

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pacligen 6 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 6 mg paklitaksel (paclitaxel).

Hvert hetteglass på 5 ml inneholder 30 mg paklitaksel.

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

Hvert hetteglass på 25 ml inneholder 150 mg paklitaksel.

Hvert hetteglass på 50 ml inneholder 300 mg paklitaksel.

Hvert hetteglass på 100 ml inneholder 600 mg paklitaksel.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Etanol, vannfri (401,7 mg/ml) og polyoksyetylert ricinusolje (makrogolglyserolricinoleat) (522,4 mg/ml).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til lysegul viskøs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ovarialkreft: Som førstelinjebehandling av ovarialkreft til behandling av pasienter med fremskreden sykdom eller restsykdom (> 1 cm) etter innledende laparotomi, i kombinasjon med cisplatin.

Som andrelinjebehandling av ovarialkreft til behandling av metastatisk karsinom i ovariene etter behandlingssvikt med platinabasert standardterapi.

Brystkreft: Pacligen er indisert som adjuvant behandling av lymfeknutepositiv brystkreft etter behandling med antracyklin og cyklofosamid (AC). Adjuvant behandling med Pacligen bør betraktes som et alternativ til forlenget AC-behandling.

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

Ved monoterapi er Pacligen indisert til behandling av metastatisk karsinom i brystet hos pasienter som ikke har vist adekvat respons på standardbehandling med antracyklin, eller hvor behandling med antracyklin ikke er egnet.

Avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC): Paklitaksel, i kombinasjon med cisplatin, er indisert til behandling av ikke-småcellet lungekreft hos pasienter som ikke er egnet for potensielt helbredende kirurgi og/eller strålebehandling.

AIDS-relatert Kaposi sarkom (KS): Pacligen er indisert til behandling av pasienter med fremskreden AIDS-relatert Kaposi sarkom (KS), der tidligere liposomal antracyklinbehandling ikke var vellykket.

En begrenset mengde data vedrørende effekt støtter denne indikasjonen. Et sammendrag av de relevante studiene er angitt under pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pacligen bør administreres under tilsyn av en kvalifisert onkolog i sykehusavdelinger spesialisert i administrering av cytostatika (se pkt. 6.6).

Alle pasienter må premedisineres med kortikosteroider, antihistaminer og H₂-reseptorantagonister før administrasjon av paklitaksel, for eksempel:

Legemiddel	Dose	Administrasjon før paklitaksel
Deksametason	20 mg oralt* eller i.v.	Peroral administrasjon: ca. 12 og 6 timer, eller i.v.: 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 tilsvarende antihistamin, f.eks. klorfeniramin

For instruksjoner vedrørende fortynning av produktet før administrasjon, se pkt. 6.6. Paklitaksel bør gis gjennom et slangefilter med membran hvor porestørrelsen er $\leq 0,22$ mikrometer (se pkt. 6.6).

Førstelinjebehandling av ovarialkreft: Selv om alternative behandlingsregimer med paklitaksel er under utprøving, anbefales kombinasjonsterapi med paklitaksel og cisplatin. Avhengig av infusjonens varighet, anbefales to forskjellige doseringer for paklitaksel: 175 mg/m² paklitaksel gis som en intravenøs infusjon over 3 timer, etterfulgt av 75 mg/m² cisplatin. Behandlingen gjentas hver 3. uke. Alternativt gis 135 mg/m² paklitaksel som en intravenøs infusjon over 24 timer etterfulgt av 75 mg/m² cisplatin. Denne behandlingen gjentas med 3 ukers mellomrom mellom hver kur (se pkt. 5.1).

Andrelinjebehandling av ovarialkreft: Anbefalt dose paklitaksel er 175 mg/m² gitt over 3 timer, med 3 ukers mellomrom mellom hver kur.

Adjuvant behandling av brystkreft: Anbefalt dose paklitaksel er 175 mg/m² gitt over 3 timer hver 3. uke i 4 behandlingssykluser, etter AC-behandling.

Førstelinjebehandling av brystkreft: I kombinasjon med doksorubicin (50 mg/m²) skal paklitaksel gis 24 timer etter doksorubicin. Anbefalt dose paklitaksel er 220 mg/m² gitt intravenøst over 3 timer, med 3 ukers mellomrom mellom hver kur (se pkt. 4.5 og 5.1).

I kombinasjon med trastuzumab er den anbefalte dosen paklitaksel 175 mg/m² gitt intravenøst over 3 timer, med 3 ukers mellomrom mellom hver kur (se pkt. 5.1). Paklitaksel-infusjonen kan starte dagen etter første dose av trastuzumab eller umiddelbart etter påfølgende doser trastuzumab, hvis den foregående dosen trastuzumab ble godt tolerert (for detaljert informasjon om dosering av trastuzumab, se preparatomtalen til trastuzumab).

Andrelinjebehandling av brystkreft: Anbefalt dose paklitaksel er 175 mg/m² gitt over 3 timer, med 3 ukers mellomrom mellom hver kur.

Avansert ikke småcellet lungekreft (NSCLC): Anbefalt dose paklitaksel er 175 mg/m² gitt over 3 timer etterfulgt av cisplatin 80 mg/m², med 3 ukers mellomrom mellom hver kur.

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

Påfølgende doser paklitaksel bør gis basert på en vurdering av toleransen hos hver enkelt pasient.

Paklitaksel bør ikke gis på nytt før antall nøytrofile er $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ for KS-pasienter), og antall blodplater er $\geq 100\,000$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ for KS-pasienter). Pasienter som får alvorlig nøytropeni (antall nøytrofile $< 500/\text{mm}^3$ i minst 7 dager) eller alvorlig perifer nevropati, bør få redusert dosen med 20 % ved påfølgende kurer (25 % for KS-pasienter) (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Det finnes ikke relevante data til å anbefale doseendringer 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.

Pediatrik populasjon: Paklitaksel bør ikke brukes til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Paklitaksel skal ikke gis til pasienter med antall nøytrofile $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ for KS pasienter) ved baseline.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon må ikke behandles med paklitaksel.

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

For pasienter med KS er også paklitaksel kontraindisert ved samtidige, alvorlige, ubehandlede infeksjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Paklitaksel bør gis under tilsyn av lege som har erfaring fra behandling av kreft med kjemoterapi (cytostatika). Siden betydelige hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme, bør egnet utstyr til støttebehandling være tilgjengelig.

