

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml med konsentrat til infusjonsvæske inneholder 6 mg paklitaksel.

Ett 5 ml hetteglass inneholder 30 mg paklitaksel.

Ett 16,7 ml hetteglass inneholder 100 mg paklitaksel.

Ett 25 ml hetteglass inneholder 150 mg paklitaksel.

Ett 50 ml hetteglass inneholder 300 mg paklitaksel.

Ett 100 ml hetteglass inneholder 600 mg paklitaksel.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Etanol, vannfri, 393 mg/ml (49,7 % (vol.))

Makrogolglyserolricinoleat, 530 mg/ml

For en fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske.

Klar, svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ovariekarsinom: Som førstelinje kjemoterapi ved ovariekreft er paklitaksel indisert til behandling av pasienter med avansert ovariekarsinom eller restsykdom (> 1 cm) etter innledende laparotomi, i kombinasjon med cisplatin.

Som andrelinje kjemoterapi ved ovariekreft er paklitaksel indisert til behandling av metastaserende ovariekarsinom etter behandlingssvikt med platinabasert standardterapi.

Brystkarsinom: Som adjuvant behandling er paklitaksel indisert til behandling av pasienter med brystkarsinom og positive lymfeknuter etter antracyklin- og cyklofosamid-behandling (AC). Adjuvant behandling med paklitaksel bør anses som et alternativ til forlenget AC-behandling.

Paklitaksel er indisert til innledende behandling av lokalavansert eller metastaserende brystkreft i kombinasjon med antracyklin hos pasienter hvor antracyklinbehandling er egnet, eller i kombinasjon med trastuzumab hos pasienter med overekspresjon av HER-2 (human epidermal vekstfaktorreseptor 2) på 3+-nivå bestemt ved immunhistokjemi, hvor antracyklin ikke er egnet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Som monoterapi er paklitaksel indisert til behandling av metastaserende brystkarsinom hos pasienter hvor standard antracyklinbehandling har sviktet eller ikke er egnet.

Avansert ikke-småcellet lungekarsinom: Paklitaksel i kombinasjon med cisplatin er indisert til behandling av ikke-småcellet lungekarsinom (NSCLC) hos pasienter som ikke er kandidater for potensielt kurativ kirurgi og/eller stråleterapi.

AIDS-relatert Kaposis' sarkom: Paklitaksel er indisert til behandling av pasienter med avansert AIDS-relatert Kaposis' sarkom (KS) hvor liposomal antracyklinbehandling har sviktet.

Begrensede effektdata støtter denne indikasjonen. En oversikt over de relevante studiene finnes i pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Paclitaxel Fresenius Kabi bør bare administreres under overvåkning av en spesialist i onkologi på enheter som er spesialiserte i administrering av cytostatika (se pkt. 6.6).

Alle pasienter må premediseres med for eksempel kortikosteroider, antihistaminer og H₂-antagonister før administrasjon av paklitaksel, f.eks.:

Legemiddel	Dose	Administrasjon før paklitaksel
Deksametason	20 mg oralt* eller i.v.	Ved oral administrasjon: ca. 12 og 6 timer Ved i.v. administrasjon: 30 til 60 minutter
Difenhydramin**	50 mg i.v.	30 til 60 minutter
Cimetidin eller ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 til 60 minutter

* 8 - 20 mg for KS-pasienter

** eller et tilsvarende antihistamin, f. eks. klorfeniramin

Paclitaxel konsentrat til infusjonsvæske må fortynnes før bruk (se pkt. 6.6) og skal kun gis intravenøst.

Paclitaxel Fresenius Kabi bør gis via et slangefilter med en mikroporøs membran $\leq 0,22$ mikrometer (se pkt. 6.6).

Førstelinje kjemoterapi ved ovariekarsinom: Selv om andre doseringsregimer er under utredning, anbefales et kombinasjonsregime med paklitaksel og cisplatin. Avhengig av infusjonstid anbefales to forskjellige doser av paklitaksel: paklitaksel 175 mg/m² gitt intravenøst i løpet av 3 timer, etterfulgt av cisplatin i en dose på 75 mg/m² hver 3. uke, eller paklitaksel 135 mg/m² som en 24-timers infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m², med 3 uker mellom kurene (se pkt. 5.1).

Andrelinje kjemoterapi ved ovariekarsinom: Anbefalt dose av paklitaksel er 175 mg/m² gitt i løpet av 3 timer med 3 uker mellom kurene.

Adjuvant kjemoterapi ved brystkarsinom: Anbefalt dose av paklitaksel er 175 mg/m² gitt i løpet av 3 timer hver 3. uke i fire kurer, etter AC-behandling.

Førstelinje kjemoterapi ved brystkarsinom: Ved bruk i kombinasjon med doksorubicin (50 mg/m²) bør paklitaksel gis 24 timer etter doksorubicin. Anbefalt dose av paklitaksel er 220 mg/m² gitt intravenøst i løpet av 3 timer, med 3 uker mellom kurene (se pkt. 4.5 og 5.1).

I kombinasjon med trastuzumab er anbefalt dose av paklitaksel 175 mg/m² gitt intravenøst i løpet av 3 timer med 3 uker mellom kurene (se pkt. 5.1). Infusjon med paklitaksel kan startes dagen etter første dose med trastuzumab eller umiddelbart etter påfølgende doser av trastuzumab hvis foregående dose med trastuzumab ble godt tolerert (for detaljert doseringsinformasjon for trastuzumab, se preparatomtale for Herceptin®).

Andrelinje kjemoterapi ved brystkarsinom: Anbefalt dose av paklitaksel er 175 mg/m² gitt i løpet av 3 timer med 3 uker mellom kurene.

Behandling av avansert ikke-småcellet lungekarsinom (NSCLC): Anbefalt dose av paklitaksel er 175 mg/m² gitt i løpet av 3 timer etterfulgt av cisplatin 80 mg/m² med 3 uker mellom kurene.

Behandling av AIDS-relatert KS: Anbefalt dose av paklitaksel er 100 mg/m² gitt som en 3-timers intravenøs infusjon annen hver uke.

Påfølgende doser av Paclitaxel Fresenius Kabi bør gis i henhold til toleransen til den enkelte pasient.

Paclitaxel Fresenius Kabi skal ikke gis igjen før nøytrofiltallet er $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ for KS-pasienter) og platetallet er $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ for KS-pasienter). Pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofiltall $< 500/\text{mm}^3$ i en uke eller mer) eller alvorlig perifer nevropati, bør få en dosereduksjon på 20 % ved påfølgende kurer (25 % for KS-pasienter) (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt hos barn (under 18 år) er ikke fastslått. Paklitaksel er derfor ikke anbefalt til pediatrisk bruk.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for anbefaling av dosejustering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør ikke behandles med paklitaksel.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner om fortynning av legemidlet før administrasjon se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, spesielt makrogolglyserolricinoleat (polyoksyetylert ricinusolje) (se pkt. 4.4).

Paclitaxel Fresenius Kabi skal ikke brukes hos pasienter med en utgangsverdi for nøytrofiler $<1\,500/\text{mm}^3$ ($<1\,000/\text{mm}^3$ for KS-pasienter).

Ved KS er Paclitaxel Fresenius Kabi også kontraindisert ved samtidige alvorlige, ukontrollerte infeksjoner.

