

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paclitaxel Accord 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 6 mg paklitakselia

5 ml:n injektiopullo sisältää 30 mg paklitakselia.

16,7 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia.

25 ml:n injektiopullo sisältää 150 mg paklitakselia.

50 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg paklitakselia.

100 ml:n injektiopullo sisältää 600 mg paklitakselia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Polyoksietyloitu-35-risiiniöljy (makrogoliglyserolirisiniioleaat-35) 527,0 mg/ml ja vedetön etanoli (391 mg/ml)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Paclitaxel Accord 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia ja jonka pH on 3,0 - 5,5 ja osmolaarisuus > 4000 mOsm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Munasarjasyöpä: Paclitaxel Accord on yhdistelmähoitona sisplatiinin kanssa indisoitu munasarjasyövän ensilinjan kemoterapiana potilaille, joilla on pitkälle edennyt munasarjasyöpä tai ensimmäisen laparotomian jälkeen jäljellä oleva tuumori (> 1 cm).

Paclitaxel Accord on indisoitu metastasoituneen munasarjasyövän toisen linjan kemoterapiana, kun aiempi platinaa sisältänyt standardihoito ei ole tehonnut.

Rintasyöpä: Liitännäishoidossa paklitakseli on indisoitu antrasykliini-syklofosfamidi-(AC)-hoidon jälkeen sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä. Liitännäishoitoa Paclitaxel Accordilla tulee pitää pidennetyin AC-hoidon vaihtoehtona.

Paclitaxel Accord on indisoitu paikallisesti levinneen tai metastasoituneen rintasyövän aloitushoidoksi joko yhdessä antrasykliinin kanssa potilaille, joille antrasykliinihoito sopii, tai yhdessä trastutsumabin kanssa potilaille, joilla HER-2-proteiini (human epidermal growth factor receptor 2) on immunohistokemiallisen määrityksen mukaan yli-ilmentynyt tasolla 3+ ja joille antrasykliinihoito ei sovi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Monoterapiana Paclitaxel Accord on indisoitu metastasoituneen rintasyövän hoitoon potilaille, joille antrasykliiniä sisältävä standardihoito ei ole ollut riittävän tehokas tai joille se ei ole sopinut.

Pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosityöpä: Paclitaxel Accordia yhdessä sisplatiinin kanssa käytetään ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) hoidossa potilaille, joille mahdollisesti kuratiivinen leikkaus ja/tai sädehoito eivät tule kysymykseen.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma: Paclitaxel Accord on indisoitu sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on pitkälle edennyt AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma (KS) ja joilla aikaisempi liposomaalinen antrasykliinihoito ei ole ollut riittävän tehokas.

Tätä käyttöaihetta tukevaa tietoa tehokkuudesta on niukasti. Yhteenveto relevanteista tutkimuksista on esitetty kohdassa 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Paclitaxelia saa antaa vain syöpätauteihin erikoistuneen lääkärin valvonnassa sytotoksisten aineiden annosteluun erikoistuneissa yksiköissä (ks. kohta 6.6).

Ennen hoidon aloittamista Paclitaxel Accord 6 mg/ml infuusiokonsentraatilla, liuosta varten, tulee kaikkien potilaiden saada esilääkityksenä kortikosteroideja, antihistamiineja ja H₂-salpaajia, esim. seuraavasti.

Lääkevalmiste	Annos	Annostelu ennen Paclitaxel Accordia
deksametasoni	20 mg suun kautta* tai laskimoon	Suun kautta: noin 12 ja 6 tuntia tai laskimoon: 30–60 minuuttia
difenhydramiini**	50 mg laskimoon	30–60 minuuttia
simetidiini tai ranitidiini	300 mg laskimoon 50 mg laskimoon	30–60 minuuttia

* 8–20 mg Kaposin sarkooma -potilaille

** tai vastaava antihistamiini, esim. klorfeniramiini

Munasarjasyövän ensilinjan kemoterapia: Vaikka muita annostusohjelmia tutkitaan, suositellaan paclitaxelin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa. Infuusion keston osalta Paclitaxel Accordille suositellaan kahta eri annostusvaihtoehtoa: Paclitaxel Accordia 175 mg/m² laskimoon 3 tunnin kestoisena infuusiona, minkä jälkeen annetaan sisplatiinia 75 mg/m² joka kolmas viikko tai Paclitaxel Accordia annetaan 135 mg/m² 24 tunnin infuusiona, minkä jälkeen annetaan sisplatiinia 75 mg/m², ja hoito toistetaan 3 viikon välein (ks. kohta 5.1).

Munasarjasyövän toisen linjan kemoterapia: Paclitaxel Accordin suositusannos on 175 mg/m², joka annetaan 3 tunnin kestoisena infuusiona, ja hoito toistetaan 3 viikon välein.

Rintasyövän liitännäis kemoterapia: Paclitaxel Accordin suositusannos on AC-hoidon jälkeen annosteltava 175 mg/m², joka annetaan 3 tunnin infuusiona laskimoon, ja hoito toistetaan 3 viikon välein.

Rintasyövän ensilinjan kemoterapia: Doksorubisiiniin (50 mg/m²) kanssa yhdessä käytettäessä Paclitaxel Accord tulee annostella 24 tunnin kuluttua doksorubisiiniin annostelusta. Paclitaxel

Accordin suositusannos on 220 mg/m² laskimoon 3 tunnin pituisena infuusiona, ja hoito toistetaan 3 viikon välein (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Kun Paclitaxel Accordia käytetään yhdessä trastutsumabin kanssa sen suositusannos on 175 mg/m² laskimoon 3 tunnin pituisena infuusiona, ja hoito toistetaan 3 viikon välein (ks. kohta 5.1). Paklitakseli-infuusio voidaan aloittaa ensimmäistä trastutsumabi-annosta seuraavana päivänä tai välittömästi sitä seuraavien trastutsumabi-annosten jälkeen, jos sitä edeltävä trastutsumabi-annos oli hyvin siedetty (ks. trastutsumabin yksityiskohtaiset annostusohjeet Herceptin[®]:in valmisteyhteenvedosta).

Rintasyövän toisen linjan kemoterapia: Paclitaxel Accordin suositusannos on 175 mg/m² annosteltuna 3 tunnin aikana, ja hoito toistetaan 3 viikon välein.

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) hoito: Paclitaxel Accordin suositusannos on 175 mg/m² annosteltuna laskimoon 3 tunnin pituisena infuusiona, minkä jälkeen annetaan sisplatiinia 80 mg/m², ja hoito toistetaan 3 viikon välein.

AIDSiin liittyvän Kaposin sarkooman (KS) hoito: Paclitaxel Accordin suositusannos on 100 mg/m² annosteltuna laskimoon 3 tunnin pituisena infuusiona joka toinen viikko.

Tätä seuraavia paklitakseliannoksia tulee säätää potilaan yksilöllisen sietokyvyn mukaan.

Paklitakselia ei saa antaa uudelleen ennen kuin neutrofiiliarvo on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1,0 \times 10^9/l$ KS-potilailla) ja verihiutalearvo on $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ KS-potilailla). Vakavaa neutropeniaa (neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l \geq 7$ päivän ajan) tai vakavaa perifeeristä neuropatiaa sairastavien potilaiden annoksen tulee seuraavilla hoitokerroilla olla 20 % (KS-potilailla 25 %) tätä pienempi (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Käytettävissä ei ole riittävästi tietoa annostussuosittelun muuttamiseksi potilailla, jotka sairastavat lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei saa hoitaa paklitakselilla.

Pediatriset potilaat

Paclitaxel Accordin antamista alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, sillä turvallisuutta ja tehoa ei ole määritetty.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Infuusio-konsentraatti, liuosta varten, on laimennettava ennen käyttöä (ks. kohta 6.6) ja se annetaan vain laskimoon. Paclitaxel Accord tulee antaa laskimoon ”in-line”-suodattimen kautta, jonka huokoskoko on $\leq 0,22 \mu m$ (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys paklitakselille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, erityisesti polyoksietyloidulle risiiniöljylle (Polyoxyl 35) (ks. kohta 4.4).

Paclitaxel Accordia ei saa käyttää potilailla, joilla lähtötilanteen neutrofiiliarvo on $< 1,5 \times 10^9/l$ (KS-potilailla $< 1,0 \times 10^9/l$) hoidon alussa.

Paclitaxel Accord on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

Paclitaxel Accord on myös vasta-aiheinen sellaisilla KS-potilailla, joilla on samanaikaisia vakavia infektioita, jotka eivät ole hallinnassa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Paclitaxel Accord tulee annostella vain syövän kemoterapiaan tarkoitettujen lääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa. Koska merkittäviä yliherkkyysoireita saattaa esiintyä, asianmukainen valmius tukihoidon antamiseen tulee olla saatavilla.

Ekstravasaation mahdollisuuden vuoksi infuusiopaikan tarkkailu mahdollisen infiltraation varalta lääkkeen annon yhteydessä on suositeltavaa.

Potilaiden tulee saada esilääkityksenä kortikosteroidia, antihistamiinia ja H₂-antagonistia (ks. kohta 4.2).

Jos käytetään yhdistelmähoitoa, tulee Paclitaxel Accord antaa ennen sisplatiinia (ks. kohta 4.5).

Voimakkaita yliherkkyysoireita, joihin liittyy hengenahdistusta, hoitoa vaativaa verenpaineen laskua, angioedeemaa ja yleistynyttä nokkosihottumaa, on esiintynyt < 1 %:lla potilaista, jotka ovat saaneet Paclitaxel Accordia asianmukaisen esilääkityksen jälkeen. Nämä reaktiot ovat luultavimmin histamiinivälitteisiä. Vaikeassa yliherkkyysoireissa tulee välittömästi keskeyttää paklitakseli-infuusio ja aloittaa oireenmukainen hoito, eikä lääkettä saa antaa potilaalle uudestaan.

Luuydinsuppressio (erityisesti neutropenia) on annosta rajoittava toksisuus. Verenkuva tiheä seuranta tulee aloittaa. Potilaille ei saa antaa uutta hoitokuuria ennen kuin neutrofiiliarvo on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (KS-potilailla $\geq 1,0 \times 10^9/l$) ja trombosyyttiarvo $\geq 100 \times 10^9/l$ (KS-potilailla $\geq 75 \times 10^9/l$). KS-potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa suurin osa potilaista sai valkosolukasvutekijää (G-CSF).

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa olla toksisuuden, erityisesti gradus 3-4 luuydinsuppression, lisääntynyt riski. Ei ole olemassa näyttöä siitä, että paklitakselin toksisuus lisääntyisi, kun sitä annetaan 3 tunnin infuusiona lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Kun Paclitaxel Accordia annetaan pidempikestoisena infuusiona, saatetaan havaita luuydinsuppression lisääntymistä kohtalaista tai vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Potilaita tulee seurata huolellisesti vakavan luuydinsuppression kehittymisen varalta (ks. kohta 4.2). Tietoa ei ole riittävästi saatavilla, jotta voitaisiin suositella annostuksen muuttamista lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Lähtötilanteen vakavaa kolestaasia sairastavista potilaista ei ole tietoja saatavissa. Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei pidä hoitaa paklitakselilla.

Vaikeita sydämen johtumishäiriöitä on raportoitu harvoin, kun paklitakseliä on annettu monoterapiana. Jos potilaalla kehittyy merkitseviä johtumishäiriöitä Paclitaxel Accordin annostelun yhteydessä, hänen tulee saada asianmukaista hoitoa ja sydämen toimintaa on jatkuvasti seurattava jatkossa annettavan paklitakselihoitoa aikana. Hypotensiota, hypertensiota ja bradykardiaa on havaittu paklitakselihoitoa aikana; potilaat ovat kuitenkin tavallisesti oireettomia eivätkä yleensä tarvitse hoitoa. Yleistilan tiheätä seuranta suositellaan, erityisesti ensimmäisen tunnin aikana paklitakseli-infuusion aloittamisesta. Vakavia kardiovaskulaaritahtumia havaittiin ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla useammin kuin rinta- tai munasarjasyöpäpotilailla. Yksi paklitakseliin liittyvä sydämen vajaatoimintatapaus havaittiin AIDSia ja Kaposin sarkoomaa sairastavia potilaita koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa.

Kun Paclitaxel Accordia käytetään yhdistelmähoitona doksorubisiinin tai trastutsumabin kanssa metastasoituneen rintasyövän aloitushoitona, tulee huomio kohdistaa sydämen toiminnan seuraamiseen. Potilailla, joille Paclitaxel Accord -hoidon tällaisella yhdistelmällä ajatellaan sopivan, tulee ennen hoidon aloittamista määrittää sydämen toiminta lähtötilanteessa; tähän kuuluvat anamneesi, fysikaalinen tutkimus, EKG sekä ultraäänitutkimus ja/tai Multiple Gated Acquisition (MUGA)-tutkimus. Sydämen toimintaa tulee seurata edelleen hoidon aikana (esim. 3 kuukauden välein).

Seuranta voi auttaa tunnistamaan potilaat, joille kehittyy sydämen toimintahäiriö, ja hoitavien lääkärien tulee huolellisesti arvioida annostellun antrasykliinin kumulatiivinen annos (mg/m²) kammion toiminnan arviointitheydestä päätettäessä. Kun testi osoittaa sydämen toiminnan huonontumista, myös oireetonta huonontumista, hoitavien lääkärien on huolellisesti arvioitava jatkettavan hoidon kliininen hyöty ja verrattava sitä sydänvaurion syntymisen mahdollisuuteen, mahdollisesti palautumaton vaurio mukaan lukien. Jos hoidon antamista jatketaan, sydämen toiminnan seuraamista täytyy tihentää (esim. 1-2 syklin välein). Ks. lisätietoja Herceptin[®]:in tai doksorubiisiin valmisteyhteenvedosta.

Vaikka **perifeerisen neuropatian** esiintyminen on yleistä, vaikeiden oireiden kehittyminen on harvinaista. Vakavissa tapauksissa suositellaan annoksen pienentämistä 20 %:lla (KS-potilailla 25 %:lla) kaikkien seuraavien Paclitaxel Accord -hoitokuurien aikana. Kun ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla sekä munasarjasyövän ensilinjan hoitoa saavilla potilailla paklitakseli annosteltiin 3 tunnin pituisena infuusiona yhdessä sisplatiinin kanssa, ilmaantui vakavia neurotoksisuustapauksia enemmän kuin jos käytettiin Paclitaxel Accordia monoterapiana tai syklofosfamidia ja sen jälkeen annosteltavaa sisplatiinia.

Paclitaxel Accordin valtimonsisäistä annostelua tulee välttää erityisen tarkasti, sillä paikallista siedettävyyttä tutkivissa eläinkokeissa on havaittu vakavia kudoksetta valtimonsisäisen annostelun jälkeen.