Gitt muligheten for ekstravasasjon, er det anbefalt nøye overvåkning av infusjonsstedet for mulig infiltrasjon under administrasjon av legemidlet.

Pasientene må premedisineres med kortikosteroider, antihistaminer og H₂-antagonister (se pkt. 4.2).

Paklitaksel bør gis før cisplatin når disse brukes i kombinasjon (se pkt. 4.5).

Signifikante hypersensitivitetsreaksjoner har forekommet hos < 1 % av pasientene som er behandlet med paklitaksel etter adekvat premedisinering, og er sannsynligvis histaminmedierte. Slike reaksjoner er karakterisert ved dyspné, hypotensjon som krever behandling, angioødem og generalisert urtikaria. Ved alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner skal paklitaksel-infusjonen avbrytes umiddelbart. Symptomatisk behandling skal innledes, og pasienten bør ikke behandles med paklitaksel igjen.

Benmargssuppresjon (hovedsakelig nøytropeni) er den dosebegrensende toksisiteten. Hyppig overvåking av blodtellingen bør gjennomføres under behandlingen. Pasienten bør ikke behandles på nytt før antall nøytrofile når et nivå på $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ for KS-pasienter) og blodplattetallet er $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ for KS-pasienter). I den kliniske studien av KS fikk flertallet av pasientene granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon kan ha økt risiko for toksisitet, særlig grad 3-4 benmargssuppresjon. Det er ikke observert tegn til økt toksisitet av paklitaksel når behandlingen gis som infusjon over 3 timer til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Når paklitaksel gis som en mer langvarig infusjon, kan økt benmargssuppresjon observeres hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter bør overvåkes nøye for utvikling av uttalt benmargssuppresjon (se pkt. 4.2). Det finnes ikke relevante data til å anbefale doseendringer hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se punkt 5.2).

Det foreligger ikke data hos pasienter med alvorlig kolestase ved behandlingsstart. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør ikke behandles med paklitaksel.

Alvorlige ledningsforstyrrelser i hjertet er i sjeldne tilfeller rapportert ved monoterapibehandling med paklitaksel. Hvis pasienten utvikler betydelige ledningsforstyrrelser under paklitakseladministrasjon, bør egnet behandling innledes. Kontinuerlig hjerterovervåkning bør gjennomføres under påfølgende paklitakselbehandling. Hypotensjon, hypertensjon og bradykardi har vært observert under behandling med paklitaksel, pasientene er vanligvis asymptomatiske og trenger som regel ikke behandling for dette. Det anbefales hyppig overvåking av vitale funksjoner, spesielt under den første timen ved paklitaksel-infusjon. Alvorlige kardiovaskulære hendelser har vært observert oftere hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft enn hos pasienter med brystkreft eller ovarialkreft. Ett enkelt tilfelle med hjertesvikt relatert til paklitaksel ble rapportert i den kliniske studien av AIDS-KS.

Når paklitaksel brukes i kombinasjon med doksorubicin eller trastuzumab som startbehandling av metastatisk brystkreft, bør hjerterfunksjonen overvåkes. Når pasienter er aktuelle for behandling med paklitaksel i denne kombinasjonen bør de gjennomgå hjerterundersøkelser ved behandlingsstart inklusive anamnese, klinisk undersøkelse, elektrokardiogram (EKG), ekkokardiogram og/eller MUGA-skanning (multigated acquisition scan). Hjerterfunksjonen bør overvåkes under behandlingen (f.eks. hver tredje måned). Overvåking kan bidra til å identifisere pasienter som utvikler svekket hjerterfunksjon. Behandlende leger bør nøye vurdere den kumulative

dosen (mg/m²) av antracyklin når det skal bestemmes hvor hyppig ventrikkelfunksjonen skal undersøkes. Når undersøkelser indikerer svekket hjertefunksjon, også asymptomatisk, bør behandlende leger nøye vurdere de kliniske fordelene av fortsatt behandling opp mot risikoen for å påføre skader på hjertet, inklusive mulig irreversibel skade. Hvis behandlingen fortsetter bør hjertefunksjonen overvåkes hyppigere (f.eks. hver 1.-2. kur). For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til trastuzumab 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) ved alle påfølgende behandlingssykluser med paklitaksel. Det var høyere forekomst av alvorlig nevrotoksisitet hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) og pasienter med ovarialkreft under førstelinjebehandling med paklitaksel gitt som 3-timers infusjon i kombinasjon med cisplatin, enn ved monoterapi med paklitaksel og ved administrasjon av en kombinasjon av cyklofosfamid etterfulgt av cisplatin.

Det må utvises særlig forsiktighet for å unngå *intraarteriell* administrering av paklitaksel. Dyrestudier hvor lokal toleranse er undersøkt har vist alvorlige vevsreaksjoner etter intra-arteriell administrering.

Ved kombinasjonsbehandling av paklitaksel og strålebehandling av lungene kan det, uavhengig av behandlingsrekkefølgen, være risiko for utvikling av *interstitiell pneumonitt*.

Pseudomembranøs kolitt er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter som ikke har fått samtidig antibiotikabehandling. Denne reaksjon bør vurderes ved differensialdiagnostisering av alvorlig eller vedvarende diaré under eller kort tid etter behandling med paklitaksel.

Alvorlig mukositt er sjelden rapportert hos pasienter med KS. Hvis alvorlige reaksjoner opptrer, må paklitakseldosen reduseres med 25 %.

Pacligen inneholder makrogolglyserolricinoleat og etanol

Dette legemidlet inneholder makrogolglyserolricinoleat (en type ricinusolje), som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder 401,7 mg etanol i hver ml. Mengden per 1 ml av dette legemidlet tilsvarer 10 ml øl eller 4 ml vin.

Siden Pacligen inneholder etanol (401,7 mg/ml), bør man være oppmerksom på eventuelle bivirkninger i sentralnervesystemet og andre bivirkninger.

Skadelig for personer med alkoholproblemer.

En dose på 396 mg av dette legemidlet som gis til en voksen som veier 70 kg vil medføre en eksponering av etanol på 379 mg/kg/dose. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet på omtrent 63 mg/100 ml.

Til sammenligning, en voksen som drikker ett glass vin eller 500 ml øl vil sannsynligvis ha en alkoholkonsentrasjon i blodet på ca. 50 mg/100 ml. Da dette legemidlet vanligvis gis langsomt over 3 timer, kan effekten av alkoholen i legemidlet være lavere.