Paclitaxel Fresenius Kabi er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Paclitaxel Fresenius Kabi bør gis under tilsyn av lege med erfaring med bruk av kjemoterapi ved kreft. Da det kan oppstå signifikante overfølsomhetsreaksjoner, bør egnet utstyr til støttebehandling være tilgjengelig.

På grunn av muligheten for ekstravasasjon, er det anbefalt å overvåke infusjonsstedet nøye for mulig infiltrasjon under legemiddeladministrasjon.

Pasienter skal forbehandles med kortikosteroider, antihistaminer og H_2 -antagonister (se pkt. 4.2).

Paclitaxel Fresenius Kabi bør gis før cisplatin ved bruk i kombinasjon (se pkt. 4.5).

Signifikante overfølsomhetsreaksjoner (kjennetegnet ved dyspné og behandlingskrevende hypotensjon samt angioødem og generalisert urtikaria) har forekommet hos $< 1\%$ av pasientene som fikk paklitaksel etter adekvat premedisinering. Disse reaksjonene er sannsynligvis histaminmedierte. Ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner bør infusjon av paklitaksel umiddelbart avbrytes, symptomatisk behandling innledes og pasienten ikke utsettes for legemidlet igjen.

Benmargshemming (primært nøytropeni) er dosebegrensende toksisitet. Hyppig kontroll av blodbildet bør innledes. Pasienten bør ikke behandles igjen før nøytrofiltallet bedres til $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ for KS-pasienter) og platetallet bedres til $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ for KS-pasienter). I den kliniske KS-studien fikk de fleste pasientene granulocytstolonistimulerende faktor (G-CSF).

Alvorlige ledningsforstyrrelser i hjertet er i sjeldne tilfeller rapportert med paklitaksel alene. Hvis pasienter utvikler betydelige ledningsforstyrrelser ved bruk av paklitaksel, bør egnet behandling gis, og kontinuerlig hjerterovervåkning bør gjennomføres ved påfølgende behandling med paklitaksel. Hypotensjon, hypertensjon og bradykardi er observert ved paklitakseladministrasjon, men pasientene er vanligvis asymptomatiske og trenger som regel ikke behandling. Hyppig kontroll av vitale tegn anbefales, spesielt den første timen med infusjon av paklitaksel. Alvorlige kardiovaskulære komplikasjoner er observert hyppigere hos pasienter med NSCLC enn hos pasienter med bryst- eller ovariekarsinom. Et enkelttilfelle av hjertesvikt relatert til paklitaksel ble sett i den kliniske AIDS-KS-studien.

Når paklitaksel brukes i kombinasjon med doksorubicin eller trastuzumab ved innledende behandling av metastaserende brystkreft, bør spesiell oppmerksomhet rettes mot overvåking av hjertefunksjon. Når pasienter er kandidater for behandling med paklitaksel i disse kombinasjonene, bør de gjennomgå hertevurdering ved oppstart, inkludert anamnese, klinisk undersøkelse, EKG, ekkokardiogram og/eller MUGA-undersøkelse (Multiple Gated Acquisition). Hjertefunksjonen bør videre kontrolleres under behandlingen (f.eks. hver tredje måned). Oppfølging kan bidra til å identifisere pasienter som utvikler hjertedysfunksjon, og behandlende lege bør nøye vurdere kumulativ dose (mg/m^2) av antracyklin som gis når det tas beslutninger om hyppighet av ventrikkelfunksjonsmålinger. Når måling indikerer forverring av hjertefunksjon, også asymptomatisk, bør behandlende lege nøye vurdere klinisk fordel ved fortsatt behandling mot fare for hjerteskaade, inkludert potensiell irreversibel skaade. Hvis videre behandling gis, bør kontroll av hjertefunksjonen foretas hyppigere (f.eks. hver eller annenhver syklus). For flere detaljer, se preparatomtale for Herceptin® eller doksorubicin.

Til tross for at **perifer nevropati** opptrer hyppig, er utvikling av alvorlige symptomer sjelden. I alvorlige tilfeller anbefales en dosereduksjon på 20 % (25 % for KS-pasienter) ved alle påfølgende kurer med paklitaksel. Hos NSCLC-pasienter og pasienter med ovariekreft under førstelinjebehandling, ga administrasjon av paklitaksel som en tre timers infusjon i kombinasjon med cisplatin, høyere forekomst av alvorlig nevrotoksisitet enn både paklitaksel alene og cyklofosamid etterfulgt av cisplatin.

Det bør utvises spesiell forsiktighet for å unngå intraarteriell administrasjon av Paclitaxel Fresenius Kabi da dyrestudier av lokal toleranse har vist alvorlige vevsreaksjoner etter intraarteriell administrasjon.

Paklitaksel kombinert med strålebehandling av lungene, uansett kronologisk rekkefølge, kan bidra til utvikling av interstitiell pneumoni.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon kan ha økt risiko for toksisitet, spesielt benmargshemming grad 3-4. Det er ingen holdepunkter for at toksisiteten til paklitaksel er høyere når det gis som 3-timers infusjon til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Når paklitaksel gis som en lengre infusjon, kan økt benmargshemming ses hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasientene bør overvåkes nøye med tanke på utvikling av uttalt benmargshemming (se pkt. 4.2). Det foreligger ikke tilstrekkelige data for anbefaling av dosejustering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Det foreligger ingen data for pasienter med alvorlig kolestase i utgangspunktet. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør ikke behandles med paklitaksel.

Pseudomembranøs kolitt er rapportert i sjeldne tilfeller, også hos pasienter som ikke har fått samtidig antibiotikabehandling. Denne reaksjonen bør vurderes i differensialdiagnosen av tilfeller av alvorlig eller langvarig diaré som oppstår under eller rett etter paklitakselbehandling.

Paklitaksel har vist seg å være teratogent, embryotoksisk og mutagent i mange eksperimentelle systemer.

Derfor bør seksuelt aktive kvinnelige og mannlige pasienter i fertil alder, og/eller deres partnere, bruke prevensjon under behandling og minst 6 måneder etter behandling med paklitaksel (se pkt. 4.6).

Hos KS-pasienter forekommer *alvorlig mukositt* sjeldent. Ved alvorlige reaksjoner bør paklitakseldosen reduseres med 25%.

Dette legemidlet inneholder 393 mg alkohol (etanol) i hver 1 ml. Dette tilsvarer 39,3 % w/v. Mengden per 52,5 ml av dette legemidlet tilsvarer 515,8 ml øl eller 206,3 ml vin.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer. Det bør også tas hensyn til dette ved bruk hos gravide eller ammende kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Fordi dette legemidlet vanligvis gis langsomt over 3 timer, kan effekten av alkoholen i legemidlet være lavere.

En dose på 52,5 ml av dette legemidlet gitt til en voksen som veier 70 kg vil resultere i eksponering for 295 mg/kg etanol. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på ca. 50 mg/100 ml.

Dette legemidlet inneholder makrogolglyserolricinoleat som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan medføre opphopning av etanol og forårsake bivirkninger, særlig hos yngre barn med lav eller umoden metabolisme.

