

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Paclitaxel Actavis 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av lösningskoncentrat för infusion innehåller 6 mg paklitaxel.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 30 mg paklitaxel.

Varje 16,7 ml injektionsflaska innehåller 100 mg paklitaxel.

Varje 25 ml injektionsflaska innehåller 150 mg paklitaxel.

Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 300 mg paklitaxel.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 2 g etanol.

Varje 16,7 ml injektionsflaska innehåller 6 g etanol.

Varje 25 ml injektionsflaska innehåller 10 g etanol.

Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 19 g etanol.

Detta motsvarar 385 mg/ml koncentrat.

Makrogolglycerolricinoleat: 527 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till blekt gul, något viskös lösning med pH 3,3-4,3 och osmolalitet på > 4000 mOsm/l.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ovarialcancer

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

För andra linjens behandling av ovarialcancer är Paclitaxel Actavis indicerat för behandling av metastaserande carcinom då standardbehandling med platina-läkemedel sviktat.

Bröstcancer

Vid adjuvant behandling är Paclitaxel Actavis indicerat för behandling av patienter med nodpositiv bröstcancer efter behandling med antracyclin och cyklofosamid (AC). Adjuvant behandling med Paclitaxel Actavis ska ses som ett alternativ till utökad AC-terapi.

Paclitaxel Actavis 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). Paclitaxel Actavis 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

Paclitaxel Actavis 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 Kaposis sarkom

Paclitaxel Actavis är indicerat för behandling av patienter med framskridet AIDS-relaterat Kaposis 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

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

Före behandling med paklitaxel ska samtliga patienter premedicineras med kortikosteroider, antihistaminer och H₂-blockerare, t ex enligt följande:

Läkemedel	Dosering	Administrering före Paklitaxel
dexametason	20 mg per oralt* eller i.v.	För peroral administrering cirka 12 och 6 timmar och för i.v. administrering 30-60 minuter.
difenhydramin**	50 mg i.v.	30-60 minuter
cimetidin eller ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30-60 minuter

*8-20 mg för KS-patienter

** eller en ekvivalent antihistamin t ex klorfeniramin

Paklitaxel ska administreras intravenöst via ett in-line-filter med ett mikropormembran $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (se avsnitt 6.6).

Första linjens behandling av ovarialcancer

Även om andra doseringsregimer är under utredning rekommenderas en kombinationsregim av 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 3 veckors

behandlingsfritt intervall eller paklitaxel 135 mg/m² som 24-timmarsinfusion, följt av cisplatin 75 mg/m², med 3 veckors behandlingsfritt intervall (se 5.1).

Andra linjens behandling av ovarialcancer

Den rekommenderade dosen av Paclitaxel Actavis är 175 mg/m² givet som intravenös infusion under 3 timmar, med tre veckors behandlingsfritt intervall.

Adjuvant behandling vid bröstcancer

Den rekommenderade dosen av paklitaxel är 175 mg/m² givet som intravenös infusion under 3 timmar, i fyra cykler med tre veckors behandlingsfritt intervall emellan. Paklitaxel ges 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 3 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 3 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 produktresumé för trastuzumab).

Andra linjens behandling av bröstcancer

Den rekommenderade dosen av paklitaxel är 175 mg/m² under 3 timmar, med tre veckors behandlingsfritt intervall.

Behandling av avancerad NSCLC

Rekommenderad dos av paklitaxel är 175 mg/m² under 3 timmar, följt av cisplatin 80 mg/m², med 3 veckors behandlingsfritt intervall.

Behandling av AIDS-relaterat KS

Rekommenderad dos av paklitaxel är 100 mg/m², givet som en 3-timmars intravenös infusion varannan vecka.

Efterföljande doser av paklitaxel bör administreras utifrån patientens individuella tolerans.