Alkoholmengden i dette legemidlet kan påvirke effekten av andre legemidler (se punkt 4.5).

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

Mengden av alkohol i dette legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ved førstelinjebehandling av ovarialkreft med paklitaksel anbefales det at paklitaksel administreres før cisplatin. Når paklitaksel administreres før cisplatin, vil sikkerhetsprofilen til paklitaksel være i samsvar med det som er rapportert ved monoterapi. Administrasjon av paklitaksel etter cisplatin medfører kraftigere benmargssuppresjon samt ca. 20 % reduksjon i paklitakselclearance. Pasienter som behandles med paklitaksel og cisplatin, kan ha økt risiko for nyresvikt sammenlignet med cisplatin alene ved gynekologiske kreftformer.

Paklitaksel som startbehandling av metastaserende brystkreft bør administreres 24 timer etter doksorubicin, siden eliminasjonen av doksorubicin og dens aktive metabolitter kan bli redusert når paklitaksel og doksorubicin gis med korte 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 imidazolmidler mot sopp, erytromycin, fluoksetin, gemfibrozil, klopido-rel, cimetidin, ritonavir, sakinavir, indinavir og nelfinavir) på grunn av mulig forøket toksisitet av paklitaksel som følge av høyere paklitakseleksponering. 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 på grunn av mulig redusert effekt grunnet av lavere paklitakseleksponering.

Clearance av paklitaksel påvirkes ikke av premedisinering med cimetidin.

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

Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan medføre en opphopning av etanol og forårsake bivirkninger, særlig hos yngre barn med lav eller umoden metabolisme (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen relevante data på bruk av paklitaksel hos gravide kvinner. Paklitaksel er vist å være embryotoksisk og fostertoksisk hos kaniner og har vist seg å svekke fertiliteten hos rotter. Som for andre cytotoxiske legemidler, kan paklitaksel være skadelig for fosteret når det administreres til gravide. Paklitaksel bør derfor ikke brukes under graviditet hvis ikke helt nødvendig. Kvinner i fertil alder under behandling med paklitaksel bør frarådes å bli gravide, og rådes til å informere lege umiddelbart ved graviditet.

Amming

Paklitaksel er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Det er ikke kjent om paklitaksel går over i morsmelk hos mennesker. Amming skal opphøre ved behandling med paklitaksel.

Fertilitet

Kvinner og menn i fertil alder og/eller deres partnere bør bruke prevensjon i minst 6 måneder etter behandling med paklitaksel.

Menn bør søke råd om kryokonservering av sperm før behandling med paklitaksel på grunn av risikoen for infertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Paklitaksel har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Likevel må man være oppmerksom på at legemidlet inneholder alkohol (se pkt. 4.4 og 6.1).

4.8 Bivirkninger

Når ikke annet er sagt, refererer følgende til den totale bivirkningsdatabasen på 812 pasienter med solide svulster 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 kapittelet.

Dersom det ikke er spesielt bemerket i teksten, er frekvens og alvorlighetsgrad for bivirkninger generelt sett like hos pasienter både med ovarialkreft, brystkreft og ikke-småcellet lungekreft som behandles med paklitaksel. Ingen av de rapporterte bivirkningene var spesifikt aldersrelaterte.

Signifikant hypersensitivetsreaksjon med mulig dødelig utfall (definert som behandlingstrengende hypotensjon, angioødem, åndenød som krever bronkodilaterende behandling eller generalisert urtikaria) forekom hos to pasienter (< 1 %). I alt 34 % av pasientene (17 % av alle behandlingssykluser) fikk mindre hypersensitivetsreaksjoner. Disse milde reaksjonene bestod for det meste av rødme og utslett som ikke var behandlingstrengende eller til hinder for videre behandling med paklitaksel.

Den vanligste signifikante bivirkningen var *benmargssuppresjon*. Alvorlig nøytropeni (< 500 celler/mm³) forekom hos 28 % av pasientene, men var ikke forbundet med febrile episoder. Bare 1 % av pasientene hadde alvorlig nøytropeni med en varighet på ≥ 7 dager. Trombocytopeni ble rapportert hos 11 % av pasientene. Tre (3) % av pasientene hadde et blodplatetall som var < 50 000/mm³ minst en gang i løpet av studien. Anemi ble observert hos 64 % av pasientene, men var alvorlig (Hb < 5 mmol/l) hos bare 6 % av pasientene. Forekomst og alvorlighetsgrad av anemi har sammenheng med hemoglobinverdier ved baseline.

Nevrotoksisitet, først og fremst *perifer nevropati*, syntes å forekomme hyppigere og i alvorligere grad når paklitaksel 175 mg/m² ble infundert over 3 timer etterfulgt av cisplatin (nevrotoksisitet hos 85 %; alvorlig hos 15 %), enn ved et regime med 135 mg/m² paklitaksel infundert over 24 timer, etterfulgt av cisplatin (perifer nevropati hos 25 %; alvorlig hos 3 %). Hos pasienter med NSCLC og ovarialkreft som fikk paklitaksel over 3 timer etterfulgt av cisplatin, er det en tydelig økning i forekomst av alvorlig nevrotoksisitet. Perifer nevropati kan forekomme etter første behandlingskur og kan forverres med økende eksponering for paklitaksel. Behandlingen med paklitaksel måtte seponeres på grunn av perifer nevropati i noen få tilfeller. Sensoriske symptomer ble vanligvis bedre eller forsvant i løpet av noen måneder etter avsluttet paklitakselbehandling. Allerede eksisterende nevropati forårsaket av tidligere behandlinger, er ikke en kontraindikasjon for paklitakselbehandling.

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

Reaksjoner på injeksjonsstedet i forbindelse med intravenøs administrasjon kan gi lokalisert ødem, smerter, erytem samt indurasjon. I noen tilfeller kan ekstravasasjon forårsake cellulitt. Hudavløsning og/eller

hudavskalling er rapportert, noen ganger i forbindelse med ekstravasasjon. Misfarging av huden kan også forekomme. Sjeldne tilfeller av tilbakefall av hudreaksjon hvor det tidligere har vært ekstravasasjon har også vært rapportert etter administrasjon av paklitaksel et annet sted. Det finnes ingen spesifikk behandling av ekstravasasjon på det nåværende tidspunkt. I enkelte tilfeller inntraff reaksjonen på injeksjonsstedet under en langvarig infusjon eller med en forsinkelse på en uke til 10 dager.

