

1. LEGEMIDLETS NAVN

Paclitaxel Accord 6 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 6 mg paklitaksel.

Et hetteglass på 5 ml inneholder 30 mg paklitaksel.

Et hetteglass på 16,7 ml inneholder 100 mg paklitaksel.

Et hetteglass på 25 ml inneholder 150 mg paklitaksel.

Et hetteglass på 50 ml inneholder 300 mg paklitaksel.

Et hetteglass på 100 ml inneholder 600 mg paklitaksel.

Hjelpestoffer(er) med kjent effekt:

Polyoksyetylert 35 ricinusolje med kjent effekt (makrogolglyserolricinoleat 35) 527 mg/ml vannfri etanol (391 mg/ml)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Paklitaksel 6 mg/ml, konsentrat til infusjonsvæske er en klar fargeløs til svakt gul oppløsning fri for synlige partikler med en pH i området 3,0–5,5 og en osmolaritet på > 4000 mOsm/l.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ovarialkarsinom: Somførstelinjebehandling ved ovarialkreft, er paklitaksel indisert for behandling av pasienter med avansert ovarialkarsinom eller med residual sykdom (> 1 cm) etter påbegynt laparotomi, i kombinasjon med (cisplatin).

Som annenlinjebehandling ved ovarialkreft, er paklitaksel indisert for behandling av metastatisk karsinom i ovariene etter behandlingssvikt med platinaholdig standardterapi.

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

Paklitaksel er indisert for initial behandling av lokalavansert eller metastaserende brystkreft, enten i kombinasjon med et antracyklin hos pasienter der antracyklinbehandling er egnet, eller i kombinasjon med trastuzumab, hos pasienter som overuttrykker HER-2 (human epidermal vekstfaktorreseptor 2) på 3+-nivå bestemt med immunhistokjemi og hvor behandling med antracyklin ikke er egnet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Som monoterapi er paklitaksel indisert for behandling av metastatisk karsinom i brystet hos pasienter hvor standardbehandling med antracykliner ikke har hatt tilstrekkelig effekt, eller ikke er egnet.

Avansert ikke-småcellet lungekarsinom: Paklitaksel, i kombinasjon med cisplatin, er indisert for behandling av ikke-småcellet lungekarsinom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Carcinoma) hos

pasienter som ikke er egnet for potensielt kurativ kirurgi og/eller strålebehandling.

AIDS-relatert Kaposi sarkom: Paklitaksel er indisert for behandling av pasienter med fremskreden AIDS-relatert Kaposi sarkom (KS) hvor tidligere behandling med liposomal antracyklin har sviktet.

Effektdata som støtter denne indikasjonen er begrenset. Et sammendrag av de relevante studiene er gitt i pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Paklitaksel skal kun administreres under tilsyn av en kvalifisert onkolog i avdelinger med spesialisering innen administrasjon av cytotoksiske midler (se pkt. 6.6).

Administrasjonsmåte

Forsiktighetsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet

Alle pasienter må premedisineres med kortikosteroider, antihistaminer og H₂-antagonister før administrasjon av Paklitaksel 6 mg/ml, konsentrat til infusjonsvæske, f.eks.:

Legemiddel	Dose	Administrasjon før Paklitaksel
deksametason	20 mg oral* eller i.v.	For oral administrasjon: ca. 12 og 6 timer eller for i.v. administrasjon: 30 til 60 min.
difenhydramin**	50 mg i.v.	30 til 60 min.
cimetidin eller ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 til 60 min.

* 8–20 mg for KS-pasienter

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

Førstelinjebehandling ved ovarialkarsinom: Selv om alternative doseringsregimer er under utredning anbefales kombinasjonsterapi med paklitaksel og cisplatin. Avhengig av infusjonstiden, anbefales to doser med paklitaksel: Paklitaksel 175 mg/m² administreres intravenøst over 3 timer, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m². Behandlingen gjentas hver tredje uke. Alternativt gis paklitaksel 135 mg/m², som en intravenøs infusjon over 24 timer, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m², med 3 ukersintervall mellom kurene (se pkt. 5.1).

Annenlinjebehandling ved ovarialkarsinom: Den anbefalte dosen med paklitaksel er 175 mg/m² administrert over en periode på 3 timer, med 3 ukers intervall mellom hver kur.

Adjuvant behandling ved brystkarsinom: Den anbefalte dosen med paklitaksel er 175 mg/m² administrert over en periode på 3 timer, i 4 sykluser med et 3 ukers intervall mellom kurene, etter behandling med AC.

Førstelinjebehandling ved brystkarsinom: Ved bruk i kombinasjon med doksorubicin (50 mg/m²), skal paklitaksel administreres 24 timer etter doksorubicin. Den anbefalte dosen med paklitaksel er 220 mg/m² administrert intravenøst over en periode på 3 timer, med 3 ukers intervall mellom hver kur (se pkt. 4.5 og 5.1). Ved bruk i kombinasjon med trastuzumab, er den anbefalte dosen med paklitaksel 175 mg/m² administrert intravenøst over en periode på 3 timer, med 3 ukers intervall mellom hver kur (se pkt. 5.1). Infusjon med paklitaksel kan startes dagen etter den første dosen med trastuzumab eller umiddelbart etter de påfølgende dosene med trastuzumab hvis den foregående dosen med trastuzumab ble godt tolerert (for detaljert dosering av trastuzumab, se preparatomtalen for Herceptin®).

Annenlinjebehandling ved brystkarsinom: Den anbefalte dosen med paklitaksel er 175 mg/m² administrert over en periode på 3 timer, med 3 ukers intervall mellom hver kur.

Behandling av avansert ikke-småcellet lungekarsinom (NSCLC): Den anbefalte dosen med paklitaksel er 175 mg/m² administrert over en periode på 3 timer, etterfulgt av cisplatin 80 mg/m², med 3 ukers intervall mellom hver kur.

Behandling av AIDS-relatert KS: Den anbefalte dosen med paklitaksel er 100 mg/m² administrert som en 3-timers intravenøs infusjon annenhver uke.

Påfølgende doser med paklitaksel bør fastsettes etter vurdering av toleransen hos den enkelte pasient.

Paklitaksel bør ikke administreres på nytt før antall nøytrofile celler er $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ for KS-pasienter) og blodplatetallet er $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ for KS-pasienter). Pasienter som får alvorlig nøytropeni (antall nøytrofile celler $< 500/\text{mm}^3$ i en uke eller lengre) eller alvorlig perifer nevropati bør få en dosereduksjon på 20 % for påfølgende kurer (25 % for KS-pasienter) (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Det finnes ikke tilstrekkelige data til å anbefale doseendringer hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal ikke behandles med paklitaksel.

Pediatrisk populasjon

Paklitaksel er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmetode

Forsiktighetsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet

Konsentrat til infusjonsvæske skal fortynnes før bruk (se pkt. 6.6), og bør kun administreres intravenøst.

Paklitaksel skal administreres intravenøst gjennom et innebygd filter med en mikroporøs membran hvor porestørrelsen er høyst 0,22 µm (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor paklitaksel eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, spesielt polyoksyetylert 35 ricinusolje (se pkt. 4.4).

Paklitaksel skal ikke brukes hos pasienter som ved behandlingsstart har antall nøytrofile celler $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ for KS-pasienter) ved starten av behandlingen.