Paclitaxel Accord yhdistettynä keuhkojen sädehoitoon, riippumatta hoitojen kronologisesta järjestyksestä, voi myötävaikuttaa *interstitiaalipneumoniitin* kehittymiseen.

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu harvoin, myös tapauksia, joissa potilailla ei ollut samanaikaista antibioottilääkitystä. Tämä reaktio tulee huomioida paklitakselihoidon aikana tai pian sen jälkeen ilmenevien vaikeiden tai pitkäkestoisten ripulitapausten erotusdiagnostiikassa.

Vakava mukosiitti on harvinainen KS-potilailla. Jos vakavia reaktioita esiintyy, Paclitaxel Accordin annosta tulee pienentää 25 %:lla.

Paclitaxel Accordin on osoitettu olevan teratogeeninen, alkiotoksinen ja mutageeninen useissa koejärjestelmissä.

Sukukypsässä iässä olevien seksuaalisesti aktiivisten nais- ja miespotilaiden ja/tai heidän kumppaniensa tulee käyttää tehokasta ehkäisyä paklitakselihoidon aikana ja ainakin 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen (ks. kohta 4.6). Hormonaalinen ehkäisy on vasta-aiheista potilailla, joilla on hormonireseptoripositiivisia tuumoreita.

Apuaineita koskeva varoitus:

Tämä lääkevalmiste sisältää 391 mg alkoholia (etanolia) per ml. Alkoholimäärä tässä lääkkeessä (enimmäisannoksella 220 mg/m²) vastaa 646 ml:aa olutta tai 258 ml:aa viiniä.

Yksi annos 220 mg/m² tätä lääkettä annettuna aikuiselle, joka painaa 70 kg, johtaa 368,66 mg/kg:n etanolialtistukseen, mikä saattaa nostaa veren alkoholipitoisuutta noin 61,44 ml/100 ml. Vertailun vuoksi, aikuisen, joka juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml. Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkkeiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia. Koska tätä lääkettä annetaan tavallisesti hitaasti 3–24-tunnin aikana, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

Paclitaxel Accord -infuusiokonsentraatti, liuosta varten, sisältää polyoksietyloitua risiiniöljyä (Polyoxyl 35), joka saattaa aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Munasarjasyövän ensisijaisessa kemoterapiassa suositellaan Paclitaxel Accordin annostelemista ennen sisplatiinia. Kun Paclitaxel Accordia annetaan ennen sisplatiinia, Paclitaxel Accordin turvallisuusprofiili on yhdenmukainen monoterapiakäytössä raportoidun profiilin kanssa. Kun Paclitaxel Accordia annettiin sisplatiinin jälkeen, potilailla esiintyi voimakkaampaa luuydinsuppressiota ja paklitakselin puhdistuma oli noin 20 % pienempi. Paklitakseli- ja sisplatiinihoitoa saaneilla potilailla saattaa olla munuaisten vajaatoiminnan lisääntynyt riski verrattuna pelkästään sisplatiinia saaneisiin gynekologista syöpää sairastaviin potilaisiin.

Sytokromi P450:n isoentsyymit CYP2C8 ja CYP3A4 katalysoivat osittain paklitakselin metaboliaa. Tämän vuoksi, lääkkeiden yhteisvaikutuksia koskevan farmakokineettisen tutkimuksen puuttuessa, varovaisuutta on noudatettava annettaessa paklitakselia samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään estävän joko CYP2C8- tai CYP3A4-entsyymiä (esim. ketokonatsoli ja muut imidatsolisieniläkkeet, erytromysiini, fluoksetiini, gemfibrotsiili, klopidogreeli, simetidini, ritonaviiri, sakvinaviiri, indinaviiri ja nelfinaviiri), koska paklitakselin toksisuus saattaa lisääntyä suuresta paklitakseli-altistuksesta johtuen. Paklitakselin antamista samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan joko CYP2C8- tai CYP3A4-entsyymiä (esim. rifampisiini, karbamatsapiini, fenytoiini, efavirensi, nevirapiini) ei suositella, koska teho saattaa heikentyä liittyvästä alhaisemmasta paklitakseli-altistuksesta johtuen.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että CYP2C8-välitteinen paklitakselin metabolia 6 α -hydroksipaklitakseliksi on tärkein metaboliareitti ihmisillä. Tunnetusti voimakkaan CYP3A4:n estäjän, ketokonatsolin, samanaikainen anto ei estä paklitakselin eliminaatiota potilailla. Näin ollen molempia lääkevalmisteita voidaan antaa yhdessä muuttamatta annostusta.

Samanaikaista monilääkitystä käyttävillä KS-potilailla tehtyjen tutkimusten perusteella paklitakselin systeeminen puhdistuma oli merkittävästi vähäisempää nelfinaviiria ja ritonaviiria käytettäessä, mutta ei indinaviiria käytettäessä. Yhteisvaikutuksista muiden proteaasin estäjien kanssa ei ole riittävästi tietoa. Siksi samanaikaista proteaasin estäjähoitoa saavilla potilailla Paclitaxel Accordia tulee annostella varoen.

Elävän rokotteen antaminen paklitakselia saavalle potilaalle saattaa aiheuttaa vaikean infektion. Potilaan vasta-ainevaste rokotteille saattaa heikentyä. Immunisaatiota eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla on siksi vältettävä hoidon aikana. Eläviä viruksia sisältäviä rokotteita on suositeltavaa käyttää varoen kemoterapian lopettamisen jälkeen ja rokottaa aikaisintaan 3 kuukautta viimeisen kemoterapia-annoksen jälkeen. Elävien virusrokotteiden käyttöä on vältettävä ja pyydyttävä yksilöllistä erikoislääkärin neuvontaa.

Kuolemaan johtavan yleistyneen rickettudin riski kasvaa elävien rokotteen samanaikaisen käytön yhteydessä.

Eläviä rokotteita ei suositella immunosuppressiopotilaille.

Simetidiinilääkitys ei vaikuta paklitakselin puhdistumaan.

Paklitakselin käytöstä yhdessä muiden hoitojen kanssa, ks. tietoja sisplatiinin, doksorubisiinin tai trastuzumabin valmisteyhteenvedoista näiden lääkevalmisteiden käytöstä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ ehkäisy miehillä ja naisilla:

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja ainakin kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Paklitakselilla hoidettuja miespotilaita kehoitetaan olemaan siittämättä lasta hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus:

Paclitaxel Accordin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Paclitaxel Accordin epäillään aiheuttavan vakavia syntymävaurioita, kun sitä annostellaan raskauden aikana. Paclitaxel Accord on genotoksinen, ja eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Paclitaxel Accordia ei pidä käyttää raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei äidin kliininen tila edellytä paklitakselihoitoa.

Imetys

Paklitakseli ja/tai sen metaboliitit erittyivät imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Paklitakseli erittyy myös ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävillä vauvoilla mahdollisesti ilmenevien vakavien haittavaikutusten vuoksi paklitakselin käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Äitien on pidättäydyttävä imettämästä vähintään 6–10 päivän ajan paklitakselin käytön jälkeen.

Hedelmällisyys

Paklitakseli aiheutti hedelmättömyyttä urosrotilla (ks. kohta 5.3). Tämän merkitystä ihmisille ei tunneta. Miespotilaiden on pyydettävä neuvoa sperman kylmäsäilytyksestä ennen paklitakselihoitoa palautumattoman hedelmättömyyden mahdollisuuden vuoksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Paclitaxel Accordin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole näyttöä. On kuitenkin huomattava, että Paclitaxel Accord sisältää alkoholia (ks. kohta 4.4).

Ajo- tai koneidenkäyttökyky saattaa vähentyä tämän lääkevalmisteen sisältämän alkoholipitoisuuden vuoksi.

4.8 Haittavaikutukset

Ellei toisin mainita, seuraavat tiedot viittaavat 812 potilasta käsittävään yleistä turvallisuutta koskevaan tietokantaan: näillä potilailla on kiinteä tuumori, jota on kliinisissä tutkimuksissa hoidettu pelkästään paklitakselilla. Koska KS-potilaat ovat hyvin spesifi populaatio, tämän osan lopussa on esitetty erityinen kappale, joka perustuu 107 potilaalla tehtyyn kliiniseen tutkimukseen.

Ellei toisin mainita, haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste ovat yleensä samankaltaiset paklitakselihoitoa saavilla munasarjasyöpää, rintasyöpää ja ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla. Ikä ei selvästi vaikuttanut mihinkään havaittuun toksisuuteen.

Vaikea yliherkkyysreaktio, joka oli mahdollisesti kuolemaan johtava (hoitoa vaativa hypotensio, angioedeema, bronkodilataattorihoitoa vaativa hengitysvaikeus tai yleistynyt urtikaria), todettiin kahdella (< 1 %) potilaalla. Yhteensä 34 % potilaista (17 % kaikista hoitokuureista) sai lieviä yliherkkyysreaktioita. Nämä lievät reaktiot, lähinnä punoitus ja ihottuma, eivät vaatineet hoitotoimenpiteitä eivätkä estäneet paklitakselihoidon jatkamista.

Useimmin esiintyvä merkitsevä haittavaikutus oli **luuydinsuppressio**. Vakavaa neutropeniaa (< 0,5 x 10⁹/l) esiintyi 28 %:lla potilaista, mutta siihen ei liittynyt kuume-episodeja. Vain 1 %:lla potilaista oli vakavaa neutropeniaa ≥ 7 päivän ajan. **Trombositopeniaa** raportoitiin 11 %:lla potilaista. Kolmella prosentilla potilaista verihiihtalearvo saavutti alimman tason < 50 x 10⁹/l vähintään kerran tutkimuksen aikana. **Anemiaa** todettiin 64 %:lla potilaista, mutta se oli vakavaa (Hb < 5 mmol/l) vain 6 %:lla potilaista. Anemian esiintyvyys ja vaikeusaste riippuvat hemoglobiinin lähtöarvosta.

Neurotoksisuus, pääasiassa **perifeerinen neuropatia**, näytti olevan yleisempää ja vakavampaa silloin, kun käytetään 3 tunnin pituista 175 mg/m² -infuusiota (85 %:lla oli neurotoksisuutta, 15 %:lla se oli vakavaa) verrattuna 24 tunnin kuluessa annettavaan 135 mg/m² -infuusioon (25 %:lla oli

perifeeristä neuropatiaa, 3 %:lla se oli vakavaa) kun paklitakseli liitettiin sisplatiiniin. Vakavat neurotoksisuustapaukset lisääntyivät selvästi ei-pienisoluista keuhkosityöpää ja munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, joita hoidettiin paklitakselilla 3 tunnin ajan ja sen jälkeen sisplatiinilla. Perifeeristä neuropatiaa voi esiintyä ensimmäisen hoitokuurin jälkeen ja se voi pahentua paklitakselialistumisen kasvun myötä. Perifeerinen neuropatia oli paklitakselihoidon lopettamisen syynä muutamassa tapauksessa. Sensoriset oireet ovat tavallisesti parantuneet tai hävinneet useiden kuukausien kuluessa paklitakselihoidon lopettamisen jälkeen. Taustalla olevat aikaisempien hoitojen aiheuttamat neuropatiat eivät ole paklitakselihoidon vasta-aiheita. Lisäksi on osoitettu, että perifeeriset neuropatiat voivat jatkua yli 6 kuukauden ajan paklitakselin lopettamisen jälkeen.

Artralgiaa tai myalgiaa esiintyi 60 %:lla potilaista ja 13 %:lla potilaista se oli vakavaa.

Pistokohdan reaktiot laskimoon antamisen yhteydessä voivat aiheuttaa paikallista turvotusta, kipua, punoitusta ja kovettumia. Ekstravasaatio voi toisinaan aiheuttaa selluliittia. Ihon rikkoutumista ja/tai kesimistä on raportoitu ja toisinaan se on liittynyt ekstravasaatioon. Myös ihon värin muutoksia voi esiintyä. Ihoreaktioiden uusiutumista, nk. 'recall'-ilmiötä, aikaisemmassa ekstravasaatiopaikassa on harvoin raportoitu sen jälkeen, kun paklitakseliä on annettu toiseen kohtaan. Ekstravasaation aiheuttamiin reaktioihin ei toistaiseksi ole spesifistä hoitoa.

Joissakin tapauksissa havaittiin pistokohdan reaktioiden kehittymisen alkua pitkittyneen infuusion aikana tai aikaisintaan 14–10 vuorokauden kuluttua.

Alopesia: Alopesiaa havaittiin 87 %:lla paklitakselihoitoa saaneista potilaista, ja sen alkaminen oli äkillistä. Huomattava, vähintään 50 %:n hiustenlähtö on odotettavissa suurimmalla osalla potilaista, joille tulee alopesiaa.

Disseminoituneesta intravaskulaarisesta koagulaatiosta (DIC) on ilmoitettu, usein liittyen sepsikseen tai monielinlähäiriöön.

Alla olevassa taulukossa on lueteltu paklitakseliin liittyvät haittavaikutukset, kun se on yksin annettu metastasoituneen syövän hoito-ohjelmassa 3 tunnin pituisena infuusiona (kliinisessä tutkimuksessa hoidetut 812 potilasta) sekä raportoituja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa*. Viimeksi mainitut saattavat liittyä paklitakseliin hoito-ohjelmasta riippumatta.