Det anbefalte regimet for administrasjon av paklitaksel som førstelinje kjemoterapi ved ovariekarsinom er at paklitaksel gis før cisplatin. Når paklitaksel gis før cisplatin, samsvarer bivirkningsprofilen til paklitaksel med det som er rapportert ved monoterapi. Når paklitaksel ble gitt etter cisplatin, viste pasientene mer uttalt benmargshemming og ca. 20 % reduksjon av paklitakselclearance. Pasienter behandlet med paklitaksel og cisplatin, kan ha økt risiko for nyresvikt sammenlignet med bruk av cisplatin monoterapi ved gynekologisk kreft.

Paklitaksel som innledende behandling ved metastaserende brystkreft bør gis 24 timer etter doksorubicin, da eliminasjon av doksorubicin og dets aktive metabolitter kan reduseres når paklitaksel og doksorubicin gis med kortere mellomrom (se pkt. 5.2).

Metabolismen av paklitaksel katalyseres, delvis av cytokrom P450 isoenzymer CYP2C8 og CYP3A4. I fravær av en PK legemiddelinteraksjonsstudie, bør det derfor utvises forsiktighet ved administrering av paklitaksel samtidig med legemidler som er kjent for å hemme enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. ketokonazol og andre imidazoltypen soppmidler, erytromycin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidin, ritonavir, sakinavir, indinavir og nelfinavir) fordi toksisitet av paklitaksel kan økes følge av høyere eksponering av paklitaksel. Administrering av paklitaksel samtidig med legemidler som er kjent for å inducere enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) anbefales ikke fordi effekten kan bli svekket på grunn av lavere eksponering av paklitaksel.

Paklitakselclearance påvirkes ikke av premedisinering med cimetidin.

Studier med KS-pasienter som tok mange legemidler samtidig, indikerer at systemisk clearance av paklitaksel er signifikant lavere i nærvær av nelfinavir og ritonavir, men ikke indinavir. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om interaksjoner med andre proteasehemmere. Paklitaksel skal derfor gis med forsiktighet til pasienter som får samtidig behandling med proteasehemmere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelige data fra bruk av paklitaksel hos gravide kvinner. Det mistenkes at paklitaksel fører til alvorlige skader på fosteret dersom det administreres i løpet av svangerskapet. Paklitaksel har vist både embryotoksisk og føtotoksisk effekt hos kaniner og nedsatt fertilitet hos rotter. I likhet med andre cytotoksiske legemidler kan paklitaksel forårsake fosterskader når midlet administreres til gravide kvinner. Derfor skal paklitaksel ikke brukes under svangerskap med mindre det er helt nødvendig. Kvinner i fertil alder bør ikke få paklitaksel dersom det ikke benyttes prevensjon, dersom ikke morens kliniske tilstand krever behandling med paklitaksel.

Kvinner i fertil alder bør bruke prevensjon i løpet av og opptil 6 måneder etter behandling med paklitaksel.

Mannlige pasienter som behandles med paklitaksel bør ikke gjøre noen gravid i løpet av og opptil 6 måneder etter behandling.

Amming

Paklitaksel er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3). Det er ikke kjent om paklitaksel utskilles i morsmelk. Dyrestudier har vist overgang til morsmelk (se pkt. 5.3).

Amming bør avbrytes så lenge behandlingen varer.

Fertilitet

Paklitaksel fører til infertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3). Relevansen for mennesker er ikke kjent.

Menn bør søke råd om kryokonservering av spermier før behandling med paklitaksel på grunn av faren for irreversibel infertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Paclitaxel Fresenius Kabi er ikke vist å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Merk imidlertid at Paclitaxel Fresenius Kabi inneholder etanol (se 4.4 og 6.1).

Evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner kan reduseres som følge av alkoholinnholdet i legemidlet.

4.8 Bivirkninger

Med mindre annet er angitt, henviser omtalen nedenfor til den samlede sikkerhetsdatabasen for 812 pasienter med solide tumorer som ble behandlet med paklitaksel monoterapi i kliniske studier. Da KS-gruppen er svært spesifikk, finnes et eget kapittel i slutten av avsnittet som er basert på en klinisk studie av 107 pasienter.

Med mindre annet er angitt, er frekvens og alvorlighetsgrad av bivirkninger vanligvis de samme hos pasienter som får paklitaksel, uansett om det er for behandling av ovarialcancer, brystcancer eller NSCLC. Ingen av de observerte bivirkningene var klart påvirket av pasientens alder.

Betydelige overfølsomhetsreaksjoner (definert som behandlingskrevende hypotensjon, angioødem, åndenød som krevde bronkodilaterende terapi eller generell urtikaria) med mulig fatalt utfall, forekom hos to pasienter (< 1 %). Lettere overfølsomhetsreaksjoner forekom hos 34 % av pasientene (17 % av behandlingene). Disse lettere reaksjonene, hovedsakelig rødme og hudutslett, krevde ikke behandling eller avbrudd av paklitakselbehandlingen.

Den hyppigste bivirkningen av klinisk betydning var **benmargssuppresjon**. Alvorlig nøytropeni (<500 000 celler/mm³) ble sett hos 28 % av pasientene, men var ikke assosiert med febrile episoder. Kun 1 % av pasientene hadde alvorlig nøytropeni som varte 7 dager eller lenger.

Trombocytopeni ble rapportert hos 11 % av pasientene. 3 % av pasientene hadde trombocyttnadir på <50 000/mm³ minst én gang i løpet av studien. **Anemi** ble sett hos 64 % av pasientene, men var alvorlig (Hb < 5 mmol/liter) hos kun 6 %. Hyppigheten og alvorlighetsgraden av anemi er relatert til hemoglobinstatus ved utgangspunktet.

Neurotoksisitet, hovedsakelig **perifer neuropati**, viste seg å være mer hyppig og av mer alvorlig grad med 175 mg/m² som 3-timers infusjon (neurotoksisitet hos 85 %, alvorlig hos 15 %) enn med 135 mg/m² som 24-timers infusjon (perifer neuropati 25 %, alvorlig hos 3 %), når paklitaksel ble gitt i kombinasjon med cisplatin. Hos NSCLC-pasienter og pasienter med ovarialcancer som ble behandlet med paklitaksel i 3-timers infusjon etterfulgt av cisplatin, er det en åpenbar økning i antall tilfeller av alvorlig neurotoksisitet. Perifer neuropati kan oppstå etter første behandling og kan forverres med økende eksponering for paklitaksel. Perifer neuropati var årsak til seponering av paklitaksel i noen få tilfeller. Videre er det vist at perifere nevropatier kan vedvare utover 6 måneder etter seponering med paklitaksel.

Sensoriske symptomer ble vanligvis bedre eller forsvant i løpet av noen måneder etter seponering av paklitaksel. Etablerte nevropatier forårsaket av tidligere behandling er ikke kontraindisert mot behandling med paklitaksel.

Artralgi eller **myalgi** ble rapportert hos 60 % av pasientene og var alvorlig hos 13 % av pasientene.

Reaksjoner ved injeksjonsstedet under intravenøs administrering kan medføre lokalt ødem, smerte, erytem og indurasjon. Ekstravaskulær administrering kan i enkelte tilfeller forårsake cellulitt. Avskalling av hud er rapportert, iblant i forbindelse med ekstravasasjon. Misfarging av huden kan også forekomme. Enkelte rapporter foreligger om hudreaksjoner på stedet for tidligere ekstravasasjon etter administrering av paklitaksel på et annet sted, dvs. "recall". Noen spesifikk behandling for reaksjonene ved ekstravasasjon er ennå ikke kjent.

