

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En 5 ml injektionsflaska innehåller 30 mg paklitaxel.

En 16,7 ml injektionsflaska innehåller 100 mg paklitaxel.

En 25 ml injektionsflaska innehåller 150 mg paklitaxel.

En 50 ml injektionsflaska innehåller 300 mg paklitaxel.

En 100 ml injektionsflaska innehåller 600 mg paklitaxel.

Hjälpämnen med känd effekt:

Etanol, vattenfri, 393 mg/ml (49,7 % (v/v))

Makrogolglycerol-ricinoleat, 530 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, svagt gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Som andra linjens kemoterapi av ovarialcancer är paklitaxel indicerat för behandling av metastaserande cancer i ovarium efter att platinainnehållande standardterapi sviktat.

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

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

Som monoterapi är paklitaxel indicerat för behandling av metastaserande bröstcancer hos patienter i fall då antracyklininnehållande behandling sviktat, eller hos patienter som inte är lämpliga för sådan standardbehandling.

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

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

Begränsade effektivitetsdata stöder denna indikation. En sammanfattning av relevanta studier redovisas i avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

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 paklitaxel ska alla patienter premedicineras med kortikosteroider, antihistaminer och H₂-antagonister, t.ex. enligt nedan:

Paklitaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas före användning (se avsnitt 6.6) och får endast administreras intravenöst.

Läkemedel	Dos	Administrering före paklitaxel
Dexametason	20 mg peroralt* eller iv	Vid peroral administrering: cirka 12 och 6 timmar eller för iv-administrering: 30 till 60 min
Difenhydramin**	50 mg iv	30 till 60 min
Cimetidin eller ranitidin	300 mg iv 50 mg iv	30 till 60 min

* 8–20 mg till KS-patienter

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

Paklitaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas före användning (se avsnitt 6.6) och får endast administreras intravenöst.

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

Första linjens kemoterapi av ovarialcancer: Även om andra doseringsregimer är under utredning, rekommenderas en kombinationsterapi av paklitaxel och cisplatin. Beroende på infusionstid rekommenderas två doser av paklitaxel: paklitaxel 175 mg/m² administrerat intravenöst under 3 timmar följt av cisplatin med en dos på 75 mg/m² var tredje vecka, eller paklitaxel 135 mg/m² som en 24-timmarsinfusion följt av cisplatin 75 mg/m², med 3 veckors intervall mellan behandlingstillfällena (se avsnitt 5.1).

Andra linjens kemoterapi av ovarialcancer: Den rekommenderade dosen paklitaxel är 175 mg/m² som administreras under 3 timmar med 3 veckors intervall mellan behandlingstillfällena.

Adjuvant kemoterapi vid bröstcancer: Den rekommenderade dosen paklitaxel är 175 mg/m² som administreras under 3 timmar var 3:e vecka vid fyra behandlingstillfällen, efter AC-terapi.

Första linjens kemoterapi vid bröstcancer: Vid användning i kombination med doxorubicin (50 mg/m²) bör paklitaxel ges 24 timmar efter doxorubicin. Den rekommenderade dosen paklitaxel är 220 mg/m² administrerat intravenöst under 3 timmar med 3 veckors intervall mellan behandlingstillfällena (se avsnitt 4.5 och 5.1).

I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen paklitaxel 175 mg/m² administrerat intravenöst under 3 timmar med 3 veckors intervall mellan behandlingstillfällena (se avsnitt 5.1).

Infusionen av paklitaxel kan startas 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 Herceptin®).

Andra linjens kemoterapi av bröstcancer: Den rekommenderade dosen paklitaxel är 175 mg/m² som administreras under 3 timmar med 3 veckors intervall mellan behandlingstillfällena.

Behandling av avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC): Den rekommenderade dosen av paklitaxel är 175 mg/m² som administreras under 3 timmar, följt av cisplatin 80 mg/m², med 3 veckors intervall mellan behandlingstillfällena.

Behandling av AIDS-relaterat KS: Den rekommenderade dosen av paklitaxel är 100 mg/m² administrerat som en 3-timmars intravenös infusion varannan vecka.

Efterföljande doser av paklitaxel ska administreras utifrån patientens individuella tolerans.

Paklitaxel ska inte ges igen förrän neutrofilantalet 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 drabbas av svår neutropeni (neutrofilantal $< 500/\text{mm}^3$ i en vecka eller mer) eller svår perifer neuropati bör erhålla en dosreduktion på 20 % för efterföljande behandlingar (25 % för KS-patienter) (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population:

Säkerheten och effektiviteten hos barn (under 18 år) har inte fastställts. Paklitaxel rekommenderas därför inte till barn.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

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

Administreringssätt

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva ingrediensen eller något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1, i synnerhet makrogolglycerol-ricinoleat (polyoxytylerad ricinolja) (se avsnitt 4.4).

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

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

Paklitaxel är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Paklitaxel ska administreras under övervakning av läkare med erfarenhet av användning av kemoterapeutiska medel mot cancer. Eftersom signifikanta överkänslighetsreaktioner kan inträffa, ska lämplig akututrustning finnas tillgänglig.

Med tanke på risken för extravasering är det lämpligt att noga övervaka infusionsstället för eventuell infiltration under läkemedelsadministrering. Patienten ska förbehandlas med kortikosteroider, antihistaminer och H₂-antagonister (se avsnitt 4.2).

Paklitaxel ska ges före cisplatin vid kombinationsbehandling (se avsnitt 4.5).