Paklitaksel er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.6).

Ved KS er Paklitaksel også kontraindisert hos pasienter med samtidige, alvorlige, ukontrollerte infeksjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Paklitaksel skal administreres under oppsyn av en lege med erfaring fra behandling av kreft med cytostatika. Siden betydelige overfølsomhetsreaksjoner kan oppstå, bør det være tilgjengelig egnet utstyr til behandling av slike. Pasienter må premedisineres med kortikosteroider, antihistaminer og H₂-antagonister (se pkt. 4.2).

Tatt i betraktning muligheten for ekstravasasjon, anbefales nøye overvåkning av infusjonsstedet for mulig infiltrasjon under administrasjon.

Det anbefales nøye overvåking av infusjonsstedet for mulig infiltrasjon under administrering av legemidlet grunnet mulighet for ekstravasasjon.

Paklitaksel bør administreres før cisplatin når det brukes i kombinasjon (se pkt. 4.5).

Signifikante overfølsomhetsreaksjoner karakterisert ved dyspné og hypotensjon som krever behandling, angioødem og generalisert urtikaria har oppstått hos < 1 % av pasienter som mottar paklitaksel etter adekvat premedisinering. Disse reaksjonene er sannsynligvis histaminmedierte. Ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner skal infusjon med paklitaksel avbrytes omgående, symptomatisk behandling skal iverksettes og pasienten må ikke motta legemidlet igjen.

Benmargssuppresjon (primært nøytropeni) er den dosebegrensende toksisiteten. Hyppig overvåking av blodtelling bør iverksettes. Pasienter bør ikke behandles på nytt før antall nøytrofiler når et nivå på $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ for KS-pasienter) og blodplatetallet er $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ for KS-pasienter). I den kliniske KS-studien fikk de fleste pasientene granulocyttykkolonistimulerende faktor (G-CSF).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon kan ha økt risiko for toksisitet, spesielt myelosuppresjon av grad III-IV. Det finnes ingen bevis på økt toksisitet av paklitaksel når behandlingen gis som en 3-timers infusjon til pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon. Når paklitaksel gis som en mer langvarig infusjon kan økt myelosuppresjon observeres hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter skal overvåkes nøye for utvikling av kraftig myelosuppresjon (se pkt. 4.2). Det finnes ikke tilstrekkelige data til å anbefale doseendringer hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Det foreligger ingen data for pasienter med alvorlig kolestase ved baseline. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal ikke behandles med paklitaksel.

Alvorlige kardiale ledningsforstyrrelser er rapportert sjeldent med paklitaksel som monoterapi. Hvis pasienter utvikler signifikante ledningsforstyrrelser under administrasjon av paklitaksel, skal egnet behandling administreres og kontinuerlig hjerterovervåkning skal utføres under påfølgende behandling med paklitaksel. Hypotensjon, hypertensjon og bradykardi har blitt observert under administrasjon av paklitaksel. Pasientene er vanligvis asymptomatiske, og trenger som regel ikke behandling. Hyppig overvåkning av vitale tegn anbefales, spesielt under den første timen ved infusjon med paklitaksel. Alvorlige kardiovaskulære hendelser ble observert hyppigere hos pasienter med NSCLC enn hos pasienter med bryst- eller ovarialkarsinom. Ett enkelt tilfelle av hjertesvikt knyttet til paklitaksel ble observert i den kliniske studien på AIDS-KS.

Når paklitaksel brukes i kombinasjon med doksorubicin eller trastuzumab til førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft, må hjerterfunksjonen overvåkes nøye. Når pasienter er aktuelle for behandling med paklitaksel i disse kombinasjonene, skal de gjennomgå vurdering av kardial status, herunder anamnese, fysisk undersøkelse, EKG, ekkokardiogram og/eller MUGA-skanning. Hjerterfunksjonen bør overvåkes under behandlingen (f.eks. hver tredje måned). Overvåkning kan bidra til å identifisere pasienter som utvikler hjertedysfunksjon, og behandlende leger bør nøye vurdere den kumulative dosen (mg/m^2) av antracyklinadministrert når det tas avgjørelser vedrørende frekvensen for måling av ventrikkelfunksjonen. Når tester indikerer svekket hjerterfunksjon, også asymptomatisk, bør behandlende leger nøye vurdere de kliniske fordelene med videre behandling mot muligheten for å utvikle hjertesvikt, herunder potensielt irreversibel skade. Hvis behandlingen fortsetter, bør monitorering av hjerterfunksjonen skje oftere (f.eks. hver 1–2. kur). For mer informasjon, se preparatomtalen for Herceptin® eller doksorubicin.

Selv om perifer nevropati forekommer hyppig, er det sjelden det utvikles alvorlige symptomer. I alvorlige tilfeller anbefales en dosereduksjon på 20 % (25 % for KS-pasienter) for alle påfølgende kurer med paklitaksel. Hos pasienter med NSCLC og pasienter med ovarialkreft som fikkførstelinjebehandling, førteadministrasjon avpaklitaksel som 3-timers infusjon sammen med cisplatin, til en høyere forekomst av alvorlig nevrotoksisitet enn både paklitaksel som monoterapi og syklofosamid etterfulgt av cisplatin.

Intraarteriell administrasjon av paklitaksel må unngås, dadyrestudiermed henblikk på lokal toleranse har vist at alvorlige vevsreaksjoner kan oppstå etter intraarteriell tilførsel.

Paklitaksel i kombinasjon med strålebehandling av lungene, uavhengig av behandlingsrekkefølge, kan bidra til utvikling av *interstitiell pneumonitt*.

Pseudomembranøs kolitt er rapportert i sjeldne tilfeller, herunder tilfeller hos pasienter som ikke ble behandlet samtidig med antibiotika. Denne reaksjonen skal tas i betraktning ved differensialdiagnostisering av tilfeller av alvorlig eller vedvarende diaré som oppstår under eller like etter behandling med paklitaksel.

Hos KS-pasienter er **alvorlig mukositt** sjelden. Hvis det oppstår alvorlige bivirkninger, bør dosen med paklitaksel reduseres med 25 %

Paklitaksel er påvist å være teratogent, embryotoksisk og mutagent i mange eksperimentelle systemer.

Seksuelt aktive fruktbare menn og kvinner bør derfor bruke effektive prevensjonsmetoder under behandling og opptil seks måneder etter behandling (se pkt. 4.6). Hormonell prevensjon er kontraindisert ved hormonreseptorpositive tumorer.

Hjelpestoffadvarsler:

Dette legemidlet inneholder 391 mg alkohol (etanol) i hver ml. Mengden i dette legemidlet (ved en maksimal dose på 220 mg/m²) er tilsvarende 646 ml øl eller 258 ml vin.

En dose på 220 mg/m² av dette legemidlet administrert til en voksen person som veier 70 kg, betyr eksponering til 368,66 mg/kg av etanol som kan forårsake en økning i alkoholkonsentrasjon i blodet (BAC) på rundt 61,44 mg/100 ml. Til sammenligning vil BAC-en til en voksen person som drikker et glass vin eller 500 ml øl, være rundt 50 mg/100 ml. Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan føre til akkumulering av etanol og indusere bivirkninger. Siden dette legemidlet vanligvis gis sakte over en periode på 3-24 timer, kan virkningene av alkohol være redusert.

