

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paclitaxel Accord 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 6 mg paklitaxel.

En injektionsflaska 5 ml innehåller 30 mg paklitaxel.

En injektionsflaska 16,7 ml innehåller 100 mg paklitaxel.

En injektionsflaska 25 ml innehåller 150 mg paklitaxel.

En injektionsflaska 50 ml innehåller 300 mg paklitaxel.

En injektionsflaska 100 ml innehåller 600 mg paklitaxel.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Polyoxyl 35 ricinolja (makrogolglycerolricinoleat 35) 527,0 mg/ml och vattenfri etanol (391 mg/ml)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Paclitaxel Accord 6 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning är en klar, färglös till svagt gul lösning, fri från synliga partiklar, med pH mellan 3,0 och 5,5 och osmolaritet >4 000 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Bröstcancer: Vid adjuvant behandling är paklitaxel indicerat för behandling av patienter med nodpositiv bröstcancer efter behandling med antracyklin och cyklofosfamid (AC). Adjuvant behandling med paklitaxel ska ses som ett alternativ till utökad AC-terapi.

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

Paklitaxel 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: Paklitaxel 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: Paklitaxel är indicerat för behandling av patienter med framskridet AIDS-relaterat Kaposi sarkom (KS), som inte svarat på tidigare behandling med liposomalt antracyklin.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Paklitaxel ska endast administreras under överinseende av erfaren onkolog vid enheter med specialistkompetens i administrering av cytostatiska läkemedel (se avsnitt 6.6).

Före behandling med Paclitaxel 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning ska samtliga patienter premedicineras med kortikosteroider, antihistaminer och H₂-blockerare, t ex enligt följande:

Läkemedel	Dosering	Administrering före paklitaxel
dexametason	20 mg peroralt* eller IV	För peroral administrering cirka 12 och 6 timmar; för IV administrering 30-60 minuter.
difenhydramin**	50 mg IV	30 till 60 minuter
cimetidin eller ranitidin	300 mg IV 50 mg IV	30 till 60 minuter

*8-20 mg för KS-patienter

** eller en ekvivalent antihistamin t ex klorfeniramin

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

Andra linjens behandling av ovarialcancer: den rekommenderade dosen av paklitaxel är 175 mg/m² givet under tre timmar, med tre veckors behandlingsfritt intervall.

Adjuvant behandling vid bröstcancer: den rekommenderade dosen av paklitaxel är 175 mg/m² givet som intravenös infusion under tre timmar, i fyra cykler med tre veckors behandlingsfritt intervall emellan, efter behandling med AC.

Första linjens behandling av bröstcancer: Vid kombination med doxorubicin (50 mg/m²) ska paklitaxel ges 24 timmar efter doxorubicin. Den rekommenderade dosen paklitaxel är 220 mg/m² givet som intravenös infusion under tre timmar, med tre veckors behandlingsfritt intervall emellan (se avsnitt 4.5 och 5.1). I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av paklitaxel 175 mg/m² administrerat intravenöst under tre timmar, med tre veckors behandlingsfritt intervall (se avsnitt 5.1). Infusionen av paklitaxel 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 produktresumén för trastuzumab).

Andra linjens behandling av bröstcancer: den rekommenderade dosen av paklitaxel är 175 mg/m² under tre timmar, med tre veckors behandlingsfritt intervall.

Behandling av avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC): rekommenderad dos av paklitaxel är 175 mg/m² under 3 timmar, följt av cisplatin 80 mg/m², med tre veckors behandlingsfritt intervall.

Behandling av AIDS-relaterat KS: rekommenderad dos av paklitaxel är 100 mg/m², givet som en tre-timmars intravenös infusion varannan vecka.

Efterföljande doser av paklitaxel bör administreras utifrån patientens individuella tolerans.

Ny behandling med paklitaxel ska inte ges förrän antalet neutrofiler är $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ för KS-patienter) och trombocytantalet är $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ för KS-patienter). Patienter som får svår neutropeni (neutrofila $< 500/\text{mm}^3$ under en vecka eller längre) eller svår perifer neutropati bör ges en 20% lägre dos i efterföljande behandlingskuror (25 % för KS-patienter) (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion: De data som finns är otillräckliga för att kunna rekommendera dosjustering till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Patienter med svårt nedsatt leverfunktion bör inte behandlas med paklitaxel.

Pediatrisk population

Paklitaxel rekommenderas inte för användning till barn under 18 år då effekt- och säkerhetsdata saknas.

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder att vidta före hantering eller administrering av läkemedlet

Infusionskoncentratet måste spädas före användning (se avsnitt 6.6) och får endast administreras intravenöst.

Paklitaxel ska administreras intravenöst genom ett inline-filter med en porstorlek icke överstigande 0,22 μm (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot paklitaxel eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, i synnerhet polyoxyetylerad 35 ricinolja (se avsnitt 4.4).

Paklitaxel ska inte ges till patienter vars neutrofilantal vid behandlingsstart är $< 1\,500/\text{mm}^3$ ($< 1\,000/\text{mm}^3$ för KS-patienter).

Paklitaxel är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.6),

Vid behandling av KS är paklitaxel även kontraindicerat vid samtidig, okontrollerad, allvarlig infektion.