Signifikanta överkänslighetsreaktioner som kännetecknas av dyspné och hypotoni som kräver behandling, angioödem och generaliserad urtikaria har inträffat hos < 1 % av patienter som behandlats med paklitaxel efter adekvat premedicinering. Dessa reaktioner är troligtvis histaminmedierade. Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner ska infusion av paklitaxel avbrytas omedelbart, symtomatisk behandling inledas och patienten ska inte utsättas för läkemedlet igen.

Benmärghämning (framför allt neutropeni) är den dosbegränsande toxiciteten. Blodbilden ska övervakas frekvent. Patienter ska inte behandlas igen förrän neutrofilantalet återhämtat sig till $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ för KS-patienter) och trombocytantalet har återhämtat sig till $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ för KS-patienter). I den kliniska KS-studien erhöll flertalet patienter G-CSF (granulocyte colony stimulating factor).

Allvarliga hjärtretledningsrubbningar har rapporterats i sällsynta fall med paklitaxel som monoterapi. Om patienten utvecklar påtagliga retledningsrubbningar under tillförsel av paklitaxel, ska lämplig behandling ges och kontinuerlig hjärtövervakning utföras vid efterföljande behandling med paklitaxel. Hypotoni, hypertoni och bradykardi har observerats under administrering av paklitaxel. Patienterna är vanligen asymtomatiska och behöver i allmänhet ingen behandling. Frekvent övervakning av vitala tecken rekommenderas, i synnerhet under paklitaxel -infusionens första timme. Allvarliga kardiovaskulära händelser observerades oftare hos patienter med NSCLC än hos patienter med bröst- eller ovarialcancer. Ett fall av hjärtsvikt relaterat till paklitaxel sågs i den kliniska studien av AIDS-KS.

När paklitaxel används i kombination med doxorubicin eller trastuzumab för initial behandling av metastaserande bröstcancer bör uppmärksamhet riktas mot övervakning av hjärtfunktionen. För patienter som anses lämpliga för paklitaxel i dessa kombinationer bör en bedömning av kardiellt status göras före behandling, inkluderande sjukdomshistoria, kroppsundersökning, EKG, ekokardiogram och/eller MUGA-undersökning (Multiple Gated Acquisition). Hjärtfunktionen bör vidare övervakas under behandlingen (t.ex. var tredje månad). Uppföljningen kan medverka till att identifiera patienter som utvecklar kardiell dysfunktion och behandlade läkare bör noggrant bedöma den kumulativa dosen (mg/m^2) av administrerat antracyklin vid beslut angående frekvensen av ventrikelfunktionsundersökning. När testet tyder på försämrad hjärtfunktion, även asymtomatisk, bör behandlande läkare noggrant överväga den terapeutiska nyttan av fortsatt behandling mot risken för hjärtskada, inklusive eventuell irreversibel skada. Om ytterligare behandling ges, bör uppföljning av hjärtfunktionen göras mera frekvent (t.ex. varje-varannan cykel). För ytterligare information, se produktresumén för Herceptin® eller doxorubicin.

Trots att **perifer neuropati** ofta förekommer, är utveckling av allvarliga symtom ovanlig. I allvarliga fall rekommenderas en dosreduktion på 20 % (25 % för KS-patienter) vid alla följande paklitaxel -behandlingstillfällen. Hos NSCLC-patienter och hos patienter som erhöll första linjens behandling av ovarialcancer resulterade administrering av paklitaxel som 3-timmarsinfusion i kombination med cisplatin i en högre förekomst av svår neurotoxicitet jämfört med 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*.

Patienter med nedsatt leverfunktion kan löpa större risk för toxicitet, speciellt myelosuppression av grad 3-4. Det finns inget belägg för att toxiciteten för paklitaxel ökar när det ges som en 3-timmarsinfusion till patienter med lindrig grad av onormal leverfunktion. När paklitaxel ges som en infusion över längre tid, kan ökad myelosuppression ses hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Patienterna bör övervakas noggrant med avseende på utveckling av djup myelosuppression (se avsnitt 4.2). De data som finns är otillräckliga för att man ska kunna rekommendera en annan dosering till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Det finns inga tillgängliga uppgifter om patienter med svår kolestas vid behandlingsstart. Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion bör inte behandlas med paklitaxel.

Pseudomembranös kolit har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som inte erhållit samtidig antibiotikabehandling. Denna reaktion ska övervägas i differentialdiagnosen av fall med svår eller ihållande diarré som uppträder under eller kort efter behandling med paklitaxel.

Paklitaxel har påvisats vara teratogent, embryotoxiskt och mutagent i ett flertal försöksmodeller. Sexuellt aktiva kvinnliga och manliga patienter i fertil ålder, och/eller deras partners, ska därför använda preventivmedel under behandling och upp till 6 månader efter behandling med paklitaxel (se avsnitt 4.6). Hormonbaserade preventivmetoder är kontraindicerade vid hormonreceptorpositiva tumörer.

Hos KS-patienter är **svår mukositis** sällsynt. Om svåra reaktioner uppträder bör paklitaxeldosen reduceras med 25 %.

Detta läkemedel innehåller 393 mg alkohol (etanol) i varje 1 ml motsvarande 39,3 % w/v. Mängden i 52,5 ml av detta läkemedel motsvarar 515,8 ml öl eller 206,3 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism. Hänsyn till detta ska tas för barn och högriskgrupper som t.ex. patienter med leversjukdom eller epilepsi. Eftersom detta läkemedel normalt ges långsamt under 3 timmar kan effekten av alkohol vara lägre.

