

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Paclitaxel Actavis 6 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 6 mg af paklítaxeli.

Eitt 5 ml hettuglas inniheldur 30 mg af paklítaxeli.

Eitt 16,7 ml hettuglas inniheldur 100 mg af paklítaxeli.

Eitt 25 ml hettuglas inniheldur 150 mg af paklítaxeli.

Eitt 50 ml hettuglas inniheldur 300 mg af paklítaxeli.

Hjálparefni:

Makrógólglyseról rísínóleat (527 mg/ml)

Etanól, vatnsfrítt (385 mg/ml)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær, litlaus eða lítið eitt gulleit, örlítið seigfljóttandi lausn með pH 3,3 til 4,3 og osmósupéttni 4000 mOsm/l.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Krabbamein í eggjastokkum:

Sem fyrsti valkostur lyfjameðferðar (first-line) við krabbameini í eggjastokkum hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í eggjastokkum eða æxlisleif (stærri en 1 cm) eftir fyrri kviðarholsofnun, samhliða cisplatínmeðferð.

Sem annar valkostur lyfjameðferðar (second-line) við krabbameini í eggjastokkum, til meðhöndlunar á meinvörpum, þegar hefðbundin platínummeðferð hefur ekki skilað tilætluðum árangri.

Brjóstakrabbamein:

Paclitaxel Actavis er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla (node-positive) eftir meðferð með antracyklínnum og cýklófosfamíð (AC meðferð). Líta skal á viðbótarmeðferð með Paclitaxel Actavis sem valkost við framlengda AC meðferð.

Paclitaxel Actavis er ætlað sem upphafsmeðferð við staðbundnu, langt gengnu brjóstakrabbameini eða brjóstakrabbameini með meinvörpum annaðhvort í samsettri meðferð með antracyklínnum þegar antracyklínmeðferð hentar eða í samsettri meðferð með trastuzumabi hjá sjúklingum með yfirtjáningu á human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) á 3+ stigi, sem hefur verið ákvarðað með mótefnalitun vefja og þegar antracyklínmeðferð hentar ekki (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Paclitaxel Actavis notað eitt og sér, er ætlað til meðferðar á brjóstakrabbameini með meinvörpum þegar hefðbundin meðferð með antracyklínnum hentar ekki eða hefur ekki skilað tilætluðum árangri.

Langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð:

Paclitaxel samhliða cisplatíni er ætlað til meðferðar á lungnakrabbameini, sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC), þegar skurðaðgerð og/eða geislameðferð henta ekki.

Alnæmistengt Kaposis sarkmein

Paclitaxel Actavis er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með langt gengið alnæmistengt Kaposis sarkmein (KS) þegar fyrri meðferð með lípósómal antracyklínnum hefur ekki borið árangur.

Upplýsingar sem styðja þessa ábendingu eru takmarkaðar. Samantekt viðeigandi rannsókna er í kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fyrir Paclitaxel Actavis meðferð á að meðhöndla sjúklingana með barksterum, andhistamínlyfjum og H₂ viðtakablokkum, t.d. samkvæmt eftirfarandi:

Lyf	Skammtur	Lyfjaforgjöf fyrir Paclitaxel Actavis-gjöf
Dexametasón	20 mg í inntöku* eða í bláæð	Til inntöku: Um 12 og 6 klst. eða í bláæð: 30 - 60 mínútur.
Dífenhýdramín**	50 mg í bláæð	30 – 60 mínútur
Címetidín eða ranitidín	300 mg í bláæð 50 mg í bláæð	30 – 60 mín.

*8-20 mg fyrir KS-sjúklinga

** Eða jafngilt andhistamín t.d. klórfeníramín

Paclitaxel á að gefa með *in-line* síu þar sem himnuopin eru ekki víðari en 0,22 µm (sjá kafla 6.6).

Fyrsti valkostur lyfjameðferðar (first-line) við krabbameini í eggjastokkum

Enda þótt annars konar skömmtun sé á rannsóknarstigi, er mælt með meðferðaráætlun með bæði paklítaxeli og cisplatíni. Háð innrennslistíma eru tveir skammtar af paklítaxeli ráðlagðir: paklítaxel 175 mg/m² í bláæð á 3 klst., þar á eftir cisplatín 75 mg/m² á þriggja vikna fresti eða paklítaxel 135 mg/m², gefið á 24 klst. og síðan cisplatín 75 mg/m² með þriggja vikna millibili á milli meðferðalotna (sjá kafla 5.1).

Annar valkostur lyfjameðferðar (second-line) við krabbameini í eggjastokkum

Ráðlagður skammtur af paklítaxeli er 175 mg/m², gefið á 3 klst. á þriggja vikna fresti.

Viðbótar lyfjameðferð við brjóstakrabbameini: Ráðlagður skammtur af paklítaxeli er 175 mg/m² sem er gefið á 3 klst. á þriggja vikna fresti í fjórum meðferðarlotum á eftir AC meðferð.