Ny behandlingskur ska inte ges förrän antalet neutrofila granulocyter är $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1,0 \times 10^9/l$ för KS-patienter) och trombocytantalet är $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ för KS-patienter). Patienter som får svår neutropeni (neutrofila $< 0,5 \times 10^9/l$ under 7 dagar eller längre) eller svår perifer neutropati bör ges en 20 % lägre dos i efterföljande behandlingskur (25 % för KS-patienter) (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

Paklitaxel rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Administreringssätt

Paclitaxel Actavis ska administreras intravenöst. För anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne listat i avsnitt 6, i synnerhet makrogolglycerolricinoleat (polyoxyetylerad ricinolja) (se avsnitt 4.4).

Amning (se avsnitt 4.6).

Patienter vars neutrofilantal före behandling är mindre än $1,5 \times 10^9/l$ ($1,0 \times 10^9/l$ för KS-patienter).

Vid behandling av KS 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 tillgänglig.

På grund av risken för extravasering bör infusionsstället noggrant kontrolleras under administreringen av läkemedlet avseende möjlig infiltration.

Patienten ska premedicineras med kortikosteroider, antihistaminer och H_2 -blockerare (se avsnitt 4.2).

Vid kombinationsbehandling ska paklitaxel 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 paklitaxel avbrytas omedelbart, symtomatisk behandling insättas och behandling med läkemedlet ska inte upprepas hos patienten.

Benmärgshämning (framförallt neutropeni) är den dosbegränsande toxiciteten. Blodbilden ska kontrolleras frekvent. Patienter ska inte ges en ny behandlingskur förrän antalet neutrofila är $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1,0 \times 10^9/l$ för KS-patienter) och trombocytantalet är $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ för KS-patienter).

I den kliniska studien av KS-patienter behandlades de flesta av AIDS-patienterna med granulocyt-kolonistimulerande 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 3-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 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 leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

Data saknas beträffande patienter med svår kolestas i utgångsläget. Paklitaxel får 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 paklitaxel. 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 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 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 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 antracyclin när beslut tas angående frekvensen av ventrikelfunktionskontroller. 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 produktresumé för trastuzumab eller doxorubicin.

Trots att *perifer neuropati* ofta förekommer är utveckling av allvarliga symtom ovanlig. Vid allvarliga fall rekommenderas dosreduktion med 20 % (25 % för 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 cyklofosamid följt av cisplatin.

Eftersom Paclitaxel Actavis innehåller *etanol* (385 mg/ml) bör eventuella CNS- och andra effekter beaktas.

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

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 hos fall av svår eller långvarig diarré som uppträder under eller kort efter behandling med paklitaxel.

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

Hormonella preventivmedel är kontraindicerat vid hormon receptor positiva tumörer.

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

Hjälpämnen

Etanol

Detta läkemedel innehåller 48 volymprocent etanol (alkohol).

En dos av $220 \text{ mg}/\text{m}^2$ av detta läkemedel som ges till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av $363 \text{ mg}/\text{kg}$ etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär $61 \text{ mg}/100 \text{ ml}$. Som jämförelse, för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl, är alkoholkoncentrationen i blodet troligtvis ungefär $50 \text{ mg}/100 \text{ ml}$.

Alkoholen i detta läkemedel kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det beror på att omdöme och reaktionsförmåga kan påverkas.

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

Alkoholinnehållet ska beaktas hos gravida kvinnor, patienter med epilepsi eller leverproblem och patienter som är beroende av alkohol.

Eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt under 3 eller 24 timmar, kan effekten av alkohol vara lägre.

Makrogolglycerolricinoleat

Detta läkemedel innehåller makrogolglycerolricinoleat som kan orsaka svåra allergiska reaktioner (se avsnitt 4.3).

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

Paklitaxels metabolism katalyseras delvis av cytokrom P450 isoenzymer CYP2C8 och CYP3A4 (se avsnitt 5.2). 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.

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.

Clearance för paklitaxel påverkas inte av premedicinering med cimetidin.

Studier utförda på patienter med KS, vilka behandlades med paklitaxel samtidigt med ett flertal 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.

Eftersom detta läkemedel innehåller etanol kan interaktioner inträffa med andra läkemedel. Om andra läkemedel ges samtidigt bör det därför kontrolleras om det finns interaktioner med etanol för dessa.