Alla olevien haittavaikutusten esiintyvyys on määritetty seuraavalla tavalla:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on lueteltu kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys/haittavaikutukset
Infektiot:	Hyvin yleinen: infektio (pääasiassa virtsa- ja hengitystieinfektiot), myös raportoituja kuolemaan johtaneita tapauksia Melko harvinainen: septinen sokki Harvinainen*: sepsis, vatsakalvotulehdus, pneumonia
Veri ja imukudos:	Hyvin yleinen: luuydinsuppressio, neutropenia, anemia, trombosytopenia, leukopenia, verenvuoto Harvinainen*: kuumeinen neutropenia

	Hyvin harvinainen*: akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä Tuntematon: disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio
Immuunijärjestelmä:	Hyvin yleinen: lievät yliherkkyysoireyhtymät (pääasiassa liiallinen punastuminen ja ihottuma) Melko harvinainen: vakavat, hoitoa edellyttävät yliherkkyysoireyhtymät (esim. hypotensio, angioneuroottinen oedeema, hengitysvaikeudet, yleistynyt nokkosihottuma, kylmänväreet, selkäkipu, rintakipu, takykardia, vatsakipu, kipu raajoissa, diaforeesi ja hypertensio) Harvinainen*: anafylaktiset reaktiot Hyvin harvinainen*: anafylaktinen sokki Tuntematon*: bronkospasmi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus:	Hyvin harvinainen: ruokahaluttomuus Tuntematon*: tuumorilyysioireyhtymä
Psyykkiset häiriöt:	Hyvin harvinainen*: sekavuustila
Hermosto:	Hyvin yleinen: neurotoksisuus (pääasiassa: perifeerinen neuropatia**) Harvinainen*: motorinen neuropatia** (seurauksena vähäinen distaalinen heikkous) Hyvin harvinainen*: grand mal -kohtaukset, autonominen neuropatia** (seurauksena paralyttinen ileus ja ortostaattinen hypotensio), enkefalopatia, kouristukset, heitehuimaus, ataksia, päänsärky
Silmät:	Hyvin harvinainen*: optikushermon- ja/tai näköhäiriöt (välkepälvä), erityisesti potilailla, joiden annokset ovat olleet suositeltua suurempia Tuntematon*: makulaarinen oedeema (makulan turvotus), fopsia (valon välähdykset), lasiaiskellujat
Kuulo ja tasapainoelin:	Hyvin harvinainen*: kuulon menetys, ototoksisuus, tinnitus, vertigo
Sydän:	Yleinen: bradykardia Melko harvinainen: sydäninfarkti, eteis-kammiokatkos ja pyörtyminen, kardiomyopatia, asymptomattinen kammiotakykardia, takykardiaa, johon liittyy bigeminiä Harvinainen: sydämen vajaatoiminta Hyvin harvinainen*: eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia
Verisuonisto:	Hyvin yleinen: hypotensio Melko harvinainen: tromboosi, hypertensio, tromboflebiitti Hyvin harvinainen*: sokki Tuntematon*: flebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:	Harvinainen*: hengitysvajaus, keuhkoembolia, keuhkofibroosi, interstitiaalipneumonia, dyspnea, pleuraalinen effuusio Hyvin harvinainen*: yskä

Ruoansulatuselimistö:	Hyvin yleinen: ripuli, oksentelu, pahoinvointi, limakalvotulehdus Harvinainen*: suolitukos, suolen perforaatio, iskeeminen koliitti, haimatulehdus Hyvin harvinainen*: suoliliepeen tromboosi, pseudomembranoottinen koliitti, neutropeeninen koliitti, askites, esofagiitti, ummetus
Maksa ja sappi:	Hyvin harvinainen*: maksanekroosi, maksan enkefalopatia (joihin molempiin on liittynyt kuolemaan johtaneita tapauksia)
Iho ja ihonalainen kudos:	Hyvin yleinen: alopesia Yleinen: ohimenevät ja lievät kynsi- ja ihomuutokset Harvinainen*: pruritus, ihottuma, eryteema Hyvin harvinainen*: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, nokkosihottuma, onkolyysi (hoitoa saavien potilaiden tulee suojata kätensä ja jalkansa auringolta) Tuntematon*: skleroderma, palmoplantaarisen erytrodysestesian oireyhtymä*
Luusto, lihakset ja sidekudos:	Hyvin yleinen: artralgia, myalgia Tuntematon*: systeeminen lupus erythematosus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	Yleinen: injektioaikan reaktiot (ml. paikallinen edeema, kipu, eryteema, kovettuminen, ekstravasaatio voi joskus aiheuttaa ihonalaisen sidekudoksen bakteeritulehduksen sekä ihon arpikudosmuodostusta ja nekroosia) Harvinainen*: kuume, elimistön kuivuminen, astenia, edeema, huonovointisuus
Tutkimukset:	Yleinen: ASAT (SGOT)-tasojen vakava nousu, alkaliinifosfataasitason vakava nousu Melko harvinainen: bilirubiinitason vakava nousu Harvinainen*: veren kreatiniinipitoisuuden nousu

* ilmoitettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa

Adjuvanttihoito-ohjelmassa AC:n jälkeen paklitakselia saaneilla rintasyöpäpotilailla esiintyi neurosensorista toksisuutta, yliherkkyysreaktioita, artralgiaa/myalgiaa, anemiamia, infektioita, kuumetta, pahoinvointia/oksentelua ja ripulia enemmän kuin potilailla, jotka saivat AC:tä yksin. Näiden tapahtumien yleisyys kuitenkin vastasi yllä kerrottua paklitakseli-monoterapiaa.

Yhdistelmähoito

Seuraavat tiedot liittyvät munasarjasyövän ensilinjan kemoterapiaa koskeviin kahteen laajaan tutkimukseen (paklitakseli + sispaltiini: yli 1050 potilasta); metastasoituneen rintasyövän ensisijaista kemoterapiaa koskeviin kahteen faasin III tutkimukseen, joista toisessa tutkittiin paklitakselin liittämistä doksorubisiiniiin (paklitakseli + doksorubisiini: 267 potilasta), ja toisessa trastutsumabiin liittämistä (suunniteltu alaryhmäanalyysi paklitakseli + trastutsumabi: 188 potilasta), sekä pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoa koskeviin kahteen faasin III tutkimukseen (paklitakseli + sispaltiini: yli 360 potilasta) (ks. kohta 5.1).

Kolmen tunnin infuusiona annosteltuna munasarjasyövän kemoterapian ensilinjan hoidossa raportoitiin neurotoksisuutta, artralgiaa/myalgiaa ja yliherkkyttä useammin ja vakavampina tapauksina sellaisilla potilailla, joita hoidettiin paklitakselilla ja sen jälkeen sispaltiinilla, kuin niillä

potilailla, joita hoidettiin syklofosfamidilla ja sen jälkeen sisplatiinilla. Luuydinsuppression esiintyminen ei ollut niin yleistä eikä niin vakavaa kolmen tunnin paklitakseli-infuusiota saaneilla, jotka sen jälkeen saivat sisplatiinia, kuin niillä, jotka saivat syklofosfamidia ja sen jälkeen sisplatiinia.

Kun paklitakselia (220 mg/m²) annosteltiin metastasoituneen rintasyövän ensilinjan kemoterapiana 3 tunnin pituisena infuusiona 24 tuntia doksorubisiin (50 mg/m²) antamisen jälkeen, raportoitiin neutropeniaa, anemiaa, perifeeristä neuropatiaa, artralgiaa/myalgiaa, asteniaa, kuumetta ja ripulia yleisemmin ja vakavampina tapauksina kuin FAC-standardihoidossa (5-fluorourasiili 500 mg/m², doksorubisiin 50 mg/m², syklofosfamidi 500 mg/m²). Pahoinvointi ja oksentelu eivät olleet niin yleisiä ja vakavia paklitakseli (220 mg/m²)/doksorubisiin (50 mg/m²) -hoito-ohjelmassa kuin FAC-standardihoito-ohjelmassa. Kortikosteroidien käytöllä on saattanut olla vaikutusta siihen, että paklitakseli/doksorubisiin -hoitoryhmässä pahoinvointia ja oksentelua esiintyi harvemmin ja tapaukset olivat vähemmän vakavia.

Kun metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidossa paklitakselia annosteltiin 3 tunnin pituisena infuusiona trastutsumabiin kombinoituna, raportoitiin seuraavia tapahtumia (riippumatta suhteesta paklitakseliin tai trastutsumabiin) useammin kuin paklitakseli-monoterapiassa: sydämen vajaatoiminta (8 % vs. 1 %), infektio (46 % vs. 27 %), kylmänväreet (42 % vs. 4 %), kuume (47 % vs. 23 %), yskä (42 % vs. 22 %), ihottuma (39 % vs. 18 %), artralgia (37 % vs. 21 %), takykardia (12 % vs. 4 %), ripuli (45 % vs. 30 %), hypertensio (11 % vs. 3 %), nenäverenvuoto (18 % vs. 4 %), akne (11 % vs. 3 %), herpes simplex (12 % vs. 3 %), satunnainen vamma (13 % vs. 3 %), unettomuus (25 % vs. 13 %), allerginen nuha (22 % vs. 5 %), sinuiitti (21 % vs. 7 %) ja antopaikan reaktio (7 % vs. 1 %).

Jotkut näistä yleisyyseroista saattavat johtua paklitakseli/trastutsumabi-yhdistelmähoidon vs. paklitakseli-monoterapian hoitokertojen ja hoidon keston lisääntymisestä. Vakavia tapahtumia raportoitiin paklitakseli/trastutsumabi-hoidossa ja paklitakseli-monoterapiassa saman verran.

Kun doksorubisiinia annosteltiin metastasoituneen rintasyövän hoidossa yhdessä paklitakselin kanssa, **epänormaalia sydämen supistumista** ($\geq 20\%$:n alenema vasemman kammion ejektiofraktiossa) havaittiin 15 %:lla potilaista vs. 10 %:lla FAC-standardihoito-ohjelmassa mukana olleista potilaista. **Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa** havaittiin $< 1\%$:lla potilaista sekä paklitakseli/doksorubisiin -hoitoryhmässä että FAC-standardihoitoryhmässä. Trastutsumabin annostelu yhdessä paklitakselin kanssa potilaille, joita aikaisemmin oli hoidettu antrasykliineillä, lisäsi **sydämen vajaatoiminnan** yleisyyttä ja vakavuutta, kun heitä verrattiin paklitakseli-monoterapiaa saaneisiin potilaisiin (NYHA-luokka I/II 10 % vs. 0 %; NYHA-luokka III/IV 2 % vs. 1 %) ja se on joskus harvoin liittynyt kuolemaan (ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto). Näitä harvoja tapauksia lukuun ottamatta kaikissa tapauksissa potilailla oli vaste asianmukaiseen lääketieteelliseen hoitoon.

Sädepneumoniittia on raportoitu samanaikaista sädehoitoa saavilla potilailla.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma

Hematologisia ja maksaan liittyviä haittavaikutuksia (ks. alla) lukuun ottamatta haittavaikutusten yleisyys ja vakavuus ovat kliinisen, 107 potilasta käsittävän tutkimuksen mukaan yleensä samankaltaisia KS-potilailla ja potilailla, jotka ovat saaneet paklitakseli-monoterapiaa muiden kiinteiden tuumorien hoidossa.

Veri ja imukudos: luuydinsuppressio oli suurin annosta rajoittava toksisuus. Neutropenia on tärkein hematologinen toksisuus. Ensimmäisen hoitokuurin aikana 20 %:lla potilaista esiintyi vakavaa neutropeniaa ($< 0,5 \cdot 10^9$ solua/l). Koko hoitoajan kuluessa vakavaa neutropeniaa havaittiin 39 %:lla potilaista. Neutropeniaa esiintyi yli 7 vrk ajan 41 %:lla ja 30–35 vrk ajan 8 %:lla potilaista. Se parani 35 päivän kuluessa kaikilla seurannassa olleilla potilailla. Vähintään 7 vrk kestänyttä asteen 4 neutropeniaa esiintyi 22 %:lla potilaista.

Paklitakseliin liittyvää neutropeenista kuumetta raportoitiin 14 %:lla potilaista ja 1,3 %:ssa hoitosykleistä. Paclitaxel Accordin annostelun aikana esiintyi kolme septistä episodaa (2,8 %), jotka

liittyivät lääkevalmisteeseen ja johtivat kuolemaan.

Trombosytopeniaa havaittiin 50 %:lla potilaista ja 9 %:lla se oli vakavaa ($<50 \times 10^9/l$). Vain 14 %:lla potilaista verihiutaletaaso vähintään kerran hoidon aikana laski $< 75 \times 10^9/l$. Paklitakseliin liittyviä verenvuototapauksia raportoitiin alle 3 %:lla potilaista, mutta tapaukset olivat paikallisia.

Anemiaa (Hb < 11 g/dl) havaittiin 61 %:lla potilaista ja 10 %:lla se oli vakavaa (Hb < 8 g/dl). Punasolusiirto oli tarpeen 21 %:lla potilaista.

Maksa ja sappi: Potilaista, joilla lähtötilanteessa oli normaali maksan toiminta (> 50 % potilaista sai proteaasin estäjiä), 28 %:lla esiintyi bilirubiinitason, 43 %:lla alkaliinifosfataasin (ALAT) ja 44 %:lla aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden (ASAT) nousua. Kunkin parametrin kohdalla nousut olivat vakavia 1 %:ssa tapauksista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista alla mainittuun osoitteeseen.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Paclitaxel Accordin yliannostukselle ei tiedetä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla huolellisesti. Hoidon tulee kohdistua pääasiallisiin ennakoitavissa oleviin toksisuuksiin, joita ovat luuydinsuppressio, perifeerinen neurotoksisuus ja limakalvotulehdus.

Yliannostukseen pediatrialle potilaille voi liittyä akuutti etanolitoksisuus.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet (taksaanit).

ATC-koodi: L01C D01.

Paklitakseli on mikrotubuluksiin vaikuttava aine, joka edistää mikrotubulusten muodostusta tubuliinidimeereistä ja stabiloi mikrotubuluksia estämällä depolymerisaatiota. Tämä stabiloituminen estää mikrotubulusverkoston normaalia, dynaamista uudelleenjärjestäytymistä, joka on oleellinen elintärkeissä solutoiminnan interfaasi- ja mitoosivaiheissa. Lisäksi paklitakseli indusoi mikrotubulusten epänormaalia ryhmittymistä, mikrotubuluskimppejen muodostumista solusyklin kaikissa vaiheissa sekä useiden mikrotubulushaarojen muodostumista mitoosivaiheessa.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyövän ensilinjan kemoterapiassa paklitakselin tehokkuutta ja turvallisuutta on arvioitu kahdessa laajassa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (vs. syklofosfamidin 750 mg/m^2 ja sisplatiinin 75 mg/m^2 yhdistelmä). Intergroup-tutkimuksessa (BMS CA139-209) yli 650 potilasta, joilla oli II_{b-c}, III tai IV asteen primaarinen munasarjasyöpä, sai joko enintään 9 hoitajaksoa, johon kuului paklitakseli (175 mg/m^2 3 tunnissa) ja sen jälkeen annettu sisplatiini (75 mg/m^2) tai

vertailuhoito. Toisessa laajassa tutkimuksessa (GOG-111/BMS CA139-022) arvioitiin enintään 6 hoitojaksoa, johon kuului joko paklitakseli (135 mg/m² 24 tunnin kuluessa) ja sen jälkeen sisplatiini (75 mg/m²) tai vertailuhoito yli 400 potilaalla, joilla oli III/IV asteen primaarinen munasarjasyöpä ja yli 1 cm:n jäännöstuumori laparotomian jälkeen, tai distaalisia metastaaseja. Vaikka näitä Paklitakselin kahta eri annostusohjelmaa ei verrattaisikaan toisiinsa suoraan, kummassakin tutkimuksessa paklitakselia yhdessä sisplatiinin kanssa saaneilla potilailla oli merkitsevästi suurempi vasteen taso sekä pidempi aika taudin etenemiseen ja pidempi elossaoloaika kuin standardihoitoa saaneilla. Neurotoksisuus ja nivel-/lihaskipu olivat yleisempiä ja luuydinsuppressio harvinaisempaa niillä pitkälle edennyttä munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat kolmen tunnin infuusiona paklitakselia ja sen jälkeen sisplatiinia, verrattuna syklofosfamidi/sisplatiini-yhdistelmähoitoa saaneisiin potilaisiin.