Paklitaksel konsentrat til infusjonsvæske inneholder polyoksyetylert 35 ricinusolje, som kan føre til alvorlige allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Anbefalt regime for paklitaksel ved førstelinjebehandling av ovarialkarsinom, er at paklitaksel gis før cisplatin. Når paklitaksel gis før cisplatin, er sikkerhetsprofilen overensstemmende med det som rapporteres forpaklitaksel gitt som monoterapi. Når paklitaksel ble gitt etter cisplatin, fremviste pasientene kraftigere myelosuppresjon, og ca. 20 % reduksjon i paklitakselclearance. Pasienter behandlet med paklitaksel og cisplatin kan ha økt risiko for nyresvikt sammenlignet med monoterapi med cisplatin ved gynekologiske kreftformer.

Siden eliminasjonen av doksorubicin og dets aktive metabolitter kan bli redusert når paklitaksel og doksorubicin gis med kortere mellomrom, bør paklitaksel administreres 24 timer etter doksorubicin ved initial behandling av metastaserende brystkreft (se pkt. 5.2).

Metabolismen av paklitaksel katalyseres delvis av cytokrom P450-isoenzymene CYP2C8 og CYP3A4. Derfor, i fravær av en farmakokinetisk studie av legemiddelinteraksjon, bør paklitaksel administreres med forsiktighet samtidig med legemidler som er påvist å hemme enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. ketokonazol og andre imidazol-antimykotika, erytromycin, fluoksetin, gemfibrozil, klopido­grel, cimetidin, ritonavir, sakinavir, indinavir og nelfinavir), siden toksisiteten til paklitaksel kan økes som følge av høyere paklitakseleksponering. Administrering av paklitaksel samtidig med legemidler påvist å indusere enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) er ikke anbefalt, siden effekten kan reduseres som følge av lavere paklitakseleksponering.

Kliniske studier har demonstrert at CYP2C8-mediert metabolisme av paklitaksel til 6 α -hydroksypaklitaksel er den viktigste metabolske veien hos mennesker. Samtidig administrering av ketokonazol, en kjent potent CYP3A4-hemmer, hemmer ikke elimineringen av paklitaksel hos pasienter. Begge legemidlene kan derfor administreres sammen uten dosejustering.

Studier hos KS-pasienter, som tok flere andre legemidler samtidig, antyder at systemisk clearance av paklitaksel var betydelig lavere ved tilstedeværelse av nelfinavir og ritonavir, men ikke med indinavir. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om interaksjoner med andre proteasehemmere. Paklitaksel bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter som samtidig behandles med proteasehemmere.

Vaksinering med en levende vaksine hos en pasient som tar paklitaksel kan resultere i alvorlig infeksjon. Pasientens antistoffrespons til vaksiner vil muligens reduseres. Immunisering med levende virusvaksiner bør derfor unngås under behandling. Det anbefales at levende virusvaksiner brukes med varsomhet etter at kjemoterapi er avsluttet, og at vaksinasjon ikke gis før 3 måneder etter den siste kjemoterapidosen. Bruken av levende vaksiner bør unngås og man bør rådføre med individuelle spesialister.

Det er en økt risiko for fatale systemiske vaksinesykdommer med samtidig bruk av levende vaksiner. Levende vaksiner anbefales ikke hos immunsupprimerte pasienter.

Clearance av paklitaksel påvirkes ikke av medisinerings av cimetidin på forhånd.

For bruk av paklitaksel i kombinasjon med andre behandlinger, se preparatomtalen for cisplatin, doksorubicin eller trastuzumab for informasjon om bruk av disse legemidlene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fruktbare kvinner/Prevensjon for menn og kvinner:

Fruktbare kvinner må bruke effektiv prevensjon under og frem til 6 måneder etter behandling.

Menn som behandles med paklitaksel, rådes til å ikke gjøre en kvinne gravid under og frem til seks måneder etter behandling.

Graviditet:

Det er ingen eller begrenset mengde data om bruk av paklitaksel hos gravide kvinner. Paklitaksel mistenkes å forårsake alvorlige misdannelser når det administreres under graviditet. Paklitaksel er genotoksisk og studier på dyr har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Paklitaksel må ikke brukes under graviditet, og hos fruktbare kvinner som ikke bruker effektiv prevensjon, med mindre den kliniske tilstanden til moren krever behandling med paklitaksel.

Amming:

Paklitaksel og/eller dets metabolitter ble utskilt i melk fra diegivende rotter (se pkt. 5.3). Det er ukjent om paklitakselskille ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensielle alvorlige bivirkninger i spedbarn som ammes, er paklitaksel kontraindisert under amming (se pkt. 4.3). Amming må stoppes

under varigheten av behandling. Mødre bør vente med å amme til minst 6 til 10 dager etter bruken av paklitaksel.

Fertilitet:

Paklitaksel induverte infertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3). Relevansen for mennesker er ukjent. Menn bør oppsøke rådgivning om kryokonservering av sæd før behandling med paklitaksel på grunn av faren for irreversibel infertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Paklitaksel er ikke vist å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vær imidlertid oppmerksom på at paklitaksel inneholder alkohol (se pkt. 4.4).

Evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner kan bli redusert på grunn av alkoholinnholdet i dette legemidlet.

4.8 Bivirkninger

Med mindre annet er oppgitt, viser følgende diskusjon til den samlede sikkerhetsdatabasen på 812 pasienter med solide tumorer behandlet med paklitaksel som monoterapi i kliniske studier. Siden KS-populasjonen er svært spesifikk, presenteres et eget avsnitt basert på en klinisk studie med 107 pasienter på slutten av dette punktet.

Med mindre annet er oppgitt, er frekvensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger stort sett lik hos pasienter som får paklitaksel for behandling av ovarialkarsinom, brystkarsinom eller NSCLC. Ingen av de observerte bivirkningene var tydelig påvirket av alder.

En signifikant overfølsomhetsreaksjon med mulig fatalt utfall (definert som behandlingskrevende hypotensjon, angioødem, respirasjonsbesvær som krever bronkodilaterende behandling eller generalisert urtikaria) oppsto hos to (< 1 %) pasienter. 34 % av pasientene (17 % av alle behandlingskurene) opplevde mindre overfølsomhetsreaksjoner. Disse mindre reaksjonene, hovedsakelig rødhet og utslett, krevde verken terapeutisk intervensjon eller forhindret fortsatt behandling med paklitaksel.

Den vanligste signifikante bivirkningen var **beinmargssuppresjon**. Alvorlig nøytropeni (< 500 celler/mm³) oppsto hos 28 % av pasientene, men var ikke knyttet til feberepisoder. Kun 1 % av pasientene opplevde alvorlig nøytropeni med en varighet på ≥ 7 dager.

Trombocytopeni ble rapportert hos 11 % av pasientene. Tre prosent av pasientene hadde nadir blodplattetall < 50 000/mm³ minst én gang i løpet av studien. **Anemi** ble observert hos 64 % av pasientene, men var alvorlig (Hb < 5 mmol/l) kun hos 6 % av pasientene. Forekomst og alvorlighetsgrad av anemi er relatert til hemoglobinstatus ved baseline.