I enkelte tilfeller forekom reaksjon på injeksjonsstedet under langvarig infusjon eller med en forsinkelse på en uke til 10 dager.

Alopesi: Alopesi ble observert hos 87 % av pasientene og hadde brå oppstart. Det forventes betydelig håravfall på ≥ 50 % for de fleste pasienter som opplever alopesi.

Det har blitt rapportert disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), ofte i forbindelse med sepsis eller multiorgansvikt.

Tabellen nedenfor gir en oversikt over bivirkningene som er assosiert med administrasjon av paklitaksel alene som 3-timers infusjon hos pasienter med fjernmetastaser (812 pasienter behandlet i kliniske studier) og bivirkninger fra erfaringene etter markedsføring. De siste kan tilskrives paklitaksel uavhengig av behandlingsregime.

Forekomsten av bivirkningene i listen nedenfor defineres slik:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver gruppe av forekomst listes bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer:	<i>Svært vanlige:</i> infeksjon (hovedsakelig i urinveier og øvre luftveier) med rapporterte tilfeller med dødelig utfall <i>Mindre vanlige:</i> septisk sjokk <i>Sjeldne*:</i> sepsis, peritonitt, pneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer:	<i>Svært vanlige:</i> myelosuppresjon, nøytropeni, anemi, trombocytopeni, leukopeni, blødninger <i>Sjeldne*:</i> febril nøytropeni <i>Svært sjeldne*:</i> akutt myeloid leukemi, myelodysplastisk syndrom <i>Ikke kjent*:</i> disseminert intravaskulær koagulasjon
Forstyrrelser i immunsystemet:	<i>Svært vanlige:</i> mindre overfølsomhetsreaksjoner (hovedsakelig rødme og utslett) <i>Mindre vanlige:</i> signifikante, behandlingstrengende overfølsomhetsreaksjoner (f. eks. hypotensjon, angioneurotisk ødem, åndenød, generell urtikaria, frysninger, rygg smerter, bryst smerter, takykardi, abdominalsmerter, smerter i ekstremiteter, svetting og hypertensjon) <i>Sjeldne*:</i> anafylaktiske reaksjoner <i>Svært sjeldne*:</i> anafylaktisk sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:	<i>Svært sjeldne*:</i> anoreksi <i>Ikke kjent*:</i> tumor lysis syndrom*
Psykiatriske lidelser:	<i>Svært sjeldne*:</i> forvirring
Nevrologiske sykdommer:	<i>Svært vanlige:</i> nevrotoksisitet (hovedsakelig: perifer nevropati [#]) <i>Sjeldne*:</i> motorisk nevropati (med resulterende lett distal svakhet) <i>Svært sjeldne*:</i> grand mal anfall, autonomisk nevropati (som

	resulterer i paralytisk ileus og ortostatisk hypotensjon), encefalopati, kramper, svimmelhet, ataksi, hodepine
Øyesykdommer:	<i>Svært sjeldne*</i> : forstyrrelser i syn og/eller nerver (flimmerskotom), spesielt hos pasienter som har fått høyere doser enn anbefalt <i>Ikke kjent*</i> : makulaødem*, fotopsi*, glasslegemefordunklinger*
Sykdommer i øre og labyrint:	<i>Svært sjeldne*</i> : hørselstap, ototoksisitet, tinnitus, vertigo
Hjertesykdommer:	<i>Vanlige</i> : bradykardi <i>Mindre vanlige</i> : hjerteinfarkt, AV-blokk og synkope, kardiomyopati, asymptomatisk ventrikkeltakykardi, takykardi med bigemini <i>Sjeldne</i> : hjertesvikt <i>Svært sjeldne*</i> : atrieflimmer, supraventrikulær takykardi
Karsykdommer:	<i>Svært vanlige</i> : hypotensjon <i>Mindre vanlige</i> : trombose, hypertensjon, tromboflebitt <i>Svært sjeldne*</i> : sjokk <i>Ikke kjent*</i> : flebitt*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:	<i>Sjeldne*</i> : respirasjonssvikt, lungeemboli, lungefibrose, interstitiell pneumoni, dyspné, pleuravæske (vann i lungesekken) <i>Svært sjeldne*</i> : hoste
Gastrointestinale sykdommer:	<i>Svært vanlige</i> : diaré, oppkast, kvalme, slimhinnebetennelse <i>Sjeldne*</i> : tarmobstruksjon, tarmperforasjon, iskemisk kolitt, pankreatitt <i>Svært sjeldne*</i> : mesenterial trombose, pseudomembranøs kolitt, nøytrophen kolitt, ascites, øsofagitt, obstipasjon
Sykdommer i lever og galleveier:	<i>Svært sjeldne*</i> : levernekrose, leverencefalopati (begge med rapporterte fatale tilfeller)
Hud- og underhudssykdommer:	<i>Svært vanlige</i> : alopesi <i>Vanlige</i> : forbigående og milde forandringer i negler og hud <i>Sjeldne*</i> : kløe, utslett, erytem <i>Svært sjeldne*</i> : Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrolyse, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, urtikaria, onykolyse (pasientene bør beskytte hender og føtter mot sollys under behandlingen) <i>Ikke kjent*</i> : sklerodermi, Palmoplantar erythrodysesthesi-syndrom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:	<i>Svært vanlige</i> : artralgi, myalgi <i>Ikke kjent*</i> : systemisk lupus erythematosus*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	<i>Vanlige</i> : reaksjoner på administrasjonsstedet (bl. a. lokalisert ødem, smerter, erytem, indurasjon, ekstravasasjon kan enkelte ganger føre til cellulitt, hudfibrose og hudnekrose) <i>Sjeldne*</i> : feber, dehydrering, asteni, ødem, sykdomsfølelse
Undersøkelser:	<i>Vanlige</i> : alvorlig forhøyet ASAT, alvorlig forhøyet alkalisk

	fosfatase <i>Mindre vanlige:</i> alvorlig forhøyet bilirubin <i>Sjeldne*:</i> forhøyede kreatininverdier i blodet
--	---

*Rapportert etter markedsføring av paklitaksel.

Kan vedvare utover 6 måneder etter seponering med paklitaksel.

Brystkreftpasienter som fikk paklitaksel i adjuvant behandling etter AC-behandling opplevde oftere nevrosensorisk toksisitet, overfølsomhetsreaksjoner, artralgi/myalgi, anemi, infeksjon, feber, kvalme/oppkast og diaré enn pasienter som kun fikk AC. Frekvensen av disse hendelsene var imidlertid samsvarende med bruken av paklitaksel som monoterapi som nevnt ovenfor.

Kombinasjonsbehandling

Det følgende henviser til to store studier for førstelinjebehandling av ovarialcancer (paklitaksel + cisplatin: over 1050 pasienter), to fase III-studier for førstelinjebehandling av metastaserende brystcancer (en som undersøker kombinasjonen med doksorubicin (paklitaksel + doksorubicin: 267 pasienter) og en annen som undersøker kombinasjonen med trastuzumab (en planlagt undergruppeanalyse paklitaksel + trastuzumab, 188 pasienter)) og to fase III-studier for behandling av avansert NSCLC (paklitaksel + cisplatin, over 360 pasienter) (se 5.1).