En dos på 52,5 ml av detta läkemedel som ges till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 295 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 50 mg/100 ml.

Detta läkemedel innehåller makrokolglycerol-ricinoleat, vilket kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Den rekommenderade administreringsregimen för paklitaxel vid första linjens kemoterapi av ovarialcancer är att paklitaxel ges före cisplatin. När paklitaxel ges före cisplatin överensstämmer säkerhetsprofilen för paklitaxel med vad som rapporterats för användning som monoterapi. När paklitaxel gavs efter cisplatin uppvisade patienterna en mera uttalad myelosuppression och en cirka 20-procentig minskning av clearance för paklitaxel. Patienter som behandlas med paklitaxel och cisplatin kan ha en ökad risk för njursvikt, jämfört med enbart cisplatin vid gynekologisk cancer.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Informationen är mycket begränsad beträffande behandling av gravida kvinnor med paklitaxel. Behandling med paklitaxel under graviditet anses kunna ge svåra fosterskador. Paklitaxel har påvisats vara såväl embryotoxiskt som fetotoxiskt hos kanin, och kunna minska fertiliteten hos råtta. Liksom andra cytostatika kan paklitaxel skada fostret och ska därför inte användas vid graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Paklitaxel ska heller inte ges till kvinnor i fertil ålder som inte använder ett effektivt preventivmedel, annat än om kvinnans tillstånd fordrar paklitaxelbehandling.

Kvinnor som kan bli gravida ska använda ett effektivt preventivmedel under behandling med paklitaxel samt sex månader efter avslutad behandling.

Män som behandlas med paklitaxel bör undvika att göra sin kvinnliga partner gravid under behandlingen samt sex månader efter avslutad behandling.

Amning

Paklitaxel är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Uppgift saknas huruvida paklitaxel passerar över i bröstmjolk. Djurstudier har visat att paklitaxel utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Under behandlingsperioden bör amning avbrytas.

Fertilitet

Paklitaxel has visats orsaka infertilitet hos hanrättor (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 irreversibel 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 preparatet innehåller alkohol (se avsnitten 4.4 och 6.1).

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

4.8 Biverkningar

Om inte annat anges hänför sig nedanstående diskussion till en databas över total säkerhet omfattande 812 patienter med solida tumörer, vilka behandlats med paklitaxel som monoterapi i kliniska studier. 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, om inget annat anges, i allmänhet likartad mellan patienter som erhåller paklitaxel för behandling av ovarialcancer, bröstcancer eller NSCLC. Ingen av de iakttagna toxiska effekterna var tydligt påverkade av ålder.

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 signifikanta biverkningen var **benmärghämning**. Allvarlig neutropeni (< 500 celler/mm³) inträffade hos 28 % av patienterna, men förknippades inte med feberepisoder. Endast 1 % av patienterna hade allvarlig neutropeni i ≥ 7 dagar.

Trombocytopeni rapporterades hos 11 % av patienterna. Tre procent av patienterna hade ett nadirtal för trombocyter på $< 50\,000/\text{mm}^3$ vid minst ett tillfälle under studien. Anemi sågs hos 64 % av patienterna, men den var allvarlig (Hb < 5 mmol/l) endast hos 6 % av patienterna. Anemins frekvens och svårighetsgrad beror på hemoglobinstatus vid behandlingsstart.

Neurotoxicitet, huvudsakligen **perifer neuropati**, föreföll vara mera frekvent och svårare 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 som behandlades med paklitaxel under 3 timmar följt av cisplatin är förekomsten av svår neurotoxicitet tydligt förhöjd. Perifer neuropati kan förekomma efter första behandlingstillfället och kan förvärras med tilltagande exponering för Paclitaxel Fresenius Kabi. Perifer neuropati var orsak till att paklitaxel sattes ut i ett par fall. Dessutom har det visats att perifera neuropatier kan kvarvara längre än sex månader efter avslutat paklitaxelanvändande. Sensoriska symtom har vanligtvis förbättrats eller försvunnit inom flera månader efter utsättande av paklitaxel. Befintliga neuropatier som orsakats av tidigare behandlingar är inte någon kontraindikation för Paclitaxel Fresenius Kabi-terapi.

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. Extravasering kan förorsaka cellulit. Hudömsning och/eller fjällning har rapporterats, ibland i samband med extravasering. Även missfärgning av huden kan förekomma. Recidiv av hudreaktioner vid stället för tidigare extravasering har rapporterats i sällsynta fall efter administrering av paklitaxel vid ett annat ställe, dvs. "recall". Det finns för närvarande ingen känd specifik behandling för reaktioner vid extravasering.

I en del fall uppstod reaktionen vid injektionsstället antingen under en förlängd infusion eller försenades med en vecka till 10 dagar.

Alopeci observerades hos 87% av patienterna 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.

I nedanstående tabell anges biverkningar oberoende av svårighetsgrad som förknippas med administrering av paklitaxel-monoterapi som 3-timmarsinfusion vid metastaserande sjukdom (812 patienter behandlade i kliniska studier) och biverkningar inrapporterade efter marknadsgodkännande. De senare kan tillskrivas paklitaxel oavsett behandlingsregim.

Frekvensen av de biverkningar som anges nedan definieras enligt följande konvention:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar anges inom respektive grupp enligt fallande svårighetsgrad.