Tabellen under angir bivirkninger assosiert med administrasjon av paklitaksel som monoterapi gitt ved infusjon over 3 timer under metastaserende betingelser (812 pasienter behandlet i kliniske studier), og som rapportert etter markedsføring av paklitaksel*. De sistnevnte kan tilskrives paklitaksel, uavhengig av behandlingsregime.

Frekvensen av bivirkninger er klassifisert etter 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 ut ifra tilgjengelige data). Bivirkningene er presentert etter avtagende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppe.

Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> infeksjon (hovedsakelig i urinveier og øvre luftveier), med rapporterte tilfeller om dødelig utfall <i>Mindre vanlige:</i> septisk sjokk <i>Sjeldne*:</i> sepsis, peritonitt, pneumoni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Svært vanlige:</i> benmargssuppresjon, nøytropeni, anemi, trombocytopeni, leukopeni, blødning <i>Sjeldne*:</i> nøytropen feber <i>Svært sjeldne*:</i> akutt myelogen leukemi, myelodysplastisk syndrom <i>Ikke kjent:</i> disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), ofte i forbindelse med sepsis eller multiorgansvikt.
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Svært vanlige:</i> milde hypersensitivitetsreaksjoner (hovedsakelig rødme og utslett) <i>Mindre vanlige:</i> signifikante hypersensitivitetsreaksjoner som krever behandling (f.eks. hypotensjon, angionevrotisk ødem, åndenød, generalisert urtikaria, frysninger, ryggsmarter, brystsmarter, takykardi, abdominale smerter, smerter i ekstremitetene, diaforese 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> tumorlysesyndrom
Psykiatriske lidelser	<i>Svært sjeldne*:</i> forvirringstilstand
Nevrologiske sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> nevrotoksisitet (hovedsakelig perifer nevropati***) <i>Sjeldne*:</i> motorisk nevropati (med påfølgende lettere distal svakhet) <i>Svært sjeldne*:</i> generalisert tonisk-klonisk krampeanfall (tidligere kalt grand mal-anfall), autonom nevropati (med

	påfølgende paralytisk ileus og ortostatisk hypotensjon), encefalopati, kramper, svimmelhet, ataksi, hodepine
Øyesykdommer	<i>Svært sjeldne*</i> : forstyrrelser på synsnerven og/eller synsforstyrrelser (flimmerskotom), særlig hos pasienter som fikk høyere doser enn anbefalt <i>Ikke kjent</i> : makulaødem, fotopsi, muscae volitantes (små partikler i glasslegemet)
Sykdommer i øre og labyrint	<i>Svært sjeldne*</i> : hørselstap, ototoksitet, tinnitus, vertigo
Hjertesykdommer	<i>Vanlige</i> : bradykardi <i>Mindre vanlige</i> : myokardinfarkt, 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, lungeembolisme, lungefibrose, interstitiell pneumonitt, dyspné, pleuravæske <i>Svært sjeldne*</i> : hoste
Gastrointestinale sykdommer	<i>Svært vanlige</i> : diaré, oppkast, kvalme, mukositt <i>Sjeldne*</i> : tarmobstruksjon, tarmperforasjon, iskemisk kolitt, pankreatitt <i>Svært sjeldne*</i> : mesenterial trombose, pseudomembranøs kolitt, nøytropen kolitt, ascites, øsofagitt, forstoppelse
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Svært sjeldne*</i> : hepatisk nekrose, hepatisk encefalopati (ved begge tilstander er det rapportert om tilfeller med fatalt utfall)
Hud- og underhudssykdommer	<i>Svært vanlige</i> : alopesi** <i>Vanlige</i> : forbigående milde endringer i negler og hud <i>Sjeldne*</i> : pruritus, utslett, erytem <i>Svært sjeldne*</i> : Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrolyse, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, urtikaria, onykolyse (pasienter bør bruke solbeskyttelse på hender og føtter) <i>Ikke kjent*</i> : sklerodermi, palmar-plantar erytrodysestesi (hånd-og-fot-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 injeksjonsstedet (bl.a. lokalisert ødem, smerter, erytem hud samt indurasjon, ekstravasasjon kan av og til medføre cellulitt, hudfibrose og hudnekrose) <i>Sjeldne*:</i> pyreksi, dehydrering, asteni, ødem, malaise
Undersøkelser	<i>Vanlige:</i> alvorlig forhøyet ASAT (ASGOT), alvorligforhøyet alkalisk fosfatase <i>Mindre vanlige:</i> alvorlig forhøyet bilirubin <i>Sjeldne*:</i> økning av kreatinin i blodet

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

******* kan vedvare i mer enn 6 måneder etter seponering av paklitaksel

Brystkreftpasienter som fikk paklitaksel som adjuvant behandling etter AC, opplevde mer nevrosensorisk toksisitet, hypersensitivitetsreaksjoner, artralgi/myalgi, anemi, infeksjon, feber, kvalme/oppkast og diaré enn pasienter som fikk AC alene. Frekvensen av disse hendelsene samsvarte likevel med bruken av paklitaksel som monoterapi, som angitt ovenfor.

Kombinasjonsterapi

Følgende henviser til to hovedstudier for førstelinjebehandling med kjemoterapi av ovarialkreft (paklitaksel + cisplatin: over 1050 pasienter), to fase III-studier for førstelinjebehandling av metastaserende brystkreft: en av studiene undersøkte paklitaksel i kombinasjon med doksorubicin (paklitaksel + doksorubicin: 267 pasienter), og en annen undersøkte paklitaksel i kombinasjon med trastuzumab (planlagt undergruppeanalyse, paklitaksel + trastuzumab: 188 pasienter), og to fase III-studier for behandling av avansert NSCLC (paklitaksel + cisplatin: over 360 pasienter) (se pkt. 5.1).

Når den gis som en infusjon over 3 timer som førstelinje kjemoterapi av ovarialkreft, ble nevrotoksisitet, artralgi/myalgi og hypersensitivitet rapportert hyppigere og av mer alvorlig grad hos pasienter behandlet med paklitaksel etterfulgt av cisplatin, enn hos pasienter behandlet med cyklofosfamid etterfulgt av cisplatin. Benmargssuppresjon forekom mindre hyppig og i mindre alvorlig grad med paklitaksel gitt som en infusjon over 3 timer etterfulgt av cisplatin, sammenlignet med cyklofosfamid etterfulgt av cisplatin.