4.4 Varningar och försiktighet

Paklitaxel bör administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling. Eftersom kraftiga överkänslighetsreaktioner kan inträffa bör lämplig akututrustning finnas inom räckhåll.

Med tanke på risken för extravasering, rekommenderas det att infusionsstället övervakas noggrant med avseende på eventuell infiltration under infusionen.

Patienten ska premedicineras med kortikosteroider, antihistaminer och H₂-blockerare (se avsnitt 4.2).

Vid kombinationsbehandling ska paklitaxel ges före cisplatin (se avsnitt 4.5).

Kraftiga överkänslighetsreaktioner med dyspné och hypotoni 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 paklitaxelinfusionen avbrytas omedelbart, symtomatisk behandling insättas. Behandling av patienten får inte upprepas.

Benmärghämning (framförallt neutropeni) är den dosbegränsande toxiciteten. Blodbilden ska kontrolleras ofta. Patienter ska inte ges en ny behandlingskur förrän antalet neutrofiler återgått till $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ för KS-patienter) och trombocytantalet till $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ för KS-patienter). I den kliniska studien på KS-patienter behandlades de flesta av patienterna med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF).

Patienter med nedsatt leverfunktion kan löpa större risk för toxicitet, speciellt myelosuppression av grad III-IV. Det finns inga belägg för att toxiciteten hos *paklitaxel* givet som tre-timmarsinfusion, skulle vara högre hos patienter med lindrig grad av leverfunktionsnedsättning. När *paklitaxel* infunderas över längre tid till patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning kan ökad myelosuppression eventuellt ses. Patienterna bör kontrolleras noggrant med avseende på utveckling av djup myelosuppression (se avsnitt 4.2). De data som finns är otillräckliga för att kunna rekommendera dosjustering till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

Data saknas beträffande patienter med svår kolestas i utgångsläget. Paklitaxel ska 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 paklitaxelbehandlingar. Hypotension, hypertension och bradykardi har observerats under administrering av paklitaxel; patienterna är vanligen asymtomatiska och kräver i regel ingen behandling. Kontinuerlig uppsikt över allmäntillståndet, i synnerhet under infusionens första timme, rekommenderas. Allvarliga kardiovaskulära händelser observerades oftare hos patienter med NSCLC än hos patienter med bröst- eller ovarialcancer. Ett fall av hjärtsvikt relaterad till paklitaxel noterades i AIDS-KS-studien.

När paklitaxel används i kombination med doxorubicin eller trastuzumab för initial behandling av metastaserande bröstcancer bör uppmärksamhet riktas på kontroll av hjärtfunktionen. För patienter som anses lämpliga för dessa kombinationsbehandlingar, bör en bedömning av kardiell status göras före behandling, inkluderande anamnes, läkarundersökning, EKG, ultraljuds- och/eller Multiple Gated Acquisition (MUGA)-undersökning. Hjärtfunktionen ska kontrolleras fortlöpande under behandlingen (t ex var tredje månad). Uppföljningen kan medverka till att identifiera patienter som utvecklar kardiell dysfunktion och behandlande läkare ska noggrant utvärdera den kumulativa dosen (mg/m^2) av administrerat antracyklin när beslut tas angående hur ofta ventrikelfunktionskontroller ska ske. Om tester ger indikation på försämrad hjärtfunktion, även asymtomatisk, ska behandlande läkare noggrant väga fördelarna med fortsatt behandling mot risken för kardiell skada, inklusive irreversibel sådan. Vid fortsatt behandling ska hjärtfunktionen kontrolleras oftare (t ex vid varje eller varannan behandlingscykel). För ytterligare information, se produktresuméerna för trastuzumab och doxorubicin.

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

Intraarteriell administrering av paklitaxel bör undvikas, då 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 pneumonit*.

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

Allvarlig mukositis hos KS-patienter är sällsynt. Om allvarlig reaktion uppträder bör paklitaxeldosen reduceras med 25 %.

Paklitaxel har påvisats vara teratogent, embryotoxiskt och mutagent i ett flertal försöksmodeller.

Därför måste sexuellt aktiva fertila kvinnor och män som behandlas med paklitaxel använda effektiva preventivmedel under behandlingen och upp till sex månader efter avslutad behandling för män och kvinnor (se avsnitt 4.6). Hormonbaserade preventivmetoder är kontraindicerade vid hormonreceptorpositiva tumörer.

Varning avseende hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller 391 mg alkohol (etanol) per ml. Mängden i detta läkemedel (vid maximal dos på 220 mg/m²) motsvarar 646 ml öl eller 258 ml vin.

En dos på 220 mg/m² av detta läkemedel administrerat till en vuxen som väger 70 kg skulle leda till en etanolexponering på 368,66 mg/kg vilket kan orsaka en höjning av alkoholkoncentration i blodet (BAC) på cirka 61,44 mg/100 ml. Som jämförelse är BAC för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl sannolikt cirka 50 mg/100 ml. Samtidig administrering med läkemedel som innehåller till exempel propylenglykol eller etanol kan leda till ackumulering av etanol och inducera skadliga effekter. Eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt under en period på 3–24 timmar kan effekterna av alkohol reduceras.

Paklitaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller polyoxyl 35 ricinolja som kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

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%. Kombinationsbehandling med paklitaxel och cisplatin vid gynekologiska cancerformer kan medföra en ökad risk för njursvikt jämfört med monoterapi med cisplatin.

Eftersom eliminering av doxorubicin och dess aktiva metaboliter kan minska när paklitaxel och doxorubicin ges med korta tidsintervall, ska paklitaxel vid initial behandling av metastaserande bröstcancer ges 24 timmar efter doxorubicin (se avsnitt 5.2).

Paklitaxels metabolism katalyseras delvis av cytokrom P450 isoenzymerna CYP2C8 och CYP3A4. I avsaknad av en PK-läkemedelsinteraktionsstudie, bör försiktighet därför iaktas 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, klopido-rel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir och nelfinavir) eftersom toxiciteten av paklitaxel kan öka 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.

Kliniska studier har visat att CYP2C8-medierad metabolism av paklitaxel till 6 α -hydropaklitaxel är den främsta metabola vägen hos människa. Samtidig administrering av ketokonazol, en känd potent

hämmare av CYP3A4, hämmar inte elimineringen av paklitaxel hos patienter; således kan båda läkemedlen administreras tillsammans utan dosjustering.

Studier utförda på KS-patienter som behandlats med paklitaxel samtidigt med ett flertal andra läkemedel, tyder på att systemisk clearance för paklitaxel var signifikant lägre i kombination med nelfinavir och ritonavir, men inte i kombination med indinavir. Det finns inte tillräcklig information om interaktioner med andra proteashämmare. Följaktligen bör försiktighet iakttas då paklitaxel ges till patienter som samtidigt behandlas med proteashämmare.

Om en patient som tar paklitaxel vaccineras med ett levande vaccin kan det leda till allvarlig infektion. Patientens antikroppssvar på vacciner kan vara nedsatt. Immunisering med vacciner med levande virus bör därför undvikas under behandling. Det är tillrådligt att vara försiktig vid användning av vacciner med levande virus efter stoppad cytostatikabehandling, och att inte vaccinera tidigare än 3 månader efter den sista dosen cytostatika. Användningen av levande vacciner bör undvikas och råd från specialist bör sökas i det enskilda fallet.

Det finns en ökad risk för dödlig systemisk vaccinsjukdom vid samtidig användning av levande vacciner. Levande vacciner rekommenderas inte till patienter med nedsatt immunförsvar.

Clearance av paklitaxel påverkas inte av förmedicinering med cimetidin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor:

Fertila kvinnor skall använda effektiva preventivmedel under och upp till sex månader efter avslutad behandling.

Manliga patienter som behandlas med paklitaxel bör inte befrukta en kvinna under och upp till sex månader efter behandling.

Graviditet:

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av paklitaxel till gravida kvinnor.

Behandling med paklitaxel under graviditet anses kunna ge svåra fosterskador. Paklitaxel är genotoxiskt och djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Paklitaxel ska inte användas vid graviditet eller till kvinnor i fertil ålder som inte använder ett effektivt preventivmedel, annat än om kvinnans tillstånd fordrar paklitaxelbehandling.

Amning

Paklitaxel och/eller dess metaboliter utsöndrades i mjölken från lakterande råttor (se avsnitt 5.3)

Paklitaxel utsöndras också i bröstmjölk. På grund av potentiella allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn är paklitaxel kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Mödrar ska göra uppehåll i amningen under minst 6 till 10 dagar efter användning av paklitaxel.

Fertilitet

Paklitaxel has visats orsaka infertilitet hos hanråttor (se avsnitt 5.3). Det är inte känt huruvida detta också gäller för människa. Män bör undersöka möjligheten att frysförvara sperma innan paklitaxelbehandling på grund av risken för obotlig infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paklitaxel har inte befunnits påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det bör dock noteras att paklitaxel innehåller etanol (se avsnitt 4.4).

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan vara nedsatt på grund av alkoholinnehållet i detta läkemedel.

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 separat 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 paklitaxel vid ovarialcancer, bröstcancer eller NSCLC. Inget klart samband mellan observerad toxicitet och patientens ålder har kunnat ses.

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

Den vanligaste biverkningen av klinisk betydelse var **benmärgsdepression**. Allvarlig neutropeni ($<500/\text{mm}^3$) förekom hos 28 % av patienterna, men var inte förknippat med febrila episoder. Svår neutropeni som varade ≥ 7 dagar förekom endast hos 1 %.

Trombocytopeni sågs hos 11 % av patienterna. Tre procent av patienterna hade ett nadirtal ($<50\,000/\text{mm}^3$) vid minst ett tillfälle under pågående studie. **Anemi** sågs hos 64 % av patienterna, men var allvarlig (Hb $<5\text{ mmol/l}$) hos endast 6 % av patienterna. Incidensen och svårighetsgraden av anemi är relaterad till utgångsvärdet för Hb.