Rintasyöpä

Rintasyövän liittämissä hoidossa 3121 potilasta, joilla oli imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä, annettiin liittämissä hoitona paklitakselia tai ei ollenkaan kemoterapiaa, kun ensin oli annettu neljä hoitokuuria doksorubisiinia ja syklofosfamidia (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Keskimääräinen seuranta-aika oli 69 kuukautta. Paklitakseli-potilailla hoidon uusiutumisen riski kaiken kaikkiaan laski merkitsevästi 18 %, verrattuna potilaisiin, jotka saivat AC:tä yksin ($p = 0,0014$), ja kuolleisuusriski laski merkitsevästi 19 % ($p = 0,0044$) verrattuna potilaisiin, jotka saivat AC:tä yksin. Retrospektiiviset analyysit osoittavat saatua hyötyä potilaiden kaikissa alaryhmissä. Potilailla, joilla oli hormonireseptorinegatiivisia / reseptoristatukseltaan tuntemattomia kasvaimia, sairauden uusiutumisen riski laski 28 % (95 % CI: 0,59–0,86). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli hormonireseptoripositiivisia kasvaimia, sairauden uusiutumisen riski laski 9 % (95 % CI: 0,78–1,07).

Tällä tutkimusmallilla ei kuitenkaan tutkittu yli 4 syklin pidennetyn AC-hoidon vaikutusta. Yksin tähän tutkimukseen nojaten ei voida sulkea pois sitä, että havaitut vaikutukset voisivat osaksi olla seurausta kemoterapian keston eroavuudesta näissä kahdessa hoitoryhmässä (AC 4 sykliä; AC + paklitakseli 8 sykliä). Paklitakseli -liittämissä hoitoa tulee sen takia pitää AC-hoidon pidentämisen vaihtoehtona.

Toisessa, imusolmukkeisiin levinnyttä rintasyöpää sairastavia potilaita koskeneessa, samanlaisella tutkimusasetelmalla tehdyssä laajassa kliinisessä tutkimuksessa osa 3060 potilaasta satunnaistettiin saamaan neljän AC-hoitojakson jälkeen neljä paklitakselihoitojaksoa, joissa käytettiin suurempaa, 225 mg/m² annosta (NSABP B-28, BMS CA139-270). Keskimääräinen seuranta-aika oli 64 kuukautta ja Paclitaxel Accordia saaneilla potilailla sairauden uusiutumisen riski aleni 17 % kun heitä verrattiin AC:tä yksinään saaneisiin potilaisiin ($p = 0,006$); paklitakselihoitoon liittyi kuolleisuusriskin 7 %:n väheneminen (95 % CI: 0,78–1,12). Paklitakselihoitoon paremmuus todettiin kaikissa alaryhmäanalyysissä. Tässä tutkimuksessa sairauden uusiutumisen riski laski 23 % potilailla, joilla oli hormonireseptoripositiivinen tuumori (95 % CI: 0,6–0,92); potilaiden alaryhmässä, jossa potilailla oli hormonireseptorinegatiivinen tuumori, sairauden uusiutumisen riski laski 10 % (95 % CI: 0,7–1,11).

- Metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidossa paklitakselin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa ratkaisevassa vaiheen III, satunnaistetussa, kontrolloidussa ja avoimessa tutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa (BMS CA139-278) doksorubisiinin bolusannosta (50 mg/m²) ja sen jälkeen 24 tunnin kuluttua annettua Paclitaxel Accordia (3 tunnin infuusio 220 mg/m²) (AT) verrattiin FAC-standardihoitoon (5-fluorourasiili 500 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m², syklofosfamidi 500 mg/m²), molemmat annosteltiin kahdeksana 3 viikon välein annettuna hoitojaksona. Tähän satunnaistettuun tutkimukseen osallistui 267 metastasoitunutta rintasyöpää sairastavaa potilasta, jotka joko eivät olleet saaneet mitään aikaisempaa kemoterapiaa tai olivat liittämissä hoito-ohjelmassa saaneet ainoastaan kemoterapiaa mutta eivät antrasykliinejä. Tulokset osoittivat merkitsevää eroa ajassa, joka kului taudin etenemiseen AT-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna FAC:ta saaneisiin potilaisiin (8,2 vs. 6,2 kk; $p = 0,029$). Mediaani elossaoloaika oli parempi Paclitaxel Accordin ja doksorubisiinin yhdistelmähoitossa verrattuna FAC-hoitoon (23,0 vs. 18,3 kk; $p = 0,004$). AT-hoitoryhmässä 44 % ja FAC-hoitoryhmissä 48 % sai jatkohoitoa kemoterapiaa, johon kuului

7 % ja 50 % taksaaneja. Myös kokonaisvaste oli merkitsevästi suurempi AT-hoitoryhmässä verrattuna FAC-hoitoryhmään (68 % vs. 55 %). Täydellinen vaste todettiin 19 %:lla paklitakselin ja doksorubisiin yhdistelmähoitoa saaneissa hoitoryhmässä vs. 8 %:iin FAC-hoitoryhmässä. Kaikki tehokkuutta koskevat tulokset on tämän jälkeen vahvistettu sokkoutetussa riippumattomassa tutkimuksessa.

- Toisessa ratkaisevassa tutkimuksessa arvioitiin paklitakselin ja Herceptin[®]:in yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta tutkimuksen HO648g suunnitellun alaryhmäanalyysin avulla (metastasoitunutta rintasyöpää sairastavat potilaat, jotka aikaisemmin saivat antrasykliini-liitännäishoitoa). Herceptin[®]:in ja paklitakselin yhdistelmän tehokkuutta potilailla, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet antrasykliiniliitännäishoitoa, ei ole todistettu. Trastutsumabin (4 mg/kg:n aloitusannos ja sitten viikoittainen 2 mg/kg -annos) ja paklitakselin 3 tunnin infuusion (175 mg/m²) yhdistelmähoitoa annettuna kolmen viikon välein verrattiin 3 tunnin infuusiona annettuun paklitakselimonoterapiaan (175 mg/m²) annettuna kolmen viikon välein 188 potilaalle, jotka sairastivat metastasoitunutta rintasyöpää jossa kasvaimen HER2-geeni oli yli-ilmentynyt (taso immunohistokemiallisen määrittelyn mukaan 2+ tai 3+) ja jotka olivat aikaisemmin saaneet antrasykliinihoitoa. Paklitakselia annosteltiin kolmen viikon välein vähintään kuuden hoitajakson ajan, kun taas trastutsumabia annettiin viikoittain taudin etenemiseen saakka. Tutkimus osoitti, että paklitakseli/trastutsumabi-yhdistelmä oli merkitsevästi parempi etenemiseen kuluvan ajan (6,9 vs. 3,0 kk), hoitovasteen (41 % vs. 17 %) ja hoitovasteen keston (10,5 vs. 4,5 kk) suhteen kuin paklitakseli yksinään. Paklitakseli/trastutsumabi-yhdistelmän kliinisesti tärkein toksisuus oli sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

Pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa paklitakselin 175 mg/m² ja sen jälkeen annetun sisplatiinin 80 mg/m² yhdistelmää on arvioitu kahdessa vaiheen III tutkimuksessa (367 potilaan hoito-ohjelmaan kuului paklitakseli). Molemmat tutkimukset olivat satunnaistettuja. Toisessa tutkimuksessa vertailuryhmä sai sisplatiinia 100 mg/m² ja toisessa teniposidia 100 mg/m² ja sen jälkeen sisplatiinia 80 mg/m² vertailulääkkeenä (367 potilasta sai vertailulääkettä). Tulokset näistä tutkimuksista olivat samanlaiset. paklitakselia sisältävän hoidon ja vertailuhoidon välillä ei ollut merkitsevää eroa ensisijaisena päätetapahtumana olevan kuolleisuuden suhteen (mediaanit elossaoloaika paklitakseliryhmissä 8,1 ja 9,5 kuukautta ja vertailuryhmissä 8,6 ja 9,9 kuukautta). Hoitojen välillä ei myöskään havaittu merkitsevää eroa taudin etenemiseen kuluva ajassa. Kliinisen vasteen osalta paklitakselin hyöty oli merkitsevä. Elämänlaatu tutkimusta koskevat tulokset viittaavat paklitakselia sisältävän yhdistelmähoidon aiheuttavan vähemmän ruokahaluttomuutta, mutta osoittavat sen aiheuttavan selvästi enemmän perifeeristä neuropatiaa (p < 0,008).

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma

AIDSiin liittyvän KS:n hoidossa paklitakselin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin ei-vertailevassa tutkimuksessa potilailla, jotka sairastivat pitkälle edennyttä KS:aa ja jotka olivat aikaisemmin saaneet systeemistä kemoterapiaa. Primaarina lopputapahtumana oli paras tuumorivaste. 107 potilaasta 63:n katsottiin olevan resistenttejä liposomaalisille antrasykliineille. Tämän alaryhmän katsotaan edustavan tehokkuutta ydinpopulaatiolla. Hoidon onnistumisen kokonaismäärä (täydellinen/osittainen vaste) 15 syklin jälkeen oli 57 % (CI 44–70 %) liposomaalisille antrasykliineille resistenteillä potilailla. Yli 50 % hoitovasteista olivat selvät ensimmäisten 3 syklin jälkeen. Liposomaalisille antrasykliineille resistentteillä potilailla hoitovasteet olivat verrattavissa niiden potilaiden hoitovasteisiin, jotka eivät olleet koskaan saaneet proteaasin estäjää (55,6 %) ja niiden, jotka saivat proteaasin estäjää vähintään 2 kuukautta ennen paklitakselihoitoa (60,9 %). Taudin etenemiseen kuluva mediaaniaika ydinpopulaatiolla oli 468 vuorokautta (95 % CI 257-NE). Mediaania elossaoloaikaa ei voitu laskea, mutta alempi 95 % raja oli 617 vuorokautta ydinpotilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annon jälkeen paklitakselin pitoisuus plasmassa pienenee kaksivaiheisesti. Paklitakselin farmakokinetiikka määritettiin kolmen tunnin ja 24 tunnin infuusioiden jälkeen annosten ollessa 135 ja 175 mg/m². Keskimääräinen terminaalisen puoliintumisaajan arvioitiin olevan 3,0–52,7 tuntia, ja kokonaispuhdistuman keskiarvo (non-compartmental) vaihteli välillä 11,6–24,0 l/h/m²; kokonaispuhdistuma näytti vähenevän plasman paklitakselinpitoisuuden suuretessa. Vakaan tilan jakaantumistilavuuden keskiarvo vaihteli välillä 198–688 l/m², mikä viittaa laajaan ekstravaskulaariseen jakautumiseen ja/tai kudokseen sitoutumiseen. Kolmen tunnin infuusion yhteydessä annosten suurentaminen johtaa ei-lineaariseen farmakokinetiikkaan. Kun annosta suurennettiin 30 % eli 135 mg:sta/m² 175 mg:aan/m², nousi C_{max} 75 % ja AUC_∞ 81 %.

Jakautuminen

Kun 3 tunnin infuusio 100 mg/m² annettiin 19 KS-potilaalle laskimoon, keskimääräinen C_{max} -arvo oli 1 530 ng/ml (vaihteluväli 761–2 860 ng/ml) ja keskimääräinen AUC-arvo oli 5 619 ng.h/ml (vaihteluväli 2 609–9 428 ng.h/ml). Puhdistuma oli 20,6 l/h/m² (vaihteluväli 11–38) ja jakaantumistilavuus oli 291 litraa/m² (välillä 121–638). Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 23,7 tuntia (vaihteluväli 12–33).

Systeemisen paklitakseli-altistuksen vaihtelu samalla potilaalla oli hyvin vähäistä. Paklitakselin kumuloitumisesta ei havaittu viitteitä useita hoitokuureja annettaessa.

In vitro -tutkimukset ihmisen seerumin proteiineihin sitoutumisesta osoittavat, että 89–98 % paklitakselistä on sitoutunut proteiineihin. Simetidiini, ranitidiini, deksametasoni tai difenhydramiini ei vaikuttanut paklitakselin sitoutumiseen proteiineihin.

Biotransformaatio

Paklitakselin jakautumista ihmisellä ei ole täysin selvitetty. Muuttumattoman lääkeaineen kumulatiivinen erittyminen virtsaan on keskimäärin 1,3–12,6 % annoksesta, mikä viittaa siihen, että eliminoituminen tapahtuu pääasiassa muuten kuin munuaisten kautta. Maksametabolia ja sappiteitse tapahtuva puhdistuma lienevät pääasialliset paklitakselin poistumismekanismit. Paklitakseli metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymien vaikutuksesta. Radioleimatusta paklitakseliannoksesta keskimäärin 26 % erittyi ulosteeseen 6 α -hydroksipaklitakselinä, 2 % 3'-p-hydroksipaklitakselinä ja 6 % 6 α -3'-p-dihydroksipaklitakselinä. Nämä hydroksiloituneet metaboliitit muodostuvat CYP2C8:n, -3A4:n ja sekä -2C8:n että -3A4:n vaikutuksesta. Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta paklitakselin eliminaatioon kolmen tunnin infuusion jälkeen ei ole muodollisesti tutkittu. Hemodialyysissa olevan potilaan farmakokineettiset parametrit olivat samaa luokkaa kuin ei-dialyysipotilailla annettaessa 135 mg/m² paklitakselia 3 tunnin infuusiona.

Eliminaatio

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa paklitakselia ja doksorubisiinia annosteltiin samanaikaisesti, doksorubisiinin ja sen metaboliittien jakaantuminen ja eliminoituminen pitenevät. Kokonaisplasma-altistus doksorubisiinille oli 30 % pidempi, kun paklitakseli annettiin välittömästi doksorubisiinin jälkeen sen sijaan, että lääkkeiden annon välinen aika olisi ollut 24 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Paklitakselin karsinogeenista potentiaalia ei ole tutkittu. Farmakodynaamiseen toimintamekanismiin perustuen ja julkaistun kirjallisuuden perusteella paklitakseli on kliinisinä annoksina annosteltuna kuitenkin karsinogeeninen ja genotoksinen aine. Paklitakselin on sekä *in vitro*- että *in vivo* -nisäkäskoejärjestelmissä osoitettu olevan mutageeninen.