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 sällsynt*: Akut myeloisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom Ingen känd frekvens*: disseminerad intravaskulär koagulation
Immunsystemet:	Mycket vanliga: Lättare överkänslighetsreaktioner (huvudsakligen rodnad och hudutslag) Mindre vanliga: Behandlingskrävande svår överkänslighetsreaktion (t ex hypotoni, angioneurotiskt ödem, andningssvårigheter, generaliserad urtikaria, frossa, ryggsmärtor, bröstsmärtor, takykardi, buksmärtor, smärtor i extremiteterna, riklig svettning och hypertoni) Sällsynta*: anafylaktisk reaktion Mycket sällsynt*: anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition:	Mycket sällsynt*: anorexi Ingen känd frekvens: tumörlyssyndrom*
Psykiska störningar:	Mycket sällsynt*: förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet:	Mycket vanliga: neurotoxicitet (huvudsakligen perifer neuropati[#]) Sällsynta*: motorisk neuropati (med lättare distal svaghet) Mycket sällsynt*: Grand mal-anfall, autonom neuropati (med paralytisk ileus och ortostatisk hypotension som följd), encefalopati, konvulsioner, yrsel, ataxi, huvudvärk
Ögon:	Mycket sällsynt*: synnervspåverkan och/eller synstörningar (flimmerskotom), särskilt hos patienter som erhållit högre doser än de rekommenderade Ingen känd frekvens*: makulärt ödem*, fotopsi*, fläckar i synfältet*
Öron och balansorgan:	Mycket sällsynt*: hörselförlust, ototoxicitet, tinnitus, svindel
Hjärtat:	Vanliga: bradykardi Mindre vanliga: Myokardinfarkt, AV-blockad och synkope, kardiomyopati, asymtomatisk ventrikulär takykardi, takykardi med bigemini Mycket sällsynt*: förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi Ingen känd frekvens: hjärtsvikt
Blodkärl:	Mycket vanliga: hypotoni Mindre vanliga: trombos, hypertension, tromboflebit Mycket sällsynt*: chock Ingen känd frekvens*: flebit*
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:	Sällsynta*: andningssvikt, lungemboli, lungfibros, interstitiell pneumoni, dyspné, pleurautgjutning Mycket sällsynt*: hosta
Mag-tarmkanalen:	Mycket vanliga: diarré, kräkningar, illamående, mukositis Sällsynta*: tarmobstruktion, tarmperforation, ischemisk kolit, pankreatit Mycket sällsynt*: mesenteritrombos, pseudomembranös kolit, neutropen kolit, ascites, esofagit, förstoppning
Lever- och gallvägar:	Mycket sällsynt*: 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 sällsynt*: Steven-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*
Muskulo-skeletala 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, uttorkning, 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 att paklitaxel släppts på marknaden.

#Kan kvarvara längre än sex månader efter avslutat paklitaxelanvändande.

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

Kombinationsbehandling

Nedanstående diskussion hänför sig till två stora prövningar avseende första linjens kemoterapi av ovarialcancer (paklitaxel + cisplatin: fler än 1 050 patienter), två fas III-prövningar avseende första linjens behandling av metastaserande bröstcancer: en där man undersökte kombinationen med doxorubicin (paklitaxel + doxorubicin: 267 patienter) och en annan där man undersökte kombinationen med trastuzumab (planerad subgruppsanalys paklitaxel + trastuzumab: 188 patienter) samt två fas III-prövningar avseende behandling av avancerad NSCLC (paklitaxel + cisplatin: fler än 360 patienter) (se avsnitt 5.1).

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

Vid första linjens kemoterapi för metastaserande bröstcancer rapporterades neutropeni, anemi, perifer neuropati, artralgi/myalgi, asteni, feber och diarré mera frekvent och med högre svårighetsgrad när paklitaxel (220 mg/m²) gavs som 3-timmarsinfusion 24 timmar efter doxorubicin (50 mg/m²) jämfört med standardterapi med FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m²). Illamående och kräkningar föreföll vara mindre frekventa och lindrigare efter dosering av paklitaxel (220 mg/m²)/doxorubicin (50 mg/m²) jämfört med standardregimen FAC. Användningen av kortikosteroider kan ha bidragit till den lägre frekvensen och svårighetsgraden av illamående och kräkningar i paklitaxel/doxorubicin-gruppen.

När paklitaxel administrerades som 3-timmarsinfusion i kombination med trastuzumab som första linjens behandling av patienter med metastaserande bröstcancer rapporterades följande händelser (oavsett samband med paklitaxel eller trastuzumab) mera frekvent än när paklitaxel gavs som monoterapi: hjärtsvikt (8 % mot 1 %), infektion (46 % mot 27 %), frossbrytningar (42 % mot 4 %), feber (47 % mot 23 %), hosta (42 % mot 22 %), utslag (39 % mot 18 %), artralgi (37 % mot 21 %), takykardi (12 % mot 4 %), diarré (45 % mot 30 %), hypertoni (11 % mot 3 %), näsblödning (18 % mot 4 %), akne (11 % mot 3 %), herpes simplex (12 % mot 3 %), olycksfallsskada (13 % mot 3 %), sömnlöshet (25 % mot 13 %), rinit (22 % mot 5 %), sinuit (21 % mot 7 %) och reaktion vid

injektionsstället (7 % mot 1 %). Vissa av dessa frekvensskillnader kan bero på det större antalet behandlingar och behandlingarnas längre duration med paklitaxel/trastuzumab-kombinationen jämfört med paklitaxel som monoterapi. Allvarliga händelser rapporterades i likartad frekvens för paklitaxel/trastuzumab och paklitaxel som monoterapi.