Når paklitaksel (220 mg/m^2) ble gitt som en 3-timers infusjon 24 timer etter doksorubicin (50 mg/m^2) som førstelinjebehandling av metastaserende brystkreft ble nøyтроpeni, anemi, perifer nevropati, artralgi/myalgi, asteni, feber og diaré rapportert hyppigere og i mer alvorlig grad sammenlignet med standard FAC-behandling ($5\text{-FU } 500 \text{ mg/m}^2$, doksorubicin 50 mg/m^2 , cyklofosfamid 500 mg/m^2). Kvalme og oppkast forekom sjeldnere og mindre alvorlig med paklitaksel (220 mg/m^2)/doksorubicin (50 mg/m^2)-regimet sammenlignet med standard FAC-behandling. Bruk av kortikosteroid kan ha medvirket til redusert hyppighet og alvorlighetsgrad av kvalme og oppkast i paklitaksel/doksorubicin-gruppen.

Når paklitaksel ble gitt intravenøst over 3 timer i kombinasjon med trastuzumab for førstelinjebehandling av metastaserende brystkreft, var følgende bivirkninger (uavhengig i forhold til paklitaksel eller trastuzumab) rapportert hyppigere enn ved paklitaksel som monoterapi: hjertesvikt (8 % versus 1 %), infeksjoner (46 % versus 27 %), kuldegysning (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 %),

tilfeldig skade (13 % versus 3 %), søvnløshet (25 % versus 13 %), rhinitt (22 % versus 5 %), sinusitt (21 % versus 7 %) og reaksjoner på injeksjonsstedet (7 % versus 1 %). Noen av disse forskjellene i frekvens kan være relatert til økningen av antall og varighet av kombinasjonsbehandling med paklitaksel/trastuzumab versus paklitaksel som monoterapi. Alvorlige bivirkninger har vært rapportert med samme hyppighet for paklitaksel/trastuzumab og paklitaksel som monoterapi.

Det er dessuten vist at perifere nevropatier kan vedvare i mer enn 6 måneder etter seponering av paklitaksel.

Når doksorubicin ble administrert i kombinasjon med paklitaksel ved metastaserende brystkreft, ble det observert *uregelmessigheter i hjertekontraksjonen* (≥ 20 % reduksjon av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon) hos 15 % av pasientene mot 10 % med standard FAC-behandling. *Kongestiv hjertesvikt* ble observert hos < 1 % i både paklitaksel/doksorubicin-gruppen og standard FAC-gruppen. Administrasjon av trastuzumab i kombinasjon med paklitaksel til pasienter som tidligere har vært behandlet med antracyklin, resulterte i en økt hyppighet og alvorlighetsgrad av *hertedysfunksjon*, sammenlignet med pasienter som kun fikk paklitaksel (NYHA klasse I/II 10 % versus 0 %, NYHA klasse III/IV 2 % versus 1 %) og har i sjeldne tilfeller vært assosiert med dødsfall (se preparatomtalen til trastuzumab). Med unntak av disse sjeldne tilfellene, responderte alle pasienter på adekvat medisinsk behandling.

Strålingspneumonitt er rapportert hos pasienter som samtidig har fått strålebehandling.

AIDS-relatert Kaposi sarkom (KS)

Foruten hematologiske og hepatiske bivirkninger (se nedenfor) er frekvensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger vanligvis tilsvarende hos KS-pasienter og pasienter som behandles med paklitaksel som monoterapi ved andre typer av solide svulster, ifølge en klinisk studie med 107 pasienter.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Benmargssuppresjon er den viktigste dosebegrensende toksisiteten. Nøytropeni er den viktigste hematologiske toksisiteten. Under første behandlingskur forekom alvorlig nøytropeni (< 500 celler/mm³) hos 20 % av pasientene. I løpet av hele behandlingsperioden forekom alvorlig nøytropeni hos 39 % av pasientene. Nøytropeni forekom med en varighet på mer enn 7 dager hos 41 % av pasientene og på mer enn 30-35 dager hos 8 % av pasientene. Nøytropeni avtok innen 35 dager hos alle pasienter som ble kontrollert. Forekomsten av grad 4 nøytropeni som varte ≥ 7 dager var 22 %.

Nøytropen feber relatert til paklitaksel ble rapportert hos 14 % av pasientene og ved 1,3 % av behandlingsperiodene. Tre tilfeller av sepsis (2,8 %) under administrasjon av paklitaksel, som var relatert til legemidlet, var fatale.

Trombocytopeni ble observert hos 50 % av pasientene, og var alvorlig ($< 50\,000$ celler/mm³) hos 9 %. Kun 14 % opplevde et fall i blodplatetallet $< 75\,000$ celler/mm³, minst en gang i løpet av behandlingen. Blødningsepisoder relatert til paklitaksel ble rapportert hos < 3 % av pasientene, men disse blødningene var lokale.

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

Sykdommer i lever og galleveier: Hos pasientene (> 50 % som fikk proteasehemmere) med normal leverfunksjon ved behandlingsstart, fikk henholdsvis 28 %, 43 % og 44 % av pasientene økning i verdien av bilirubin, alkalisk fosfatase og ASAT (ASGOT). For hver av disse parameterne var økningen alvorlig 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen kjent motgift mot overdosering med paklitaksel. Ved overdose bør pasienten overvåkes nøye. Behandling må rettes mot de viktigste forventede toksisitetene, som vil være benmargssuppresjon, perifer nevrotoksisitet og mukositt.

Overdose hos barn kan være assosiert med akutt etanolforgiftning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, taksaner, ATC-kode: L01C D01

Paklitaksel er en antimikrotubulær substans som fremmer dannelsen av mikrotubuli fra tubulindimere og stabiliserer mikrotubuli ved å hindre depolymerisering. Denne stabiliteten hemmer den normale reorganiseringen av det mikrotubulære nettverket, som er vesentlig for vitale interfase og mitotiske cellefunksjoner. I tillegg induserer paklitaksel dannelsen av unormale aggregater eller bunter av mikrotubuli gjennom cellesyklusen, samt multiple stjerneformede bunter av mikrotubuli gjennom mitosen.