Paklitakselin on myös osoitettu olevan sekä alkio- että sikiötoksinen kaniineilla sekä vähentävän hedelmällisyyttä rotilla. Paklitakseli erittyi imettävien rottien maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli, vedetön

Polyoksietyloitu-35-risiiniöljy (makrogoliglyserolirisiniioleatti-35)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Polyoksietyloitu-35-risiiniöljy voi aikaansaada DEHP:n [di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatti] liukenemista muovitetuista polyvinyylidikloridi (PVC) -pakkauksista sellaisilla tasoilla, jotka nousevat ajan ja pitoisuuden mukaan. Sen takia paklitakseliliuosten valmistamisessa, säilyttämisessä ja annostelussa tulee käyttää välineitä, jotka eivät sisällä PVC:tä.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo:

24 kuukautta

Avaamisen jälkeen ennen laimentamista

Lääkkeen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 28 vuorokautta 25 °C:ssa kun sitä on vedetty ruiskuun neulalla useita kertoja. Mikrobiologisista syistä valmiste tulee pakkauksen avaamisen jälkeen säilyttää korkeintaan 28 vuorokauden ajan 25 °C:ssa. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimentamisen jälkeen

Infuusiota varten valmistetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden 5 °C ja 25 °C asteessa on osoitettu olevan 7 vuorokautta, kun laimentamiseen on käytetty 5 % glukoosiliuosta, ja 14 vuorokautta kun laimentamiseen on käytetty 0,9 % natriumkloridiliuosta.

Valmiste tulisi mikrobiologisesti kannalta käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, **käytönaikainen** säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja saavat normaalisti olla korkeintaan 24 tuntia 2–8 °C:n asteessa, ellei valmistaminen/laimentaminen ole tapahtunut valvotuissa ja aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Pakastaminen ei vaikuta haitallisesti avattuihin injektio pulloihin.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Tyyppin I lasista valmistetut injektio pullo t (jotka on suljettu Omniflex Plus -kumitulpalla ja sinetöity irti repäistäväällä alumiinisinetillä) sisältävät 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg tai 600 mg paklitakselia 5 ml:ssa, 16,7 ml:ssa, 25 ml:ssa, 50 ml:ssa tai 100 ml:ssa liuosta.

Injektio pullo t on pakattu yksittäin rasiaan.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käsittely: Kaikkien antineoplastisten aineiden tavoin Paclitaxel Accordin käsittelyssä tulee noudattaa varovaisuutta. Laimentamisen tulee tapahtua aseptisissa olosuhteissa koulutetun henkilökunnan toimesta tähän tarkoitukseen varatulla alueella. Asianmukaisia suojakäsineitä tulee käyttää. Aineen joutumista iholle ja limakalvoille tulee varoa. Jos ainetta joutuu iholle, iho tulee pestä saippualla ja vedellä. Paikallisen altistuksen jälkeen on havaittu kihelmöintiä, kirvelyä ja punoitusta. Jos ainetta joutuu limakalvolle, tulee alue huuhdella perusteellisesti vedellä. Aineen henkeen inhaloinnin on raportoitu aiheuttaneen hengenahdistusta, rintakipua, kirvelyä nielussa ja pahoinvointia. Jos avaamattomia injektiopulloja säilytetään kylmässä, saattaa muodostua sakka, joka häviää ravistamalla tai ravistamatta kun valmiste saavuttaa huoneen lämpötilan. Se ei vaikuta valmisteen laatuun. Jos liuos pysyy sameana tai jos siinä havaitaan liukenematonta sakkaa, injektiopullo on hävitettävä. Injektiopullojen sisällön osoitettu säilyvän mikrobiologisesti, kemiallisesti ja fysikaalisesti 28 vuorokautta 25 °C:ssa kun valmistetta on vedetty ruiskuun neulalla useita kertoja. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Chemo-Dispensing Pin -sytostaattiannosteluneulaa tai muita vastaavia piikeillä varustettuja välineitä ei tule käyttää, sillä se saattaa aiheuttaa injektiopullon tulpan painumisen sisään, minkä jälkeen liuos ei enää ole steriili.

Laskimoinfuusion valmistus: Ennen infuusiota Paclitaxel Accord -infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on aseptista tekniikkaa käyttämällä laimennettava 0,9-%:lla natriumkloridiliuoksella, 5-%:lla glukosiliuoksella, tai 5-%:lla glukosiliuoksella /0,9-%:lla natriumkloridiliuoksella tai Ringerin liuoksella joka sisältää 5 % glukosia, ja niin että lopullinen pitoisuus on 0,3 – 1,2 mg/ml.

Infuusiota varten valmistetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden 5 °C ja 25 °C asteessa on osoitettu olevan 7 vuorokautta, kun laimentamiseen on käytetty 5 % glukosiliuosta, ja 14 vuorokautta kun laimentamiseen on käytetty 0,9 % natriumkloridiliuosta. Valmiste tulisi mikrobiologiselta kannalta käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, **käytönaikainen** säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja saavat normaalisti olla korkeintaan 24 tuntia 2–8 °C:n asteessa, ellei valmistaminen/laimentaminen ole tapahtunut valvotuissa ja aseptisissa olosuhteissa.

Laimentamisen jälkeen liuos on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

Valmistuksen aikana liuksissa voi näkyä sameutta, mikä johtuu apuaineista eikä sitä voida poistaa suodattamalla. Paclitaxel Accord 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, tulee annostella käyttämällä in-line -suodatinta, jonka huokoskoko on $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Merkitsevää tehon heikkenemistä ei todettu, kun infuusion anto simuloitiin "in-line" -suodattimella varustetun siirtoletkun kautta.

Paclitaxel Accordin infusoinnin aikana on raportoitu saostumista harvoissa yksittäistapauksissa, yleensä 24 tunnin infuusion loppuvaiheessa. Vaikka saostumisen syy ei ole selvillä, se luultavasti liittyy laimennetun nesteen ylikyllästymiseen. Paclitaxel Accord tulee saostumisriskin vähentämiseksi käyttää laimentamisen jälkeen mahdollisimman pian ja ylimääräistä ravistamista tai heiluttamista tulee välttää. Infusiosiirtolaitteet tulee huuhdella huolellisesti ennen käyttöä. Infusioneste tulee infuusion aikana tarkastaa säännöllisesti ja infuusio tulee keskeyttää, jos saostumista ilmaantuu.

Muovitetuista PVC-infuusiopusseista, siirtolaitteista ja muista lääketieteellisistä välineistä tapahtuvan liukenemisen aiheuttaman potilaan DEHP [di(2-etyyliheksyyli)ftalaatti] -altistuksen vähentämiseksi tulee laimennetut paklitakseliliuokset säilyttää PVC:tä sisältämättömissä pulloissa (lasi, polypropeeni) tai muovipusseissa (polypropeeni, polyolefiini) ja antaa polyeteenipinnoitettua siirtoletkua pitkin. Merkitsevää DEHP:n liukenemista ei ole aiheutunut, kun on käytetty suodattimia (esim. IVEX-2®), joissa on lyhyt PVC-muovinen meno- ja/tai tuloletku.

Hävittäminen: Käyttämättä jäänyt tuote tai jäte tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Paclitaxel Accord -infuusioliuoksen valmistamisessa käytettävä suojaus

1. Suojakaappia sekä suojakäsineitä ja suojatakia tulee käyttää. Jos suojakaappia ei ole käytettävissä, tulee käyttää suunaamaria ja suojalaseja.
2. Tätä valmistetta eivät saa käsitellä raskaana olevat naiset tai naiset, jotka saattavat tulla raskaaksi.
3. Avatut pakkaukset, esim. injektio- ja infuusiopullot sekä käytetyt kanyylit, ruiskut, katetrit, letkut ja jäljellä olevat sytostaattiset aineet on käsiteltävä vaarallisina jätteinä ja ne on hävitettävä VAARALLISIA JÄTTEITÄ koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.
4. Noudata seuraavia ohjeita roiskeiden sattuessa: suojavaatetusta on käytettävä - rikkoutunut lasi on kerättävä ja laitettava VAARALLISTEN JÄTTEIDEN säiliöön - kontaminoituneet pinnat on huuhdeltava perusteellisesti runsaalla määrällä kylmää vettä - huuhdellut pinnat tulee sen jälkeen pyyhkiä huolellisesti ja pyyhkimiseen käytetyt materiaalit on hävitettävä VAARALLISINA JÄTTEINÄ.
5. Jos Paclitaxel Accord -infuusiokonsentraattia, liuosta varten, joutuu iholle, ihoalue on huuhdeltava runsaalla määrällä juoksevaa vettä ja pestävä sen jälkeen saippualla ja vedellä. Mikäli kontaktia limakalvoihin tapahtuu, pese kontaktialue perusteellisesti vedellä. Jos sinulla esiintyy mitä tahansa vaivoja, ota yhteys lääkäriin.
6. Jos Paclitaxel Accord -infuusiokonsentraattia, liuosta varten, joutuu silmiin, pese silmät huolellisesti runsaalla määrällä kylmää vettä. Ota välittömästi yhteys silmätautien erikoislääkäriin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr: 25312

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.07.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.10.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.08.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paclitaxel Accord 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En injektionsflaska 5 ml innehåller 30 mg paklitaxel.

En injektionsflaska 16,7 ml innehåller 100 mg paklitaxel.

En injektionsflaska 25 ml innehåller 150 mg paklitaxel.

En injektionsflaska 50 ml innehåller 300 mg paklitaxel.

En injektionsflaska 100 ml innehåller 600 mg paklitaxel.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Polyoxyl 35 ricinolja (makrogolglycerolricinoleat 35) 527,0 mg/ml och vattenfri etanol (391 mg/ml)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Paclitaxel Accord 6 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning är en klar, färglös till svagt gul lösning, fri från synliga partiklar, med pH mellan 3,0 och 5,5 och osmolaritet >4 000 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

För andra linjens behandling av ovarialcancer är paklitaxel indicerat för behandling av metastaserande sjukdom då standardbehandling med platina-läkemedel sviktat.

Bröstcancer: Vid adjuvant behandling är paklitaxel indicerat för behandling av patienter med nodpositiv bröstcancer efter behandling med antracyklin och cyklofosfamid (AC). Adjuvant behandling med paklitaxel ska ses som ett alternativ till utökad AC-terapi.

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

Paklitaxel är indicerat som monoterapi för behandling av metastaserande bröstcancer då standardbehandling innehållande antracyklin inte haft tillräcklig effekt, eller inte är lämplig.

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

AIDS-relaterat Kaposis sarkom: Paklitaxel är indicerat för behandling av patienter med framskridet AIDS-relaterat Kaposis sarkom (KS), som inte svarat på tidigare behandling med liposomalt antracyclin.

Effektdata för denna indikation är begränsade; en sammanfattning av relevanta studier ges i avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Före behandling med Paclitaxel 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning ska samtliga patienter premedicineras med kortikosteroider, antihistaminer och H₂-blockerare, t ex enligt följande:

Läkemedel	Dosering	Administrering före paklitaxel
dexametason	20 mg peroralt* eller IV	För peroral administrering cirka 12 och 6 timmar; för IV administrering 30-60 minuter.
difenhydramin**	50 mg IV	30 till 60 minuter
cimetidin eller ranitidin	300 mg IV 50 mg IV	30 till 60 minuter

*8-20 mg för KS-patienter

** eller en ekvivalent antihistamin t ex klorfeniramin

Första linjens behandling av ovarialcancer: Även om andra doseringsregimer är under utredning rekommenderas en kombinationsregim av paklitaxel och cisplatin. Beroende på infusionstid rekommenderas två olika doseringar av paklitaxel; paklitaxel 175 mg/m² administrerat intravenöst under 3 timmar, följt av cisplatin 75 mg/m² med tre veckors behandlingsfritt intervall, eller paklitaxel 135 mg/m² som 24-timmarsinfusion, följt av cisplatin 75 mg/m² med tre veckors behandlingsfritt intervall (se avsnitt 5.1).

Andra linjens behandling av ovarialcancer: den rekommenderade dosen av paklitaxel är 175 mg/m² givet under tre timmar, med tre veckors behandlingsfritt intervall.

Adjuvant behandling vid bröstcancer: den rekommenderade dosen av paklitaxel är 175 mg/m² givet som intravenös infusion under tre timmar, i fyra cykler med tre veckors behandlingsfritt intervall emellan, efter behandling med AC.

Första linjens behandling av bröstcancer: Vid kombination med doxorubicin (50 mg/m²) ska paklitaxel ges 24 timmar efter doxorubicin. Den rekommenderade dosen paklitaxel är 220 mg/m² givet som intravenös infusion under tre timmar, med tre veckors behandlingsfritt intervall emellan (se avsnitt 4.5 och 5.1). I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av paklitaxel 175 mg/m² administrerat intravenöst under tre timmar, med tre veckors behandlingsfritt intervall (se avsnitt 5.1). Infusionen av paklitaxel kan ges dagen efter den första dosen av trastuzumab eller omedelbart efter de påföljande doserna av trastuzumab om den föregående dosen av trastuzumab tolererades väl (beträffande ytterligare information om doseringen av trastuzumab, se produktresumén för trastuzumab).

Andra linjens behandling av bröstcancer: den rekommenderade dosen av paklitaxel är 175 mg/m² under tre timmar, med tre veckors behandlingsfritt intervall.

Behandling av avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC): rekommenderad dos av paklitaxel är 175 mg/m² under 3 timmar, följt av cisplatin 80 mg/m², med tre veckors behandlingsfritt intervall.

Behandling av AIDS-relaterat KS: rekommenderad dos av paklitaxel är 100 mg/m², givet som en tre-timmars intravenös infusion varannan vecka.

Efterföljande doser av paklitaxel bör administreras utifrån patientens individuella tolerans.

Ny behandling med paklitaxel ska inte ges förrän antalet neutrofiler är $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ för KS-patienter) och trombocytantalet är $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ för KS-patienter). Patienter som får svår neutropeni (neutrofila $< 500/\text{mm}^3$ under en vecka eller längre) eller svår perifer neutropati bör ges en 20% lägre dos i efterföljande behandlingsskurer (25 % för KS-patienter) (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion: De data som finns är otillräckliga för att kunna rekommendera dosjustering till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Patienter med svårt nedsatt leverfunktion bör inte behandlas med paklitaxel.

Pediatrisk population

Paklitaxel rekommenderas inte för användning till barn under 18 år då effekt- och säkerhetsdata saknas.

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder att vidta före hantering eller administrering av läkemedlet

Infusionskoncentratet måste spädas före användning (se avsnitt 6.6) och får endast administreras intravenöst.

Paklitaxel ska administreras intravenöst genom ett inline-filter med en porstorlek icke överstigande 0,22 μm (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot paklitaxel eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, i synnerhet polyoxyetylerad 35 ricinolja (se avsnitt 4.4).

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

Paklitaxel är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.6),

Vid behandling av KS är paklitaxel även kontraindicerat vid samtidig, okontrollerad, allvarlig infektion.

4.4 Varningar och försiktighet

Paklitaxel bör administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling. Eftersom kraftiga överkänslighetsreaktioner kan inträffa bör lämplig akututrustning finnas inom räckhåll.