Nevrotoksisitet, hovedsakelig **perifer nevropati**, syntes å forekomme hyppigere og i mer alvorlig grad med en 175 mg/m² 3-timers infusjon (85 % nevrotoksisitet, 15 % alvorlig) enn med en 135 mg/m² 24-timers infusjon (25 % perifer nevropati, 3 % alvorlig) når paklitaksel ble kombinert med cisplatin. Hos NSCLC-pasienter og pasienter med ovarialkreft behandlet med paklitaksel over 3 timer etterfulgt av cisplatin, var det en tilsynelatende økning i forekomsten av alvorlig nevrotoksisitet. Perifer nevropati kan oppstå etter første behandlingskur, og kan forverres med økende eksponering for paklitaksel. Perifer nevropati var årsaken til seponering av paklitaksel i noen få tilfeller. Vanligvis har sensoriske symptomer blitt bedre eller forsvunnet innen noen måneder etter seponering av paklitaksel. Allerede foreliggende nevropatier forårsaket av tidligere behandlinger er ikke kontraindikasjon for behandling med paklitaksel. Videre er det vist at perifere nevropatier kan vedvare utover 6 måneder etter seponering med paklitaksel.

Artralgi eller myalgiforekom hos 60 % av pasientene, og var alvorlig hos 13 % av pasientene.

Reaksjoner på injeksjonsstedet under intravenøs administrasjon kan føre til lokalisert ødem, smerter, erytem og indurasjon, og ekstravasasjon kan enkelte ganger føre til cellulitt. Avskallende og/eller flassende hud er rapportert, iblant knyttet til ekstravasasjon. Misfaring av huden kan også oppstå. Sjeldne tilfeller av tilbakefall av hudreaksjon på et sted med tidligere ekstravasasjon er rapportert etter administrasjon av paklitaksel på et annet sted, såkalt "recall" (oppblussing). En spesifikk behandling av ekstravasasjonsreaksjoner er ikke kjent på dette tidspunktet.

I noen tilfeller ble en begynnende reaksjon på injeksjonsstedet observert i løpet av en forlenget infusjon eller først en uke til 10 dager senere.

Alopesi: Alopesi ble observert hos 87 % av pasienter behandlet med paklitaksel, med brå oppstart. Tydelig hårtap på ≥ 50 % er forventet hos de fleste av pasientene med alopesi.

Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) er rapportert, ofte i forbindelse med sepsis eller multiorgansvikt.

Tabellen nedenfor lister opp bivirkninger forbundet med administrasjon av paklitaksel som monoterapi administrert som en tre-timers infusjon under metastaserende betingelser (812 pasienter behandlet i kliniske studier) og som rapportert i overvåkning av paklitaksel etter markedsføring (*). De siste kan tilskrives paklitaksel uavhengig av behandlingsregime..

Frekvensen av bivirkningene nedenfor er definert ved bruk av følgende konvensjon:

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

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens/bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer:	Svært vanlige: infeksjon (hovedsakelig infeksjon i urinveiene og øvre luftveier), med rapporterte tilfeller av fatalt utfall Mindre vanlige: septisk sjokk Sjeldne*: sepsis, peritonitt, pneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer:	Svært vanlige: myelosuppresjon, nøytropeni, anemi, trombocytopeni, leukopeni, blødning Sjeldne*: febril nøytropeni Svært sjeldne*: akutt myeloid leukemi, myelodysplastisk syndrom Ikke kjent: disseminert intravaskulær koagulasjon
Forstyrrelser i immunsystemet:	Svært vanlige: mindre overfølsomhetsreaksjoner (hovedsakelig overdreven rødhet og utslett) Mindre vanlige: signifikante overfølsomhetsreaksjoner som krever behandling (f.eks. hypotensjon, angionevrotisk ødem, respirasjonsbesvær, generalisert urtikaria, frysninger, ryggsmarter, brystsmarter, takykardi, magesmarter, smerter i ekstremitetene, diaforese og hypertensjon) Sjeldne*: anafylaktiske reaksjoner Svært sjeldne*: anafylaktisk sjokk Ikke kjent*: Bronkospasme

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:	Svært sjeldne*: anoreksi Ikke kjent *: tumorlysesyndrom
Psykiatriske lidelser:	Svært sjeldne*: forvirret tilstand
Nevrologiske sykdommer:	Svært vanlige: nevrotoksisitet (hovedsakelig: perifer nevropati**) Sjeldne*: motorisk nevropati** (med lettere distal svakhet som følge) Svært sjeldne*: grand mal-anfall, autonom nevropati** (med paralytisk ileus og ortostatisk hypotensjon som følge), encefalopati, krampetrekninger, svimmelhet, ataksi, hodepine
Øyesykdommer:	Svært sjeldne*: forstyrrelser av synsnerven og/eller synet (flimmerskotom), spesielt hos pasienter som har fått høyere doser enn anbefalt Ikke kjent*: makulaødem, fotopsi, flekker i synsfeltet
Sykdommer i øre og labyrint:	Svært sjeldne*: hørselstap, ototoksisitet, tinnitus, vertigo
Hjertesykdommer:	Vanlige: bradykardi Mindre vanlige: hjerteinfarkt, AV-blokk og synkope, kardiomyopati, asymptomatisk ventrikkeltakykardi, takykardi med bigemini Sjeldne: hjertesvikt Svært sjeldne*: atrieflimmer, supraventrikulær takykardi
Karsykdommer:	Svært vanlige: hypotensjon Mindre vanlige: trombose, hypertensjon, tromboflebitt Svært sjeldne*: sjokk Ikke kjent*: flebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne*: respirasjonssvikt, lungeemboli, lungefibrose, interstitiell pneumoni, dyspné, pleuraeffusjon Svært sjeldne*: hoste
Gastrointestinale sykdommer:	Svært vanlige: diaré, brekninger, kvalme, betennelse i slimhinner Sjeldne*: tarmobstruksjon, perforert tarm, iskemisk kolitt, pankreatitt Svært sjeldne*: mesenterial trombose, pseudomembranøs kolitt, nøytrophen kolitt, ascites, øsofagitt, forstoppelse
Sykdommer i lever og galleveier:	Svært sjeldne*: hepatisk nekrose, hepatisk encefalopati (begge med rapporterte tilfeller av fatalt utfall)
Hud- og underhudssykdommer:	Svært vanlige: alopesi Vanlige: forbigående milde endringer i negler og hud Sjeldne*: pruritus, utslett, erytem Svært sjeldne*: Stevens-Johnson syndrom, epidermal nekrolyse, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, urtikaria, onykolyse (pasienter som behandles bør bruke solbeskyttelse på hender og føtter) Ikke kjent*: sklerodermi, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:	Svært vanlige: artralgi, myalgi Ikke kjent*: systemisk lupus erythematosus

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	Vanlige: reaksjoner på injeksjonsstedet (herunder lokalisert ødem, smerter, erytem, indurasjon, enkelte ganger kan ekstravasasjon føre til cellulitt, hudfibrose og hudnekrose) Sjeldne*: pyreksi, dehydrering, asteni, ødem, ubehag (malaise)
Undersøkelser:	Vanlige: Alvorlig forhøyet AST (SGOT), alvorlig forhøyet alkalisk fosfatase Mindre vanlige: alvorlig forhøyelse av bilirubin Sjeldne*: økning av blodnivået av kreatinin

*: som rapportert i overvåkning etter markedsføring

Pasienter med brystkreft som fikk paklitaksel som adjuvant behandling etter AC, opplevde større grad av nevrosensorisk toksisitet, overfølsomhetsreaksjoner, artralgi/myalgi, anemi, infeksjon, feber, kvalme/brekninger og diaré enn pasienter som kun fikk AC. Frekvensen av disse bivirkningene samsvarte imidlertid med bruken av paklitaksel som monoterapi, som rapportert ovenfor.

