering av paklitaxel i monoterapi som 3-timmarinfusion vid metastaserande sjukdom för 812 patienter behandlade i kliniska prövningar samt biverkningar rapporterade efter marknadsföringen* av paklitaxel. De senare kan tillskrivas paklitaxel oavsett behandlingsregim.

Frekvensen av nedanstående biverkningar är angiven enligt konventionen: Mycket vanliga (> 1/10); vanliga (> 1/100, < 1/10); mindre vanliga (> 1/1000, < 1/100); sällsynta (> 1/10000; < 1/1000); mycket sällsynta (< 1/10000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer:

Mycket vanliga: Infektioner (huvudsakligen urinvägs- och övre luftvägsinfektioner), med rapporterade fall av dödlig utgång
Mindre vanliga: Septisk chock
Sällsynta:* Sepsis, peritonit, pneumoni

Blodet och lymfsystemet:

Mycket vanliga: Myelosuppression, neutropeni, anemi, trombocytopeni, leukopeni, blödningar
Sällsynta:* Febril neutropeni
Mycket sällsynta:* Akut myeloisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom
Ingen känd frekvens: Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multipel organsvikt har rapporterats.

Immunsystemet:

Mycket vanlig: Lättare överkänslighetsreaktioner (huvudsakligen flush och hudutslag)
Mindre vanlig: Behandlingskrävande svår överkänslighetsreaktion (t ex hypotension, angioneurotiskt ödem, andningssvårigheter, generaliserad urtikaria, frossa, ryggsmärtor, bröstsmärtor, takykardi, buksmärtor, smärtor i extremiteterna, riklig svettning och hypertension)
Sällsynt:* Anafylaktisk reaktion
Mycket sällsynt:* Anafylaktisk chock

Metabolism och nutrition:

Mycket sällsynta:* Anorexi

	<i>Ingen känd frekvens:</i> Tumörlyssyndrom*
Psykiska störningar:	<i>Mycket sällsynta*:</i> Konfusionstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet:	<i>Mycket vanliga:</i> Neurotoxicitet (huvudsakligen perifer neuropati***) <i>Sällsynta*:</i> Motorisk neuropati (med lättare distal svaghet) <i>Mycket sällsynta*:</i> Grandmal-anfall, autonom neuropati (med paralytisk ileus och ortostatisk hypotension som följd), encefalopati, konvulsioner, yrsel, ataxi, huvudvärk
Ögon:	<i>Mycket sällsynta*:</i> Synnervspåverkan och/eller synstörningar (flimmerskotom), speciellt hos patienter som erhållit högre doser än de rekommenderade <i>Ingen känd frekvens:</i> Makulaödem*, fotopsi*, glaskroppsgrumlingar*
Öron och balansorgan:	<i>Mycket sällsynta*:</i> Hörselförlust, ototoxicitet, tinnitus, yrsel
Hjärtat:	<i>Vanliga:</i> Bradykardi <i>Mindre vanlig:</i> Myokardinfarkt, AV-block och synkope, kardiomyopati, asymtomatisk ventrikulär takykardi, takykardi med bigemini, <i>Sällsynta:</i> Hjärtsvikt <i>Mycket sällsynta*:</i> Förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi
Blodkärl:	<i>Mycket vanliga:</i> Hypotension <i>Mindre vanliga:</i> Hypertension, trombos, tromboflebit <i>Mycket sällsynta*:</i> Chock <i>Ingen känd frekvens:</i> Flebit*
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	<i>Sällsynta*:</i> Andningssvikt, lungemboli, lungfibros, interstitiell pneumoni, dyspné, pleurautgjutning <i>Mycket sällsynta*:</i> Hosta
Magtarmkanalen:	<i>Mycket vanliga:</i> Diarré, kräkningar, illamående, mukosit <i>Sällsynta*:</i> Tarmobstruktion, tarmperforation, ischemisk kolit, pankreatit <i>Mycket sällsynta*:</i> mesenterialventrombos, pseudomembranös kolit, neutropen kolit, ascites, esofagit, förstoppning
Lever och gallvägar:	<i>Mycket sällsynta*:</i> Levernekros, leverencefalopati (båda med rapporterade fall av dödlig utgång)
Hud och subkutan vävnad:	<i>Mycket vanliga:</i> Alopeci** <i>Vanlig:</i> Övergående lätta nagel- och hudförändringar