Med tanke på risken för extravasering, rekommenderas det att infusionsstället övervakas noggrant med avseende på eventuell infiltration under infusionen.

Patienten ska premedicineras med kortikosteroider, antihistaminer och H₂-blockerare (se avsnitt 4.2).

Vid kombinationsbehandling ska paklitaxel ges före cisplatin (se avsnitt 4.5).

Kraftiga överkänslighetsreaktioner med dyspné och hypotoni som kräver behandling samt angioödem och generaliserad urtikaria har inträffat hos <1 % av patienter som behandlats med paklitaxel efter adekvat premedicinering. Dessa reaktioner är sannolikt histaminmedierade. Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner bör paklitaxelinfusionen avbrytas omedelbart, symtomatisk behandling insättas. Behandling av patienten får inte upprepas.

Benmärgshämning (framförallt neutropeni) är den dosbegränsande toxiciteten. Blodbilden ska kontrolleras ofta. Patienter ska inte ges en ny behandlingskur förrän antalet neutrofiler återgått till $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ för KS-patienter) och trombocytantalet till $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ för KS-patienter). I den kliniska studien på KS-patienter behandlades de flesta av patienterna med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF).

Patienter med nedsatt leverfunktion kan löpa större risk för toxicitet, speciellt myelosuppression av grad III-IV. Det finns inga belegg för att toxiciteten hos *paklitaxel* givet som tre-timmarsinfusion, skulle vara högre hos patienter med lindrig grad av leverfunktionsnedsättning. När *paklitaxel* infunderas över längre tid till patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning kan ökad myelosuppression eventuellt ses. Patienterna bör kontrolleras noggrant med avseende på utveckling av djup myelosuppression (se avsnitt 4.2). De data som finns är otillräckliga för att kunna rekommendera dosjustering till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

Data saknas beträffande patienter med svår kolestas i utgångsläget. Paklitaxel ska inte ges till patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Allvarliga hjärtretledningsrubbningar har rapporterats i sällsynta fall med paklitaxel som monoterapi. Om patienten utvecklar påtagliga retledningsrubbningar bör lämplig behandling ges och kontinuerlig hjärtövervakning utföras vid efterföljande paklitaxelbehandlingar. Hypotension, hypertension och bradykardi har observerats under administrering av paklitaxel; patienterna är vanligen asymtomatiska och kräver i regel ingen behandling. Kontinuerlig uppsikt över allmäntillståndet, i synnerhet under infusionens första timme, rekommenderas. Allvarliga kardiovaskulära händelser observerades oftare hos patienter med NSCLC än hos patienter med bröst- eller ovarialcancer. Ett fall av hjärtsvikt relaterad till paklitaxel noterades i AIDS-KS-studien.

När paklitaxel används i kombination med doxorubicin eller trastuzumab för initial behandling av metastaserande bröstcancer bör uppmärksamhet riktas på kontroll av hjärtfunktionen. För patienter som anses lämpliga för dessa kombinationsbehandlingar, bör en bedömning av kardiell status göras före behandling, inkluderande anamnes, läkarundersökning, EKG, ultraljuds- och/eller Multiple Gated Acquisition (MUGA)-undersökning. Hjärtfunktionen ska kontrolleras fortlöpande under behandlingen (t ex var tredje månad). Uppföljningen kan medverka till att identifiera patienter som utvecklar kardiell dysfunktion och behandlande läkare ska noggrant utvärdera den kumulativa dosen (mg/m^2) av administrerat antracyclin när beslut tas angående hur ofta ventrikelfunktionskontroller ska ske. Om tester ger indikation på försämrad hjärtfunktion, även asymtomatisk, ska behandlande läkare noggrant väga fördelarna med fortsatt behandling mot risken för kardiell skada, inklusive irreversibel sådan. Vid fortsatt behandling ska hjärtfunktionen kontrolleras oftare (t ex vid varje eller varannan behandlingscykel). För ytterligare information, se produktresuméerna för trastuzumab och doxorubicin.

Trots att **perifer neuropati** ofta förekommer är utveckling av allvarliga symptom ovanlig. Vid allvarliga fall rekommenderas dosreduktion med 20 % (25 % för KS-patienter) vid samtliga efterföljande paklitaxelkurser. Administrering av paklitaxel i kombination med cisplatin till NSCLC-patienter och till patienter som erhöll första linjens behandling av ovarialcancer som tre-

timmarsinfusion resulterade i en högre förekomst av svår neurotoxicitet än både paklitaxel som monoterapi och cyklofosamid följt av cisplatin.

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

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

Pseudomembranös kolit har rapporterats i sällsynta fall, inklusive sådana fall där patienten inte har erhållit samtidig behandling med antibiotika. Denna reaktion ska övervägas i differentialdiagnosen vid fall av svår eller långvarig diarré som uppträder under eller kort efter behandling med paklitaxel.

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

Paklitaxel har påvisats vara teratogent, embryotoxiskt och mutagent i ett flertal försöksmodeller.

Därför måste sexuellt aktiva fertila kvinnor och män som behandlas med paklitaxel använda effektiva preventivmedel under behandlingen och upp till sex månader efter avslutad behandling för män och kvinnor (se avsnitt 4.6). Hormonbaserade preventivmetoder är kontraindicerade vid hormonreceptorpositiva tumörer.

Varning avseende hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller 391 mg alkohol (etanol) per ml. Mängden i detta läkemedel (vid maximal dos på 220 mg/m²) motsvarar 646 ml öl eller 258 ml vin.

En dos på 220 mg/m² av detta läkemedel administrerat till en vuxen som väger 70 kg skulle leda till en etanolexponering på 368,66 mg/kg vilket kan orsaka en höjning alkoholkoncentration i blodet (BAC) på cirka 61,44 mg/100 ml. Som jämförelse är BAC för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml starköl sannolikt cirka 50 mg/100 ml. Samtidig användning av läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol kan leda till ackumulering av etanol och inducera skadliga effekter. Eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt under en period på 3–24 timmar, kan effekterna av alkohol reduceras.

Paclitaxel Accord koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller polyoxyl 35 ricinolja, som kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den rekommenderade administreringsregimen för paklitaxel vid första linjens behandling av ovarialcancer är att paklitaxel ges före cisplatin. När paklitaxel ges före cisplatin överensstämmer biverkningsprofilen med vad som rapporterats för paklitaxel givet som enda läkemedel. När paklitaxel gavs efter cisplatin uppvisade patienterna en mera uttalad myelosuppression och en minskning av clearance för paklitaxel med ca 20%. Kombinationsbehandling med paklitaxel och cisplatin vid gynekologiska cancerformer kan medföra en ökad risk för njursvikt jämfört med monoterapi med cisplatin.

Eftersom eliminering av doxorubicin och dess aktiva metaboliter kan minska när paklitaxel och doxorubicin ges med korta tidsintervall, ska paklitaxel vid initial behandling av metastaserande bröstcancer ges 24 timmar efter doxorubicin (se avsnitt 5.2).

Paklitaxels metabolism katalyseras delvis av cytokrom P450 isoenzymerna CYP2C8 och CYP3A4. I

avsaknad av en PK-läkemedelsinteraktionsstudie, bör försiktighet därför iaktas vid samtidig administrering av paklitaxel och läkemedel som är kända för att hämma antingen CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. ketokonazol och andra imidazol-antimykotika, erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopido­grel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir och nelfinavir) eftersom toxiciteten av paklitaxel kan öka på grund av högre paklitaxel-exponering. Samtidig administrering av paklitaxel och läkemedel som är kända för att inducera antingen CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) rekommenderas inte eftersom effekten kan äventyras på grund av lägre paklitaxel-exponeringar.

Kliniska studier har visat att CYP2C8-medierad metabolism av paklitaxel till 6 α -hydroxipaklitaxel är den huvudsakliga metaboliseringsvägen hos människa. Samtidig administrering av ketokonazol, en känd potent hämmare av CYP3A4, hämmar inte elimineringen av paklitaxel hos patienter, och de båda läkemedlen kan därmed administreras samtidigt utan dosjustering.

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

Vaccination med levande vaccin till patienter som tar paklitaxel kan leda till allvarlig infektion. Patientens antikroppssvar på vaccinering kan minska. Immunisering med levande virusvacciner bör därför undvikas under behandlingen. Det rekommenderas att använda levande virusvacciner med försiktighet efter avslutad kemoterapi och vaccinera tidigast 3 månader efter den sista dosen av kemoterapi. Användning av levande vacciner bör undvikas och individuell specialistrådgivning sökas. Det finns en ökad risk för dödlig systemisk vaccinsjukdom vid samtidig användning av levande vacciner. Levande vacciner rekommenderas inte till immunsupprimerade patienter.

Clearance för paklitaxel påverkas inte av premedicinering med cimetidin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Preventivmedel för män och kvinnor:

Kvinnor i fertil ålder ska använda ett effektivt preventivmedel under behandling och upp till sex månader efter behandling.

Manliga patienter som behandlas med paklitaxel bör undvika att göra sin kvinnliga partner gravid under behandling och upp till sex månader efter behandling.

Graviditet:

Det finns inga eller begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor med paklitaxel. Behandling med paklitaxel under graviditet anses kunna ge svåra fosterskador. Paklitaxel är genotoxiskt och studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Paklitaxel ska inte användas vid graviditet eller till kvinnor i fertil ålder som inte använder ett effektivt preventivmedel, annat än om kvinnans tillstånd fordrar paklitaxelbehandling.

Amning

Paklitaxel och/eller dess metaboliter utsöndrades i mjölken hos lakterande råttor (se avsnitt 5.3).

Paklitaxel utsöndras också i bröstmjölk. På grund av möjliga allvarliga biverkningar hos ammande spädbarn är paklitaxel kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Mödrar ska avstå från att amma i minst 6 till 10 dagar efter användning av paklitaxel.

Fertilitet

Paklitaxel has visats orsaka infertilitet hos hanråttor (se avsnitt 5.3). Det är inte känt huruvida detta också gäller för människa. Män bör undersöka möjligheten att frysförvara sperma innan paklitaxelbehandling på grund av risken för obotlig infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paklitaxel har inte befunnits påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det bör dock noteras att paklitaxelinnehåller etanol (se avsnitten 4.4).

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

4.8 Biverkningar

Såvida inte annat anges, hänför sig nedanstående diskussion till en databas omfattande 812 patienter med solida tumörer behandlade med paklitaxel som monoterapi i kliniska prövningar. Eftersom KS-populationen är mycket specifik, finns ett separat kapitel baserat på en klinisk studie med 107 patienter i slutet av detta avsnitt.

Frekvensen och svårighetsgraden av biverkningarna är, såvida annat inte anges, i allmänhet likartad mellan patienter som erhåller behandling med paklitaxel vid ovarialcancer, bröstcancer eller NSCLC. Inget klart samband mellan observerad toxicitet och patientens ålder har kunnat ses.

Svår överkänslighetsreaktion med risk för dödlig utgång (definierad som behandlingskrävande hypotoni, angioödem, andningssvårigheter som krävt bronkodilaterande terapi, respektive generaliserad urtikaria) förekom hos två (<1 %) patienter. Trettiofyra procent av patienterna (17 % av samtliga behandlingar) utvecklade lätta överkänslighetsreaktioner. Dessa lätta reaktioner, i huvudsak rodnad och utslag, krävde ingen behandling och utgjorde inget hinder för fortsatt behandling med paklitaxel.

Den vanligaste biverkningen av klinisk betydelse var **benmärgsdepression**. Allvarlig neutropeni (<500/mm³) förekom hos 28 % av patienterna, men var inte förknippat med febrila episoder. Svår neutropeni som varade ≥ 7 dagar förekom endast hos 1 %.

Trombocytopeni sågs hos 11 % av patienterna. Tre procent av patienterna hade ett nadirtal (<50 000/mm³) vid minst ett tillfälle under pågående studie. **Anemi** sågs hos 64 % av patienterna, men var allvarlig (Hb <5 mmol/l) hos endast 6 % av patienterna. Incidensen och svårighetsgraden av anemi är relaterad till utgångsvärdet för Hb.

Neurotoxicitet, huvudsakligen **perifer neuropati**, föreföll vara mera frekvent och allvarlig vid 175 mg/m² som tre-timmarsinfusion (85 % neurotoxicitet; 15 % svår) än vid 135 mg/m² som 24-timmarsinfusion (25 % perifer neuropati; 3 % svår) när paklitaxel kombinerades med cisplatin. Hos patienter med NSCLC och patienter med ovarialcancer behandlade med paklitaxel som tre-timmarsinfusion följt av cisplatin, förefaller förekomsten av svår neurotoxicitet vara förhöjd. Perifer neuropati kan förekomma efter första behandlingen och kan förvärras med tilltagande exponering för paklitaxel. Perifer neuropati föranledde utsättande av paklitaxel-behandlingen hos några patienter. I allmänhet har de sensoriska symtomen förbättrats eller försvunnit inom några månader efter utsättande av paklitaxel. Befintliga neuropatier som orsakats av tidigare behandlingar utgör inte kontraindikation för behandling med paklitaxel. Dessutom har det visats att perifera neuropatier kan kvarvara längre än sex månader efter avslutat paklitaxelanvändande.

Artralgi eller myalgi drabbade 60 % av patienterna och var svår hos 13 % av patienterna.

Reaktioner vid injektionsstället under intravenös administrering kan förorsaka lokalt ödem, smärta, erytem och induration. Extravaskulär administrering kan i enstaka fall förorsaka cellulit. Hudömsning och/eller fjällning har rapporterats, ibland i samband med extravasering. Missfärgning av huden kan också förekomma. Sällsynta rapporter föreligger om återkomst av hudreaktion vid lokaliseringen för tidigare extravasering när paklitaxel administreras på annat ställe, s k 'recall'. Någon specifik behandling för reaktionerna vid extravaskulär administrering finns ej för närvarande. I vissa fall uppkom reaktion vid injektionsstället under en långvarig infusion eller var fördröjd med 7 till 10 dagar.

Alopeci: Alopeci observerades hos 87 % av patienterna som behandlades med paklitaxel och hade en abrupt debut. Uttalat håravfall ≥ 50 % förväntas för de flesta patienter som drabbas av alopeci.

Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multipel organsvikt har rapporterats.

Nedanstående tabell anger biverkningar oberoende av svårighetsgrad förknippade med administrering av paklitaxel i monoterapi som tre-timmarsinfusion vid metastaserande sjukdom (812 patienter behandlade i kliniska prövningar) och såsom rapporterade efter försäljningsgodkännandet* av paklitaxel. De senare kan tillskrivas paklitaxel oavsett behandlingsregim.

Frekvensen av biverkningarna som anges nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar anges inom respektive grupp enligt fallande svårighetsgrad.