Ovarialkreft

Ved førstelinjebehandling av ovarialkreft ble sikkerhet og effekt av paklitaksel undersøkt i to større randomiserte, kontrollerte studier (sammenlignet med cyklofosfamid 750 mg/m² / cisplatin 75 mg/m²). I Intergroup-studien (BMS CA 139-209) ble over 650 pasienter med primær ovarialkreft i stadium II_{b-c}, III eller IV gitt maksimalt 9 behandlinger med paklitaksel (175 mg/m² over 3 timer) etterfulgt av cisplatin (75 mg/m²) eller kontrollbehandling. Den andre store studien (GOG 111/B-MS CA 139-022) undersøkte behandling med maksimalt 6 kurer med paklitaksel (135 mg/m² over 24 timer) kombinert med cisplatin (75 mg/m²) eller kontrollbehandling. Utprøvingen involverte over 400 pasienter med primær ovarialkreft i stadium III eller IV med restsykdom (> 1 cm) etter graderende laparotomi eller med fjernmetastaser. Selv om de to ulike doseringsregimene ikke ble direkte sammenlignet med hverandre, hadde pasientene som ble behandlet med paklitaksel i kombinasjon med cisplatin i begge utprøvingene en signifikant høyere responsrate, lengre tid til progresjon og lengre overlevelsestid enn pasientene som fikk standardbehandling. Økt nevrotoksisitet og artralgi/myalgi, men redusert benmargssuppresjon, ble observert hos pasienter med avansert ovarialkreft som fikk en 3-timers infusjon med paklitaksel/cisplatin sammenlignet med pasienter som fikk cyklofosfamid/cisplatin.

Brystkreft

For adjuvant behandling av brystkreft ble 3121 pasienter med nodepositiv brystkreft behandlet med adjuvant paklitakselbehandling eller ingen kjemoterapi etter 4 kurer med doksorubicin og cyklofosfamid (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Median oppfølgingstid var 69 måneder. Pasientene som fikk paklitaksel hadde totalt sett en signifikant reduksjon i risiko for tilbakefall av sykdom på 18 % sammenlignet med pasienter som fikk AC alene (p=0,0014), og en signifikant reduksjon på 19 % i risiko for død (p= 0,0044) sammenlignet med pasienter som fikk AC alene. Retrospektive analyser viser nytte i alle undergrupper av pasienter. Hos pasienter med hormonreseptornegative/ukjente svulster, var reduksjonen i risiko for tilbakefall av sykdommen 28 % (95 % KI 0,59-0,86). Hos pasienter med hormonreseptorpositive svulster, var reduksjonen i risiko for tilbakefall av sykdommen 9 % (95 % KI: 0,78-1,07). Studien var ikke designet for å undersøke effekten av forlenget AC-

behandling utover 4 kurer. Det kan ikke utelukkes på basis av denne studien alene at de observerte effektene delvis kan skyldes forskjellen i varighet på kjemoterapi mellom de to gruppene (AC 4 kurer; AC+paklitaksel 8 kurer). Derfor bør adjuvant behandling med paklitaksel betraktes som et alternativ til forlenget AC-behandling. I en annen større klinisk studie med adjuvant behandling av nodepositiv brystkreft med et tilsvarende design, ble 3060 pasienter randomisert til enten ingen paklitakselbehandling eller 4 kurer med paklitaksel ved en høyere dose på 225 mg/m² etter 4 kurer med AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270). Ved en median oppfølging på 64 måneder hadde pasientene som fikk paklitaksel en signifikant reduksjon på 17 % i risiko for tilbakefall av sykdom, i forhold til pasienter som fikk AC som monoterapi (p = 0,006). Paklitakselbehandling ble assosiert med en reduksjon i risiko for død på 7 % (95 % KI: 0,78-1,12). Alle undergruppeanalyser favoriserte paklitakselgruppen. I denne studien hadde pasienter med hormonreseptorpositive svulster en reduksjon i risiko for tilbakefall av sykdommen på 23 % (95 % KI: 0,6-0,92); i pasientgruppen med hormonreseptornegative svulster var reduksjonen i risiko for tilbakefall av sykdommen 10 % (95 % KI: 0,7-1,11).

Ved førstelinjebehandling av metastaserende brystkreft ble effekt og sikkerhet av paklitaksel evaluert i to pivotale, randomiserte, kontrollerte, åpne fase III-studier.

- I den første studien (BMS CA139-278) ble kombinasjonen av doksorubicin gitt som bolus (50 mg/m²) etterfulgt av paklitaksel etter 24 timer (220 mg/m² som 3-timers infusjon) (AT), sammenlignet med standard FAC-behandling (5-FU 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m²), begge gitt hver 3. uke i 8 kurer. I denne randomiserte studien ble det inkludert 267 pasienter med metastaserende brystkreft som enten ikke hadde fått kjemoterapi tidligere, eller kun hadde fått annen kjemoterapi uten antracyklin som adjuvant behandling. Resultatene 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 i favør av paklitaksel/doksorubicin vs. FAC (23,0 vs. 18,3 måneder; p=0,004). I AT- og FAC-behandlingsgruppene fikk henholdsvis 44 % og 48 % videre behandling som inkluderte taksan hos henholdsvis 7 % og 50 %. Den samlede responsraten var også signifikant høyere i AT-gruppen enn i FAC-gruppen (68 % vs. 55 %). Fullstendig respons ble sett hos 19 % av pasientene i paklitaksel/doksorubicin-gruppen mot 8 % av pasientene i FAC-gruppen. Alle effektresultater har i ettertid blitt bekreftet ved en blindet uavhengig gjennomgang.
- I den andre studien, HO648g, ble effekt og sikkerhet av kombinasjonen paklitaksel og trastuzumab undersøkt i en planlagt undergruppeanalyse (pasienter med metastaserende brystkreft som tidligere fikk adjuvant behandling med antracyklin). Effekten av trastuzumab i kombinasjon med paklitaksel hos pasienter som ikke tidligere fikk adjuvant behandling med antracyklin, er ikke dokumentert. Kombinasjonen av trastuzumab (4 mg/kg startdose, deretter 2 mg/kg ukentlig) og paklitaksel (175 mg/m²) gitt som 3-timers infusjon hver 3. uke ble sammenlignet med paklitaksel som monoterapi (175 mg/m²) gitt som 3-timers infusjon hver 3. uke hos 188 pasienter med metastaserende brystkreft med overekspresjon av HER2 (2+ eller 3+ bestemt ved immunhistokjemi) og som tidligere var blitt behandlet med antracyklin. Paklitaksel ble gitt hver 3. uke i minst 6 kurer, mens trastuzumab ble gitt ukentlig inntil sykdomsprogresjon. Studien viste en signifikant bedring ved kombinasjonen paklitaksel/trastuzumab med hensyn til tid til progresjon (6,9 vs. 3,0 måneder), grad av respons (41 % vs. 17 %) og varighet av responsen (10,5 vs. 4,5 måneder) sammenlignet med paklitaksel alene. Den mest signifikante toksisiteten observert med kombinasjonen paklitaksel/trastuzumab var hjertedysfunksjon (se pkt. 4.8).