Fyrsti valkostur lyfjameðferðar við brjóstakrabbameini

Þegar Paclitaxel Actavis er notað í samsettri meðferð með doxórubicíni (50 mg/m²) á að gefa Paclitaxel Actavis 24 klst. á eftir doxórubicíni. Ráðlagður skammtur af Paclitaxel Actavis er 220 mg/m² gefið í bláæð á 3 klst. á þriggja vikna fresti (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Þegar Paclitaxel Actavis er notað í samsettri meðferð með trastuzumabi er ráðlagður skammtur af paklítaxeli 175 mg/m² í bláæð gefið á 3 klst. á þriggja vikna fresti (sjá kafla 5.1). Innrennsli með Paclitaxel Actavis má hefja daginn eftir fyrsta skammt af trastuzumabi eða strax á eftir næsta skammti af trastuzumabi, ef trastuzumab þolist vel (fyrir nákvæma skömmtun sjá Samantekt á eiginleikum Herceptin).

Annar valkostur lyfjameðferðar við brjóstakrabbameini

Ráðlagður skammtur af paklítaxeli er 175 mg/m² gefið á 3 klst. á þriggja vikna fresti.

Meðferð langt gengins lungnakrabbameins sem ekki er af smáfrumugerð
Ráðlagður skammtur af paklítaxeli er 175 mg/m², gefið á 3 klst. og síðan cisplatín 80 mg/m². Líða skulu þrjár vikur á milli meðferðalotna.

Meðferð við alnæmistengdu Kaposis sarkmeini
Ráðlagður skammtur af Paclitaxel Actavis er 100 mg/m² gefið með innrennsli í bláæð á 3 klst. aðra hverja viku.

Þá Paclitaxel Actavis skammta sem á að gefa síðar ber að gefa í samræmi við þol sjúklings hverju sinni.

Paclitaxel Actavis á ekki að gefa aftur fyrr en fjöldi daufkyrninga er $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ fyrir sjúklinga með KS) og blóðflagnafjöldi er $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ fyrir sjúklinga með KS). Hjá sjúklingum sem fá alvarlega daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga $< 500/\text{mm}^3 \geq 7$ daga) eða alvarlegan úttaugakvilla (peripheral neuropathy) skal minnka síðari skammta um 20% (25% fyrir sjúklinga með KS) (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Nægar upplýsingar eru ekki fyrir hendi til þess að ráðleggja breytingar á skömmtum hjá sjúklingum með vægt skerta til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki á að meðhöndla sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi með paklítaxeli.

Börn

Paklítaxel er ekki ætlað börnum yngri en 18 ára vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun.

4.3 Frábendingar

Paclitaxel Actavis má ekki gefa sjúklingum með alvarlegt ofnæmi fyrir paklítaxeli eða einhverju af hjálparefnunum, sérstaklega makrógóglýseról rísínóleati (fjöloxýetýleraðri laxerólíu) (sjá kafla 4.4).

Paklítaxel má hvorki gefa á meðgöngu né meðan kona er með barn á brjósti (sjá kafla 4.6). Paklítaxel á ekki að nota fyrir sjúklinga sem hafa færri en 1.500 daufkyrninga /mm³ fyrir meðferð ($< 1.000/\text{mm}^3$ fyrir sjúklinga með KS).

Paclitaxel Actavis á ekki að nota hjá sjúklingum með KS, ef þeir eru einnig með ómeðhöndlaða, alvarlega sýkingu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Paclitaxel Actavis á að gefa undir eftirliti sérfræðinga í krabbameinslyfjameðferð. Þar sem mikið ofnæmi getur myndast, á viðeigandi útbúnaður fyrir stuðningsmeðferð að vera til staðar.

Áður en Paclitaxel Actavis meðferð er hafin á að meðhöndla sjúklinga með barksterum, andhistamínlyfjum og H₂-viðtakablokkum (sjá kafla 4.2).

Paclitaxel Actavis á að gefa á undan cisplatíni þegar lyfin eru gefin samhliða (sjá kafla 4.5).

Mikið ofnæmi hefur komið fram hjá $< 1\%$ sjúklinga í Paclitaxel Actavis meðferð, sem fengið hafa viðeigandi forlyfjameðferð, sem einkennist af andþrengslum og lágþrýstingi sem veita þarf meðferð við, ofnæmisjúg (angioedema) og útbreiddum ofsakláða (urticaria). Þessi viðbrögð tengjast líklega histamínlosun. Sé ofnæmi alvarlegs eðlis skal stöðva paklítaxel innrennslið þegar í stað og hefja meðferð við einkennum. Ekki á að gefa sjúklingum lyfið aftur.

Beinmergsbæling (einkum daufkyrningafæð (neutropenia)) er skammtatakmarkandi þáttur.

Mæla á blóðgildi oft meðan á meðferð stendur. Ekki má gefa sjúklingum lyfið aftur fyrir en fjöldi daufkyrninga er $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ fyrir sjúklinga með KS) og fjöldi blóðflagna $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ fyrir sjúklinga með KS).

Í klínískri rannsókn með alnæmissjúklingum með KS voru flestir meðhöndlaðir með G-CSF (granulocyte colony stimulating factor).