	<i>Sällsynta*</i>: pruritus, hudutslag, rodnad <i>Mycket sällsynta*</i>: Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrolys, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, urtikaria, oncholys (patienterna bör använda solskydd på händer och fötter under behandlingen) <i>Ingen känd frekvens*</i>: Sklerodermi, Palmoplantar erytrodysestesisyndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	<i>Mycket vanliga</i>: Artralgi, myalgi <i>Ingen känd frekvens</i>: Systemisk lupus erythematosus*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	<i>Vanliga</i>: Reaktionen vid injektionsstället (lokaliserat ödem, smärta, rodnad, induration, i enstaka fall kan extravasering ge upphov till cellulit, hudfibros och hudnekros) <i>Sällsynta*</i>: Pyrexia, dehydrering, asteni, ödem, sjukdomskänsla
Undersökningar:	<i>Vanliga</i>: Kraftig ökning av ASAT (SGOT), kraftig ökning av alkaliska fosfataser <i>Mindre vanliga</i>: Kraftig ökning av bilirubin <i>Sällsynta*</i>: Ökning av blodkreatinin

****Alopeci:** Alopeci observerades hos 87 % av patienterna och hade en abrupt debut. Uttalat håravfall ≥ 50 % förväntas för de flesta patienter som drabbas av alopeci.

*******Kan kvarvara längre än sex månader efter avslutat paklitaxelanvändande.

Bröstcancerpatienter som erhöll paklitaxel som adjuvant behandling efter AC-terapi fick mera neurosensorisk toxicitet, överkänslighetsreaktioner, artralgi/myalgi, anemi, infektion, feber, illamående/kräkning och diarré än patienter som erhöll enbart AC-terapi. Frekvensen av dessa händelser var emellertid i överensstämmelse med användning av paklitaxel som monoterapi, enligt redogörelsen ovan.

Kombinationsbehandling

Nedanstående diskussion hänför sig till två stora kliniska studier avseende första linjens behandling av ovarialcancer (paklitaxel+ cisplatin; flera än 1050 patienter), två fas III-studier vid första linjens behandling av metastaserande bröstcancer: en avseende kombination med doxorubicin (paklitaxel+ doxorubicin: 267 patienter), samt en annan studie avseende kombination med trastuzumab (planerad subgruppsanalys paklitaxel + trastuzumab; 188 patienter) och två fas III -studier avseende behandling av avancerad NSCLC (paklitaxel + cisplatin; flera än 360 patienter) (se avsnitt 5.1).

Vid administrering som 3-timmarsinfusion i första linjens behandling av ovarialcancer rapporterades neurotoxicitet, artralgi/myalgi och överkänslighetsreaktioner mera frekvent och som svårare hos patienter behandlade med paklitaxel efterföljt av cisplatin än hos patienter behandlade med cyklofosfamid följt av cisplatin. Myelosuppression föreföll vara mindre frekvent och svår med paklitaxel som 3-timmarsinfusion följt av cisplatin jämfört med cyklofosfamid följt av cisplatin.

Vid första linjens kemoterapi för metastaserande bröstcancer rapporterades neutropeni, anemi, perifer neuropati, artralgi/myalgi, asteni, feber och diarré mera frekvent och av högre svårighetsgrad när paklitaxel (220 mg/m^2) gavs som 3-timmarsinfusion 24 timmar efter doxorubicin (50 mg/m^2) jämfört med standardterapi med FAC (5-FU 500 mg/m^2 , doxorubicin 50 mg/m^2 , cyklofosfamid 500 mg/m^2). Illamående och kräkningar föreföll vara mindre frekvent och svåra efter dosering av paklitaxel (220 mg/m^2) + doxorubicin (50 mg/m^2), jämfört med standardregimen FAC. Användningen av

kortikosteroider kan ha bidragit till den lägre frekvensen och svårighetsgraden av illamående och kräkningar i paklitaxel + doxorubicin-gruppen.