Avansert ikke-småcellet lungekreft

Ved behandling av avansert NSCLC ble paklitaksel (175 mg/m²) etterfulgt av cisplatin (80 mg/m²) studert i to fase III-studier (367 pasienter på paklitakselbaserte regimer). Begge studier var randomisert. I en av studiene fikk kontrollgruppen cisplatin (100 mg/m²) og i den andre studien ble 100 mg/m² teniposid etterfulgt av 80 mg/m² cisplatin (367 pasienter i kontrollgruppen). Resultatene var like i de to studiene. Det var ingen signifikante forskjeller mellom det paklitakselbaserte regimet og kontrollbehandlingen med hensyn til det

primære endepunktet mortalitet (median overlevelse i paklitaksel-gruppene var 8,1 og 9,5 måneder, og i kontrollgruppene 8,6 og 9,9 måneder). Det var heller ingen signifikante forskjeller i median tid til progresjonsfri overlevelse mellom de to behandlingene. Det var en signifikant forskjell i nytten med hensyn til klinisk responsrate. Studier av livskvalitet indikerer at tap av matlyst som følge av paklitakselbaserte regimer er mindre utpreget. I tillegg er det holdepunkter for at paklitakselbasert behandling er underlegen med hensyn på perifer nevropati ($p < 0,008$).

AIDS-relatert KS

Ved behandling av AIDS-relatert KS ble effekt og sikkerhet av paklitaksel undersøkt i en ikke-komparativ studie av 107 pasienter med fremskreden KS som tidligere var behandlet med systemisk kjemoterapi. Det primære endepunktet var beste tumorrespons. Av de 107 pasientene ble 63 pasienter ansett for å være resistente overfor liposomale antracykliner. Denne undergruppen av pasienter er ansett for å utgjøre kjernepopulasjonen for effektvurdering. Den totale suksessgraden (fullstendig/delvis respons) etter 15 behandlingssyklusener var 57 % (44–70 % KI) hos pasienter med resistens overfor liposomale antracykliner. Mer enn 50 % av responsene var tydelige etter de 3 første behandlingssyklusene. Hos pasienter som var resistente mot liposomale antracykliner, var responstallene sammenlignbare med pasienter som aldri hadde fått proteasehemmere (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 % KI 257-NE). Median overlevelse kunne ikke beregnes, men nedre grense for 95 % var 617 dager hos kjernepasientene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrasjon gjennomgår paklitaksel en bifasisk 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 mellom 3,0 og 52,7 timer, og gjennomsnittsverdi (ikke-kompartmental) for total kroppsclearance var mellom 11,6 og 24,0 l/time/m². Total kroppsclearance syntes å avta med høyere plasmakonsentrasjoner. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state var mellom 198 og 688 l/m², noe som indikerer omfattende ekstravaskulær distribusjon og/eller vevsbinding. Doseøkning i forbindelse med 3-timers infusjon medførte ikke-lineær farmakokinetikk. Når dosen økte med 30 % fra 135 mg/m² til 175 mg/m², økte $C_{\max}$ med 75 % og $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ med 81 %.

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

Intraindividuelle variasjoner i systemisk eksponering for paklitaksel var minimale. Det var ingen tegn til akkumulering av paklitaksel ved gjentatte behandlingskurer.

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

Distribusjon, metabolisme og eliminasjon av paklitaksel er ikke fullstendig undersøkt hos mennesker. Den kumulative utskillelsen av uforandret paklitaksel i urin var i gjennomsnitt mellom 1,3 % og 12,6 % av dosen, noe som indikerer en omfattende clearance utenom nyrene. Hepatisk metabolisme og clearance via galle kan være hovedmekanismene for eliminasjon av paklitaksel. Paklitaksel metaboliseres hovedsakelig av CYP450-

enzymet. Etter administrasjon av radioaktivt merket paklitaksel elimineres gjennomsnittlig 26 % i feces som 6 α -hydroksypaklitaksel, 2 % som 3'-p-dihydroksypaklitaksel og 6 % som 6 α -3'-p-dihydroksypaklitaksel. Dannelsen av disse hydroksylerte metabolittene katalyseres av henholdsvis CYP2C8, CYP3A4 og både CYP2C8 og CYP3A4. Effekten av nedsatt nyre- eller leverfunksjon på metabolisme og eliminasjon av paklitaksel etter 3-timers infusjon har ikke vært studert. De farmakokinetiske parametrene for én pasient på hemodialyse hadde tilsvarende verdier som ikke-dialysepasienter, når paklitaksel ble administrert med en hastighet på 135 mg/m² ved 3-timers infusjon.

I kliniske studier hvor paklitaksel og doksorubicin ble gitt samtidig var distribusjonen og eliminasjonen av doksorubicin og dens metabolitter forlenget. Total plasmaeksposering for doksorubicin var 30 % høyere når paklitaksel ble gitt umiddelbart etter doksorubicin, sammenlignet med når legemidlene ble gitt med 24-timers intervaller.

Se preparatomtalen til cisplatin, doksorubicin eller trastuzumab for informasjon om bruk av paklitaksel i kombinasjon med disse legemidlene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det karsinogene potensialet til paklitaksel har ikke vært undersøkt. Basert på den farmakodynamiske virkningsmekanismen er imidlertid paklitaksel et potensielt karsinogent og gentoksisk middel. Paklitaksel er vist å være mutagent i både *in vitro*- og *in vivo*-studier i mammalske celler. Paklitaksel er også vist å være embryotoksisk og fostertoksisk hos kaniner samt å redusere fertiliteten hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Etanol, vannfri
Polyoksyetylert ricinusolje (makrogolglyserolricinoleat)

6.2 Uforlikeligheter

Makrogolglyserolricinoleat kan føre til utvasking av di-(2-etylheksyl)ftalat [DEHP] fra plastbeholdere av polyvinylklorid (PVC), og omfanget vil øke med tid og konsentrasjon. Som følge av dette bør tilberedning, oppbevaring og administrasjon av fortynnet paklitaksel gjøres ved bruk av utstyr som ikke inneholder PVC.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass før åpning: 3 år.