Alvarlegar leiðsluflanir í hjarta hafa komið fyrir í sjaldgæfum tilvikum þegar paklítaxel er notað eitt sér. Veita skal viðeigandi meðferð fái sjúklingur alvarlegar leiðsluflanir í hjarta meðan á paklítaxel meðferð stendur og skal fylgjast stöðugt með hjartastarfsemi sé lyfið gefið aftur.

Lágþrýstingur, háþrýstingur og hægur hjartsláttur hafa komið fram við paklítaxel gjöf, en yfirleitt eru sjúklingar einkennalausir og þarfnast ekki sérstakrar meðferðar. Ráðlagt er að fylgjast oft með lífsmörkum (vital signs), sérstaklega fyrstu klukkustundina sem Paclitaxel Actavis innrennsli er gefið. Tíðni alvarlegra aukaverkana frá hjarta og æðakerfi var meiri hjá sjúklingum með NSCLC heldur en hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein eða krabbamein í eggjastokkum.

Eitt tilvik hjartabilunar tengt paklítaxel kom fram í klínískri rannsókn á sjúklingum með alnæmistengt KS.

Þegar Paclitaxel Actavis er gefið í samsettri meðferð með doxórubicíni eða trastuzumabi sem upphafsmeðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum, verður að fylgjast vel með hjartastarfsemi. Þegar þessar samsettu meðferðir henta þarf að meta hjartastarfsemi áður en meðferð hefst, m.a. með tilliti til sögu, með almennri læknisskoðun, hjartarafriti, ómskoðun og/eða hjartaskanni (MUGA).

Einnig á að fylgjast með hjartastarfsemi meðan á meðferð stendur (t.d. á þriggja mánaða fresti).

Þannig er hægt að fylgjast með hugsanlegri truflun á hjartastarfsemi og læknirinn sem sér um meðferðina á að meta uppsöfnun (mg/m^2) antracyklína nákvæmlega við ákvörðun á tíðni rannsókna á starfsemi slegils. Þegar rannsóknir benda til versnandi hjartastarfsemi, jafnvel án einkenna, á læknirinn sem sér um meðferðina að veita og meta kosti áframhaldandi meðferðar vandlega á móti hugsanlegum hjartaskemmdum, m.a. óafturkræfum skemmdum. Við frekari meðferð á að fylgjast örur með hjartastarfsemi (t.d. í hverri/annarri hverri meðferðarlotu). Sjá Samantekt á eiginleikum Herceptin eða doxórubicín til frekari upplýsinga.

Enda þótt *úttaugakvilli* (peripheral neuropathy) komi oft fyrir eru alvarleg einkenni sjaldgæf.

Í alvarlegum tilvikum er mælt með því að gefa 20% minni skammta (25% fyrir sjúklinga með KS) við síðari paklítaxel meðferðir. Gjöf paklítaxels sem 3 klst. innrennsli samhliða cisplatíni hjá sjúklingum með NSCLC og hjá sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum leiddi til hærri tíðni alvarlegra taugaeitrana en þegar ýmist paklítaxel var eingöngu notað eða cyclofosfamíð á undan cisplatíni.

Aukin hætta á eitúráhrifum getur verið hjá sjúklingum með *skerta lifrarstarfsemi*, einkum III-IV stigs beinmergsbæling. Ekkert bendir til aukinnar tíðni eitrana af völdum paklítaxels þegar það er gefið sjúklingum með væga truflun á lifrarstarfsemi með innrennsli á 3 klst. Þegar paklítaxel er gefið með innrennsli á lengri tíma, getur aukin beinmergsbæling komið í ljós hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Fylgjast skal náið með hvort alvarleg beinmergsbæling þróast hjá sjúklingum (sjá kafla 4.2). Nægar upplýsingar eru ekki fyrir hendi til þess að ráðleggja breytingar á skömmtum hjá sjúklingum með vægt skerta til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega gallteppu. Ekki á að meðhöndla sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi með paklítaxeli.

Þar sem Paclitaxel Actavis inniheldur etanol (385 mg/ml), skal hafa í huga hugsanleg áhrif á miðtaugakerfi og önnur áhrif.

Þess skal sérstaklega gætt að paklítaxel sé ekki gefið í slagæð vegna þess að dýrarannsóknir á staðbundnu þoli leiddi í ljós alvarlegar verkanir á vefi eftir gjöf í slagæð.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá *sýndarhimnuristilbólgu* (pseudomembranous colitis), þ.m.t. eru tilvik þar sem sjúklingar hafa ekki fengið sýklalyf samtímis. Þetta þarf að hafa í huga við mismunagreiningu á tilvikum um alvarlegan eða viðvarandi niðurgang meðan á meðferð með paklítaxeli stendur eða stuttu eftir að henni lýkur.

Paklítaxel sem gefið er samhliða geislameðferð á lungu, sama hvort er á undan, getur ýtt undir þróun millivefslungnabólgu (interstitial pneumonitis).

Kynferðislega virkar konur og menn þurfa að nota áhrifaríkar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og karlmenn allt að sex mánuði eftir meðferð og konur í mánuð eftir meðferð (sjá kafla 4.6). Getnaðarvörn með hormónalyfjum er frábending þegar um er að ræða æxli sem eru hormóna viðtaka jákvæð.