Neurotoxicitet, huvudsakligen **perifer neuropati**, föreföll vara mera frekvent och allvarlig vid 175 mg/m^2 som tre-timmarsinfusion (85 % neurotoxicitet; 15 % svår) än vid 135 mg/m^2 som 24-timmarsinfusion (25 % perifer neuropati; 3 % svår) när paklitaxel kombinerades med cisplatin. Hos patienter med NSCLC och patienter med ovarialcancer behandlade med paklitaxel som tre-timmarsinfusion följt av cisplatin, förefaller förekomsten av svår neurotoxicitet vara förhöjd. Perifer neuropati kan förekomma efter första behandlingen 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. Dessutom har det visats att perifera neuropatier kan kvarvara längre än sex månader efter avslutat paklitaxelanvändande.

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. Sällsynta rapporter föreligger om återkomst av hudreaktion vid lokaliseringen för tidigare extravasering när paklitaxel administreras på annat ställe, s k 'recall'. Någon specifik behandling för reaktionerna vid extravaskulär administrering finns ej för närvarande. I vissa fall uppkom reaktion vid injektionsstället under en långvarig infusion eller var fördröjd med 7 till 10 dagar.

Alopeci: Alopeci observerades hos 87 % av patienterna som behandlades med paklitaxel och hade en abrupt debut. Uttalat håravfall $\geq 50\%$ förväntas för de flesta patienter som drabbas av alopeci.

Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multipel organsvikt har rapporterats.

Nedanstående tabell anger biverkningar oberoende av svårighetsgrad förknippade med administrering av paklitaxel i monoterapi som tre-timmarsinfusion vid metastaserande sjukdom (812 patienter behandlade i kliniska prövningar) och såsom rapporterade efter försäljningsgodkännandet* av paklitaxel. De senare kan tillskrivas paklitaxel oavsett behandlingsregim.

Frekvensen av biverkningarna som anges nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar anges inom respektive grupp enligt fallande svårighetsgrad.

Organsystem	Frekvens/Biverkningar
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
Immunsystemet:	Mycket vanliga: lättare överkänslighetsreaktioner (huvudsakligen häftig rodnad och hudutslag) Mindre vanliga: behandlingskrävande svår överkänslighetsreaktion (t.ex. hypotoni, angioneurotiskt ödem, andningssvårigheter, generaliserad urtikaria, frossa, ryggsmärtor, bröstsmärtor, takykardi, buksmärter, smärtor i extremiteterna, riklig svettning och hypertoni) Sällsynta*: anafylaktisk reaktion Mycket sällsynta*: anafylaktisk chock Ingen känd frekvens*: Bronkospasm
Metabolism och nutrition:	Mycket sällsynta*: anorexi Ingen känd frekvens*: tumörlyssyndrom
Psykiska störningar:	Mycket sällsynta*: förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet:	Mycket vanliga: neurotoxicitet (huvudsakligen perifer neuropati**) Sällsynta*: motorisk neuropati** (med lättare distal svaghet) Mycket sällsynta*: grand mal-anfall, autonom neuropati** (med paralytisk ileus och ortostatisk hypotension som följd), encefalopati, konvulsioner, yrsel, ataxi, huvudvärk
Ögon:	Mycket sällsynta*: synnervspåverkan och/eller synstörningar (flimmerskotom), särskilt hos patienter som erhållit högre doser än de rekommenderade Ingen känd frekvens*: makulaödem, fotopsi, glaskroppsgtrumling
Öron och balansorgan:	Mycket sällsynta*: hörselförlust, ototoxicitet, tinnitus, svindel
Hjärtat:	Vanliga: bradykardi Mindre vanliga: myokardinfarkt, AV-blockad och synkope, kardiomyopati, asymtomatisk ventrikulär takykardi, takykardi med bigemini

	Sällsynta*: hjärtsvikt Mycket sällsynta*: förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi
Blodkärl:	Mycket vanliga: hypotoni Mindre vanliga: trombos, hypertension, tromboflebit Mycket sällsynta*: chock Ingen känd frekvens*: flebit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:	Sällsynta*: andningssvikt, lungemboli, lungfibros, interstitiell pneumoni, dyspné, pleurautgjutning Mycket sällsynta*: hosta
Mag-tarmkanalen:	Mycket vanliga: diarré, kräkningar, illamående, mukosit Sällsynta*: tarmobstruktion, tarmperforation, ischemisk kolit, pankreatit Mycket sällsynta*: mesenteritrombos, pseudomembranös kolit, neutropen kolit, ascites, esofagit, förstoppning
Lever- och gallvägar:	Mycket sällsynta*: levernekros, leverencefalopati (båda med rapporterade fall med dödlig utgång)
Hud och subkutan vävnad:	Mycket vanliga: alopeci Vanliga: övergående lätta nagel- och hudförändringar Sällsynta*: pruritus, hudutslag, rodnad Mycket sällsynta*: Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrolys, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, urtikaria, onycholys (patienterna bör använda solskydd på händer och fötter under behandlingen) Ingen känd frekvens*: sklerodermi, palmoplantar erytrodysestesisyndrom*
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	Mycket vanliga: artralgi, myalgi Ingen känd frekvens*: systemisk lupus erythematosus
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället:	Vanliga: reaktioner vid injektionsstället (lokaliserat ödem, smärta, rodnad, induration, i enstaka fall kan extravasering ge upphov till cellulit, hudfibros och hudnekros) Sällsynta*: pyrexia, dehydrering, asteni, ödem, sjukdomskänsla
Undersökningar:	Vanliga: kraftig ökning av ASAT (SGOT) och alkaliska fosfataser Mindre vanliga: kraftig ökning av bilirubin Sällsynta*: ökning av serumkreatinin