När paklitaxel administrerades som 3-timmarsinfusion i kombination med trastuzumab som första linjens behandling hos patienter med metastaserande bröstcancer rapporterades följande händelser (oavsett samband med paklitaxel eller trastuzumab) mera frekvent än med paklitaxel som monoterapi: Hjärtsvikt (8% respektive 1%), infektion (46% respektive 27%), köldrysningar (42% respektive 4%), feber (47% respektive 23%), hosta (42% respektive 22%), hudutslag (39% respektive 18%), artralgi (37% respektive 21%), takykardi (12% respektive 4%), diarré (45% respektive 30%), hypertoni (11% respektive 3%), näsblödningar (18% respektive 4%), akne (11% respektive 3%), herpes simplex (12% respektive 3%), olycksfallsskada (13% respektive 3%), insomningssvårigheter (25% respektive 13%), rinit (22% respektive 5%), sinuit (21% respektive 7%) och reaktion vid injektionsstället (7% respektive 1%). Vissa av dessa frekvensskillnader kan vara beroende på det större antalet behandlingar och behandlingens duration med paklitaxel/trastuzumab-kombinationen jämfört med paklitaxel som monoterapi. Allvarliga händelser rapporterades i likartad frekvens för paklitaxel/trastuzumab och paklitaxel som monoterapi.

Dessutom har det visats att perifera neuropatier kan kvarvara längre än sex månader efter avslutat paklitaxelanvändande.

När doxorubicin gavs i kombination med paklitaxel vid metastaserande bröstcancer observerades kardiella kontraktionsabnormaliteter ($\geq 20\%$ reduktion i vänsterkammarejektionsfraktionen) hos 15% respektive 10% med standardregimen FAC. Hjärtsvikt sågs hos $<1\%$ i både paklitaxel + doxorubicin och standard-FAC grupperna.

Administrering av trastuzumab i kombination med paklitaxel till patienter som tidigare behandlats med antracykliner resulterade i ökad frekvens och svårighetsgrad av *kardiell dysfunktion* jämfört med patienter behandlade med enbart paklitaxel (NYHA Class I/II 10% respektive 0%; NYHA Class III/IV 2% respektive 1%) och har i sällsynta fall associerats med dödsfall (se produktresumé för trastuzumab). Med undantag av dessa sällsynta fall svarade patienterna på lämplig medicinsk behandling.

Strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig strålbehandling.

AIDS-relaterad Kaposi sarkom:

Med undantag av hematologiska och hepatiska biverkningar (se nedan) är biverkningarna generellt likartade hos KS-patienter och patienter behandlade med paklitaxel som monoterapi för andra solida tumörer, baserat på en klinisk studie med 107 patienter.

Blodet och lymfsystemet: Benmärgshämning var den huvudsakligen dosbegränsande toxiciteten. Neutropeni är den mest betydelsefulla hematologiska toxiciteten. Under den första behandlingscykeln uppstod svår neutropeni ($<0,5 \times 10^9$ celler/liter) hos 20% av patienterna. Under hela behandlingsperioden observerades svår neutropeni hos 39% av patienterna. Neutropenin hade en duration av >7 dagar hos 41% av patienterna och 30-35 dagar hos 8% av patienterna. Återhämtning ägde rum inom 35 dagar hos alla patienter som följdes upp. Förekomsten av grad 4 neutropeni med duration ≥ 7 dagar var 22%.

Febril neutropeni relaterad till paklitaxel rapporterades hos 14% av patienterna och 1,3% av behandlingscyklerna. Det förekom 3 fall av sepsis (2,8%) med dödlig utgång, som kunde relateras till läkemedlet, under paklitaxelbehandlingen.

Trombocytopeni observerades hos 50% av patienterna, och var allvarlig ($<50 \times 10^9/l$) hos 9%. Endast 14% fick en nedgång i trombocyter till $<75 \times 10^9/l$ åtminstone en gång under behandlingsperioden. Blödningsepisoder relaterade till paklitaxel rapporterades hos $<3\%$ av patienterna, men blödningarna var lokaliserade.

Anemi (Hb <110 g/l) observerades hos 61% av patienterna, och var allvarlig (Hb <80 g/l) hos 10%. Erytrocyttransfusioner erfordrades hos 21% av patienterna.