Alvarleg slímbólga er mjög sjaldgæf hjá sjúklingum með KS. Í alvarlegum tilvikum á að minnka paklítaxel skammtinn um 25%.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaforgjöf með címetidíni hefur ekki áhrif á útskilnað paklítaxels.

Þegar paklítaxel er gefið sem fyrsti valkostur lyfjameðferðar (first-line) við krabbameini í eggjastokkum er mælt með að gefa paklítaxel á undan cisplatíni. Þegar paklítaxel er gefið á undan cisplatíni er öryggi paklítaxels í samræmi við það þegar paklítaxel er eingöngu notað. Við gjöf paklítaxels á eftir cisplatíni hefur orðið vart meiri mergbælingar auk þess sem úthreinsun paklítaxels minnkaði um 20%. Aukin hætta er á nýrnabilun hjá sjúklingum sem fá paklítaxel og cisplatín samanborið við hjá sjúklingum sem fá eingöngu cisplatín vegna krabbameins í æxlunarfærum kvenna.

Þar sem dregið getur úr brotthvarfi doxórúbicíns og virkra umbrotsefna þess þegar paklítaxel og doxórúbicín eru gefin með stuttu millibili, á að gefa paklítaxel sem upphafsmeðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum 24 klst. á eftir doxórúbicíni. (sjá kafla 5.2).

Cýtókróm P450, ísóensímín CYP2C8 og 3A4, hvata að hluta til umbrotum paklítaxels (sjá kafla 5.2). Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að paklítaxel umbrotnar aðallega í 6-alfa-hýdroxýpaklítaxel hjá mönnum fyrir áhrif CYP2C8. Þegar ketókónazól, sem dregur kröftuglega úr virkni CYP3A4, er gefið samtímis paklítaxeli, hindrar það ekki brotthvarf paklítaxels, þannig að hægt er að gefa bæði lyfin samtímis án skammtaáðlögunar. Frekari upplýsingar um hugsanlegar milliverkanir paklítaxels og annarra CYP3A4-hvarfefna/hemla eru takmarkaðar. Þess vegna á að gæta varúðar þegar paklítaxel er gefið samtímis lyfjum sem vitað er að hamla (t.d. erýtrómýsín, flúoxetín, gemfibrózíl) eða örva (t.d. rifampicín, karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital, efavirenz, nevirapín) annað hvort CYP2C8 eða CYP3A4.

Rannsóknir á sjúklingum með KS, sem fengu fjölda lyfja samtímis, benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun paklítaxels sé marktækt minni þegar nelfínavír og rítónavír eru til staðar, en ekki þegar indínavír er til staðar. Upplýsingar um milliverkanir við aðra próteasahemla eru ófullnægjandi. Því á að gæta varúðar þegar paklítaxel er gefið sjúklingum sem fá próteasahemla samtímis.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Frjósemi:

Sýnt hefur verið fram á að paklítaxel dregur úr frjósemi rottna.

Meðganga:

Sýnt hefur verið fram á að paklítaxel veldur vansköpun, fósturvísisskaða og fósturskaða í mörgum dýratilraunum. Einkum hefur fósturvísisskaði og fósturskaði komið fram hjá kanínum. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun paklítaxels hjá þunguðum konum. Eins og önnur frumudrepandi lyf, getur paklítaxel valdið fósturskaða og má þess vegna ekki nota það á meðgöngu. Konum skal því ráðlagt að forðast að verða þungaðar á meðan á paklítaxel meðferð stendur og láta lækni, sem sér um meðferðina, vita ef það gerist. Varast skal að þungun eigi sér stað í að minnsta kosti 6 mánuði eftir meðferð.

Ekki er vitað hvort paklítaxel skilst út í brjóstamjólk. Paklítaxel má ekki nota handa konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3). Brjóstagjöf skal hætt á meðan paklítaxel meðferð stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ekki hefur verið sýnt fram á það að paklítaxel hafi áhrif á hæfni manna til aksturs bifreiða og stjórnunar vinnuvéla. Þó skal hafa í huga að lyfið inniheldur etanol (sjá kafla 4.4 og 6.1). Hæfnin til að aka og stjórna vélum getur verið skert vegna alkóhól innihalds lyfsins.

4.8 Aukaverkanir

Ef annað er ekki tekið fram eru niðurstöðurnar hér að neðan fengnar úr öryggisgagnagrunni 812 sjúklinga með æxli (solid tumours) sem voru meðhöndlaðir með paklítaxel einu og sér í klínískum rannsóknum. Þar sem sjúklingar með KS er mjög sérstakur hópur er sérstakur hluti sem byggist á klínískri rannsókn með 107 sjúklingum aftast í þessum kafla.

Ef annað er ekki tekið fram er tíðni og alvarleiki aukaverkana venjulega svipað hvort sem paklítaxel er gefið við krabbameini í eggjastokkum, brjóstakrabbameini eða lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð. Ekki var hægt að greina að samband væri á milli eituráhrifa og aldurs sjúklings.