*: enligt rapportering efter marknadsföring

Bröstcancerpatienter som erhöll adjuvant paklitaxelbehandling efter AC-behandling upplevde neurosensorisk toxicitet, överkänslighetsreaktioner, artralgi/myalgi, anemi, infektion, feber, illamående/kräkningar och diarré i högre utsträckning än patienter som enbart fick AC. Frekvensen av dessa händelser var emellertid densamma som vid monoterapi med paklitaxel, enligt ovan.

Kombinationsbehandling

Nedanstående diskussion hänför sig till två stora kliniska studier avseende första linjens behandling av ovarialcancer (paklitaxel + cisplatin; fler än 1 050 patienter), två fas III-studier i första linjens behandling av metastaserande bröstcancer: en avseende kombination med doxorubicin (paklitaxel + doxorubicin: 267 patienter) och den andra avseende kombination med trastuzumab (planerad subgruppsanalys paklitaxel + trastuzumab; 188 patienter) och två fas III-studier avseende behandling av avancerad NSCLC (paklitaxel + cisplatin; fler än 360 patienter) (se avsnitt 5.1).

Vid administrering som tre-timmarsinfusion i första linjens behandling av ovarialcancer rapporterades neurotoxicitet, artralgi/myalgi och överkänslighetsreaktioner oftare och som svårare hos patienter

behandlade med paklitaxel följt av cisplatin, än hos patienter behandlade med cyklofosamid följt av cisplatin. Myelosuppression föreföll vara mindre vanlig och svår med paklitaxel som tre-timmarsinfusion följt av cisplatin jämfört med cyklofosamid följt av cisplatin.

Vid första linjens kemoterapi för metastaserande bröstcancer rapporterades neutropeni, anemi, perifer neuropati, artralgi/myalgi, asteni, feber och diarré oftare och som svårare hos patienter behandlade med paklitaxel (220 mg/m²) som en tre-timmarsinfusion 24 timmar efter doxorubicin (50 mg/m²) än hos patienter som fått standardbehandling med FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m²). Illamående och kräkningar föreföll vara mindre frekventa och inte lika svåra med paklitaxelregimen (220 mg/m²/doxorubicin 50 mg/m²) jämfört med standardregimen med FAC. Användning av kortikosteroider kan ha bidragit till den lägre frekvensen och svårighetsgraden av illamående och kräkningar i paklitaxel/doxorubicin-gruppen.

När paklitaxel administrerades som tre-timmarsinfusion i kombination med trastuzumab som första linjens behandling av 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 %), frossa (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 bero på det större antalet behandlingar och längre behandlingstid med paklitaxel/trastuzumabkombinationen jämfört med paklitaxel som monoterapi. Allvarliga händelser rapporterades i likartad frekvens för paklitaxel/trastuzumab och paklitaxel som monoterapi.

När doxorubicin administrerades i kombination med paklitaxel vid metastaserande bröstcancer, observerades **hjärtkontraktionsstörningar** ($\geq 20\%$ sänkning av vänster kammars ejektionsfraktion) hos 15 % av patienterna jämfört med 10 % vid standardbehandling med FAC. **Kongestiv hjärtsvikt** observerades hos $<1\%$ i både paklitaxel/doxorubicin- och FAC-gruppen. 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 samtliga patienter på lämplig medicinsk behandling.

Strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig strålbehandling.

AIDS-relaterat Kaposi sarkom

Baserat på en klinisk studie med 107 patienter är incidensen och svårighetsgraden av biverkningar i allmänhet jämförbara (förutom hematologiska och hepatiska biverkningar, se nedan) mellan KS-patienter och patienter som behandlas med paklitaxel i monoterapi för andra solida tumörformer.

Blodet och lymfsystemet: Benmärgshämning var den viktigaste dosbegränsande toxiciteten. Neutropeni är den främsta hematologiska toxiciteten. Under den första behandlingsomgången uppträdde allvarlig neutropeni (<500 celler/mm³) hos 20 % av patienterna. Under hela behandlingsperioden noterades allvarlig neutropeni hos 39 %, och 41 % av patienterna hade neutropeni i mer än sju dagar, medan 8 % av patienterna hade neutropeni i 30 - 35 dagar. Hos alla patienter som följdes upp försvann neutropenin inom 35 dagar. Neutropeni av grad 4 som varade ≥ 7 dagar förekom hos 22 % av patienterna.

Feber med neutropeni relaterad till paklitaxel rapporterades hos 14 % av patienterna i 1,3 % av behandlingscyklerna. Vid administrering av paklitaxel förekom tre fall av läkemedelsrelaterad sepsis (2,8 %) med dödlig utgång.