Ved 3-timers infusjon som førstelinjebehandling av ovarialcancer ble nevrotoksitet, artralgi/myalgi og overfølsomhetsreaksjoner rapportert hyppigere og i mer alvorlig grad hos pasienter som ble behandlet med paklitaksel etterfulgt av cisplatin enn hos pasienter som ble behandlet med cyklofosamid etterfulgt av cisplatin. Myelosuppresjon opptrådte mindre hyppig og i mindre alvorlig grad med paklitaksel som 3-timers infusjon etterfulgt av cisplatin sammenlignet med cyklofosamid etterfulgt av cisplatin.

Ved førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft ble nøyтроpeni, anemi, perifer nevropati, artralgi/myalgi, asteni, feber og diaré rapportert hyppigere og i mer alvorlig grad når paklitaksel (220 mg/m²) ble administrert som 3-timers infusjon 24 timer etter doksorubicin (50 mg/m²) sammenlignet med standard FAC-behandling (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m²). Kvalme og oppkast forekom sjeldnere og mindre alvorlig med regimet paklitaksel (220 mg/m²) / doksorubicin (50 mg/m²) sammenlignet med standard FAC-regime. Bruk av kortikosteroider kan ha bidratt til den reduserte hyppigheten og alvorlighetsgraden av kvalme og oppkast i paklitaksel /doksorubicin-armen.

Når paklitaksel ble gitt som 3-timers infusjon sammen med trastuzumab som førstelinjebehandling av metastaserende brystcancer, ble følgende bivirkninger (uansett sammenheng med paklitaksel eller trastuzumab) rapportert oftere enn med paklitaksel alene: hjertesvikt (8 % mot 1 %), infeksjon (46 % mot 27 %), frysninger (42 % mot 4 %), feber (47 % mot 23 %), hoste (42 % mot 22 %), utslett (39 % mot 18 %), artralgi (37 % mot 21 %), takykardi (12 % mot 4 %), diaré (45 % mot 30 %), hypertoni (11 % mot 3 %), epistaksis (18 % mot 4 %), akne (11 % mot 3 %), herpes simplex (12 % mot 3 %), ulykkesskade (13 % mot 3 %), søvnløshet (25 % mot 13 %), rhinitt (22 % mot 5 %), sinusitt (21 % mot 7 %), og reaksjoner ved injeksjonsstedet (7 % mot 1 %).

Noen av disse hyppighetsforskjellene kan skyldes økt antall og varighet av behandling med paklitaksel/ trastuzumabkombinasjon sammenlignet med paklitaksel monoterapi. Alvorlige

hendelser ble rapportert med lignende hyppighet for paklitaksel /trastuzumab og paklitaksel monoterapi.

Når doksorubicin ble administrert i kombinasjon med paklitaksel mot metastatisk brystkreft, ble det observert **abnormiteter i hjertets kontraksjoner** (≥ 20 % nedsatt venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon) hos 15 % av pasientene, mot 10 % med standard FAC-regime. **Kongestiv hjertesvikt** ble observert hos < 1 % i både paklitaksel /doksorubicin- og standard FAC-armene. Administrasjon av trastuzumab i kombinasjon med paklitaksel hos pasienter som tidligere hadde fått antracyklinbehandling, viste økt hyppighet og alvorlighet av **hjerthedysfunksjon** sammenlignet med paklitaksel monoterapi (NYHA klasse I/II: 10 % mot 0 %, NYHA klasse III/IV: 2 % mot 1 %) og har i sjeldne tilfeller vært assosiert med dødsfall (se trastuzumab preparatomtale). Med unntak av disse sjeldne tilfellene, responderte pasienter på behandling.

Strålingspneumonitt er rapportert hos pasienter som har fått samtidig strålebehandling.

AIDS-relatert Kaposi sarkom

Unntatt hematologiske og hepatiske bivirkninger (se nedenfor), er hyppigheten og alvorligheten av bivirkninger vanligvis like mellom KS-pasienter og pasienter som behandles med paklitaksel monoterapi for andre solide tumorer, basert på en klinisk studie som omfatter 107 pasienter.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: benmargssuppresjon var den viktigste dosebegrensende toksisiteten. Nøytropeni var den viktigste hematologiske toksisiteten. Under den første kuren oppstod alvorlig nøytropeni (< 500 celler/ mm^3) hos 20 % av pasientene. I hele behandlingsperioden ble alvorlig nøytropeni sett hos 39 % av pasientene. Nøytropeni varte i > 7 dager hos 41 % og i 30-35 dager hos 8 % av pasientene, med normalisering innen 35 dager hos alle oppfulgte pasienter. Hyppigheten av Grad 4 nøytropeni som varte ≥ 7 dager, var 22 %.

Nøytropen feber relatert til paklitaksel ble rapportert hos 14 % av pasienter og i 1,3 % av behandlingssyklusene. Blant dem som fikk paklitaksel, forekom det 3 fatale tilfeller av sepsis (2,8 %) som var relatert til legemidlet.

Trombocytopeni ble sett hos 50 % av pasientene og var alvorlig ($< 50\,000$ celler/ mm^3) hos 9 %. Kun 14 % opplevde fall i antall trombocytter $< 75\,000$ celler/ mm^3 minst en gang under behandlingen. Blødningsepisoder relatert til paklitaksel ble rapportert hos < 3 % av pasientene, men disse blødningene var lokale.

Anemi (Hb < 11 g/dl) ble sett hos 61 % av pasientene og var alvorlig (Hb < 8 g/dl) hos 10 %. Transfusjon av erytrocytter var nødvendig hos 21 % av pasientene.

Sykdommer i lever og galleveier: Blant pasienter ($> 50\%$ stod på proteasehemmere) med normal baseline leverfunksjon fikk henholdsvis 28 %, 43 % og 44 % økning i bilirubin, alkalisk fosfatase og ASAT. For hver av disse parameterne var økningene alvorlige hos 1 % av tilfellene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er intet kjent antidot mot overdosering med Paclitaxel Fresenius Kabi. Ved overdosering bør pasienten overvåkes nøye. Behandling bør rettes mot de viktigste forventede toksisiteter som er benmargshemming, perifer nevrotoksisitet og mukositt.

Pediatrisk populasjon

Overdose hos pediatriske pasienter kan være forbundet med akutt etanoltoksisitet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler (Plantealkaloider og andre naturprodukter, taksaner).

ATC-kode: L01C D01.

Paklitaxel er en antimikrotubulisubstans som fremmer samlingen av mikrotubuli fra tubulindimerer og stabiliserer mikrotubuli ved å hindre depolymerisasjon. Denne stabiliteten medfører hemming av den normale dynamiske omorganiseringen av mikrotubulinettverket som er avgjørende for vitale interfase- og mitotiske cellefunksjoner. Dessuten induserer paklitaxel unormale grupper eller bunter av mikrotubuli gjennom cellesyklus og multiple stjerneformede bunter av mikrotubuli i mitosen.