När doxorubicin gavs i kombination med paklitaxel vid metastaserande bröstcancer observerades **hjärtkontraktionsstörningar** (≥ 20 % reduktion i vänsterkammarejektionsfraktionen) hos 15 % av patienterna jämfört med 10 % med standardregimen FAC. **Kongestiv hjärtsvikt** sågs hos < 1 % i både paklitaxel/doxorubicin- och standard-FAC-grupperna. Administrering av trastuzumab i kombination med paklitaxel till patienter som tidigare behandlats med antracykliner resulterade i ökad frekvens och svårighetsgrad av **kardiell dysfunktion** jämfört med patienter som behandlades med enbart paklitaxel (NYHA-klass I/II 10 % mot 0 %; NYHA-klass III/IV 2 % mot 1 %) och har i sällsynta fall förknippats 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

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

Blodet och lymfsystemet: Benmärgshämning var den främsta dosbegränsande toxiciteten. Neutropeni är den mest betydelsefulla hematologiska toxiciteten. Under det första behandlingstillfället förekom svår neutropeni (< 500 celler/mm³) hos 20 % av patienterna. Under hela behandlingsperioden observerades svår neutropeni hos 39 % av patienterna. Neutropeni förekom i > 7 dagar hos 41 % och i 30–35 dagar hos 8 % av patienterna. Återhämtning ägde rum inom 35 dagar hos alla patienter som följdes upp. Förekomsten av neutropeni grad 4 som varade ≥ 7 dagar var 22 %.

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

Trombocytopeni observerades hos 50 % av patienterna och var allvarlig ($< 50\,000$ celler/mm³) hos 9 %. Endast 14 % fick en nedgång i antalet trombocyter till $< 75\,000$ celler/mm³ åtminstone en gång under behandlingen. Blödningsepisoder relaterade till paklitaxel rapporterades hos < 3 % av patienterna, men blödningarna var lokala.

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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 mukosit.

Pediatrisk population

Överdosis hos pediatriska patienter kan medföra akut etanoltoxicitet

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel (Övriga växtalkaloider och naturprodukter, taxaner).

ATC-kod: L01C D01.

Paklitaxel är ett antimikrotubulärt medel som främjar sammansättningen av mikrotubuli från tubulindimerer och stabiliserar mikrotubuli genom att förhindra depolymerisation. Denna stabilitet medför en hämning av den normala dynamiska reorganisationen av det mikrotubulära nätverk som är väsentligt för livsnödvändiga cellulära funktioner i såväl interfase som mitos. Dessutom inducerar paklitaxel bildandet av onormala grupperingar eller knippen av mikrotubuli under hela cellcykeln och multipla aster av mikrotubuli under mitos.

Ovarialcancer

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

Bröstcancer

Vid adjuvant behandling av bröstcancer behandlades 3 121 patienter med lymfknutepositiv bröstcancer med adjuvant paklitaxelterapi eller ingen kemoterapi efter fyra kurer med doxorubicin och cyklofosfamid (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Medianuppföljningen var 69 månader. Totalt sett hade paklitaxelpatienterna en signifikant reduktion på 18 % av risken för sjukdomsåterfall jämfört med patienter som erhöll enbart AC-terapi (p = 0,0014) och en signifikant reduktion på 19 % av risken för dödsfall (p = 0,0044) jämfört med patienter som erhöll enbart AC-terapi. Retrospektiva analyser visar fördelar i alla patientundergrupper. Hos patienter med hormonreceptornegativa/okända tumörer var riskreduktionen för sjukdomsåterfall 28 % (95 % CI: 0,59–0,86). I patientsubgruppen med hormonreceptornegativa/okända tumörer var riskreduktionen för sjukdomsåterfall 9 % (95 % CI: 0,78–1,07). I studiens design ingick emellertid inte någon undersökning av effekten av förlängd AC-terapi utöver 4 cykler. Det kan på grundval av enbart denna studie inte uteslutas att de observerade effekterna delvis kan bero på skillnaden i duration av kemoterapi mellan de två grupperna (AC i 4 cykler, AC + paklitaxel i 8 cykler). Adjuvant behandling med Paclitaxel Fresenius Kabi bör därför ses som ett alternativ till förlängd AC-terapi.

I en andra stor klinisk studie av adjuvant lymfknutepositiv bröstcancer med liknande design randomiserades 3 060 patienter till att erhålla eller inte erhålla fyra cykler av paklitaxel med en högre dosering på 225 mg/m² efter fyra behandlingstillfällen med AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Vid en medianuppföljning på 64 månader hade paklitaxelpatienterna en signifikant reduktion på 17 %

av risken för sjukdomsåterfall jämfört med patienter som erhöll enbart AC ($p = 0,006$). Paklitaxelbehandling förknippades med en riskreduktion för dödsfall på 7 % (95 % CI: 0,78–1,12). Alla subgruppsanalyser var till fördel för paklitaxelgruppen. I denna studie hade patienter med hormonreceptornegativ/okänd tumör en riskreduktion för sjukdomsåterfall på 23 % (95 % CI: 0,6–0,92). I patientsubgruppen med hormonreceptornegativ tumör var riskreduktionen för sjukdomsåterfall 10 % (95 % CI: 0,7–1,11).