Trombocytopeni noterades hos 50 % av patienterna och var allvarlig ($<50\,000$ celler/ mm^3) hos 9 %. Endast 14 % fick en sänkning av trombocytantalet $<75\,000$ celler/ mm^3 vid åtminstone ett tillfälle under behandlingen. Blödningar relaterade till paklitaxel rapporterades hos <3 % av patienterna, men dessa hemorragiska episoder var lokala.

Anemi (Hb <11 g/dl) observerades hos 61 % av patienterna och var allvarlig (Hb <8 g/dl) hos 10 %. Erytrocytransfusioner krävdes hos 21 % av patienterna.

Lever och gallvägar: Bland de patienter (där >50 % av patienterna behandlades med proteashämmare) som hade normal leverfunktion då behandlingen inleddes, hade 28% förhöjt bilirubin, 43% förhöjda alkaliska fosfataser och 44 % förhöjt ASAT (SGOT). I vart och ett av dessa tester var ökningarna allvarliga i 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 till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Antidot mot överdosering med paklitaxel saknas. Om överdosering inträffar ska patienten kontrolleras noga. Behandlingen ska inriktas på de primära komplikationer som kan förväntas vid överdosering, dvs benmärgshämning, perifer neurotoxicitet och mukositis.

Överdoser hos pediatrika patienter kan vara förenad med akut etanoltoxicitet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod L01C D01

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 cyklofosamid 750 mg/m^2 + cisplatin 75 mg/m^2) studier. I Intergroup-studien (BMS CA139-209) erhöll över 650 patienter med stadium II_{b-c}, III eller IV av primär ovarialcancer maximalt nio behandlingar med paklitaxel (175 mg/m^2 under tre timmar) följt av cisplatin (75 mg/m^2) eller jämförelseterapi. Den andra större studien (GOG-111/B-MS CA139-022) utvärderade maximalt sex behandlingar med antingen paklitaxel (135 mg/m^2 under 24 timmar) följt av cisplatin (75 mg/m^2) eller jämförelseterapi hos över 400 patienter med primär ovarialcancer i stadium III eller IV, med residuallukdom >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 terapisvar,

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 tre-timmarsinfusion paklitaxel/cisplatin, jämfört med patienter som erhöll cyklofosfamid/cisplatin.

Bröstcancer

Vid adjuvant behandling av bröstcancer erhöll 3 121 patienter med nodpositiv bröstcancer antingen adjuvant paklitaxelbehandling eller ingen kemoterapi efter fyra behandlingscykler med doxorubicin och cyklofosfamid (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Mediantiden för uppföljning var 69 månader. Sammantaget sågs en signifikant minskning av risken för sjukdomsåterfall med 18% med paklitaxel ($p=0,0014$) samt signifikant minskning av risken för dödsfall med 19% ($p=0,044$) jämfört med patienter som enbart fick AC. Retrospektiva analyser visade fördelar i alla patientsubgrupper. Hos patienter med hormonreceptornegativa eller okända tumörformer minskade risken för sjukdomsåterfall med 28% (95% konfidensintervall [KI]: 0,59-0,86). Hos subgruppen med hormonreceptorpositiva tumörer minskade risken för återfall med 9 % (95 % KI: 0,78-1,07).

Studiedesignen var emellertid sådan att effekten utöver fyra AC-cykler inte undersöktes. Det kan inte uteslutas att de effekter som noterades delvis kan bero på skillnader i varaktigheten av kemoterapi i de två armarna (AC fyra cykler; AC + paklitaxel åtta cykler). Adjuvant behandling med paklitaxel ska därför ses som ett alternativ till utökad AC-terapi.

I en andra stor klinisk studie på adjuvant nodpositiv bröstcancer med liknande design, randomiserades 3 060 patienter att, efter fyra cykler AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270), antingen erhålla fyra cykler med paklitaxel med högre dos (225 mg/m^2) eller ej. Vid mediantid för uppföljning, som var 64 månader, sågs en signifikant ($p=0,006$) minskning av risken för sjukdomsåterfall med 17 % och minskning av dödsfallsrisken med 7 % (95 % KI: 0,78-1,12) i paklitaxelgruppen jämfört med patientgruppen som enbart fick AC. Alla analyser av undergrupper visade fördelar med paklitaxelarmen. I studien sågs en minskad sjukdomsrisk hos patienter med hormonreceptorpositiva tumörer med 23% (95 % KI: 0,6-0,92); i subgruppen med hormonreceptornegativa tumörer var riskminskningen för återfall 10% (95% KI: 0,7-1,11).