Algengasta mikilvæga aukaverkunin var beinmergsbæling. Alvarleg daufkyrningafæð (<500 frumur/mm³) án hita kom fram hjá 28% sjúklinga. Alvarleg daufkyrningafæð sem stóð lengur en í 7 daga kom einungis fram hjá 1% sjúklinga. Blóðflagnafæð kom fram hjá 11% sjúklinga. 3% sjúklinga voru með lággildi blóðflagnafjölda <50.000/mm³ a.m.k. einu sinni á meðan rannsókninni stóð. Blóðleysi kom fram hjá 64% sjúklinga en var einungis alvarlegt (Hb <5 mmól/l) hjá 6% sjúklinga. Tíðni og alvarleiki blóðleysis er háð blóðrauða sjúklinga þegar meðferð hefst.

Eituráhrif á taugar aðallega úttaugakvilli, virtust vera algengari og alvarlegri eftir þriggja klst. innrennsli með 175 mg/m² (eituráhrif á taugar: 85%; alvarleg: 15%) heldur en eftir 24 klst. innrennsli með 135 mg/m² (úttaugakvilli: 25%; alvarlegur: 3%) þegar paklítaxel var notað ásamt cisplatíni. Hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og hjá sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum sem fengu 3 klst. paklítaxel innrennsli og síðan cisplatín var greinileg aukning á tíðni alvarlegra eituráhrifa á taugar. Úttaugakvilli getur komið fram eftir fyrstu lyfjagjöf og getur versnað við frekari paklítaxel gjöf. Hætta þurfti meðferð með Paclitaxel Actavis hjá nokkrum sjúklingum vegna úttaugakvilla. Skyndtruflanir hafa yfirleitt gengið til baka að einhverju eða öllu leyti nokkrum mánuðum eftir að paklítaxel meðferð var hætt. Fyrri taugaskaði, vegna annarra lyfjameðferða, er ekki frábending fyrir paklítaxel meðferð.

Liðverkir eða vöðvaverkir komu fram hjá 60% sjúklinga og voru alvarlegir hjá 13% sjúklinga.

Verulegt ofnæmi, sem getur verið lífshættulegt (skilgreint sem lágþrýstingur sem þarfnast meðferðar, ofnæmisbjúgur, öndunarerfiðleikar sem þarfnast berkjuvíkkandi meðferðar eða útbreiddur ofsakláði) kom fram hjá 2 sjúklingum (<1%). Vægt ofnæmi sem ekki þurfti að meðhöndla, kom fram hjá 34% sjúklinga (17% frá öllum meðferðarlotum). Þessi minniháttar einkenni voru aðallega roði og útbrot og leiddu hvorki til breytingar á lyfjameðferðinni né komu í veg fyrir áframhaldandi meðferð með paklítaxeli.

Áhrif á stungustað við lyfjagjöf í bláæð geta verið staðbundinn búgur, verkir, roði og herslismyndun; einstaka sinnum getur komið fram netjubólga (cellulitis) ef lyfið lendir út fyrir æð. Greint hefur verið frá húddrepi og/eða húðflögnun, stundum í tengslum við að lyfið lendir út fyrir æð. Litabreytingar á húð geta einnig komið fram. Í einstaka tilvikum hefur verið greint frá endurkomu húðviðbragða á fyrri stungustað þar sem lyfið hafði lent út fyrir æð, þegar paklítaxel var gefið á nýjum stað. Sérstök meðferð við viðbrögðum sem verða þegar lyfið lendir utan æðar er óþekkt eins og er.

Taflan hér að neðan sýnir aukaverkanir án tillits til alvarleika tengt gjöf paklítaxels, þegar það er gefið eitt og sér með innrennsli í 3 klst. við meinvörpum (812 sjúklingar meðhöndlaðir í klínískum rannsóknum) og sem hefur verið tilkynnt um* eftir markaðssetningu á paklítaxeli.

Tíðni aukaverkana kemur fram hér að neðan og er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:
 Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$).