Lever och gallvägar: Bland patienter (>50% under behandling med proteashämmare) med normal leverfunktion i utgångsläget fick 28%, 43% och 44% förhöjningar av bilirubin, alkaliska fosfataser respektive ASAT (SGOT). För var och en av dessa parametrar var förhöjningarna allvarliga hos 1% av fallen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Antidot mot överdosering med paklitaxel saknas. I händelse av överdosering skall patienten monitoreras noggrant. Behandlingen skall inriktas på de primära förväntade toxiciteterna vilka innefattar benmärgshämning, perifer neurotoxicitet och mukositis. Överdoser hos barn kan vara associerade till akut etanoltotoxicitet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel (taxaner), ATC-kod L01CD01

Paklitaxel är ett antimikrotubulärt medel som främjar bildningen av mikrotubuli från tubulindimerer och stabiliserar mikrotubuli genom att förhindra depolymerisation. Denna stabilisering medför hämning av den normala dynamiska omorganisationen av det mikrotubulära nätverket som krävs för viktiga vitala interfase- och mitotiska funktioner i cellen. Dessutom inducerar paklitaxel bildandet av onormala grupperingar eller buntar i mikrotubuli under hela cellcykeln och multipla stjärnformiga buntar av mikrotubuli under mitosen.

Ovarialcancer

Vid första linjens behandling av ovarialcancer har effekt och säkerhet hos paklitaxel utvärderats i två stora randomiserade och kontrollerade (mot cyklofosfamid 750 mg/m² + cisplatin 75 mg/m²) studier. I Intergroup-studien (BMS CA139-209) erhöll över 650 patienter med stadium II_{b-c}, III eller IV av primär ovarialcancer maximalt 9 behandlingar med paklitaxel (175 mg/m² under 3 timmar) följt av cisplatin (75 mg/m²) eller jämförelseterapi. Den andra större studien (GOG-111/BMS CA139-022) utvärderade maximalt 6 behandlingar med antingen paklitaxel (135 mg/m² under 24 timmar) följt av cisplatin (75 mg/m²) eller jämförelseterapi hos över 400 patienter med primär ovarialcancer i stadium III eller IV, med residualsjukdom >1 cm efter genomgången laparotomi eller distala metastaser. Även om de två olika doseringsregimerna inte jämfördes direkt med varandra hade patienter behandlade med paklitaxel i kombination med cisplatin i bägge dessa studier signifikant högre andel terapi svar, längre tid till progression och längre överlevnadstid i jämförelse med standardterapi. Ökad neurotoxicitet och artralgi/myalgi, men minskad myelosuppression sågs hos patienter med avancerad ovarialcancer vilka erhöll paklitaxel som 3-timmarsinfusion följt av cisplatin, jämfört med patienter som erhöll cyklofosfamid + cisplatin.

Bröstcancer

Vid adjuvant behandling av bröstcancer blev 3121 patienter med lymfknutepositiv bröstcancer behandlade med adjuvant paklitaxel-terapi eller ingen kemoterapi efter fyra behandlingscykler av doxorubicin och cyklofosfamid (CALGB 9344, BMS CA139-223). Medianuppföljningen var 69 månader. Totalt sett hade paklitaxel-patienterna en signifikant reduktion på 18% av risken för

sjukdomsåterfall jämfört med patienter som erhöll enbart AC-terapi ($p = 0,0014$) och en signifikant reduktion på 19% av risken för död ($p = 0,0044$) jämfört med patienter som erhöll enbart AC-terapi. Retrospektiva analyser visar klinisk nytta i alla undergrupper av patienter. Hos patienter med hormonreceptornegativa/okända tumörer var riskreduktionen för sjukdomsåterfall 28% (95% KI: 0,59-0,86). I undergruppen av patienter med hormonreceptorpositiv tumör var riskreduktionen för sjukdomsåterfall 9% (95% KI: 0,78-1,07). Studiens design undersökte emellertid inte effekten av förlängd AC-terapi utöver 4 cykler. Det kan på grundval av enbart denna studie inte uteslutas att den observerade effekten delvis kan bero på skillnaden i duration av kemoterapi mellan de två grupperna (AC i fyra cykler; AC + paklitaxel i 8 cykler). Därför bör adjuvant behandling med paklitaxel ses som ett alternativ till förlängd AC-terapi.