Ovariekarsinom

Ved førstelinje kjemoterapi ved ovariekarsinom ble sikkerhet og effekt av paklitaxel undersøkt i to større randomiserte, kontrollerte (vs. cyklofosamid 750 mg/m²/cisplatin 75 mg/m²) studier. I Intergroup-studien (BMS CA139-209) fikk over 650 pasienter med primær ovariekreft i stadium II_{b-c}, III eller IV maksimalt 9 behandlingskurer med paklitaxel (175 mg/m² over 3 timer) etterfulgt av cisplatin (75 mg/m²) eller kontroll. Den andre store studien (GOG-111/BMS CA139-022) undersøkte maksimalt 6 kurer med paklitaxel (135 mg/m² over 24 timer) etterfulgt av cisplatin (75 mg/m²) eller kontroll hos over 400 pasienter med primær ovariekreft i stadium III/IV, med > 1 cm restsykdom etter graderende laparotomi eller fjernmetastaser. Selv om de to ulike paklitakseldoseringene ikke ble sammenlignet direkte, hadde pasientene som ble behandlet med paklitaxel i kombinasjon med cisplatin i begge studier, signifikant høyere responsgrad, lengre tid til progresjon og lengre overlevelsestid sammenlignet med standardbehandling. Økt nevrotoksisitet, artralgi/myalgi, men redusert benmargshemming, ble observert hos pasienter med avansert ovariekreft som fikk 3-timers infusjon av paklitaxel/cisplatin, sammenlignet med pasienter som fikk cyklofosamid/cisplatin.

Brystkarsinom

Ved adjuvant behandling av brystkarsinom ble 3121 pasienter med brystkarsinom og positive lymfeknuter gitt adjuvant paklitaxelbehandling eller ingen kjemoterapi etter fire kurer med

doksorubicin og cyklofosfamid (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Median oppfølgingstid var 69 måneder. Generelt hadde paklitakselpasientene en signifikant reduksjon i residivrisiko på 18 % sammenlignet med pasienter som kun fikk AC ($p=0,0014$) og en signifikant reduksjon i dødsrisiko på 19 % ($p=0,0044$) sammenlignet med pasienter som kun fikk AC. Retrospektive analyser viser effekt i alle pasientundergrupper. Hos pasienter med hormonreseptornegative/ukjente svulster, var reduksjonen i residivrisiko 28 % (95 % CI: 0,59-0,86). I pasientgruppen med hormonreseptorpositive svulster var reduksjonen i residivrisiko 9 % (95 % CI: 0,78-1,07).

Studien var ikke designet for å undersøke effekten av forlenget AC-behandling utover 4 sykluser. På grunnlag av denne studien alene, kan det ikke utelukkes at de observerte effektene delvis kan skyldes den forskjellige varigheten av kjemoterapi mellom de to gruppene (AC 4 sykluser, AC + paklitaksel 8 sykluser). Adjuvant behandling med Paclitaxel Fresenius Kabi bør derfor anses som et alternativ til forlenget AC-behandling.

I en annen stor klinisk studie med adjuvant behandling av brystkreft med positive lymfeknuter, med tilsvarende design, ble 3060 pasienter randomisert til å få eller ikke få fire kurer med paklitaksel i en høyere dose på 225 mg/m^2 etter fire kurer med AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Etter en median oppfølgingstid på 64 måneder, hadde paklitakselpasientene en signifikant reduksjon i residivrisiko på 17 % sammenlignet med pasienter som kun fikk AC ($p=0,006$), og paklitakselbehandling var forbundet med en reduksjon i dødsrisiko på 7 % (95 % CI: 0,78 – 1,12). Alle subgruppeanalyser var i paklitakselgruppens favør. I denne studien hadde pasienter med hormonreseptorpositive svulster en reduksjon i residivrisiko på 23 % (95 % CI: 0,6-0,92), og i pasientgruppen med hormonreseptornegative svulster var reduksjonen i residivrisiko 10 % (95 % CI: 0,7-1,11). Ved førstelinjebehandling av metastaserende brystkreft ble effekt og sikkerhet av paklitaksel undersøkt i to sentrale, randomiserte, kontrollerte, åpne fase III-studier.

I den første studien (BMS CA 139-278) ble kombinasjonen av bolus doksorubicin (50 mg/m^2) etterfulgt av paklitaksel (220 mg/m^2 som 3-timers infusjon) (AT) etter 24 timer, sammenlignet med standard FAC-regime (5-FU 500 mg/m^2 , doksorubicin 50 mg/m^2 , cyklofosfamid 500 mg/m^2), begge gitt hver tredje uke i åtte kurer. I denne randomiserte studien ble det inkludert 267 pasienter med metastaserende brystkreft, som tidligere ikke hadde fått kjemoterapi eller kun hadde fått annen kjemoterapi enn antracyklin som adjuvant behandling. Resultatene viste en signifikant forskjell i tid til progresjon for pasienter som fikk AT sammenlignet med dem som fikk FAC (8,2 vs. 6,2 måneder, $p=0,029$). Median overlevelse var bedre med paklitaksel/doksorubicin enn med FAC (23,0 vs. 18,3 måneder, $p=0,004$). I AT- og FAC-behandlingsgruppene fikk henholdsvis 44 % og 48 % påfølgende kjemoterapi som omfattet taksaner, hos henholdsvis 7 % og 50 %. Den totale responsgraden var også signifikant høyere i AT-gruppen sammenlignet med FAC-gruppen (68 % vs. 55 %). Komplette respons ble sett hos 19 % av pasientene i paklitaksel/doksorubicin-gruppen mot 8 % av pasientene i FAC-gruppen. Alle effektresultater er senere bekreftet ved blindet, uavhengig gjennomgang.

I den andre nøkkelstudien ble effekt og sikkerhet av kombinasjonen paklitaksel og Herceptin® undersøkt i en planlagt subgruppeanalyse (pasienter med metastaserende brystkreft som tidligere hadde fått adjuvant behandling med antracykliner) i studien HO648g. Effekt av Herceptin® i kombinasjon med paklitaksel hos pasienter som tidligere ikke hadde fått adjuvant behandling med antracykliner, er ikke bekreftet. Kombinasjonen trastuzumab (4 mg/kg startdose, deretter 2 mg/kg per uke) og paklitaksel (175 mg/m^2) 3-timers infusjon

hver tredje uke, ble sammenlignet med paklitaksel (175 mg/m²) monoterapi som 3-timers infusjon hver tredje uke hos 188 pasienter med metastaserende brystkreft med overekspresjon av HER2 (2+ eller 3+ bestemt ved immunhistokjemi), som tidligere var behandlet med antracykliner. Paklitaksel ble gitt hver tredje uke i minst seks kurer, mens trastuzumab ble gitt én gang i uken til sykdomsprogresjon. Studien viste en signifikant fordel ved paklitaksel/trastuzumab-kombinasjonen med hensyn til tid til progresjon (6,9 vs. 3,0 måneder), responsgrad (41 % vs. 17 %) og responsvarighet (10,5 vs. 4,5 måneder) sammenlignet med paklitaksel monoterapi. Den mest signifikante toksisiteten observert med paklitaksel/trastuzumab-kombinasjonen var kardial dysfunksjon (se pkt. 4.8).