Sýkingar af völdum baktería og sníkjudýra:	<i>Mjög algengar:</i> Sýkingar (aðallega í þvagfærum og efri öndunarvegi) með tilvikum sem leiddu til dauða <i>Sjaldgæfar:</i> Blóðsýkingarlost <i>Mjög sjaldgæfar*:</i> Lungnabólga, lífhimnubólga, blóðsýking
Blóð og eitlar:	<i>Mjög algengar:</i> Mergbæling, daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítornafæð, blæðing <i>Mjög sjaldgæfar*:</i> Daufkyrningafæð með hita <i>Örsjaldan koma fyrir*:</i> brátt kyrningahvítblæði, mergmisþroski (myelodysplastic syndrome)
Ónæmiskerfi:	<i>Mjög algengar:</i> Vægt ofnæmi (aðallega roði og útbrot) <i>Sjaldgæfar:</i> Verulegt ofnæmi sem þarfnast meðferðar (t.d. lágþrýstingur, ofnæmisbjúgur, öndunarerfiðleikar, útbreiddur ofsakláði, kuldahrollur, bakverkur, brjóstverkur, hraðtaktur, kviðverkur, verkir í útlimum, aukin svitamyndun og háþrýstingur) <i>Mjög sjaldgæfar*:</i> Bráðaofnæmi <i>Örsjaldan koma fyrir*:</i> Ofnæmislost
Efnaskipti og næring:	<i>Örsjaldan koma fyrir*:</i> Lystarleysi
Geðræn vandamál:	<i>Örsjaldan koma fyrir*:</i> Ruglástand
Taugakerfi:	<i>Mjög algengar:</i> Eituráhrif á taugar (aðallega úttaugakvilli) <i>Mjög sjaldgæfar*:</i> Hreyfitaugakvilli (með lítilsháttar slappleika í útlimum) <i>Örsjaldan koma fyrir*:</i> Taugakvilli í ósjálfráða taugakerfinu (sem leiðir til þarmalömunar og réttstöðuþrýstingsfalls), flogakrampar, krampar, heilakvilli, svimi, höfuðverkur, ósamhæfing vöðvahreyfinga
Augu:	<i>Örsjaldan koma fyrir*:</i> Truflun í sjóntaug og/eða sjóntruflanir (scintillating scotomata), einkum hjá sjúklingum sem hafa fengi stærri skammta en ráðlagðir eru
Eyru og vöndarhús:	<i>Örsjaldan koma fyrir*:</i> eituráhrif á eyru, heyrnarskerðing, suð fyrir eyrum, svimi
Hjarta:	<i>Algengar:</i> Hægur hjartsláttur <i>Sjaldgæfar:</i> Hjartavöðvasjúkdómur, einkennalaus

	sleglahraðsláttur, hraður hjartsláttur með tvítakti, gáttasleglarof og yfirið, hjartadrep. <i>Örsjaldan koma fyrir*</i> : Gáttatif, ofanslegilshraðtaktur
Æðar:	<i>Mjög algengar</i> : Lágþrýstingur <i>Sjaldgæfar</i> : Háþrýstingur, segamyndun, bláæðabólga <i>Örsjaldan koma fyrir*</i> : Lost
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<i>Mjög sjaldgæfar*</i> : Mæði, fleiðruvökvi, millivefslungnabólga, bandvefsaukning í lungum, lungnasegarek, öndunarbílun <i>Örsjaldan koma fyrir*</i> : Hósti
Meltingarfæri:	<i>Mjög algengar</i> : Ógleði, uppköst, niðurgangur, bólga í slímhúð. <i>Mjög sjaldgæfar</i> : Þarmastífla, gat á þörmum, blóðþurrðar ristilbólga, brisbólga <i>Örsjaldan koma fyrir*</i> : Hengissegamyndun (mesenteric thrombosis), sýndarhimmuristilbólga, vélindisbólga, hægðatregða, skínuholsvökvi, ristilbólga (neutropenic colitis)
Lifur og gall:	<i>Örsjaldan koma fyrir*</i> : Lifrardrep, heilakvilli vegna lifrabílnar (greint hefur verið frá dauðsföllum af völdum þeirra beggja)
Húð og undirhúð:	<i>Mjög algengar</i> : Hárlos <i>Algengar</i> : Vægar tímabundnar breytingar í nöglum og húð <i>Mjög sjaldgæfar*</i> : Kláði, útbrot, roði <i>Örsjaldan koma fyrir*</i> : Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju, regnbogaróðasótt, skinnflagningsbólga, ofsakláði, naglarlos (meðan á meðferð stendur eiga sjúklingar að verja hendur og fætur gegn sólarljósi)
Stoðkerfi, stoðvefur og bein:	<i>Mjög algengar</i> : Liðverkir, vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið:	<i>Algengar</i> : Áhrif á stungustað (m.a. staðbundinn bjúgur, verkur, hörundsroði, herslismyndun, stundum getur komið fram netjubólga (cellulitis) ef lyfið lendir utan æðar, bandvefsmyndun í húð, drep í húð) <i>Mjög sjaldgæfar*</i> : Þróttleysi, hiti, vökvatap, bjúgur, lasleiki
Rannsóknaniðurstöður:	<i>Algengar</i> : Mikil hækkun á AST (SGOT), mikil hækkun á alkalískum fosfatasa <i>Sjaldgæfar</i> : Mikil hækkun á bílirúbíni <i>Mjög sjaldgæfar*</i> : Aukning á kreatíníni í blóði

Hjá sjúklingum sem fengu paklítaxel sem viðbótarmeðferð á eftir AC meðferð var tíðni eiturráhrifa á skyntaugar, ofnæmis, liðverkja/vöðvaþrauta, blóðleysis, sýkinga, hita, ógleði/uppkasta og niðurgangs

meiri en hjá þeim sem fengu eingöngu AC meðferð. Samt sem áður var tíðni þessara aukaverkana í samræmi við það sem greint var frá þegar paklítaxel var eingöngu notað, samanber hér að ofan.