I en annan stor klinisk studie vid adjuvant lymfkörtelpositiv bröstcancer med liknande design blev 3060 patienter randomiserade till att erhålla eller inte erhålla fyra cykler av paklitaxel med en högre dosering av 225 mg/m² efter fyra cykler av AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Vid en medianuppföljning av 64 månader hade paklitaxel-patienterna en signifikant reduktion på 17% av risken för sjukdomsåterfall relativt enbart AC-behandlade patienter ($p = 0,006$); behandling med paklitaxel förknippades med en riskreduktion för död på 7% (95% KI: 0,78-1,12). Alla undergruppsanalyser var i paklitaxel-gruppens favör. I denna studie hade patienter med hormonreceptorpositiv tumör en riskreduktion för sjukdomsåterfall på 23% (95% KI: 0,6-0,92); hos undergruppen patienter med hormonreceptornegativ tumör var riskreduktionen för sjukdomsåterfall 10% (95% KI: 0,7-1,11).

Vid första linjens behandling av metastaserande bröstcancer utvärderades effekt och säkerhet av paklitaxel i två pivotala, randomiserade och kontrollerade öppna fas III -studier.

- I den första studien (BMS CA139-278) jämfördes kombinationen av bolusdos doxorubicin (50 mg/m²) följt av paklitaxel 24 timmar senare (220 mg/m² som 3-timmarsinfusion) (AT) med standardregimen FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m²), båda givna var tredje vecka i åtta cykler. I denna randomiserade studie deltog 267 patienter med metastaserande bröstcancer som antingen inte hade erhållit någon kemoterapi tidigare, eller endast icke-antracyklininnehållande kemoterapi i adjuvant behandlingssituation. Resultaten visade en signifikant skillnad i tid till progression för patienter som erhöll AT jämfört med dem som erhöll FAC (8,2 jämfört med 6,2 månader; $p = 0,029$). Median-överlevnaden med paklitaxel + doxorubicin var överlägsen den med FAC (23,0 jämfört med 18,3 månader; $p = 0,004$). I AT- och FAC-grupperna erhöll 44% respektive 48% kemoterapi under uppföljningsperioden, denna innehöll taxaner i 7% respektive 50% av fallen. Andelen terapisvar var också signifikant högre i AT-gruppen jämfört med FAC-gruppen (68% respektive 55%). Komplet remission sågs hos 19% av paklitaxel + doxorubicinbehandlade patienter jämfört med 8% av de FAC-behandlade. Alla effektdata har bekräftats i en blindad oberoende granskning.
- I den andra pivotala studien utvärderades effekt och säkerhet av kombinationen paklitaxel och trastuzumab i en planerad subgruppsanalys (patienter med metastaserande bröstcancer som tidigare erhållit adjuvant behandling med antracykliner) av studien HO648g. Effekten av trastuzumab i kombination med paklitaxel hos patienter som inte erhållit tidigare adjuvant behandling med antracykliner har ej visats. Kombinationen av trastuzumab (4 mg/kg mättningsdos, sedan 2 mg/kg per vecka) och paklitaxel (175 mg/m²) i 3-timmarsinfusion var tredje vecka jämfördes med paklitaxel (175 mg/m²) som monoterapi i 3-timmarsinfusion var tredje vecka i en grupp om 188 patienter med metastaserande bröstcancer som överuttrycker HER2 (2+ eller 3+ såsom bestämt med immunhistologi), och som tidigare erhållit behandling med antracykliner. Paklitaxel administrerades var tredje vecka i minst sex behandlingar emedan trastuzumab gavs en gång i veckan till sjukdomsprogression. Studien visade en signifikant fördel för paklitaxel/trastuzumab-kombinationen med avseende på tid till progression (6,9 respektive 3,0 månader), terapisvar (41% respektive 17%) durationen av terapisvaret (10,5 respektive 4,5 månader) jämfört med paklitaxel som monoterapi. Den kliniskt mest betydelsefulla toxiciteten som observerades med paklitaxel/trastuzumab-kombinationen var kardiell dysfunktion (se avsnitt 4.8).