Avansert ikke-småcellet lungekarzinom

Ved behandling av avansert NSCLC er paklitaksel 175 mg/m² etterfulgt av cisplatin 80 mg/m² undersøkt i to fase III-studier (367 pasienter på paklitakselbaserte regimer). Begge var randomiserte studier, den ene sammenlignet med behandling med cisplatin 100 mg/m², den andre brukte teniposid 100 mg/m² etterfulgt av cisplatin 80 mg/m² som sammenligningspreparat (367 pasienter på sammenligningspreparat). Studiene viste lignende resultater. For det primære utfallet mortalitet var det ingen signifikant forskjell mellom det paklitakselbaserte regimet og sammenligningspreparatet (median overlevelsestid 8,1 og 9,5 måneder på paklitakselbaserte regimer, 8,6 og 9,9 måneder på sammenligningspreparat). Likeledes var det ingen signifikant forskjell mellom behandlingene når det gjaldt progresjonsfri overlevelse. Det var en signifikant fordel med hensyn til klinisk responsgrad. Resultatene angående livskvalitet indikerer en fordel ved paklitakselbaserte regimer med hensyn til tap av appetitt og gir klare holdepunkter for at paklitakselbaserte regimer er underlegne med hensyn til perifer nevropati (p<0,008).

AIDS-relatert KS

Ved behandling av AIDS-relatert KS ble effekt og sikkerhet av paklitaksel undersøkt i en ikke-sammenlignende studie med pasienter med avansert KS, som tidligere var behandlet med systemisk kjemoterapi. Det primære endepunktet var beste svulstrespons. Av de 107 pasientene ble 63 ansett å være resistente overfor liposomale antracykliner. Denne undergruppen anses å utgjøre kjernepopulasjonen for effektvurdering. Den totale suksessgraden (full/delvis respons) etter 15 behandlingssykluser var 57 % (CI 44-70 %) av pasientene som var resistente overfor liposomale antracykliner. Over 50 % av responsene kunne ses etter de 3 første syklusene. Hos pasienter som var resistente overfor liposomale antracykliner, var responsgraden sammenlignbar med pasienter som aldri hadde fått en proteasehemmer (55,6 %) og de som fikk en proteasehemmer minst 2 måneder før behandlingen med paklitaksel (60,9 %). Median tid til progresjon hos kjernepopulasjonen var 468 dager (95 % CI 257-NE). Median overlevelse kunne ikke beregnes, men nedre 95 % -grense var 617 dager hos kjernepasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrasjon viser paklitaksel et bifasisk fall i plasmakonsentrasjon.

Paklitaksels farmakokinetikk ble bestemt etter 3- og 24-timers infusjoner med doser på 135 og 175 mg/m². Anslått gjennomsnittlig terminal halveringstid varierte fra 3,0 til 52,7 timer, og gjennomsnittsverdi for totalclearance (ikke kompartment) varierte fra 11,6 til 24,0 l/time/m². Totalclearance syntes å falle ved høyere plasmakonsentrasjoner av paklitaksel. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved "steady state" varierte fra 198 til 688 l/m², og indikerer omfattende ekstravaskulær distribusjon og/eller vevsbinding. Ved 3-timers infusjon

gir økende doser ikke-lineær farmakokinetikk. Ved 30 % doseøkning fra 135 mg/m² til 175 mg/m² økte C_{max}- og AUC_{0-∞}-verdien med henholdsvis 75 % og 81 %.

Etter en intravenøs dose på 100 mg/m² gitt som 3-timers infusjon til 19 KS-pasienter var gjennomsnittlig C_{max} 1530 ng/ml (761-2860 ng/ml) og gjennomsnittlig AUC 5619 nanogram/time/ml (2609-9428 nanogram/time/ml). Clearance var 20,6 (11–38) l/time/m² og distribusjonsvolumet var 291 (121–638) l/m². Gjennomsnittlig terminal halveringstid var 23,7 (12–33) timer.

Intraindividuell variasjon i systemisk paklitakseleksposering var minimal. Det var ingen holdepunkter for akkumulering av paklitaksel ved gjentatte behandlingskurser.

In vitro-studier av binding til humane serumproteiner indikerer at 89-98 % av legemidlet er bundet. Nærvær av cimetidin, ranitidin, deksametason og difenhydramin påvirket ikke proteinbindingen av paklitaksel.

Paklitaksels omsetning er ufullstendig belyst hos mennesker. Gjennomsnittlig kumulativ gjenfinning av uforandret legemiddel i urin har variert fra 1,3 til 12,6 % av dosen og indikerer en omfattende clearance utenom nyrene. Levermetabolisme og galleclearance kan være hovedmekanismen for omsetning av paklitaksel. Paklitaksel synes hovedsakelig å metaboliseres av cytokrom P450-enzymene. Etter administrasjon av radiomerket paklitaksel utskilles gjennomsnittlig 26, 2 og 6 % av radioaktiviteten i fæces som henholdsvis 6 α -hydroksypaklitaksel, 3'-p-hydroksypaklitaksel og 6 α -3'-p-dihydroksypaklitaksel. Dannelse av disse hydroksylerte metabolittene katalyseres av henholdsvis CYP2C8, CYP3A4 og både CYP2C8 og CYP3A4. Effekten av nedsatt nyre- eller leverfunksjon på omsetning av paklitaksel etter en 3-timers infusjon er ikke formelt undersøkt. Farmakokinetiske parametre fra en pasient som gjennomgikk hemodialyse og fikk en 3-timers infusjon av paklitaksel 135 mg/m², lå innenfor området som er definert for ikke-dialysepasienter.

I kliniske studier hvor paklitaksel og doksorubicin ble gitt samtidig, ble distribusjon og eliminasjon av doksorubicin og dets metabolitter forlenget. Total plasmaeksposering for doksorubicin var 30 % høyere når paklitaksel ble gitt umiddelbart etter doksorubicin enn når legemidlene ble gitt med 24-timers mellomrom.

Ved bruk av Paclitaxel Fresenius Kabi i kombinasjon med andre behandlinger, se preparatomtale for cisplatin, doksorubicin eller trastuzumab for informasjon om bruk av disse legemidlene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke undersøkt om paklitaksel er karsinogent. På bakgrunn av den farmakodynamiske virkningsmekanismen er det imidlertid mulig at paklitaksel er et karsinogen og en gentoksisk substans ved kliniske doser, basert på publisert litteratur. Paklitaksel er vist å være mutagent hos pattedyr både i *in vitro* og *in vivo* testsystemer.

Paklitaksel er også vist å være embryotoksisk og fostertoksisk hos kaniner, samt å redusere fertilitet hos rotter.

Bivirkninger på mannlige forplantningsorganer ble observert ved lave doser; svekkelse av mannlig og kvinnelig fertilitet ble observert ved toksiske doser. Embryofoetal toksisitet

indikert ved intrauterin mortalitet, økt resorpsjon og økt fosterdød ble observert ved maternale toksiske doser i rotter og kaniner. I kaniner ble teratogene effekter observert ved doser under maternal toksisitet. Begrenset utskillelse av paklitaksel ble observert i melk hos diende rotter. Paklitaksel var ikke mutagent, men førte til kromosomfeil *in vitro* og *in vivo*. Det karsinogene potensialet til paklitaksel har ikke blitt studert. Forsinkede nevrotoksiske effekter ble observert histopatologisk etter gjentatt dosering uten eller med begrensede tegn på tilfriskning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Etanol, vannfri
Makrogolglyserolricinoleat
Sitronsyre, vannfri (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Polyoksyetylert ricinusolje (makrogolglyserolricinoleat) kan medføre utvasking av DEHP (di-(2-etylheksyl)ftalat) fra beholdere av mykgjorte polyvinylklorid (PVC), i nivåer som øker med tid og konsentrasjon. Derfor bør tilberedning, oppbevaring og administrasjon av fortynnet paklitaksel foretas med utstyr som ikke inneholder PVC.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass før åpning

2 år

Etter åpning, før fortynning

Det er påvist kjemisk og fysisk bruksstabilitet i 28 dager ved 25 °C etter gjentatte kanyleinntføringer og uttak av legemiddel. Bruker er ansvarlig ved andre oppbevaringstider og -betingelser før bruk.