Samtidig administrering med läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Information 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 om det ges till gravida kvinnor. Paklitaxel ska därför endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt. Kvinnor bör rekommenderas att undvika graviditet under behandling med paklitaxel och att omedelbart meddela behandlande läkare om graviditet inträffar.

Amning

Paklitaxel är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Uppgift saknas huruvida paklitaxel passerar över i modersmjölk. Under behandling med paklitaxel bör amning avbrytas.

Fertilitet

Kvinnliga och manliga patienter i fertil ålder och/eller deras partners bör använda preventivmedel under och minst 6 månader efter behandling med paklitaxel.

Manliga patienter bör söka råd om att frysförvara sperma innan behandlingen med paklitaxel på grund av risken för infertilitet.

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 läkemedlet innehåller etanol (se avsnitten 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 paklitaxel vid ovarial-, bröst- eller NSCLC. Inget klart samband mellan observerad toxicitet och patientens ålder har kunnat ses.

En signifikant överkänslighetsreaktion med möjlig dödlig utgång (definierad som hypotension som kräver behandling, angioödem, andnöd som kräver bronkdilaterare, eller generaliserad urtikaria) inträffade i två (<1%) av patienterna. Trettiofyra procent av patienterna (17% av alla kurser) upplevde mindre överkänslighetsreaktioner. Dessa mindre reaktioner, huvudsakligen rodnad och utslag, krävde inte ett terapeutiskt ingripande inte heller förhindrade de en fortsatt behandling med paklitaxel.

Den vanligaste biverkan av klinisk betydelse var *benmärgsdepression*. Allvarlig neutropeni ($<0,5 \times 10^9/l$) 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 $<50 \times 10^9/l$ för trombocyter vid minst ett tillfälle under pågående studie. Anemi sågs hos 64 % av patienterna. Den var allvarlig (Hb <80 g/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 paklitaxel som 3-timmarsinfusion följt av cisplatin förefaller förekomsten av svår neurotoxicitet vara förhöjd.

Perifer neuropati kan förekomma efter första kuren och kan förvärras med ökad exponering för paklitaxel. Dessutom har det visats att perifera neuropatier kan kvarvara längre än sex månader efter avslutat paklitaxelanvändande. 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, så kallad "recall". Någon specifik behandling för reaktionerna vid extravaskulär administrering finns ej för närvarande.

I vissa fall uppträdde reaktioner vid injektionsstället under långvarig infusion eller var fördröjd med en vecka eller 10 dagar.

Hud och subkutan vävnad

Alopeci: Alopeci observerades hos 87% av patienterna som behandlades med paklitaxel och hade en abrupt debut. Majoriteten av händelserna inträffade inom en månad efter påbörjad behandling med paklitaxel. Uttalat håravfall ≥ 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 3-timmarsinfusion vid metastaserande sjukdom (812 patienter behandlade i kliniska prövningar) och biverkningar inrapporterade efter marknadsgodkännande*. De senare kan tillskrivas paklitaxel oavsett behandlingsregim.

Frekvensen av nedanstående biverkningar är angiven enligt konventionen:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); mycket sällsynt ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskad svårighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
-------------	----------	--------------

Infektioner och infestationer	mycket vanliga	infektioner (vanligtvis urinvägs- och övre luftvägsinfektioner), även rapporter om fatala fall.
	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 flush och hudutslag)
	mindre vanliga	behandlingskrävande svår överkänslighetsreaktion (t.ex. hypotension, angioneurotiskt ödem, andningssvårigheter, generell urtikaria, frossa, ryggsmärta, bröstsmärta, takykardi, buksmärta, smärta i extrimiteterna, diafores och hypertension)
	sällsynta	anafylaktisk reaktion*
	mycket sällsynta	anafylaktisk chock*
Metabolism och nutrition	mycket sällsynta	anorexi
	ingen känd frekvens	tumörlyssyndrom*
Psykiska störningar	mycket sällsynta	konfusionstillstånd*
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga	neurotoxicitet (huvudsakligen perifer neuropati)#
	sällsynta	motorisk neuropati (med lättare distal svaghet)*
	mycket sällsynta	grandmal-anfall*, autonom neuropati (med paralytisk ileus och ortostatisk hypotension som följd), encefalopati*, konvulsioner, yrsel*, ataxi*, huvudvärk*
Ögon	mycket sällsynta	synnervspåverkan och/eller synstörningar (flimmerskotom)*, speciellt hos patienter som erhållit högre doser än de rekommenderade