- Vid första linjens behandling av metastaserande bröstcancer utvärderades effekt och säkerhet av paklitaxel i två pivotala, öppna, kontrollerade och randomiserade fas-III-studier. I den första studien (BMS CA 139-278) jämfördes en kombination bestående av bolusdos doxorubicin (50 mg/m^2) följt av paklitaxel 24 timmar senare (220 mg/m^2 med 3-timmarsinfusion) med en standardbehandling med FAC (5-FU 500 mg/m^2 , doxorubicin 50 mg/m^2 , cyklofosfamid 500 mg/m^2), vilka båda administrerades var tredje vecka i åtta cykler. I den randomiserade studien inkluderades 267 patienter med metastaserande bröstcancer, som antingen inte erhållit tidigare kemoterapi eller enbart adjuvant, icke-antracyklin behandling. Resultaten visade en signifikant skillnad i tid till progression för patienter som fick AT jämfört med dem som fick FAC (8,2 respektive 6,2 månader; $p=0,029$). Medianöverlevnaden var högre för paklitaxel/doxorubicin jämfört med FAC (23,0 respektive 18,3 månader; $p=0,004$). I AT- och FAC-armen fick 44% respektive 48% uppföljande kemoterapi vilket inkluderade taxaner i 7% respektive 50 %. Det sammanlagda terapisvaret var också signifikant högre i AT-armen jämfört med FAC (68% respektive 55%). Fullständig respons sågs hos 19% av paklitaxel/doxorubicin-patienterna jämfört med 8% i FAC-gruppen. Alla effektresultat har bekräftats i efterhand i en blindad, oberoende genomgång.
- I den andra pivotala studien utvärderades effekt och säkerhet av kombination med paklitaxel och trastuzumab i en planerad subgruppanalys (metastaserande bröstcancer hos patienter som tidigare fått adjuvant behandling med antracykliner) i HO648g-studien. 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/m^2) i tre-timmarsinfusion var tredje vecka jämfördes med paklitaxel (175 mg/m^2) som monoterapi i tre-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/trastuzumabkombinationen med avseende på tid till progression (6,9 respektive 3,0 månader), terapisvar (41 % respektive 17 %) durationen av terapivaret (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-relaterat Kaposi sarkom

Vid behandling av AIDS-relaterat KS undersöktes effekt och säkerhet av paklitaxel i en icke-jämförande studie av patienter med framskriden KS som tidigare behandlats med systematisk kemoterapi. Primära end-point var bästa tumörrespons. Av de 107 patienterna bedömdes 63 patienter vara resistent mot liposomalt antracyklin. Denna subgrupp anses utgöra den centrala effektpopulationen. Sammanlagt terapisvar (fullständigt/partiellt svar) efter 15 behandlingscykler var 57 % (KI 44 – 70 %) för liposomalt antracyklin-resistent patienter. Mer än 50 % av svaren sågs efter de första tre behandlingscyklerna. För liposomalt antracyklin-resistent patienter var terapivaret hos de patienter som aldrig fått en proteashämmare (55,6 %) jämförbar med hos dem som fått proteashämmare minst två månader innan behandlingen med paklitaxel (60,9 %). Mediantiden till progression var 468 dagar (95 % KI 257-NE) i huvudmålgruppen. Medianöverlevnad kunde inte beräknas för paklitaxel, men den undre 95 %-gränsen var 617 dagar för huvudgruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös administrering sjunker plasmakoncentrationen av paklitaxel bifasiskt. Paklitaxels farmakokinetik bestämdes efter tre- respektive 24-timmarsinfusioner vid doseringarna 135 och 175 mg/m². Den terminala halveringstiden låg i intervallet 3,0-52,7 timmar. Medelvärde för totalt kropps Clearance (icke-kompartimentella) låg i intervallet 11,6-24,0 l/timme/m². En minskning av totalclearance 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 tre-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-värdena med 75 % respektive 81 %.

Distribution

Efter en intravenös dos av 100 mg/m², given som en tre-timmarsinfusion till 19 KS patienter, var medelvärde för C_{max} 1 530 ng/ml (761-2 860 ng/ml) och medelvärde för AUC var 5 619 ng.h/ml (2 609-9 428 ng.tim/ml). Clearance var 20,6 l/tim/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.

Metabolism

Fördelning och metabolism av paklitaxel hos människa är ofullständigt utredd. Medelvärde 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-enzymerna. 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-dihydroxypaklitaxel. Bildningen av dessa hydroxylerade metaboliter katalyseras av CYP2C8, CYP3A4 respektive både CYP2C8 och CYP3A4. Effekten av nedsatt njur- och leverfunktion på paklitaxels distribution och metabolism efter en tre-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 tre-timmarsinfusion låg inom intervallet för patienter som inte erhöles dialys.

Eliminering

I kliniska studier där paklitaxel administrerades samtidigt med doxorubicin sågs förlängd elimination av doxorubicin och dess metaboliter. Total exponering av doxorubicin i plasma var 30% högre när paklitaxel gavs omedelbart efter doxorubicindosen än vid 24 timmars intervall mellan administreringarna.

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 också påvisats vara såväl embryotoxiskt som fetotoxiskt hos kanin, samt kunna minska fertiliteten hos råttor. Paklitaxel utsöndras i mjölken från lakterande råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri etanol

Polyoxyl 35 ricinolja (makrogolglycerolricinoleat 35)

6.2 Inkompatibiliteter

Polyoxyetylerad 35 ricinolja kan förorsaka urlakning av DEHP (di-[2-etylhexyl]ftalat) från mjukgjorda infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) och halten av DEHP ökar med tid och koncentration. Därför bör beredning, förvaring och administrering av utspätt paklitaxel ske med utrustning som inte innehåller PVC.