Kombinasjonsbehandling

Følgende diskusjon viser til to store studier med kjemoterapi som førstelinjebehandling av ovarialkarsinom (paklitaksel + cisplatin: over 1050 pasienter); to fase III-studier med førstelinjebehandling av metastaserende brystkreft: én undersøkte kombinasjonen med doksorubicin (paklitaksel + doksorubicin: 267 pasienter), en annen undersøkte kombinasjonen med trastuzumab (planlagt undergruppeanalyse paklitaksel + trastuzumab: 188 pasienter) og to fase III-studier med behandling av avansert NSCLC (paklitaksel + cisplatin: over 360 pasienter) (se pkt. 5.1).

Ved administrasjon som en tre-timers infusjon som førstelinje kjemoterapibehandling av ovarialkreft, ble nevrotoksitet, artralgi/myalgi og overfølsomhet rapportert som hyppigere og mer alvorlig av pasienter behandlet med paklitaksel etterfulgt av cisplatin, enn av pasienter behandlet med syklofosamid etterfulgt av cisplatin. Myelosuppresjon så ut til å være mindre hyppig og alvorlig med paklitakselgitt som en tre-timers infusjon etterfulgt av cisplatin sammenlignet med syklofosamid etterfulgt av cisplatin.

For førstelinjebehandling med kjemoterapi av metastatisk brystkreft, ble nøytropeni, anemi, perifer neuropati, artralgi/myalgi, asteni, feber og diaré rapportert oftere og med større alvorlighetsgrad når paklitaksel (220 mg/m²) ble administrert som en 3-timers infusjon 24 timer etter doksorubicin (50 mg/m²) sammenlignet med standard FAC-behandling (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², syklofosamid 500 mg/m²). Kvalme og brekninger syntes mindre frekvent og alvorlig med paklitaksel (220 mg/m²) / doksorubicin (50 mg/m²)-regimet sammenlignet med standard FAC-regime. Bruken av kortikosteroider kan ha bidratt til den lavere frekvensen og alvorlighetsgraden av kvalme og brekninger i paklitaksel/doksorubicin-gruppen.

Når paklitaksel ble administrert som en 3-timers infusjon i kombinasjon med trastuzumab som førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk brystkreft, ble følgende hendelser (uavhengig av forbindelse med paklitaksel eller trastuzumab) rapportert oftere enn med paklitaksel som monoterapi: hjertesvikt (8 % versus 1 %), infeksjon (46 % versus 27 %), frysninger (42 % versus 4 %), feber (47 % versus 23 %), hoste (42 % versus 22 %), utslett (39 % versus 18 %), artralgi (37 % versus 21 %), takykardi (12 % versus 4 %), diaré (45 % versus 30 %), hypertoni (11 % versus 3 %), epistakse (18 % versus 4 %), akne (11 % versus 3 %), herpes simplex (12 % versus 3 %), ulykkesskade (13 % versus 3 %), insomnia (25 % versus 13 %), rhinititt (22 % versus 5 %), sinusitt (21 % versus 7 %), og reaksjon på injeksjonsstedet (7 % versus 1 %).

Noen av disse frekvensforskjellene kan være en følge av det økte antallet og varigheten av behandlinger med kombinasjonen paklitaksel/trastuzumab kontra paklitaksel som monoterapi. Alvorlige hendelser ble rapportert med lignende frekvenser for paklitaksel/trastuzumab og paklitaksel som monoterapi.

Når doksorubicin ble administrert i kombinasjon med paklitaksel ved metastatisk brystkreft, ble **uregelmessigheter i hjertekontraksjonen** (≥ 20 % reduksjon av venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon) observert hos 15 % av pasientene kontra 10 % med standard FAC-regime. **Kongestiv hjertesvikt** ble observert hos < 1 % både i gruppen med paklitaksel/doksorubicin og standard FAC-gruppen. Administrasjon av trastuzumab i kombinasjon med paklitakseltil pasienter som tidligere er behandlet med antracykliner førte til økt frekvens og alvorlighetsgrad av **kardialdysfunksjon** sammenlignet med pasienter behandlet med paklitaksel som monoterapi (NYHA-klasse I/II 10 % vs. 0 %; NYHA-klasse III/IV 2 % vs. 1 %), og er sjelden assosiert med dødsfall (se preparatomtalen for trastuzumab). I alle bortsett fra disse sjeldne tilfellene, responderte pasientene på adekvat medisinsk behandling.

Strålingspneumotitt er rapportert hos pasienter som samtidig har fåttstrålebehandling.

AIDS-relatert Kaposi sarkom:

Med unntak av hematologiske og hepatiske bivirkninger (se nedenfor), er frekvensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger generelt sett lik hos KS-pasienter og pasienter behandlet med paklitaksel som monoterapi mot andre typer av solide tumorer, basert på en klinisk studie med 107 pasienter.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Beinmargssuppresjon var den primære dosebegrensende toksisiteten. Nøytropeni er den viktigste hematologiske toksisiteten. Under den første behandlingssyklusen, oppsto alvorlig nøytropeni (< 500 celler/ mm^3) hos 20 % av pasientene. I løpet av hele behandlingsperioden, ble alvorlig nøytropeni observert hos 39 % av pasientene. Nøytropeni forekom med en varighet på mer enn > 7 dager hos 41 % og i 30–35 dager hos 8 % av pasientene. Det forsvant i løpet av 35 dager hos alle pasienter som ble overvåket. Forekomsten av nøytropeni grad 4 som varte ≥ 7 dager var 22 %.

Nøytropen feber relatert til paklitaksel ble rapportert hos 14 % av pasientene og i 1,3 % av behandlingssyklusene. Det oppsto 3 legemiddelrelaterte septiske episoder (2,8 %) under administrasjon av paklitaksel med fatalt utfall.

Trombocytopeni ble observert hos 50 % av pasientene, og var alvorlig ($< 50\,000$ celler/ mm^3) hos 9 %. Kun 14 % opplevde en nedgang i blodplattetallet $< 75\,000$ celler/ mm^3 , minst én gang i løpet av behandlingen. Blødninger relatert til paklitaksel ble rapportert hos < 3 % av pasienter, men disse hemoragiske episodene var lokale.

Anemi ($\text{Hb} < 11$ g/dl) ble observert hos 61 % av pasientene, og var alvorlig ($\text{Hb} < 8$ g/dl) hos 10 %. Transfusjoner av erytrocytter var påkrevd hos 21 % av pasientene.

Sykdommer i lever og galleveier: Blant pasienter (> 50 % som fikk proteasehemmere) med normal leverfunksjon ved baseline, hadde henholdsvis 28 %, 43 % og 44 % forhøyede verdier av bilirubin, alkalisk fosfatase og AST (SGOT). For hver av disse parametrene, var økningen alvorlig 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen kjent antidot mot overdosering av paklitaksel. Ved overdosering må pasienten overvåkes nøye. Behandlingen skal rettes mot de viktigste, forventede toksiske effektene, det vil si beinmargssuppresjon, perifer nevrotoksitet og mukositt.