	ingen känd frekvens	makulaödem*, fotopsi*, prickar/fläckar i synfältet*
Öron och balansorgan	mycket sällsynta	hörselförlust*, ototoxicitet*, tinnitus, yrsel*
Hjärtat	vanliga	bradykardi
	mindre vanliga	myokardinfarkt, AV-block och synkope, kardiomyopati, asymtomatisk ventrikulär takykardi, takykardi med bigemini
	sällsynta	hjärtsvikt
	mycket sällsynta	förmaksflimmer*, supraventrikulär takykardi*
Blodkärl	mycket vanliga	hypotension
	mindre vanliga	trombos, hypertension, tromboflebit
	mycket sällsynta	chock*
	ingen känd frekvens	flebit*
Andningvägar bröstkorg och mediastinum	sällsynta	andningssvikt*, lungemboli*, lungfibros*, interstitiell pneumoni*, dyspné*, pleurautgjutning*
	mycket sällsynta	hosta*
Magtarmkanalen	mycket vanliga	diarré, kräkningar, illamående, mukositis
	sällsynta	tarmobstruktion*, tarmperforation*, ischemisk kolit*, pankreatit*
	mycket sällsynta	mesenteritrombos*, pseudomembranös kolit*, neutropen kolit*, ascites*, esofagitis*, förstoppning*
Lever och gallvägar	mycket sällsynta	levernekros*, leverencefalopati* (för båda finns rapporter av fatala fall)
Hud och subkutan vävnad	mycket vanliga	alopeci
	vanliga	övergående lätta nagel- och hudförändringar
	sällsynta	pruritus*, hudutslag, erytem*
	mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom*, epidermal nekrolys*, erythema multiforme*, exfoliativ dermatit*, urtikaria*, oncholys* (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 administreringsstället	vanliga	reaktioner vid injektionsstället (lokaliserat ödem, smärta, erytem, 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 och alkaliska fosfataser
	mindre vanliga	kraftig ökning av bilirubin
	sällsynta	ökning av kreatinin*

* biverkningar inrapporterade efter marknadsgodkännande

Kan kvarvara längre än sex månader efter avslutat paklitaxelanvändande.

Bröstcancerpatienter som erhöll adjuvant paklitaxel-behandling efter behandling med antracyklin och cyklofosamid (AC) 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, som redovisats 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 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; 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 cyklofosamid följt av cisplatin. Myelosuppression föreföll vara mindre frekvent och svår med paklitaxel som 3-timmarsinfusion följt av cisplatin jämfört med cyklofosamid följt av cisplatin.

Vid första linjens kemoterapi av metastaserande bröstcancer rapporterades neutropeni, anemi, perifer neuropati, artralgi/myalgi, asteni, feber och diarré mera frekvent och som svårare hos patienter behandlade med paklitaxel (220 mg/m²) som en 3-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 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 /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* (≥ 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 patienterna 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 frekvensen och allvarlighetsgraden 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 ($< 0,5 \times 10^9$ celler/l) 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 ($< 50 \times 10^9$ celler/l) hos 9 %. Endast 14 % fick en sänkning av trombocytantalet $< 75 \times 10^9$ celler/l vid åtminstone ett tillfälle under behandlingen. Blödningar relaterade till paklitaxel rapporterades hos <3 % av patienterna, men dessa hemorragiska episoder var lokala.