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska:

2 år

Efter öppnande, före spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats för 28 dagar vid högst 25 °C efter upprepade nålstick och uttag av lösning ur injektionsflaskan. Ur mikrobiologiskt hänseende kan öppnad flaska förvaras högst 28 dagar vid högst 25 °C. Andra hållbarhetstider och förvaringsbetingelser är på användarens ansvar.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har för den färdigberedda lösningen visats vid 5 °C och 25 °C under 7 dagar utspädd i 5 % dextroslösning, samt under 14 dagar utspädd i 0,9% natriumkloridlösning för injektion. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring före användning på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar och övrig hantering

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Oöppnad flaska kan frysas utan att innehållet påverkas negativt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av Typ I-glas (stängd med Omniflex Plus gummipropp och förseglad med avdragbar försegling av aluminium) innehållande 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg och 600 mg paklitaxel i 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml respektive 100 ml lösning.

Injektionsflaskorna är förpackade i separata kartonger.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering: Försiktighet bör iaktas vid hantering av paklitaxel liksom med alla cytostatika.

Utspädning bör ske aseptiskt av utbildad personal i särskilt avsett utrymme. Adekvata skyddshandskar bör användas. Försiktighetsåtgärder bör vidtas för att undvika kontakt med hud och slemhinnor. Om medlet kommer i kontakt med huden bör området tvättas med tvål och vatten. Efter utvärtes exponering har stickande känsla, sveda och rodnad observerats. Vid kontakt med slemhinnor ska det berörda området sköljas ordentligt med vatten. Efter inhalation har dyspné, bröstsmärta, halssveda och illamående rapporterats. Om oöppnade injektionsflaskor förvaras i kylskåp eller fryses 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 flera uttag av koncentrat ur injektionsflaskan bibehålls mikrobiologisk, kemisk och fysikalisk stabilitet i upp till 28 dagar vid högst 25°C. Andra hållbarhetstider och förvaringsbetingelser efter öppnandet är på användarens ansvar. Chemo-Dispensing Pin, eller liknande utensilier med spike, bör ej användas då dessa kan göra åverkan på flaskans gummipropp så att steriliteten förloras.

Beredning av intravenös infusion: Paklitaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning ska spädas med iakttagande av aseptisk teknik före infusion i 0,9% natriumklorid infusionsvätska, eller i 5% dextros infusionsvätska, eller i en blandning av 0,9% natriumklorid och 5% dextros infusionsvätska, eller i Ringers infusionsvätska innehållande 5% dextros, till en slutlig koncentration i intervallet 0,3-1,2 mg/ml.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har för den färdigberedda lösningen visats vid 5 °C och 25 °C under 7 dagar utspädd i 5% dextroslösning, samt under 14 dagar utspädd i 0,9% natriumkloridlösning för injektion. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om den inte används

omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring före användning på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Efter beredning får lösningen endast användas 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 ska ett inline-filter med en porstorlek ej överstigande 0,22 µm användas. Inga nämnvärda förluster i preparatets styrka har noterats efter simulerad administrering av lösningen via infusionsaggregat som försetts med ett inline-filter.

Det föreligger enstaka rapporter om utfällning under infusion av paklitaxel. Detta har då oftast inträffat mot slutet av 24-timmarsinfusion. Även om orsaken till sådan utfällning inte har klarlagts är den troligen förknippad med övermättningsavfall 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 lakas ur från infusionsutrustning av mjukgjord PVC, bör paklitaxellösningar förvaras i flaskor som inte innehåller PVC (glas, polypropen) eller plastpåsar (polypropen, polyolefin) och ges via infusionsaggregat invändigt klädda med polyeten. Användning av filter (t ex IVEK-2) med korta ingångs- och/eller utgångsslangar av mjukgjord PVC har inte medfört nämnvärd urlakning av DEHP.

Avfallshantering: Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Skyddsinstruktion vid beredning av paklitaxel infusionslösning

1. Skyddsbox ska användas varvid skyddshandskar och skyddsrock tas på. Om skyddsbox inte finns kompletteras utrustningen med munskydd och ögonskydd.
2. Denna produkt får inte handhas av kvinnor som är eller kan bli gravida.
3. Öppnade förpackningsenheter såsom injektionsflaskor och infusionsflaskor och använda kanyler, sprutor, katetrar, slangar samt cytostatikarester ska betraktas som riskavfall och omhändertas efter gällande instruktion för handhavande av RISKAVFALL.
4. Gör enligt följande om spill skulle ske: - skyddskläder tas på - glaskross samlas upp, placeras i emballage för RISKAVFALL - kontaminerade ytor sköljs ordentligt med stora mängder kallt vatten - de avsköljda ytorna torkas sedan noggrant av och torkmaterialet kastas som RISKAVFALL.
5. Vid hudkontakt med Paklitaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning, skölj med stora mängder rinnande kallt vatten och tvätta sedan noggrant med tvål och vatten. Vid kontakt med slemhinnor ska det berörda området sköljas ordentligt med vatten. Vid kvarstående besvär, uppsök läkare.
6. Om du får Paklitaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning i ögonen, skölj mycket noga med stora mängder kallt vatten. Uppsök omedelbart ögonläkare.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27782

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-06-18 / 2013-10-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-12