Organsystem	Frekvens/Biverkningar
Infektioner och infestationer:	Mycket vanliga: infektioner (huvudsakligen urinvägs- och övre luftvägsinfektioner), med rapporterade fall av dödlig utgång Mindre vanliga: septisk chock Sällsynta*: sepsis, peritonit, pneumoni
Blodet och lymfsystemet:	Mycket vanliga: myelosuppression, neutropeni, anemi, trombocytopeni, leukopeni, blödningar Sällsynta*: febril neutropeni Mycket sällsynta*: akut myeloisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom Ingen känd frekvens: disseminerad intravaskulär koagulation
Immunsystemet:	Mycket vanliga: lättare överkänslighetsreaktioner (huvudsakligen häftig rodnad och hudutslag) Mindre vanliga: behandlingskrävande svår överkänslighetsreaktion (t.ex. hypotoni, angioneurotiskt ödem, andningssvårigheter, generaliserad urtikaria, frossa, ryggsmärtor, bröstsmärtor, takykardi, buksmärtor, smärtor i extremiteterna, riklig svettning och hypertoni) Sällsynta*: anafylaktisk reaktion Mycket sällsynta*: anafylaktisk chock Ingen känd frekvens*: Bronkospasm
Metabolism och nutrition:	Mycket sällsynta*: anorexi Ingen känd frekvens*: tumörlyssyndrom

Psykiska störningar:	Mycket sällsynta*: förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet:	Mycket vanliga: neurotoxicitet (huvudsakligen perifer neuropati**) Sällsynta*: motorisk neuropati** (med lättare distal svaghet) Mycket sällsynta*: grand mal-anfall, autonom neuropati** (med paralytisk ileus och ortostatisk hypotension som följd), encefalopati, konvulsioner, yrsel, ataxi, huvudvärk
Ögon:	Mycket sällsynta*: synnervspåverkan och/eller synstörningar (flimmerskotom), särskilt hos patienter som erhållit högre doser än de rekommenderade Ingen känd frekvens*: makulaödem, fotopsi, glaskroppsgrumling
Öron och balansorgan:	Mycket sällsynta*: hörsel förlust, ototoxicitet, tinnitus, svindel
Hjärtat:	Vanliga: bradykardi Mindre vanliga: myokardinfarkt, AV-blockad och synkope, kardiomyopati, asymtomatisk ventrikulär takykardi, takykardi med bigemini Sällsynta*: hjärtsvikt Mycket sällsynta*: förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi
Blodkärl:	Mycket vanliga: hypotoni Mindre vanliga: trombos, hypertension, tromboflebit Mycket sällsynta*: chock Ingen känd frekvens*: flebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:	Sällsynta*: andningssvikt, lungemboli, lungfibros, interstitiell pneumoni, dyspné, pleurautgjutning Mycket sällsynta*: hosta
Mag-tarmkanalen:	Mycket vanliga: diarré, kräkningar, illamående, mukositt Sällsynta*: tarmobstruktion, tarmperforation, ischemisk kolit, pankreatit Mycket sällsynta*: mesenteritrombos, pseudomembranös kolit, neutropen kolit, ascites, esofagit, förstoppning
Lever- och gallvägar:	Mycket sällsynta*: levernekros, leverencefalopati (båda med rapporterade fall med dödlig utgång)
Hud och subkutan vävnad:	Mycket vanliga: alopeci Vanliga: övergående lätta nagel- och hudförändringar Sällsynta*: pruritus, hudslag, rodnad Mycket sällsynta*: Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrolys, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, urtikaria, onycholys (patienterna bör använda solskydd på händer och fötter under behandlingen) Ingen känd frekvens*: sklerodermi, palmoplantar erytrodysestesisyndrom*
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	Mycket vanliga: artralgi, myalgi Ingen känd frekvens*: systemisk lupus erythematosus

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället:	Vanliga: reaktioner vid injektionsstället (lokaliserat ödem, smärta, rodnad, induration, i enstaka fall kan extravasering ge upphov till cellulit, hudfibros och hudnekros) Sällsynta*: pyrexia, dehydrering, asteni, ödem, sjukdomskänsla
Undersökningar:	Vanliga: kraftig ökning av ASAT (SGOT) och alkaliska fosfataser Mindre vanliga: kraftig ökning av bilirubin Sällsynta*: ökning av serumkreatinin

*: enligt rapportering efter marknadsföring

Bröstcancerpatienter som erhöll adjuvant paklitaxelbehandling efter AC-behandling upplevde neurosensorisk toxicitet, överkänslighetsreaktioner, artralgi/myalgi, anemi, infektion, feber, illamående/kräkningar och diarré i högre utsträckning än patienter som enbart fick AC. Frekvensen av dessa händelser var emellertid densamma som vid monoterapi med paklitaxel, enligt ovan.

Kombinationsbehandling

Nedanstående diskussion hänför sig till två stora kliniska studier avseende första linjens behandling av ovarialcancer (paklitaxel + cisplatin; fler än 1 050 patienter), två fas III-studier i första linjens behandling av metastaserande bröstcancer: en avseende kombination med doxorubicin (paklitaxel + doxorubicin: 267 patienter) och den andra avseende kombination med trastuzumab (planerad subgruppsanalys paklitaxel + trastuzumab; 188 patienter) och två fas III-studier avseende behandling av avancerad NSCLC (paklitaxel + cisplatin; fler än 360 patienter) (se avsnitt 5.1).

Vid administrering som tre-timmarsinfusion i första linjens behandling av ovarialcancer rapporterades neurotoxicitet, artralgi/myalgi och överkänslighetsreaktioner oftare och som svårare hos patienter behandlade med paklitaxel följt av cisplatin, än hos patienter behandlade med cyklofosamid följt av cisplatin. Myelosuppression föreföll vara mindre vanlig och svår med paklitaxel som tre-timmarsinfusion följt av cisplatin jämfört med cyklofosamid följt av cisplatin.

Vid första linjens kemoterapi för metastaserande bröstcancer rapporterades neutropeni, anemi, perifer neuropati, artralgi/myalgi, asteni, feber och diarré oftare och som svårare hos patienter behandlade med paklitaxel (220 mg/m²) som en tre-timmarsinfusion 24 timmar efter doxorubicin (50 mg/m²) än hos patienter som fått standardbehandling med FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m²). Illamående och kräkningar föreföll vara mindre frekventa och inte lika svåra med paklitaxelregimen (220 mg/m²/doxorubicin 50 mg/m²) jämfört med standardregimen med FAC. Användning av kortikosteroider kan ha bidragit till den lägre frekvensen och svårighetsgraden av illamående och kräkningar i paklitaxel/doxorubicin-gruppen.

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

Vissa av dessa frekvensskillnader kan bero på det större antalet behandlingar och längre behandlingstid med paklitaxel/trastuzumabkombinationen jämfört med paklitaxel som monoterapi. Allvarliga händelser rapporterades i likartad frekvens för paklitaxel/trastuzumab och paklitaxel som monoterapi.

När doxorubicin administrerades i kombination med paklitaxel vid metastaserande bröstcancer, observerades **hjärtkontraktionsstörningar** ($\geq 20\%$ sänkning av vänster kammars ejektionsfraktion) hos 15 % av patienterna jämfört med 10 % vid standardbehandling med FAC. **Kongestiv hjärtsvikt** observerades hos $<1\%$ i både paklitaxel/doxorubicin- och FAC-gruppen. Administrering av trastuzumab i kombination med paklitaxel till patienter som tidigare behandlats med antracykliner resulterade i ökad frekvens och svårighetsgrad av **kardiell dysfunktion** jämfört med patienter behandlade med enbart paklitaxel (NYHA Class I/II 10 % respektive 0 %; NYHA Class III/IV 2 % respektive 1 %) och har i sällsynta fall associerats med dödsfall (se produktresumé för trastuzumab). Med undantag av dessa sällsynta fall svarade samtliga patienter på lämplig medicinsk behandling.

Strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig strålbehandling.

AIDS-relaterat Kaposi sarkom

Baserat på en klinisk studie med 107 patienter är incidensen och svårighetsgraden av biverkningar i allmänhet jämförbara (förutom hematologiska och hepatiska biverkningar, se nedan) mellan KS-patienter och patienter som behandlas med paklitaxel i monoterapi för andra solida tumörformer.

Blodet och lymfsystemet: Benmärgshämning var den viktigaste dosbegränsande toxiciteten. Neutropeni är den främsta hematologiska toxiciteten. Under den första behandlingsomgången uppträdde allvarlig neutropeni (<500 celler/ mm^3) hos 20 % av patienterna. Under hela behandlingsperioden noterades allvarlig neutropeni hos 39 %, och 41 % av patienterna hade neutropeni i mer än sju dagar, medan 8 % av patienterna hade neutropeni i 30 - 35 dagar. Hos alla patienter som följdes upp försvann neutropenin inom 35 dagar. Neutropeni av grad 4 som varade ≥ 7 dagar förekom hos 22 % av patienterna.

Feber med neutropeni relaterad till paklitaxel rapporterades hos 14 % av patienterna i 1,3 % av behandlingscyklerna. Vid administrering av paklitaxel förekom tre fall av läkemedelsrelaterad sepsis (2,8 %) med dödlig utgång.

Trombocytopeni noterades hos 50 % av patienterna och var allvarlig ($<50\ 000$ celler/ mm^3) hos 9 %. Endast 14 % fick en sänkning av trombocytantalet $<75\ 000$ celler/ mm^3 vid åtminstone ett tillfälle under behandlingen. Blödningar relaterade till paklitaxel rapporterades hos $<3\%$ av patienterna, men dessa hemorragiska episoder var lokala.

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

Lever och gallvägar: Bland de patienter (där $>50\%$ av patienterna behandlades med proteashämmare) som hade normal leverfunktion då behandlingen inleddes, hade 28% förhöjt bilirubin, 43% förhöjda alkaliska fosfataser och 44 % förhöjt ASAT (SGOT). I vart och ett av dessa tester var ökningarna allvarliga i 1 % av fallen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Antidot mot överdosering med paklitaxel saknas. Om överdosering inträffar ska patienten kontrolleras noga. Behandlingen ska inriktas på de primära komplikationer som kan förväntas vid överdosering, dvs benmärgshämning, perifer neurotoxicitet och mukositis. Överdoserings hos pediatrika patienter kan vara förenad med akut etanoltoxicitet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Paklitaxel är ett antimikrotubulärt medel som främjar bildningen av mikrotubuli från tubulindimerer och stabiliserar mikrotubuli genom att förhindra depolymerisation. Denna stabilisering medför hämning av den normala dynamiska omorganisationen av det mikrotubulära nätverket som krävs för viktiga vitala interfase- och mitotiska funktioner i cellen. Dessutom inducerar paklitaxel bildandet av onormala grupperingar eller buntar i mikrotubuli under hela cellcykeln och multipla stjärnformiga buntar av mikrotubuli under mitosen.

Ovarialcancer

Vid första linjens behandling av ovarialcancer har effekt och säkerhet hos paklitaxel utvärderats i två stora randomiserade och kontrollerade (mot cyklofosfamid 750 mg/m² + cisplatin 75 mg/m²) studier. I Intergroup-studien (BMS CA139-209) erhöll över 650 patienter med stadium II_{b-c}, III eller IV av primär ovarialcancer maximalt nio behandlingar med paklitaxel (175 mg/m² under tre timmar) följt av cisplatin (75 mg/m²) eller jämförelseterapi. Den andra större studien (GOG-111/B-MS CA139-022) utvärderade maximalt sex behandlingar med antingen paklitaxel (135 mg/m² under 24 timmar) följt av cisplatin (75 mg/m²) eller jämförelseterapi hos över 400 patienter med primär ovarialcancer i stadium III eller IV, med residualsjukdom >1 cm efter genomgången laparotomi eller distala metastaser. Även om de två olika doseringsregimerna inte jämfördes direkt med varandra hade patienter behandlade med paklitaxel i kombination med cisplatin i bägge dessa studier signifikant högre andel terapi-svar, längre tid till progression och längre överlevnadstid i jämförelse med standardterapi. Ökad neurotoxicitet och artralgi/myalgi, men minskad myelosuppression sågs hos patienter med avancerad ovarialcancer vilka erhöll tre-timmarsinfusion paklitaxel/cisplatin, jämfört med patienter som erhöll cyklofosfamid/cisplatin.

Bröstcancer

Vid adjuvant behandling av bröstcancer erhöll 3 121 patienter med nodpositiv bröstcancer antingen adjuvant paklitaxelbehandling eller ingen kemoterapi efter fyra behandlingscykler med doxorubicin och cyklofosfamid (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Mediantiden för uppföljning var 69 månader. Sammantaget sågs en signifikant minskning av risken för sjukdomsåterfall med 18% med paklitaxel (p=0,0014) samt signifikant minskning av risken för dödsfall med 19% (p=0,044) jämfört med patienter som enbart fick AC. Retrospektiva analyser visade fördelar i alla patientsubgrupper. Hos patienter med hormonreceptornegativa eller okända tumörformer minskade risken för sjukdomsåterfall med 28% (95% konfidensintervall [KI]: 0,59-0,86). Hos subgruppen med hormonreceptorpositiva tumörer minskade risken för återfall med 9 % (95 % KI: 0,78-1,07).

Studiedesignen var emellertid sådan att effekten utöver fyra AC-cykler inte undersöktes. Det kan inte uteslutas att de effekter som noterades delvis kan bero på skillnader i varaktigheten av kemoterapi i de två armarna (AC fyra cykler; AC + paklitaxel åtta cykler). Adjuvant behandling med paklitaxel ska därför ses som ett alternativ till utökad AC-terapi.

I en andra stor klinisk studie på adjuvant nodpositiv bröstcancer med liknande design, randomiserades 3 060 patienter att, efter fyra cykler AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270), antingen erhålla fyra cykler med paklitaxel med högre dos (225 mg/m²) eller ej. Vid mediantid för uppföljning, som var 64 månader, sågs en signifikant (p=0,006) minskning av risken för sjukdomsåterfall med 17 % och

minskning av dödsfallsrisken med 7 % (95 % KI: 0,78-1,12) i paklitaxelgruppen jämfört med patientgruppen som enbart fick AC. Alla analyser av undergrupper visade fördelar med paklitaxelarmen. I studien sågs en minskad sjukdomsrisk hos patienter med hormonreceptorpositiva tumörer med 23% (95 % KI: 0,6-0,92); i subgruppen med hormonreceptornegativa tumörer var riskminskningen för återfall 10% (95% KI: 0,7-1,11).