Avancerad icke-småcellig lungcancer

För behandling av avancerad NSCLC har paklitaxel 175 mg/m² följt av cisplatin 80 mg/m² utvärderats i två fas-III -studier (367 patienter behandlades med regimer innehållande paklitaxel). Båda studierna

var randomiserade; en hade cisplatin 100 mg/m² som jämförelseterapi, den andra hade teniposid 100 mg/m² följt av cisplatin 80 mg/m² som jämförelseterapi (367 patienter fick jämförelseterapi). Resultaten av dessa studier var likartade. För den primära parametern mortalitet var det ingen signifikant skillnad mellan regimen innehållande paklitaxel och jämförelseterapi (medianen för överlevnadstid var för regimen med paklitaxel 8,1 respektive 9,5 månader och för jämförelseterapierna 8,6 respektive 9,9 månader). Likaså var det ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Beträffande frekvensen av klinisk respons sågs en signifikant skillnad till fördel för paklitaxel. Resultaten med avseende på livskvalitet antyder en fördel för regimen med paklitaxel beträffande aptitförlust och visar tydligt att regimen innehållande paklitaxel är underlägsen beträffande perifer neuropati ($p < 0,008$).

AIDS-relaterad Kaposi sarkom

Effekt och säkerhet av paklitaxel vid behandling av AIDS-relaterat KS undersöktes i en icke jämförande studie hos patienter med avancerad KS och som tidigare erhållit systemisk kemoterapi. Primärt effektmått var bästa tumörrespons. Av de 107 patienterna bedömdes 63 som resistent mot liposomalt antracyklin. Denna undergrupp anses utgöra den egentliga populationen för utvärdering av effekten. Andelen terapi svar (komplett eller partiell remission) efter 15 behandlingscykler var 57% (KI 44-73%) hos patienter med resistens mot liposomalt antracyklin. Över 50% av terapi svaren kunde konstateras efter de 3 första behandlingscyklerna. Hos patienter med resistens mot liposomalt antracyklin var andelen terapi svar jämförbar mellan patienter som aldrig erhållit behandling med proteashämmare (55,6%) och patienter som erhöll behandling med någon sådan minst 2 månader före behandlingen med paklitaxel (60,9%). Medianen för tid till progression i effektpopulationen var 468 dagar (95% KI 257-NE). Medianen för överlevnad kunde inte beräknas, men den nedre 95%-gränsen var 617 dagar i effektpopulationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering sjunker plasmakoncentrationen av paklitaxel bifasiskt.

Paklitaxels farmakokinetik bestämdes efter 3- respektive 24-timmarsinfusioner vid doseringarna 135 och 175 mg/m². Den terminala halveringstiden låg i intervallet 3,0-52,7 timmar. Totalt kropps clearance (icke-kompartimentella) låg i intervallet 11,6-24,0 liter/timme/m². En minskning av total clearance iaktogs vid högre plasmakoncentrationer av paklitaxel. Medelvärde för distributionsvolymen vid steady-state var 198-688 l/m², vilket tyder på en stor extravasal distribution och/eller vävnadsbindning. Vid 3-timmarsinfusion ger ökande doser icke-linjär farmakokinetik. Med en 30-procentig ökning av dosen från 135 mg/m² till 175 mg/m² ökade C_{MAX} och $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ -värdena med 75% respektive 81%.

Efter en intravenös dos av 100 mg/m², given som en 3-timmarsinfusion till 19 patienter med AIDS-relaterat Kaposi sarkom, var medelvärdet för C_{max} 1530 ng/ml (761-2860 ng/ml) och medelvärdet för AUC var 5619 ng·timme/ml (2609 - 9428 ng·timme/ml). Clearance var 20,6 liter/timme/m² (11 - 38) och distributionsvolymen var 291 l/m² (121 - 638). Den terminala halveringstiden för elimination var i genomsnitt 23,7 timmar (12 - 33).

Intraindividuell variabilitet i systemisk paklitaxel-exponering var minimal. Ingen ackumulering av paklitaxel vid upprepade behandlingar har påvisats.

In vitro-studier av bindningen till humana serumproteiner tyder på en bindingsgrad i intervallet 89-98%. Närvaron av cimetidin, -ranitidin, dexametason eller difenhydramin påverkade inte proteinbindningsgraden för paklitaxel.