Overdose hos pediatriske pasienter kan være forbundet med akutt etanolforgiftning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Taxaner, ATC-kode: L01C D01

Paklitaksel er et antimikrotubulær substans som fremmer dannelse av mikrotubuli fra tubulindimerer og stabiliserer mikrotubuli ved å forhindre depolymerisering. Denne stabiliteten fører til hemming av den normale dynamiske reorganiseringen av mikrotubuli-nettverket som er nødvendig for vitale interfase- og mitotiske cellulære funksjoner. I tillegg induserer paklitaksel unormale grupperinger eller bunter av mikrotubuli gjennom hele cellesyklusen og multiple astere av mikrotubuli under mitosen.

Ovarialkarsinom

Sikkerhet og effekt av paklitaksel, som førstelinjebehandling av ovarialkarsinom, ble evaluert i to store, randomiserte, kontrollerte studier (sammenlignet med syklofosfamid 750 mg/m²+ cisplatin 75 mg/m²). I Intergroup-studien (BMS CA139-209), fikk over 650 pasienter med stadium II_{b-c}, III eller IV primær ovarialkreft maksimalt 9 behandlinger med paklitaksel (175 mg/m² over 3 timer) etterfulgt av cisplatin (75 mg/m²) eller kontroll. Den andre store studien (GOG-111/BMS CA139-022) vurderte maksimalt 6 behandlingskurer med enten paklitaksel (135 mg/m² over 24 timer) etterfulgt av cisplatin (75 mg/m²) eller kontroll hos over 400 pasienter med stadium III/IV primær ovarialkreft medrestsykdom > 1 cm etter laparotomi, eller med fjernmetastaser. Selv om de to ulike doseringene med paklitaksel ikke ble sammenlignet direkte med hverandre, hadde pasienter i begge studiene som ble behandlet med paklitaksel i kombinasjon med cisplatin signifikant høyere responsrate, lengre tid til progresjon og lengre overlevelsestid sammenlignet med standard behandling. Økt nevrotoksisitet, artralgi/myalgi men redusert myelosuppresjon ble observert hos pasienter med avansert ovarialkreft som fikk 3-timers infusjon med paklitaksel/cisplatin, sammenlignet med pasienter som fikk syklofosfamid/cisplatin.

Brystkarsinom

I adjuvant behandling av brystkarsinom ble 3121 pasienter med nodepositivt brystkarsinom behandlet med adjuvant paklitakselbehandling eller ingen kjemoterapi etter fire kurer med doksorubicin og syklofosfamid (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Median oppfølging var 69 måneder. Pasienter som fikk paklitaksel hadde totalt en signifikant risikoreduksjon i residiv på 18 % i forhold til pasienter som fikk kun AC (p = 0,0014), og en signifikant risikoreduksjon på 19 % for død (p = 0,0044) i forhold til pasienter som fikk kun AC. Retrospektive analyser viser nytte for alle pasientundergrupper. Hos pasienter med hormonreseptornegative eller ukjente tumorformer, var risikoreduksjon for residiv 28 % (95 % KI: 0,59–0,86). Hos pasienterundergruppen med hormonreseptorpositive tumorer, var reduksjonen i residivrisiko 9% (95 % KI: 0,78–1,07).

Studien var ikke designet for å utforske effekten av forlenget AC-behandling utover 4 kurer. Studien gir ikke i seg selv tilstrekkelig grunnlag for å utelukke at de observerte effektene kan være delvis forårsaket av den ulike varigheten av kjemoterapi mellom de to gruppene (AC 4 kurer, AC + paklitaksel 8 kurer). Adjuvant behandling med paklitaksel bør derfor anses som et alternativ til forlenget AC-behandling.

I en annen stor klinisk studie av adjuvant nodepositiv brystkreft med tilsvarende design, ble 3060 pasienter randomisert til å motta eller ikke motta fire kurer med paklitaksel ved en høyere dose på 225 mg/m² etter fire kurer med AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Etter median oppfølging på 64 måneder, hadde pasienter som fikk paklitaksel en signifikant risikoreduksjon på 17 % for tilbakefall av sykdom sammenlignet med pasienter som kun fikk AC (p = 0,006); behandling med paklitaksel ble assosiert med en risikoreduksjon for død på 7 % (95 % KI: 0,78–1,12). Alle subgruppeanalyser var i paklitaksel-armens favør. I denne studien hadde pasienter med hormonreseptorpositive tumorer en

risikoreduksjon for residiv på 23 % (95 % KI: 0,6–0,92); hos pasientgruppen med hormonreseptornegative tumorer var risikoreduksjonen for residiv 10 % (95 % KI: 0,7–1,11).

- Ved førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft, ble effekten og sikkerheten til paklitaksel vurdert i to pivotale, randomiserte, kontrollerte, åpne fase III-studier. I den første studien (BMS CA139-278) ble en kombinasjon bestående av bolusdose doksorubicin (50 mg/m²) etterfulgt etter 24 timer av paklitaksel (220 mg/m² via 3-timers infusjon) (AT), sammenlignet med standardbehandling med FAC (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², syklofosfamid 500 mg/m²), begge administrert hver tredje uke i åtte behandlingskurer. I denne randomiserte studien ble 267 pasienter med metastatisk brystkreft, som enten ikke hadde fått tidligere kjemoterapi eller kun adjuvant ikke-antracyklin kjemoterapi, innrullert. Resultater viste en signifikant forskjell i tid til progresjon for pasienter som fikk AT sammenlignet med de som fikk FAC (8,2 vs. 6,2 måneder; p= 0,029). Median overlevelse var bedre for paklitaksel/doksorubicin kontra FAC (23,0 vs. 18,3 måneder; p= 0,004). I AT- og FAC-gruppen fikk henholdsvis 44 % og 48 % oppfølgende kjemoterapi som inkluderte taksaner i henholdsvis 7 % og 50 %. Den totale responsraten var også signifikant høyere i AT-gruppen sammenlignet med FAC-gruppen (68 % vs. 55 %). Fullstendig respons ble observert hos 19 % av pasientene i paklitaksel/doksorubicin-gruppen kontra 8 % av pasientene i FAC-gruppen. Alle effektresultater er bekreftet senere av en blindet uavhengig gjennomgang.
- I den andre pivotale studien ble effekten og sikkerheten til kombinasjonen paklitaksel og Herceptin[®] vurdert i en planlagt subgruppeanalyse (pasienter med metastatisk brystkreft som tidligere hadde fått adjuvant behandling med antracykliner) i HO648g-studien. Effekten av Herceptin[®] i kombinasjon med paklitaksel hos pasienter som ikke hadde fått tidligere adjuvant behandling med antracykliner er ikke vist. Kombinasjonen av trastuzumab (4 mg/kg startdose, deretter 2 mg/kg pr. uke) og paklitaksel (175 mg/m²) som 3-timers infusjon hver tredje uke ble sammenlignet med paklitaksel (175 mg/m²) som monoterapi som 3-timers infusjon hver tredje uke hos 188 pasienter med metastatisk brystkreft som overuttrykker HER2 (2+ eller 3+ som målt ved immunhistokjemi), som tidligere hadde fått behandling med antracykliner. Paklitaksel ble administrert hver tredje uke i minst seks behandlingskurer, mens trastuzumab ble gitt ukentlig frem til sykdomsprogresjon. Studien viste en signifikant fordel med kombinasjonen paklitaksel/trastuzumab vedrørende tid til progresjon (6,9 vs. 3 måneder), responsrate (41 % vs. 17 %) og responsens varighet (10,5 vs. 4,5 måneder) sammenlignet med paklitaksel som monoterapi. Den mest signifikante toksisiteten observert med kombinasjonen paklitaksel/trastuzumab var hjertedysfunksjon (se pkt. 4.8)