- Vid första linjens behandling av metastaserande bröstcancer utvärderades effekt och säkerhet av paklitaxel i två pivotala, öppna, kontrollerade och randomiserade fas-III-studier. I den första studien (BMS CA 139-278) jämfördes en kombination bestående av bolusdos doxorubicin (50 mg/m²) följt av paklitaxel 24 timmar senare (220 mg/m² med 3-timmarsinfusion) med en standardbehandling med FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m²), vilka båda administrerades var tredje vecka i åtta cykler. I den randomiserade studien inkluderades 267 patienter med metastaserande bröstcancer, som antingen inte erhållit tidigare kemoterapi eller enbart adjuvant, icke-antracyklin behandling. Resultaten visade en signifikant skillnad i tid till progression för patienter som fick AT jämfört med dem som fick FAC (8,2 respektive 6,2 månader; p=0,029). Medianöverlevnaden var högre för paklitaxel/doxorubicin jämfört med FAC (23,0 respektive 18,3 månader; p=0,004). I AT- och FAC-armen fick 44% respektive 48% uppföljande kemoterapi vilket inkluderade taxaner i 7% respektive 50 %. Det sammanlagda terapivaret var också signifikant högre i AT-armen jämfört med FAC (68% respektive 55%). Fullständig respons sågs hos 19% av paklitaxel/doxorubicin-patienterna jämfört med 8% i FAC-gruppen. Alla effektresultat har bekräftats i efterhand i en blindad, oberoende genomgång.
- I den andra pivotala studien utvärderades effekt och säkerhet av kombination med paklitaxel och trastuzumab i en planerad subgruppanalys (metastaserande bröstcancer hos patienter som tidigare fått adjuvant behandling med antracykliner) i HO648g-studien. Effekten av trastuzumab i kombination med paklitaxel hos patienter som inte erhållit tidigare adjuvant behandling med antracykliner har ej visats. Kombinationen av trastuzumab (4 mg/kg mättningsdos, sedan 2 mg/kg per vecka) och paklitaxel (175 mg/m²) i tre-timmarsinfusion var tredje vecka jämfördes med paklitaxel (175 mg/m²) som monoterapi i tre-timmarsinfusion var tredje vecka i en grupp om 188 patienter med metastaserande bröstcancer som överuttrycker HER2 (2+ eller 3+ såsom bestämt med immunhistologi), och som tidigare erhållit behandling med antracykliner. Paklitaxel administrerades var tredje vecka i minst sex behandlingar emedan trastuzumab gavs en gång i veckan till sjukdomsprogression. Studien visade en signifikant fördel för paklitaxel/trastuzumabkombinationen med avseende på tid till progression (6,9 respektive 3,0 månader), terapisvar (41 % respektive 17 %) durationen av terapivaret (10,5 respektive 4,5 månader) jämfört med paklitaxel som monoterapi. Den kliniskt mest betydelsefulla toxiciteten som observerades med paklitaxel/trastuzumab-kombinationen var kardiell dysfunktion (se avsnitt 4.8).

Avancerad icke-småcellig lungcancer

För behandling av avancerad NSCLC har paklitaxel 175 mg/m² följt av cisplatin 80 mg/m² utvärderats i två fas-III-studier (367 patienter behandlades med regimer innehållande paklitaxel). Båda studierna var randomiserade; en hade cisplatin 100 mg/m² som jämförelseterapi, den andra hade teniposid 100 mg/m² följt av cisplatin 80 mg/m² som jämförelseterapi (367 patienter fick jämförelseterapi). Resultaten av dessa studier var likartade. För den primära parametern mortalitet var det ingen signifikant skillnad mellan regimen innehållande paklitaxel och jämförelseterapi (medianen för överlevnadstid var för regimen med paklitaxel 8,1 respektive 9,5 månader och för jämförelseterapierna 8,6 respektive 9,9 månader). Likaså var det ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Beträffande frekvensen av klinisk respons sågs en signifikant skillnad till fördel för paklitaxel. Resultaten med avseende på livskvalitet antyder en fördel för regimen med paklitaxel beträffande aptitförlust och visar tydligt att regimen innehållande paklitaxel är underlägsen beträffande perifer neuropati (p<0,008).

AIDS-relaterat Kaposi sarkom

Vid behandling av AIDS-relaterat KS undersöktes effekt och säkerhet av paklitaxel i en icke-jämförande studie av patienter med framskriden KS som tidigare behandlats med systematisk kemoterapi. Primära end-point var bästa tumörrespons. Av de 107 patienterna bedömdes 63 patienter vara resistenta mot liposomalt antracyklin. Denna subgrupp anses utgöra den centrala effektpopulationen. Sammanlagt terapisvar (fullständigt/partiellt svar) efter 15 behandlingssyklar var 57 % (KI 44 – 70 %) för liposomalt antracyklin-resistenta patienter. Mer än 50 % av svaren sågs efter de första tre behandlingssyklerna. För liposomalt antracyklin-resistenta patienter var terapisvaret hos de patienter som aldrig fått en proteashämmare (55,6 %) jämförbar med hos dem som fått proteashämmare minst två månader innan behandlingen med paklitaxel (60,9 %). Mediantiden till progression var 468 dagar (95 % KI 257-NE) i huvudmålgruppen. Medianöverlevnad kunde inte beräknas för paklitaxel, men den undre 95 %-gränsen var 617 dagar för huvudgruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös administrering sjunker plasmakoncentrationen av paklitaxel bifasiskt. Paklitaxels farmakokinetik bestämdes efter tre- respektive 24-timmarsinfusioner vid doseringarna 135 och 175 mg/m². Den terminala halveringstiden låg i intervallet 3,0-52,7 timmar. Medelvärdet för total kroppsclearance (icke-kompartimentella) låg i intervallet 11,6-24,0 l/timme/m². En minskning av totalclearance iaktogs vid högre plasmakoncentrationer av paklitaxel. Medelvärdet för distributionsvolymen vid steady-state var 198-688 l/m², vilket tyder på en stor extravasal distribution och/eller vävnadsbindning. Vid tre-timmarsinfusion ger ökande doser icke-linjär farmakokinetik. Med en 30-procentig ökning av dosen från 135 mg/m² till 175 mg/m² ökade C_{max} och AUC-värdena med 75 % respektive 81 %.

Distribution

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

Intraindividuell variabilitet i systemisk paklitaxel-exponering var minimal. Ingen ackumulering av paklitaxel vid upprepade behandlingar har påvisats.

In vitro-studier av bindningen till humana serumproteiner tyder på en bindingsgrad i intervallet 89-98 %. Närvaron av cimetidin, ranitidin, dexametason eller difenhydramin påverkade inte proteinbindningsgraden för paklitaxel.

Metabolism

Fördelning och metabolism av paklitaxel hos människa är ofullständigt utredd. Medelvärdet för den kumulativa mängden av oförändrat läkemedel som återfinnes i urinen är 1,3-12,6 % av dosen, vilket tyder på ett omfattande icke-renalt clearance. Hepatisk metabolism och biliärt clearance kan vara de huvudsakliga mekanismerna för eliminationen av paklitaxel. Paklitaxel förefaller i huvudsak metaboliseras av cytokrom P450-enzymerna. Efter administrering av radioaktivt märkt paklitaxel utsöndrades i genomsnitt 26 %, 2 % och 6 % av radioaktiviteten i faeces som 6 α -hydroxypaklitaxel, 3'-p-hydroxypaklitaxel respektive 6 α -3'-p-dihydroxypaklitaxel. Bildningen av dessa hydroxylerade metaboliter katalyseras av CYP2C8, CYP3A4 respektive både CYP2C8 och CYP3A4. Effekten av nedsatt njur- och leverfunktion på paklitaxels distribution och metabolism efter en tre-timmarsinfusion har inte studerats. De farmakokinetiska parametrar som erhöles från en patient som genomgick hemodialys och som behandlades med paklitaxel 135 mg/m² i en tre-timmarsinfusion låg inom intervallet för patienter som inte erhöles dialys.

Eliminering

I kliniska studier där paklitaxel administrerades samtidigt med doxorubicin sågs förlängd elimination av doxorubicin och dess metaboliter. Total exponering av doxorubicin i plasma var 30% högre när

paklitaxel gavs omedelbart efter doxorubicindosen än vid 24 timmars intervall mellan administreringarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eventuell karcinogen effekt hos paklitaxel har ej studerats. Mot bakgrund av dess verkningsmekanism är paklitaxel dock ett potentiellt karcinogent och genotoxiskt medel. Paklitaxel har visat sig vara mutagen i de däggdjurssystem som läkemedlet testats, såväl *in vitro* som *in vivo*.

Paklitaxel har också påvisats vara såväl embryotoxiskt som fetotoxiskt hos kanin, samt kunna minska fertiliteten hos råttor. Paklitaxel utsöndras i mjölk hos lakterande råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri etanol

Polyoxyl 35 ricinolja (makroglycerolycerolricinoleat 35)

6.2 Inkompatibiliteter

Polyoxyetylerad 35 ricinolja kan förorsaka urlakning av DEHP (di-[2-etylhexyl]ftalat) från mjukgjorda infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) och halten av DEHP ökar med tid och koncentration. Därför bör beredning, förvaring och administrering av utspätt paklitaxel ske med utrustning som inte innehåller PVC.

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska:
2 år

Efter öppnande, före spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats för 28 dagar vid högst 25 °C efter upprepade nålstick och uttag av lösning ur injektionsflaskan. Ur mikrobiologiskt hänseende kan öppen flaska förvaras högst 28 dagar vid högst 25 °C. Andra hållbarhetstider och förvaringsbetingelser är på användarens ansvar.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har för den färdigberedda lösningen visats vid 5 °C och 25 °C under 7 dagar utspädd i 5 % glukoslösning, samt under 14 dagar utspädd i 0,9% natriumkloridlösning för injektion. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring före användning på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Oöppnad flaska kan frysas utan att innehållet påverkas negativt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av Typ I-glas (stängd med Omniflex Plus gummipropp och förseglad med avdragbar försegling av aluminium) innehållande 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg och 600 mg paklitaxel i 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml respektive 100 ml lösning.

Injektionsflaskorna är förpackade i separata kartonger.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Hantering: Försiktighet bör iaktas vid hantering av paklitaxel liksom med alla cytostatika. Utspädning bör ske aseptiskt av utbildad personal i särskilt avsett utrymme. Adekvata skyddshandskar bör användas. Försiktighetsåtgärder bör vidtas för att undvika kontakt med hud och slemhinnor. Om medlet kommer i kontakt med huden bör området tvättas med tvål och vatten. Efter utvärtes exponering har stickande känsla, sveda och rodnad observerats. Vid kontakt med slemhinnor ska det berörda området sköljas ordentligt med vatten. Efter inhalation har dyspné, bröstsmärta, halssveda och illamående rapporterats. Om öppnade injektionsflaskor förvaras i kylskåp eller fryses kan en fällning bildas, som dock löser sig med eller utan lätt omskakning när produkten når rumstemperatur. Detta påverkar inte produktens kvalitet. Om lösningen förblir grumlig eller om en olöslig utfällning kvarstår bör injektionsflaskan kasseras. Efter flera uttag av koncentrat ur injektionsflaskan bibehålls mikrobiologisk, kemisk och fysikalisk stabilitet i upp till 28 dagar vid högst 25°C. Andra hållbarhetstider och förvaringsbetingelser efter öppnandet är på användarens ansvar. Chemo-Dispensing Pin, eller liknande utensilier med spike, bör ej användas då dessa kan göra åverkan på flaskans gummipropp så att steriliteten förloras.

Beredning av intravenös infusion: Paklitaxelkoncentrat till infusionsvätska, lösning ska spädas med iakttagande av aseptisk teknik före infusion i 0,9% natriumklorid infusionsvätska, eller i 5% glukosinfusionsvätska, eller i en blandning av 0,9% natriumklorid och 5% glukosinfusionsvätska, eller i Ringers infusionsvätska innehållande 5% glukos, till en slutlig koncentration i intervallet 0,3-1,2 mg/ml.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har för den färdigberedda lösningen visats vid 5 °C och 25 °C under 7 dagar utspädd i 5% glukoslösning, samt under 14 dagar utspädd i 0,9% natriumkloridlösning för injektion. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring före användning på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Efter beredning får lösningen endast användas för engångsbruk.

Efter beredning kan lösningen vara halvgenomskinlig på grund av vehikeln som används i preparatet och detta går inte bort vid filtreringen. Vid administrering ska ett inline-filter med en porstorlek ej överstigande 0,22 µm användas. Inga nämnvärda förluster i preparatets styrka har noterats efter simulerad administrering av lösningen via infusionsaggregat som försetts med ett inline-filter.

Det föreligger enstaka rapporter om utfällning under infusion av paklitaxel. Detta har då oftast inträffat mot slutet av 24-timmarsinfusion. Även om orsaken till sådan utfällning inte har klarlagts är den troligen förknippad med övermättnings av den beredda lösningen. För att minska utfällningsrisken bör färdigberedd paklitaxelinfusion användas så snart som möjligt efter beredning och onödig vibration eller omskakning undvikas. Infusionsaggregat bör genomsköljas noggrant före bruk. Infusionslösningen bör inspekteras regelbundet under infunderingen och infusionen avbrytas om fällning uppkommer.

För att minimera patientens exponering för mjukgöraren DEHP som kan lakas ur från infusionsutrustning av mjukgjord PVC, bör paklitaxellösningar förvaras i flaskor som inte innehåller PVC (glas, polypropen) eller plastpåsar (polypropen, polyolefin) och ges via infusionsaggregat invändigt klädda med polyeten. Användning av filter (t ex IVEX-2) med korta ingångs- och/eller utgångsslanger av mjukgjord PVC har inte medfört nämnvärd urlakning av DEHP.

Avfallshandtering: Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Skyddsinstruktion vid beredning av paklitaxel infusionslösning

1. Skyddsbox ska användas varvid skyddshandskar och skyddsrock tas på. Om skyddsbox inte finns kompletteras utrustningen med munskydd och ögonskydd.
2. Denna produkt får inte handhas av kvinnor som är eller kan bli gravida.
3. Öppnade förpackningsenheter såsom injektionsflaskor och infusionsflaskor och använda kanyler, sprutor, katetrar, slangar samt cytostatikarester ska betraktas som riskavfall och omhändertas efter gällande instruktion för handhavande av RISKAVFALL.
4. Gör enligt följande om spill skulle ske: - skyddskläder tas på - glaskross samlas upp, placeras i emballage för RISKAVFALL - kontaminerade ytor sköljs ordentligt med stora mängder kallt vatten - de avsköljda ytorna torkas sedan noggrant av och torkmaterialet kastas som RISKAVFALL.
5. Vid hudkontakt med Paklitaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning, skölj med stora mängder rinnande kallt vatten och tvätta sedan noggrant med tvål och vatten. Vid kontakt med slemhinnor ska det berörda området sköljas ordentligt med vatten. Vid kvarstående besvär, uppsök läkare.
6. Om du får Paklitaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning i ögonen, skölj mycket noga med stora mängder kallt vatten. Uppsök omedelbart ögonläkare.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr: 25312

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: : 01.07.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 31.10.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.08.2023