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

I den första studien (BMS CA139-278) jämfördes kombinationen av bolusdos doxorubicin (50 mg/m²) följt av paklitaxel 24 timmar senare (220 mg/m² som 3-timmarsinfusion) (AT) med standardregimen FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m²), båda givna var tredje vecka vid åtta behandlingstillfällen. I denna randomiserade studie deltog 267 patienter med metastaserande bröstcancer som antingen inte hade erhållit någon kemoterapi tidigare eller endast icke-antracyklininnehållande kemoterapi i adjuvant behandlingssituation. Resultaten visade en signifikant skillnad i tid till progression för patienter som erhöll AT jämfört med dem som erhöll FAC (8,2 respektive 6,2 månader; $p = 0,029$). Medianöverlevnaden var till fördel för paklitaxel/doxorubicin jämfört med FAC (23,0 respektive 18,3 månader; $p = 0,004$). I AT- och FAC-behandlingsgruppen erhöll 44 % respektive 48 % uppföljande kemoterapi innehållande taxaner i 7 % respektive 50 % av fallen. Den totala svarsfrekvensen var även signifikant högre i AT-gruppen jämfört med FAC-gruppen (68 % respektive 55 %). Fullständiga svar sågs hos 19 % av paklitaxel/doxorubicin-patientgruppen jämfört med 8 % av FAC-patientgruppen. Alla effektivitetsresultat har i efterhand bekräftats i en blindad oberoende granskning.

I den andra pivotala studien utvärderades effektivitet och säkerhet för kombinationen paklitaxel och Herceptin® i en planerad subgruppsanalys (patienter med metastaserande bröstcancer som tidigare erhållit adjuvant behandling med antracykliner) av studien HO648g. Effektiviteten för Herceptin® i kombination med paklitaxel hos patienter som inte erhållit tidigare adjuvant behandling med antracykliner har inte påvisats. Kombinationen av trastuzumab (4 mg/kg som initialdos, 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 till 188 patienter med metastaserande bröstcancer som överuttryckte HER2 (2+ eller 3+ enligt bestämning med immunhistokemi) och som tidigare behandlats med antracykliner. Paklitaxel administrerades var tredje vecka i minst sex behandlingar medan trastuzumab gavs en gång i veckan fram till sjukdomsprogression. Studien visade en signifikant fördel för paklitaxel/trastuzumab-kombinationen med avseende på tid till progression (6,9 respektive 3,0 månader), svarsfrekvens (41 % respektive 17 %) och durationen av svaret (10,5 respektive 4,5 månader) jämfört med paklitaxel som monoterapi. Den mest signifikanta 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-prövningar (367 patienter behandlades med regimer innehållande paklitaxel). Båda var randomiserade prövningar, 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 var likartade i båda prövningarna. För mortalitet, som var det primära resultatet, var det ingen signifikant skillnad mellan regimen innehållande paklitaxel och jämförelseterapi (medianen för överlevnadstid var 8,1 respektive 9,5 månader för regimer innehållande paklitaxel och 8,6 respektive 9,9 månader för jämförelseterapierna). Likaså var det ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Det fanns en signifikant fördel beträffande klinisk svarsfrekvens. Resultaten med avseende på livskvalitet tyder på en fördel för paklitaxelinnehållande regimer när det gäller aptitförlust och visar tydligt att regimer som innehåller paklitaxel är underlägsna beträffande perifer neuropati ($p < 0,008$).

AIDS-relaterat Kaposi sarkom

Vid behandling av AIDS-relaterat KS undersöktes effektivitet och säkerhet för paklitaxel i en icke jämförande studie av patienter med avancerad KS som tidigare erhållit systemisk kemoterapi. Primärt effektmått var bästa tumörrespons. Av de 107 patienterna bedömdes 63 som resistenta mot liposomala

antracykliner. Denna subgrupp anses utgöra den egentliga populationen för utvärdering av effektiviteten. Den totala svarsfrekvensen (fullständigt/partiellt svar) efter 15 behandlingscykler var 57 % (CI 44–70 %) hos patienter med resistens mot liposomalt antracyklin. Mer än 50 % av svaren kunde konstateras efter de 3 första cyklerna. Hos patienter med resistens mot liposomalt antracyklin var svarsfrekvensen jämförbar mellan patienter som aldrig erhållit behandling med proteashämmare (55,6 %) och patienter som erhöll behandling med någon sådan minst 2 månader före behandlingen med paklitaxel (60,9 %). Mediantiden till progression i den egentliga populationen var 468 dagar (95 % CI 257-NE). Medianöverlevnaden kunde inte beräknas, men den nedre 95 %-gränsen var 617 dagar hos patienter i den egentliga populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering sjunker plasmakoncentrationen av paklitaxel bifasiskt.

Farmakokinetiken för paklitaxel bestämdes efter 3- och 24-timmarsinfusioner vid doser på 135 och 175 mg/m². Uppskattningar av den genomsnittliga terminala halveringstiden varierade från 3,0 till 52,7 timmar och genomsnittliga icke-kompartimentellt härledda värden för totalt kroppsclearance varierade från 11,6 till 24,0 l/timme/m². Totalt kroppsclearance tycktes minska med högre plasmakoncentrationer av paklitaxel. Den genomsnittliga steady state-distributionsvolymen varierade från 198 till 688 l/m², vilket tyder på omfattande extravasal distribution och/eller vävnadsbindning. Med 3-timmarsinfusionen ger ökande doser icke-linjär farmakokinetik. Med en 30-procentig ökning av dosen från 135 mg/m² till 175 mg/m² ökade värdena för C_{max} och AUC_{0-∞} med 75 % respektive 81 %.