Fördelning och metabolism av paklitaxel hos människa är ofullständigt utredd. Medelvärdet för den kumulativa mängden av oförändrat läkemedel som återfinnes i urinen är 1,3-12,6% av dosen, vilket tyder på ett omfattande icke-renalt clearance. Hepatisk metabolism och biliärt clearance kan vara de huvudsakliga mekanismerna för eliminationen av paklitaxel. Paklitaxel förefaller i huvudsak metaboliseras av cytokrom P450 -enzymer. Efter administrering av radioaktivt märkt paklitaxel utsöndrades i genomsnitt 26%, 2% och 6% av radioaktiviteten i faeces som 6 α -hydroxypaklitaxel, 3'-

p-hydroxypaklitaxel respektive 6 α -3'-p-dihydroxy-paklitaxel. Bildningen av dessa hydroxylerade metaboliter katalyseras av CYP2C8, -3A4 respektive både -2C8 och -3A4. Effekten av nedsatt njur- och leverfunktion på paklitaxels distribution och metabolism efter en 3-timmarsinfusion har inte studerats. De farmakokinetiska parametrar som erhöles från en patient som genomgick hemodialys och som behandlades med paklitaxel 135 mg/m² i en 3-timmarsinfusion låg inom intervallet för patienter som inte erhöles dialys.

I kliniska prövningar där paklitaxel och doxorubicin gavs samtidigt var fördelningen och eliminationen av doxorubicin och dess metaboliter förlängd. Totalexponeringen i plasma av doxorubicin var 30% högre när paklitaxel gavs omedelbart efter doxorubicin än då det var ett intervall på 24 timmar mellan läkemedlen.

Vid användning av paklitaxel i kombination med andra terapier, se produktresuméerna för cisplatin och trastuzumab angående information om dessa produkter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eventuell karcinogen effekt hos paklitaxel har ej studerats. Mot bakgrund av dess verkningsmekanism är paklitaxel dock ett potentiellt karcinogent och genotoxiskt medel. Paklitaxel har visat sig vara mutagen i de däggdjurssystem som läkemedlet testats, såväl *in vitro* som *in vivo*.

Paklitaxel har påvisats vara såväl embryotoxiskt som fetotoxiskt hos kanin och kunna minska fertiliteten hos råttor (se avsnitt 4.3).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol, vattenfri

Macrogolglycerolricinoleat

6.2 Inkompatibiliteter

Polyoxyetylerad ricinolja (Macrogolglycerolricinoleat) kan förorsaka urlakning av DEHP [di-2-etylhexylftalat] från mjukgjorda infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) och halten av DEHP ökar med tid och koncentration. Därför bör beredning, förvaring och administrering av utspätt Pacligen ske med utrustning som inte innehåller PVC.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

- Oöppnad injektionsflaska: 3 år.
- Efter öppnande, men före spädning: Kemisk och fysikalisk stabilitet har för koncentratet visats för 28 dagar vid temperaturer under 25 °C, efter upprepade nålinstick och dosuttag. Från mikrobiologisk synpunkt kan öppnad injektionsflaska förvaras högst 28 dagar vid temperaturer under 25 °C. Andra hållbarhetstider och förvaringsbetingelser efter öppnandet är på användarens ansvar.
- Efter spädning: Kemisk och fysikalisk stabilitet har för infusionslösning efter spädning visats vid temperaturer under 25 °C och 2-8 °C upp till 51 timmar. Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringstid under användning och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor (typ I-glas) med en fluoropolymerdruget halobuylgummiprop och vågformad aluminiumkapsel innehållande 30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml, 300 mg/50 ml och 600 mg/100 ml paklitaxel.

Förpackningsstorlekar:

1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor, 10 injektionsflaskor och 20 injektionsflaskor innehållande 30 mg paklitaxel

1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor, 10 injektionsflaskor och 20 injektionsflaskor innehållande 100 mg paklitaxel

1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor, 10 injektionsflaskor och 20 injektionsflaskor innehållande 150 mg paklitaxel

1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor, 10 injektionsflaskor och 20 injektionsflaskor innehållande 300 mg paklitaxel

1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor, 10 injektionsflaskor och 20 injektionsflaskor innehållande 600 mg paklitaxel

Förpackningsstorlekarna 1 injektionsflaska, 5 injektionsflaskor och 10 injektionsflaskor är tillgängliga med eller utan plastskydd (Onco-Safe eller skyddsfolie) i en kartong. Onco-Safe och skyddsfolie är inte i kontakt med läkemedlet och ger ökad säkerhet under transport, vilket ökar säkerheten för apoteks- och sjukvårdspersonal.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering:

Försiktighet bör iakttas vid hantering av Pacligen liksom med alla cytostatika.