Avansert ikke-småcellet lungekarsinom

I behandling av avansert NSCLC, er paklitaksel 175 mg/m² etterfulgt av cisplatin 80 mg/m² vurdert i to fase III-studier (367 pasienter ble behandlet med regimer inneholdende paklitaksel). Begge studiene var randomiserte; i den ene studien fikk kontrollgruppen cisplatin 100 mg/m², i den andre fikk kontrollgruppen teniposid 100 mg/m² etterfulgt av cisplatin 80 mg/m² (367 pasienter i kontrollgruppen). Resultatene av disse studiene var like. For det primære endepunktet, mortalitet, var det ingen signifikant forskjell mellom paklitakselbehandlingen og kontrollbehandlingen (median overlevelsestid i paklitakselgruppene var 8,1 og 9,5 måneder, og i kontrollgruppene 8,6 og 9,9 måneder). Likeledes var det ingen signifikant forskjell mellom behandlingene vedrørende progresjonsfri overlevelse. Det var en signifikant nytte når det gjelder klinisk responsrate. Resultater vedrørende livskvalitet antyder en fordel med regimer inneholdende paklitaksel med hensyn til appetittap, og gir tydelig bevis på at behandlingskurer som inneholder paklitaksel er underlegne med hensyn til perifer nevropati (p < 0,008).

AIDS-relatert Kaposi sarkom

Ved behandling av AIDS-relatert KS, ble effekten og sikkerheten til paklitaksel undersøkt i en ikke-komparativ studie av pasienter med fremskreden KS som tidligere er behandlet med systemisk kjemoterapi. Det primære endepunktet var beste tumorrespons. Av de 107 pasientene ble 63 ansett å være resistente mot liposomal antracyklin. Denne pasientundergruppen anses å utgjøre den viktigste effektpopulasjonen. Den totale suksessraten (fullstendig/delvis respons) etter 15 behandlingssykluser

var 57 % (KI 44–70 %) hos pasienter som var resistente mot liposomal antracyklin. Over 50 % av responsene var tydelige etter de første 3 behandlingssyklusene. Hos pasienter som var resistente mot liposomal antracyklin, var responsratene sammenlignbare for pasienter som aldri hadde fått en proteasehemmer (55,6 %) og de som hadde fått minst én, minst 2 måneder før behandling med paklitaksel (60,9 %). Median tid til progresjon i kjernepopulasjonen var 468 dager (95 % KI 257-NE). Median overlevelse kunne ikke anslås, men den nedre 95 % grensen var 617 dager hos kjernepasientene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intravenøs administrasjon viser paklitaksel en tofasert reduksjon i plasmakonsentrasjoner. Farmakokinetikken til paklitaksel ble bestemt etter 3- og 24-timers infusjoner med doser på 135 og 175 mg/m². Gjennomsnittlig terminal halveringstid var 3,0–52,7 timer, og gjennomsnittlig ikke-kompartimentell utledede verdier for total kroppsclearance var 11,6–24,0 l/time/m². Total kroppsclearance så ut til å reduseres med høyere plasmakonsentrasjoner av paklitaksel. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state var 198–688 l/m², noe som tydet på 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 verdiene for C_{max} og AUC_{→∞} med henholdsvis 75 % og 81 %.

Distribusjon

Etter en intravenøs dose på 100 mg/m² gitt som en 3-timers infusjon til 19 KS-pasienter, var gjennomsnittlig C_{max} 1,530 ng/ml (område 761–2860 ng/ml) og gjennomsnittlig AUC 5,619 ng/t/ml (område 2609–9428 ng/t/ml). Clearance var 20,6 l/t/m² (område 11–38) og distribusjonsvolumet var 291 l/m² (område 121–638). Den terminale eliminasjonshalveringstiden var i gjennomsnitt 23,7 timer (område 12–33).

Intraindividuell variasjon isystemisk paklitakseleksponering var minimal. Det var ingen bevis for opphopning av paklitakselveid gjentatte behandlingskurer.

In vitro studier av binding til humane serumproteiner viser at 89–98 % av legemidlet er bundet. Forekomsten av cimetidin, rantidin, deksametason eller difenhydramin påvirket ikke proteinbindingen av paklitaksel.

Biotransformasjon

Distribusjon og metabolisme av paklitaksel er ikke fullstendig klarlagt hos mennesker. Gjennomsnittsverdier forkumulativ uendret mengde legemiddel gjenfunnet i urin har vært fra 1,3 til 12,6 % av dosen, noe som tyder på omfattende ikke-renal clearance. Hepatisk metabolisme og biliær clearance kan være hovedmekanismene for eliminasjon av paklitaksel. Paklitaksel ser ut til å primært metaboliseres av cytokrom P450-enzymene. Etter administrasjon av radioaktivt merket paklitaksel, ble gjennomsnittlig 26, 2 og 6 % av radioaktiviteten utskilt i fæces som henholdsvis 6 α -hydroksypaklitaksel, 3'-p-hydroksypaklitaksel og 6 α -3'-p-dihydroksy-paklitaksel. Dannelsen av disse hydroksylerte metabolittene katalyseres av CYP2C8, CYP3A4, og henholdsvis både av CYP2C8 og CYP3A4. Effekten av nedsatt nyre- eller leverfunksjon på distribusjonen og eliminasjonen av paklitaksel etter en 3-timers infusjon er ikke formelt undersøkt. Farmakokinetiske parametere fra én pasient som gjennomgikk hemodialyse og fikk en 3-timers infusjon av paklitaksel 135 mg/m² var innenfor området for ikke-dialysepasienter.

Eliminasjon

I kliniske studier der paklitaksel og doksorubicin ble administrert samtidig, var distribusjonen og eliminasjonen av doksorubicin og dets metabolitter forlenget. Total eksponering av doksorubicin i plasma var 30 % høyere når paklitaksel ble gitt umiddelbart etter doksorubicin enn når det var 24 timersintervall mellom administrering av legemidlene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det karsinogene potensialet til paklitaksel er ikke undersøkt. Ifølge publisert litteratur er imidlertid paklitaksel et potensielt karsinogent og genotoksisk middel ved kliniske doser, basert på dens farmakodynamiske virkningsmekanisme. Paklitaksel er påvist å være mutagent i både *in vitro* og *in vivo* mammalske testsystemer.