Efter en intravenös dos på 100 mg/m² given som en 3-timmarsinfusion till 19 KS-patienter var medelvärdet för C_{max} 1 530 ng/ml (intervall 761–2 860 ng/ml) och medelvärdet för AUC 5 619 ng.h/ml (intervall 2 609–9 428 ng.h/ml). Clearance var 20,6 l/h/m² (intervall 11–38) och distributionsvolymen var 291 l/m² (intervall 121–638). Den terminala elimineringshalveringstiden var 23,7 timmar (intervall 12–33).

Intrapatientvariabiliteten vid systemisk paklitaxelexponering var minimal. Det fanns inget bevis för ackumulering av paklitaxel vid upprepade behandlingsskurer.

In vitro-studier av bindningen till humana serumproteiner tyder på att 89–98 % av läkemedlet är bundet till proteiner. Närvaron av cimetidin, ranitidin, dexametason eller difenhydramin påverkade inte proteinbindningen av paklitaxel.

Elimineringen av paklitaxel hos människa har inte utretts fullständigt. Medelvärden för kumulativ återhämtning av oförändrat läkemedel i urinen har varierat från 1,3 till 12,6 % av dosen, vilket tyder på omfattande icke-renal clearance. Hepatisk metabolism och gallclearance kan vara de huvudsakliga mekanismerna för eliminering av paklitaxel. Paklitaxel förefaller huvudsakligen metaboliseras genom cytokrom P450-enzymen. Efter administrering av radioaktivt märkt paklitaxel utsöndrades i genomsnitt 26 %, 2 % och 6 % av radioaktiviteten i feces som 6 α -hydroxypaklitaxel, 3'-p-hydroxypaklitaxel respektive 6 α -3'-p-dihydroxypaklitaxel. Bildandet av dessa hydroxylerade metaboliter katalyseras av CYP2C8, -CYP3A4 respektive både CYP2C8 och CYP3A4. Effekten av nedsatt njur- eller leverfunktion på elimineringen av paklitaxel efter en 3-timmarsinfusion har inte formellt undersökts. De farmakokinetiska parametrar som erhöles från en patient som genomgick hemodialys och som behandlades med paklitaxel 135 mg/m² låg inom intervallet för patienter som inte erhöles dialys.

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

Vid användning av Paclitaxel Fresenius Kabi i kombination med andra terapier, se produktresuméer för cisplatin, doxorubicin eller trastuzumab angående information om användningen av dessa läkemedel.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den karcinogena potentialen hos paklitaxel har inte studerats. Enligt publicerad litteratur är paklitaxel emellertid ett potentiellt karcinogent och genotoxiskt medel vid kliniska doser, mot bakgrund av dess farmakodynamiska verkningsmekanism. Paklitaxel har visat sig vara mutagen såväl *in vitro* som *in vivo* i de däggdjurssystem som testats.

Paclitaxel har påvisats vara såväl embryotoxiskt som fetotoxiskt hos kanin och minska fertiliteten hos råtta

Negativa effekter på manliga reproduktionsorgan sågs vid låga doser, medan minskad manlig och kvinnlig fertilitet sågs vid toxiska doser. Embryo- och fetotoxicitet i form av intrauterin mortalitet, ökat antal resorptioner samt ökad fosterdöd sågs vid doser som var toxiska för honan i råtta och kanin. Hos kanin sågs teratogena effekter vid doser som låg under den toxiska dosen för honan. Paklitaxel utsöndrades i begränsad mängd i modersmjölk hos digivande råttor. Paklitaxel saknade mutagen effekt, men kromosomavvikelser noterades både *in vitro* och *in vivo*. Paklitaxel karcinogena potential har inte studerats. Fördröjda neurotoxiska effekter, med inga eller ringa tecken på återhämtning, kunde påvisas histopatologiskt efter upprepad dosering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol, vattenfri

Makrogolglycerol-ricinoleat

Citronsyra, vattenfri (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Polyoxyetylerad ricinolja (Makrogolglycerol-ricinoleat) kan göra att DEHP (di-(2-etylhexyl)ftalat) urlakas från plastbehållare av polyvinylklorid (PVC) och halten ökar med tid och koncentration. Beredning, förvaring och administrering av spädd paklitaxel ska därför utföras med utrustning som inte innehåller PVC.

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Efter öppnande, före spädning

Kemisk och fysikalisk bruksstabilitet har påvisats i 28 dagar vid 25 °C efter upprepade nålinstick och produktuttag. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden för bruksfärdig produkt ansvarar användaren för.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk bruksstabilitet för lösning som beretts för infusion har visats vid 25 °C i 24 timmar vid spädning i 5-procentig glukoslösning, 0,9-procentig natriumkloridlösning, 5-procentig glukoslösning i Ringers lösning och 5-procentig glukoslösning/0,9-procentig natriumkloridlösning.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för den bruksfärdiga produktens förvaringstider och förvaringsförhållanden, som vanligtvis inte ska överskrida 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte beredning/spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Efter spädning är lösningen endast avsedd för engångsbruk.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av typ 1-glas klorbutylgummi- eller bromobutylgummipropp med aluminiumförsegling och flip-off lock i plast innehållande 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg eller 600 mg paklitaxel i 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml respektive 100 ml lösning.