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

Lever och gallvägar

Bland de patienter (där mer än hälften av patienterna behandlades med proteashämmare) som hade normal leverfunktion då behandlingen inleddes, hade 28 % förhöjt bilirubin, 43 % förhöjda alkaliska fosfataser och 44 % förhöjt ASAT. 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 via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Antidot mot överdosering med paklitaxel saknas. Vid överdosering ska patienten övervakas noggrant. Behandling bör inriktas på primär toxicitet som kan förväntas vid överdosering, dvs benmärgshämning, perifer neurotoxicitet och mukositis.

Pediatrik population:

Överdoserings hos pediatrika patienter kan vara förknippad med akut etanolförgiftning.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Paklitaxel är ett nytt 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.

Klinisk effekt och säkerhet

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) kliniska 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 h) 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 h) följt av cisplatin (75 mg/m²) eller jämförelseterapi hos över 400 patienter med primär ovarialcancer i stadium III eller IV, med residuall sjukdom >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 3-timmarsinfusion av paklitaxel/cisplatin, jämfört med patienter som erhöll cyklofosfamid/cisplatin.

Bröstcancer

Vid adjuvant behandling av bröstcancer erhöll 3121 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 % 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 4 AC-cykler inte undersöktes. Det kan inte uteslutas att de effekter som noterades delvis kan bero på skillnader i varaktigheten av kemoterapin i de två armarna (AC 4 cykler; AC+paklitaxel 8 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 3060 patienter att, efter fyra cykler AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270), antingen erhålla fyra cykler med paklitaxel med högre dos (225 mg/m²) 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/m²) följt av paklitaxel 24 timmar senare (220 mg/m² med 3-timmarsinfusion) med en standardbehandling med FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m²), vilka båda administrerades var tredje vecka i 8 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/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 NSCLC patienter behandlades med regimer innehållande paklitaxel 6 mg/ml). 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 och 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 terapisvaret 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

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. Medelvärdet 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. Medelvärdet 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-∞} -värdena med 75 % respektive 81 %.

Absorption

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} 1 530 ng/ml (761-2 860 ng/ml) och medelvärdet för AUC var 5 619 ng.h/ml (2 609 – 9 428 ng.h/ml). Clearance var 20,6 l/h/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.

Distribution

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 och eliminering

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 -hydroxipaklitaxel, 3'-p-hydroxipaklitaxel respektive 6 α -3'-p-dihydroxipaklitaxel. 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 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 studier där paklitaxel administrerades samtidigt med doxorubicin sågs förlängd fördelning och elimination av doxorubicin och dessa metaboliter. Total exponering av doxorubicin i plasma var 30 % högre när paklitaxel gavs omedelbart efter doxorubicindosen än vid 24 timmars intervall mellan administreringarna.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eventuell carcinogen 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 mutagent 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 råtta.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

citronsyra, vattenfri
makrogolglycerolricinoleat
etanol, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Polyoxyetylerad ricinolja (Makrogolglycerolricinoleat) 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 paklitaxel ske med utrustning som inte innehåller PVC.

Denna produkt får inte blandas med andra läkemedels utöver de som anges i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
3 år

Öppnad injektionsflaska innan spädning

Ur mikrobiologisk synpunkt kan öppnad injektionsflaska förvaras högst 28 dagar vid 25°C. Andra hållbarhetstider och förvaringsbetingelser efter öppnandet är på användarens ansvar.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har för den färdigberedda lösningen visats vid 5°C samt 25 °C under 7 dagar utspädd i 5 % glukoslösning och 5 % glukos i Ringerlösning för injektion, och under 14 dagar utspädd i 0,9 % natriumkloridlösning för injektion. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart är hållbarhetstider och förvaringsbetingelser efter öppnandet på användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8 °C, såvida inte spädningen gjorts på ett kontrollerat och validerat sätt under aseptiska förhållanden. Utspädd lösning är endast för engångsbruk.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras injektionsflaska i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Beträffande förvaringsanvisningar efter första öppnandet eller efter spädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska (typ I PhEur) med bromobutylgummipropp och metallkapsel (aluminium) med polypropylenskiva.