Paklitaksel er også vist å være både embryotoksisk og føtotoksisk hos kaniner, samt å redusere fertilitet hos rotter. Paklitaksel utskilles i melk hos diegivende rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Etanol, vannfri

Polyoksyetylert 35 ricinusolje (makrogolglyserolricinoleat 35)

6.2 Uforlikeligheter

Polyoksyetylert 35 ricinusolje kan føre til utvasking av DEHP (di-(2-etylheksyl)ftalat) fra beholdere i polyvinylklorid (PVC)-plast, og mengden øker med tid og konsentrasjon. Klargjøring, oppbevaring og administrering av fortynnet paklitaksel bør derfor utføres 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

Uåpnet hetteglass:

24 måneder

Etter åpning før fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist for 28 dager ved 25 °C etter flere kanyleinnsstikk og uttak av legemidlet. Fra et mikrobiologisk ståsted kan legemidlet oppbevares i maksimalt 28 dager ved 25 °C etter åpning. Bruk under andre oppbevaringstider og -betingelser skjer under brukerens eget ansvar.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk av den klargjorte infusjonsvæsken er vist ved 5 °C og ved 25 °C i 7 dager ved fortynning i 5 % glukose injeksjonsvæske, oppløsning, og i 14 dager ved fortynning i 0,9 % natriumkloridinjektjonsvæske, oppløsning. Fra et mikrobiologisk ståsted bør produktet brukes omgående. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og -betingelsene før og under bruk brukerens ansvar, og er normalt maksimalt 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og godkjente aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Frysing har ikke negativ innvirkning på de uåpnede hetteglassene.

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I hetteglass (lukket med Omniflex Plus-gummipropp og forseglet med aluminiumsforsegling) som inneholder 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg paklitaksel i henholdsvis 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml og 100 ml oppløsning.

Hetteglassene er pakket separat i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndtering: Som med alle antineoplastiske midler, må man være forsiktig ved håndtering av Paclitaxel Accord. Fortynning bør utføres under aseptiske forhold av opplært personell i et angitt område. Egnede vernehansker bør brukes. Man bør ta forholdsregler for å unngå kontakt med hud og slimhinner. Ved hudkontakt bør området vaskes med såpe og vann. Etter hudeksponering er det påvist kribling, svie og rødhet. Ved kontakt med slimhinnene bør disse skylles grundig med vann. Ved innånding er det rapportert dyspné, brystmerter, vondt i halsen og kvalme. Hvis uåpnede hetteglass settes i kjøleskap, kan det dannes bunnfall som løses opp med eller uten lett bevegelse når preparatet igjen når romtemperatur. Produktkvaliteten påvirkes ikke. Hvis oppløsningen fremdeles er uklar eller uoppløselig bunnfall oppdages, skal hetteglasset kastes. Etter flere kanyleinnsnitt og uttak av produktet, opprettholder hetteglassene mikrobiell, kjemisk og fysisk stabilitet i opptil 28 dager ved 25 °C. Bruk ved andre oppbevaringstider og -betingelser skjer under brukerens eget ansvar. Chemo-Dispensing Pin eller lignende innretninger med spisser bør ikke brukes, siden de kan føre til at hetteglassets propp faller sammen, og gi tap av produktets sterilitet.

Klargjøring for intravenøs administrasjon: Før infusjon må Paclitaxel Accord konsentrat til infusjonsvæske fortynnes ved bruk av aseptisk teknikk i 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning eller i 5 % glukose injeksjonsvæske, oppløsning eller i en blanding av 0,9 % natriumklorid og 5 % glukose injeksjonsvæske, oppløsning, eller i Ringers injeksjonsvæske inneholdende 5 % glukose, til en sluttkonsentrasjon på 0,3 til 1,2 mg/ml.

Kjemisk og fysisk stabilitet av den klargjorte infusjonsvæsken er vist ved 5 °C og ved 25 °C i 7 dager ved fortynning i 5 % glukose injeksjonsvæske, oppløsning, og i 14 dager ved fortynning i 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning. Fra et mikrobiologisk ståsted bør produktet brukes omgående. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og -betingelsene før og under bruk brukerens ansvar, og er normalt maksimalt 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og godkjente aseptiske forhold.

Etter fortynning er oppløsningen kun til engangsbruk.

Ved klargjøring kan oppløsningen være uklar på grunn av preparatformuleringen og fjernes ikke ved filtrering. Paclitaxel Accord 6 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske bør administreres via et in-linefilter med mikroporøs membran hvor porestørrelsen er høyst 0,22 µm. Det er ikke påvist signifikant tap av styrke etter simulert tilførsel av oppløsningen via i.v.-slinger med in-line filter.

Det er i sjeldne tilfeller rapportert om utfelling under paklitakselinfundering, vanligvis mot slutten av en 24-timers infusjonsperiode. Selv om årsaken for denne utfellingen ikke er klarlagt, har det trolig sammenheng med overmetning av den fortynnede oppløsningen. Risikoen for utfelling kan reduseres ved å bruke paklitaksel så snart som mulig etter fortynning, og unngå kraftig omrøring, vibrering eller risting. Infusjonsutstyret bør skylles grundig før bruk. Under infusjonen bør oppløsningen undersøkes med jevne mellomrom, og infusjonen skal stoppes hvis utfelling oppstår.

For å minimere pasientens eksponering for DEHP, som kan vaskes ut fra plastisert PVC-infusjonsposser, infusjonssett eller andre medisinske instrumenter bør fortynnede paklitakseloppløsninger oppbevares i PVC-frie flasker (glass, polypropylen) eller infusjonsposser (polypropylen, polyolefin) og administreres via administrasjonssett som er innvendig kledd med

polyetylen. Bruk av filtreringsutstyr (f.eks. IVEX-2) med korte plastiserte PVC innløps- og/ellerutløpsslangar har ikke resultert i signifikant utvasking av DEHP.

Destruksjon: Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Beskyttelsesinstrukser for klargjøring av Paclitaxel Accord infusjonsvæske

1. Beskyttende kammer bør brukes, samt beskyttende hansker og frakk. Hvis et beskyttende kammer ikke er tilgjengelig, må munnbeskyttelse og briller brukes.
2. Gravide kvinner eller kvinner som kan bli gravide, må ikke håndtere produktet.
3. Åpnede beholdere, som injeksjonshetteglass, infusjonsflasker og brukte kanyler, sprøyter, katetre, slanger og reststoffer fra cytostatika skal anses som farlig avfall og bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for håndtering av FARLIG AVFALL.
4. Følg instruksjonene nedenfor ved søl: - beskyttende klær bør brukes – knust glass bør samles inn og legges i beholderen for FARLIG AVFALL – kontaminerte overflater skal skylles grundig med mye kaldt vann – de skylte overflatene bør deretter tørkes grundig og materialet som ble brukt til tørkingen kastes som FARLIG AVFALL
5. Hvis Paclitaxel Accord konsentrat til infusjonsvæske kommer i kontakt med huden, bør området skylles med mye rennende vann og deretter vaskes med såpe og vann. Ved kontakt med slimhinnene, må det aktuelle området vaskes grundig med vann. Hvis du opplever ubehag, må du kontakte lege.
6. Hvis Paclitaxel Accord konsentrat til infusjonsvæske kommer i kontakt med øynene, må de vaskes grundig med mye kaldt vann. Kontakt en øyelege umiddelbart.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-6092

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

21.09.2010 / 31.10.2013

10. OPPDATERINGSDATO

05.09.2023