Gravida kvinnor eller kvinnor i fertil ålder bör varnas att de ska undvika att hantera cytotoxiska medel.

Utspädning bör ske aseptiskt av utbildad personal i särskilt avsett utrymme. Adekvata skyddshandskar bör användas. Kontakt med hud och slemhinnor bör undvikas. Om medlet kommer i kontakt med huden bör huden tvättas med tvål och vatten. Efter utvärtes exponering har stickande känsla, sveda och rodnad observerats. Vid kontakt med slemhinnor skall det berörda området sköljas ordentligt med vatten. Efter inhalation har dyspné, bröstsmärta, halssveda och illamående rapporterats.

Om öppnade injektionsflaskor förvaras i kylskåp kan en fällning bildas, som dock löser sig med eller utan lätt omskakning när produkten når rumstemperatur. Detta påverkar inte produktens kvalitet. Om lösningen förblir grumlig eller om en olöslig utfällning kvarstår bör injektionsflaskan kasseras.

Efter upprepade nålinstick och dosuttag bibehåller injektionsflaskorna sin mikrobiologiska och kemisk-fysikaliska hållbarhet i upp till 28 dagar vid 25°C. Andra hållbarhetstider och förvaringsbetingelser efter öppnandet är på användarens ansvar.

Beredning av i.v. infusion:

Före infusion skall Pacligen sterilt koncentrat spädas, med iakttagande av aseptisk teknik, i natriumklorid injektionsvätska 9 mg/ml (0,9%), glukos injektionsvätska 50 mg/ml (5%) eller glukos 50 mg/ml (5%) med natriumklorid injektionsvätska 9 mg/ml (0,9%) till en slutlig koncentration i intervallet 0,3-1,2 mg/ml.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har för den färdigberedda infusionslösningen visats vid 5 °C och 25 °C upp till 51 timmar då spädningen gjorts med glukos injektionsvätska 50 mg/ml (5%), eller då spädningen gjorts med natriumklorid injektionsvätska 9 mg/ml (0,9%). Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringstid under användning och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser. Efter spädning är lösningen endast avsedd för engångsbruk.

Efter beredning kan lösningen vara halvgenomskinlig på grund av vehikeln som används i preparatet och detta går inte bort vid filtreringen. Vid administrering skall ett filter med en porstorlek ej överstigande 0,22 µm användas "in line". Inga nämnvärda förluster i preparatets styrka har noterats efter simulerad administrering av lösningen via infusionsaggregat som försetts med ett in-line filter.

Det föreligger enstaka rapporter om utfällning under infusion av Pacligen. Detta har då inträffat mot slutet av 24-timmarsinfusion. Även om orsaken till sådan utfällning inte har klarlagts är den troligen förknippad med övermättningsavfallning av den beredda lösningen. För att minska utfällningsrisken bör färdigberedd paklitaxelinfusion användas så snart som möjligt efter beredning och onödigt vibration eller omskakning undvikas. Infusionsaggregat bör genomsköljas noggrant före bruk. Infusionslösningen bör inspekteras regelbundet under infunderingen och infusionen avbrytas om fällning uppkommer.

För att minimera patientens exponering för mjukgöraren DEHP som kan lösas ut från infusionspåsar, infusionsaggregat eller annan medicinsk utrustning som innehåller PVC bör Pacligen-lösningar förvaras i flaskor som inte innehåller PVC (glas, polypropylen) eller plastpåsar (polypropylen, polyolefin) och ges via infusionsaggregat invändigt klädda med polyetylen. Användning av filter med korta ingångs- och/eller utgångsslangar av mjukgjord PVC har inte medfört nämnvärd urlakning av DEHP.

Avfallshantering:

Samtliga föremål som använts för beredning, administrering eller som på annat sätt kommer i kontakt med paklitaxel bör kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av cytostatika.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24299

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2009-11-27
Datum för den senaste förnyelsen: 2013-09-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-14