Förpackningar innehållande 1 eller 5 injektionsflaskor av glas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering:

Liksom för alla cancermedel ska försiktighet iakttas vid hantering av paklitaxel. Spädning ska utföras under aseptiska förhållanden av utbildad personal i avsett utrymme. Lämpliga skyddshandskar ska användas. Försiktighetsåtgärder ska vidtas så att kontakt med hud och slemhinnor undviks. I händelse av kontakt med huden ska området tvättas med tvål och vatten. Efter utvärtes exponering har stickande känsla, sveda och rodnad observerats. I händelse av kontakt med slemhinnor ska dessa spolats noga med vatten. Efter inandning har dyspné, bröstsmärta, sveda i halsen och illamående rapporterats.

Om öppnade injektionsflaskor förvaras i kylskåp kan en fällning bildas som löses upp igen med liten eller ingen omrörning när rumstemperatur nås. Produktens kvalitet påverkas inte. Om lösningen förblir grumlig eller om olöslig fällning iakttas, ska injektionsflaskan kastas.

Kemisk och fysikalisk bruksstabilitet har påvisats i 28 dagar vid 25 °C efter upprepade nålinstick och produktuttag. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden för bruksfärdig produkt ansvarar användaren för.

Anslutning av typen Chemo-Dispensing Pin eller liknande anordningar med kanyl ("spike") ska inte användas, eftersom de kan göra att injektionsflaskans propp förstörs och att lösningens sterilitet förloras.

Beredning för intravenös administration:

Före infusion måste paclitaxel spädas med aseptisk teknik i 5-procentig glukoslösning, 0,9-procentig natriumkloridlösning, 5-procentig glukoslösning i Ringer-lösning eller 5-procentig glukoslösning/0,9-procentig natriumkloridlösning till en slutlig koncentration på 0,3 till 1,2 mg/ml.

Kemisk och fysikalisk stabilitet för beredd lösning för infusion har visats vid 25 °C i 24 timmar vid spädning i 5-procentig glukoslösning, 0,9-procentig natriumkloridlösning, 5-procentig glukoslösning i Ringers lösning och 5-procentig glukoslösning/0,9-procentig natriumkloridlösning.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör lösningen användas omedelbart efter spädning. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för den beredda lösningens förvaring (tid och temperatur), som normalt inte ska överskrida 24 timmar vid 2 till 8 °C såvida inte beredning/spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Efter spädning är lösningen endast avsedd för engångsbruk.

Vid beredning kan lösningarna vara halvgenomskinliga beroende på vehikeln som används i preparatet, vilket inte kan avlägsnas genom filtrering. Paclitaxel Fresenius Kabi ska administreras via ett in-line-filter med ett mikropormembran på $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Inga nämnvärda förluster i styrka har noterats efter simulerad administrering av lösningen via infusionsaggregat med ett in-line-filter.

Det har förekommit enstaka rapporter om utfällning under paklitaxelinfusioner, vanligtvis mot slutet av en 24-timmarsinfusion. Även om orsaken till utfällningen inte har klarlagts, förmodas den hänga samman med övermättnad av den spädda lösningen. För att minska risken för utfällning ska Paclitaxel Fresenius Kabi användas så snart som möjligt efter spädning och onödig omröring, vibration eller skakning ska undvikas. Infusionsaggregaten ska spolas noga före användning. Infusionslösningens utseende ska inspekteras regelbundet under infunderingen och infusionen ska avbrytas om fällning förekommer.

För att minimera patientens exponering för DEHP, som kan lösas ut från infusionspåsar, infusionsaggregat eller annan medicinsk utrustning av plast som innehåller PVC, bör spädda Paclitaxel Fresenius Kabi-lösningar förvaras i flaskor som inte innehåller PVC (glas, polypropen) eller plastpåsar (polypropen, polyolefin) och ges via infusionsaggregat som är invändigt klädda med polyeten. Användning av filteranordningar (t.ex. IVEX-2®) som har kort ingånga- och/eller utgångsslang av PVC-plast har inte medfört nämnvärd urlakning av DEHP (se avsnitt 6.2).

Skyddsinformation vid beredning av Paclitaxel infusionsvätska:

1. Dragskåp ska användas och skyddshandskar och skyddskläder bäras. Om dragskåp ej finns tillgängligt ska munskydd och skyddsglasögon bäras.
2. Gravida kvinnor eller kvinnor som kan bli gravida ska ej hantera denna produkt.
3. Öppnade behållare såsom injektionsflaskor och infusionspåsar samt använda kanyler, sprutor, katetrar, slangar och rester av cytostatika ska betraktas som riskavfall och kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av riskavfall.
4. Följ instruktionerna nedan vid spill: skyddskläder ska bäras, trasigt glas ska samlas ihop och placeras i behållaren för riskavfall, kontaminerade ytor ska spolas av med stora mängder kallt vatten, de avspolade ytorna skall sedan torkas grundligt och materialet som använts för torkning ska kasseras som riskavfall.
5. Om paklitaxel kommer i kontakt med huden ska området sköljas med stora mängder rinnande vatten och sedan tvättas med tvål och vatten. Vid kontakt med slemhinnor ska det berörda området tvättas grundligt med vatten. Om besvär uppstår, kontakta läkare.
6. Om paklitaxel kommer i kontakt med ögonen, tvätta dem noggrant med stora mängder vatten. Kontakta en ögonläkare omedelbart.

Destruktion:

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av cytotoxiska föreningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
75174 Uppsala

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26642

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-09-04 /2014-01-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-09-02