Etter åpning, før fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet etter åpning og etter flere kanyleinnstikk og uttak av legemiddel er dokumentert i opptil 28 dager ved oppbevaring under 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn kan produktet etter åpning oppbevares i opptil 28 dager under 25 °C.

Andre oppbevaringstider og -betingelser etter åpning er brukerens ansvar.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet etter fortynning er dokumentert for oppbevaring i 51 timer både ved temperaturer under 25 °C og 2 °C-8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet anvendes umiddelbart. Dersom produktet ikke anvendes umiddelbart er oppbevaringstider og -betingelser brukerens ansvar, og bør ikke overstige 24 timer ved 2 °C-8°C med mindre fortynningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (type I), med en fluoropolymerbelagt halobutyl gummipropp og riflet aluminiumshette, som inneholder 30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/ 25 ml, 300 mg/50 ml eller 600 mg/100 ml paklitaksel.

Pakningsstørrelser:

1 hetteglass, 5 hetteglass, 10 hetteglass og 20 hetteglass inneholder 30 mg paklitaksel.

1 hetteglass, 5 hetteglass, 10 hetteglass og 20 hetteglass inneholder 100 mg paklitaksel.

1 hetteglass, 5 hetteglass, 10 hetteglass og 20 hetteglass inneholder 150 mg paklitaksel.

1 hetteglass, 5 hetteglass, 10 hetteglass og 20 hetteglass inneholder 300 mg paklitaksel.

1 hetteglass, 5 hetteglass, 10 hetteglass og 20 hetteglass inneholder 600 mg paklitaksel.

Pakningsstørrelsene 1 hetteglass, 5 hetteglass og 10 hetteglass er tilgjengelige med eller uten plastikkbeskyttelse (Onco-Safe eller beskyttelsesfolie) i en eske. Onco-Safe og beskyttelsesfolie kommer ikke i kontakt med legemidlet, hvilket øker sikkerheten under transport for medisinsk og farmasøytisk personale.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndtering:

Som for alle cytostatika, bør det utvises forsiktighet ved håndtering av paklitaksel.

Gravide kvinner eller kvinner som kan bli gravide, skal ikke håndtere cytotoksiske legemidler.

Fortynning må skje under aseptiske betingelser i spesielt tilpassede områder av opplært personale. Egnede beskyttelseshansker må benyttes. Kontakt med hud og slimhinner skal unngås. Hvis paklitaksel kommer i kontakt med huden, skal huden umiddelbart vaskes med såpevann. Etter topisk eksponering er det observert kribling, svie og rødhet. Hvis paklitaksel kommer i kontakt med slimhinner, bør slimhinnene skylles grundig med vann. Det er observert dyspné, brystmerter, halsbrann og kvalme etter innånding.

Hvis uåpnede hetteglass kjøles ned, kan det ble dannet bunnfall som vil løse seg opp når løsningen når romtemperatur igjen. Kvaliteten på legemidlet vil ikke påvirkes. Hvis løsningen forblir uklar, eller hvis du ser bunnfall som ikke løser seg opp i løsningen, skal hetteglasset kastes.

Etter at legemiddel er trukket opp med kanyler flere ganger, vil fremdeles hetteglasset være mikrobiologisk, kjemisk og fysisk stabilt når det oppbevares ved høyst 25 °C, beskyttet mot lys, i opptil 28 dager. Andre oppbevaringstider og -betingelser etter åpning er brukerens ansvar.

Klargjøring for administrasjon i.v.:

Før infusjonen starter skal paklitaksel fortynnes under aseptiske forhold med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon, eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjon, eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjon og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon, til en konsentrasjon på 0,3 til 1,2 mg/ml.

Kjemisk og fysisk stabilitet av oppløsningen etter fortynning med glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjon er vist i opptil 51 timer ved 5 °C og 25 °C og i opptil 51 timer etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke benyttes umiddelbart vil oppbevaringstider og -betingelser før bruk være brukerens ansvar, og bør vanligvis ikke overstige 24 timer ved 2 °C-8 °C med mindre rekonstituering og oppløsning har funnet sted under kontrollerte og validert aseptiske forhold.

Etter fortynning er infusjonsvæsken kun til engangsbruk.

Etter tilberedning kan oppløsningen være uklar, noe som kan skyldes oppløsningsmediet, som ikke fjernes ved filtrering. Paklitaksel bør administreres gjennom et slangefilter med en mikroporøs membran $\leq 0,22$ mikrometer. Det har ikke vært påvist betydelige styrketap etter simulert innføring av oppløsningen gjennom i.v.-slanger som har slangefilter.

I sjeldne tilfeller har det blitt rapportert om utfelling under paklitakselinfusjon, hvor utfellingen som regel har skjedd mot slutten av en 24-timers infusjonsperiode. Selv om årsaken til utfellingen ikke er klarlagt, er det sannsynligvis forbundet med overmetning av den rekonstituerte løsningen. For å minske risikoen for utfelling bør paklitaksel benyttes så snart som mulig etter fortynning, og unødvendig rysting eller bevegelser bør unngås. Infusjonsutstyret skal gjennomskyllles grundig før bruk. Infusjonsvæsken bør observeres med jevne mellomrom under infusjonen, og infusjonen bør avsluttes dersom utfelling oppstår.

For å redusere pasienteksponering for DEHP som kan utvaskes fra infusjonsposser, administrasjonssett eller annet medisinsk utstyr laget av PVC, bør fortynnet paklitakseloppløsning oppbevares i beholdere som ikke inneholder PVC (glass, polypropylen) eller infusjonsposser (polypropylen, polyolefin), samt administreres via administrasjonssett med innvendig belegg av polyetylen. Bruk av filtreringsutstyr med korte inntaks- og utgangsstykker av PVC har ikke resultert i utvasking av DEHP av betydelig grad.

Destruksjon:

Alt utstyr som er benyttet ved tilberedning, administrasjon eller som på annen måte har vært i kontakt med paklitaksel, skal destrueres i henhold til lokale krav for håndtering av cytostatika.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

06-4351

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01. juni 2010

10. OPPDATERINGSDATO

03.02.2023