Injektionsflaskorna är förpackade med eller utan skyddande plastöverdrag.

Förpackningsstorlekar:

- 1 x 5 ml injektionsflaska (30 mg/5 ml)
- 1 x 16,7 ml injektionsflaska (100 mg/16,7 ml)
- 1 x 25 ml injektionsflaska (150 mg/25 ml)
- 1 x 50 ml injektionsflaska (300 mg/50 ml)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering

Försiktighet bör iakttas vid hantering av Paclitaxel Actavis liksom med alla cytostatika. Utspädning bör ske aseptiskt av utbildad personal i särskilt avsett utrymme. Adekvata skyddshandskar bör användas. Försiktighetsåtgärder bör vidtagas 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 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.

Beredning av infusionslösning

Chemo-Dispensing Pin, eller liknande utensilier med spike, bör ej användas då dessa kan göra åverkan på flaskans gummipropp så att steriliteten förloras.

Paclitaxel Actavis 6 mg/ml koncentrat för infusionslösning ska spädas med iakttagande av aseptisk teknik före infusion. Följande infusionsvätskor kan användas för spädningen: 0,9 % natriumkloridlösning för infusion eller 5 % glukoslösning för infusion eller 5 % glukos och 0,9 % natriumkloridlösning för infusion eller 5 % glukos i Ringerlösning för infusion 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 samt 25°C under 7 dagar utspädd i 5 % glukoslösning och 5 % glukos i Ringerlösning för injektion, och under 14 dagar utspädd i 0,9 % natriumkloridlösning för injektion. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart är hållbarhetstider och förvaringsbetingelser efter öppnandet på användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte spädningen gjorts på ett kontrollerat och validerat sätt under aseptiska förhållanden.

Utspädd lösning är endast för engångsbruk.

Efter beredning kan lösningen vara halvgenomskinlig på grund av vehikeln som används i preparatet och detta går inte bort vid filtreringen. För att minska risken för utfällning bör Paclitaxel Actavis användas så snart som möjligt efter spädningen. Vid administrering ska 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 paklitaxel. Detta har då 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 onödig 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 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 (till exempel IVEX-2®) med korta ingångs- och/eller utgångsslangar av mjukgjord PVC har inte medfört nämnvärd urlakning av DEHP (se avsnitt 6.2).

Skyddsinstruktioner för beredning av Paclitaxel Actavis infusionslösning.

1. Dragskåp ska användas, liksom skyddshandskar och skyddsdräkt. Om det inte finns något dragskåp tillgängligt ska munskydd och skyddsglasögon användas.
2. Gravida kvinnor eller kvinnor som planerar graviditet ska inte hantera detta läkemedel.
3. Öppnad förpackning, liksom injektionsflaskor och infusionsflaskor, använda kanyler, sprutor, infusionslangar, katetrar samt överbliven cytostatika ska betraktas som riskavfall och ska hanteras enligt lokala regler för hantering av RISKAVFALL.
4. Följ nedanstående instruktioner vid spill:
 - Skyddskläder ska användas.
 - Krossat glas samlas ihop och slängs i RISKAVFALL.
 - Förorenade ytor spolas noggrant med rikligt med kallvatten.
 - Den avspolade ytan ska därefter torkas noggrant och det som används att torka med slängs därefter i RISKAVFALL.

5. Om Paclitaxel Actavis har kommit i kontakt med hud ska området för exponering sköljas med rikligt med vatten och därefter tvättas med tvål och vatten. Vid kontakt med slemhinna, skölj noggrant med vatten. Vid obehag efteråt kontakta läkare.
6. Om Paclitaxel Actavis kommer i kontakt med ögon, skölj noggrant och rikligt med kallt vatten. Kontakta omedelbart ögonspecialist.

Avfallshantering

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

Eventuell oanvänt läkemedel eller avfallsmaterial ska kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av cytostatika.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
IS-220 Hafnarfjördur
Island

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24615

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-08-01/2012-11-11

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-01