Samsett meðferð

Eftirfarandi umfjöllun vísar til tveggja stórra klínískra rannsókna á fyrsta valkosti lyfjameðferð við krabbameini í eggjastokkum (paklítaxel + cisplatín: yfir 1.050 sjúklingar); tvær fasa III rannsóknir á fyrsta valkosti meðferðar á brjóstakrabbameini með meinvörpum: ein þar sem rannsókuð er samsetning með doxórubicíni (paklítaxel + doxórubicín: 267 sjúklingar) og rannsókn á samsetningu með trastuzumabi (fyrirfram ákveðin greining á undirhóp paklítaxel + trastuzumab: 188 sjúklingar) og tvær fasa III rannsóknir á meðferð á langt gengnu NSCLC (paklítaxel + cisplatín: yfir 360 sjúklingar) (sjá kafla 5.1).

Þegar paklítaxel var gefið með innrennsli á 3 klst. sem fyrsti valkostur lyfjameðferðar við krabbameini í eggjastokkum, var oftast greint frá eitruáhrifum á taugar, liðverkjum/vöðvaverkjum og ofnæmi og tilvikin voru alvarlegri hjá sjúklingum sem fengu paklítaxel og síðan cisplatín heldur en hjá sjúklingum sem fengu cýklófosfamíð og síðan cisplatín. Mergbæling virtist hvorki eins tíð né eins alvarleg þegar paklítaxel var gefið með innrennsli á 3 klst. og síðan cisplatín og þegar cýklófosfamíð var gefið og síðan cisplatín.

Fyrir fyrsta valkost lyfjameðferðar á brjóstakrabbameini með meinvörpum var greint frá dauðfyrningafæð, blóðleysi, útlægum taugakvilla, liðverkjum/vöðvaprautum, þróttleysi, hita og niðurgangi oftast og einkennin voru alvarlegri þegar paklítaxel (220 mg/m^2) var gefið með innrennsli á 3 klst, 24 klst. á eftir doxórubicíni 50 mg/m^2 samanborið við staðlaða FAC meðferð (5-FU 500 mg/m^2 , doxórubicín 50 mg/m^2 , cýklófosfamíð 500 mg/m^2). Ógleði og uppköst virtust sjaldgæfari og ekki eins alvarleg þegar paklítaxel (220 mg/m^2) /doxórubicín (50 mg/m^2) var gefið samanborið við staðlaða FAC meðferð. Notkun barkstera getur hafa stuðlað að því að ógleði og uppköst voru fátíðari og vægari í paklítaxel/doxórubicín hópnum.

Þegar paklítaxel var gefið með innrennsli á 3 klst. í samsettri meðferð með trastuzumabi sem fyrsti valkostur lyfjameðferðar við brjóstakrabbameini með meinvörpum, var oftast greint frá eftirfarandi aukaverkunum (án tillits til tengsla við paklítaxel eða trastuzumab) en þegar aðeins paklítaxel var gefið: Hjartabilun (8% á móti 1%), sýking (46% á móti 27%), kuldahrollur (42% á móti 4%), hiti (47% á móti 23%), hósti (42% á móti 22%), útbrot (39% á móti 18%), liðverkir (37% á móti 21%), hraðtaktur (12% á móti 4%), niðurgangur (45% á móti 30%), ofstæling (11% á móti 3%), blóðnasir (18% á móti 4%), þrymlabólur (11% á móti 3%), herpes simplex (12% á móti 3%), meiðsli vegna slysa (13% á móti 3%), svefnleysi (25% á móti 13%), nefslímubólga (22% á móti 5%), skútubólga (21% á móti 7%), áhrif á stungustað (7% á móti 1%). Eitthvað af þessum mun á tíðni gæti verið vegna fleiri meðferða og lengri meðferðartíma með paklítaxeli/trastuzumabi en þegar paklítaxel var eingöngu notað. Fjöldi alvarlegra aukaverkana var svipaður fyrir paklítaxel/trastuzumab og fyrir paklítaxel eitt sér.

Þegar doxórubicín var gefið ásamt paklítaxeli við brjóstakrabbameini með meinvörpum kom óeðlilegur samdráttur í hjarta í ljós ($\geq 20\%$ lækkun á útfallsbroti í vinstra slegli) hjá 15% sjúklinga miðað við 10% sjúklinga sem fengu FAC meðferð. Greint var frá hjartabilun hjá $<1\%$ í bæði paklítaxel/doxórubicín hópnum og í FAC hópnum. Þegar sjúklingar sem áður höfðu fengið antracyklín fengu trastuzumab ásamt paklítaxeli, leiddi það til aukinnar tíðni og alvarleika á truflunum á hjartastarfsemi samanborið við hjá sjúklingum sem fengu eingöngu paklítaxel (NYHA flokkur I/II 10% á móti 0%; NYHA flokkur III/IV 2% á móti 1%) og hefur í örfáum tilvikum verið tengt dauðsföllum (sjá Samantekt á eiginleikum trastuzumab). Í öllum tilvikum, nema þessum örfáu svöruðu sjúklingarnir viðeigandi lyfjameðferð.

Geislunarlungnabólga (*radiation pneumonitis*) hefur sést hjá sjúklingum sem fá geislameðferð samtímis.