Etter fortynning

Det er påvist kjemisk og fysisk bruksstabilitet i 24 timer ved 25 °C for oppløsning tilberedt for infusjon ved fortynning med 5 % glukoseoppløsning, 0,9 % natriumkloridoppløsning, 5 % glukoseoppløsning i Ringeroppløsning eller 5 % glukoseoppløsning/0,9 % natriumkloridoppløsning.

Av mikrobiologiske årsaker bør preparatet brukes omgående. Dersom det ikke brukes omgående, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering / fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Etter fortynning er oppløsningen kun til engangsbruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglass i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I hetteglass med klorobutyl- eller bromobutyl-gummipropp med aluminiumsforsegling og med flip-off-hette av plast. inneholder henholdsvis 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg eller 600 mg paklitaksel i 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml eller 100 ml løsning.

Pakningene inneholder 1 eller 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndtering:

Som med alle antineoplastiske midler må det utvises forsiktighet ved håndtering av paklitaksel. Fortynning bør foretas under aseptiske forhold av trenet personale, i et separat område. Egnede vernehansker skal benyttes. Det bør tas forholdsregler for å unngå kontakt med hud og slimhinner. Ved hudkontakt skal området vaskes med såpe og vann. Etter hudeksponering er det observert stikkende følelse, svie og rødhet. Ved kontakt med slimhinner skal disse skylles grundig med vann. Etter inhalasjon er det rapportert dyspné, brystmerter, halsbrann og kvalme.

Hvis uåpnede hetteglass kjøles ned, kan det ble dannet bunnfall som vil løse seg opp når løsningen når romtemperatur igjen. Kvaliteten på legemidlet er ikke påvirket. Hvis løsningen er uklar, eller hvis det observeres uløselig bunnfall i løsningen, skal hetteglasset kastes.

Etter flere kanyleinnstikk og uttak av legemiddel, vil ubrukt konsentrat være mikrobiologisk, kjemisk og fysisk stabilt i inntil 28 dager når det oppbevares ved høyst 25 °C. Andre holdbarhetstider og forhold etter åpning er brukerens ansvar.

Utstyr som Chemo-Dispensing Pin eller tilsvarende utstyr med spisser bør ikke brukes da de kan medføre at hetteglassets propp kolliderer, med påfølgende tap av sterilitet.

Tilberedning for i.v. administrasjon:

Før infusjon skal Paclitaxel Fresenius Kabi fortynnes ved aseptisk teknikk i 5 % glukoseoppløsning, 0,9 % natriumkloridoppløsning, 5 % glukoseoppløsning i Ringeroppløsning eller 5 % glukoseoppløsning/0,9 % natriumkloridoppløsning til en endelig konsentrasjon på 0,3 til 1,2 mg/ml.

Kjemisk og fysisk stabilitet av løsningen etter rekonstitusjon er vist i 24 timer ved 25 °C når den er fortynnet i 5 % glukoseløsning, 0,9 % natriumkloridløsning, 5 % glukoseoppløsning i Ringeroppløsning og i 5 % glukoseløsning/0,9 % natriumkloridløsning.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke benyttes umiddelbart, vil lagringstider og betingelser før bruk være brukerens ansvar, og vil vanligvis

ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering og oppløsning har funnet sted under kontrollerte og validert aseptiske forhold.

Etter fortynning er bruksferdig infusjonsvæske kun for engangsbruk.

Etter tilberedning kan oppløsningen bli uklar, noe som skyldes oppløsningsmidlet. Uklarheten kan ikke fjernes ved filtrering. Paclitaxel Fresenius Kabi bør gis via et slangefilter med en mikroporøs membran $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Det er ikke registrert signifikant tap av styrke etter simulert tilførsel av oppløsningen via i.v.-slinger med slangefilter.

Det har vært sjeldne rapporter om utfelling under paklitakselinfusjoner, vanligvis mot slutten av en 24-timers infusjonsperiode. Årsaken til slik utfelling er ikke belyst, men er trolig knyttet til overmetning av den fortynnede oppløsningen. For å redusere utfellingsfaren bør Paclitaxel Fresenius Kabi brukes så snart som mulig etter fortynning, og kraftig bevegelse, vibrasjon eller omrystning bør unngås. Infusjonssettene bør skylles grundig før bruk. Under infusjon bør oppløsningens utseende inspiseres regelmessig og infusjonen stoppes ved utfelling. For å minimere pasienteksponering for DEHP, som kan lekke ut fra infusjonsposer, infusjonssett eller andre medisinske instrumenter av mykgjort PVC, bør fortynnede oppløsninger av paklitaxel oppbevares i flasker (glass, polypropylen) eller plastposer (polypropylen, polyolefin) som ikke inneholder PVC, og gis via polyetylenbelagte infusjonssett. Bruk av filterutstyr (f.eks. IVEX-2®) med korte inn- og/eller utløpsslinger av mykgjort PVC har ikke medført signifikant utvasking av DEHP (se pkt. 6.2).

Instruksjoner for beskyttelse under tilberedning av Paclitaxel Fresenius Kabi konsentrat til infusjonsvæske

1. Det bør benyttes et avtrekkskap, og den som håndterer Paclitaxel, skal bruke hansker og beskyttelsesfrakk. Hvis det ikke finnes noe avtrekkskap, skal det i tillegg brukes munnbind og vernebriller.
2. Gravide kvinner eller kvinner som kan bli gravide, skal ikke håndtere dette produktet.
3. Åpnede beholdere, som hetteglass, infusjonsflasker eller brukte kanyler, sprøyter, kateter, slanger og rester av cytostatika skal håndteres som risikoavfall og avhendes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av RISIKOAVFALL.
4. Følg instruksene under ved søl: - bruk beskyttelsesdrakt - knust glass skal samles sammen og legges i en beholder for RISIKOAVFALL - kontaminerte overflater skal skylles med store mengder kaldt vann - de skylte overflatene skal deretter tørkes grundig av, og utstyret som brukes til tørkingen, skal avhendes som RISIKOAVFALL
5. Hvis Paclitaxel Fresenius Kabi kommer i kontakt med hud, skal det utsatte området skylles grundig med rennende vann og deretter vaskes omhyggelig med såpe og vann. Hvis det kommer i kontakt med slimhinner, skal det utsatte området vaskes grundig med vann. Hvis du opplever noe ubehag, må du kontakte lege.
6. Hvis Paclitaxel Actavis kommer i kontakt med øynene, må du vaske dem grundig med store mengder kaldt vann. Kontakt øyelege umiddelbart.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 4646 Nydalen
0405 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 08-5690

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01.09.2009
Dato for siste fornyelse: 13.01.2014

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2024