Alnæmistengt Kaposis sarkmein

Fyrir utan aukaverkanir sem varða blóðmynd og lifur (sjá hér að neðan) er tíðni og alvarleiki aukaverkana yfirleitt sambærileg hjá sjúklingum með KS og sjúklingum sem eru á paklítaxel einlyfja meðferð vegna annarra fastra æxla (solid tumor), byggt á klínískri rannsókn með 107 sjúklingum.

Blóð og eitlar: Beinmergsbæling var sú eiturverkun sem var mest skammtatakmarkandi.

Helsta eiturverkun á blóð er daufkyrningafæð. Í fyrstu meðferðarlotunni kom alvarleg daufkyrningafæð (<500 frumur/mm³) fram hjá 20% sjúklinga.

Alvarleg daufkyrningafæð kom fram hjá 39% sjúklinga allt meðferðartímabilið. Daufkyrningafæð stóð lengur en í 7 daga hjá 41% sjúklinga og í 30-35 daga hjá 8% sjúklinga. Hún gekk til baka á innan við 35 dögum hjá öllum sjúklingum sem fylgt var eftir.

Tíðni fjórða stigs daufkyrningafæðar sem stóð í 7 daga eða lengur var 22%.

Greint var frá daufkyrningafæð með hita, sem tengdist paklítaxel hjá 14% sjúklinga og í 1,3% meðferðarlotna. Fram komu 3 tilvik blóðsýkingar (2,8%) sem reyndust banvæn, þegar paklítaxel var gefið og tengdust lyfinu.

Blóðflagnafæð kom fram hjá 50% sjúklinga og var alvarleg (<50.000 frumur/mm³) hjá 9%. Aðeins hjá 14% féll blóðflagnafjöldi í <75.000 frumur/mm³ a.m.k. einu sinni á meðferðartímabilinu. Greint var frá blæðingum sem tengdust paklítaxeli hjá <3% sjúklinganna en blæðingarnar voru staðbundnar.

Greint var frá blóðleysi (Hb<11 g/dl) hjá 61% sjúklinganna og það var alvarlegt (Hb< 8 g/dl) hjá 10%. Gjöf rauðra blóðkorna var nauðsynleg hjá 21% sjúklinganna.

Lifur og gall: Á meðal sjúklinga (>50% voru á próteasahemlum) sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi fyrir meðferð voru 28% með hækkað bilirúbin, 43% með hækkaðan alkalínfosfatasa og 44% með hækkað AST (SGOT). Hver þessara hækkana var alvarleg í 1% tilvika.

4.9 Ofskömmun

Ekkert mótefni er þekkt við paklítaxel ofskömmun. Þær aukaverkanir sem helst má gera ráð fyrir við ofskömmun eru beinmergsbæling, eiturverkanir á útlægar taugar og bólga í slímhúð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Plöntu alkalóíðar og önnur náttúruæfni, taxön (taxanes)-Paklítaxelum
ATC flokkur: L 01 C D 01.

Paklítaxel er örþíplahemill sem stuðlar að myndun örþípla (microtubule) úr þíplafjölliðum og eykur stöðugleika örþíplanna með því að koma í veg fyrir „depolymerization“. Þessi stöðugleiki leiðir til hömlunar á venjulegri ummyndun örþíplakerfisins, sem er forsenda þess að til kjarnaskiptingar frumunnar komi. Auk þess örvar paklítaxel afbrigðilega uppröðun eða spólumyndum örþípla gegnum frumufertilinn og margföldun geislaskauta (asters) á meðan á kjarnaskiptingu (mitosis) stendur.

Öryggi og verkun paklítaxels sem fyrsti valkostur lyfjameðferðar (first-line) við krabbameini í eggjastokkum var metið í tveimur stórum slembuðum samanburðarránsóknum (á móti cýklófosfamíð 750 mg/m² og cisplatín 75 mg/m²). Í Intergroup rannsókninni (BMS CA139-209) fengu yfir 650 sjúklingar með II_{b-c}, III eða IV stigs krabbamein í eggjastokkum mest 9 meðferðarlotur með paklítaxeli (175 mg/m² í 3 klst.) og síðan cisplatín (75 mg/m²) eða samanburðarmeðferð. Í hinni stóru rannsókninni (GOG-111/BMS CA139-022) var lagt mat á mest 6 meðferðarlotur af annað hvort paklítaxel (135 mg/m² í 24 klst.) og síðan cisplatín (75 mg/m²) eða samanburðarmeðferð hjá yfir 400 sjúklingum með III/IV stigs krabbamein í eggjastokkum, með æxlisleifar stærri en 1 cm eftir stigun með kviðarholsoþun, eða fjarlæg meinvörp. Þótt ekki hafi verið gerður beinn samanburður á þessum

tveimur mismunandi paklítaxel skömmtum kom í ljós í báðum rannsóknunum að svörun kom fyrir í ljós hjá sjúklingum sem fengu paklítaxel ásamt cisplatíni, lengri tími leið án versunar og lifun varð lengri í samanburði við staðalmeðferð. Hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í eggjastokkum sem fengu paklítaxel innrennsli á 3 klst. og síðan cisplatín komu meiri eitúráhrif á taugar og meiri lið-/vöðvaverkir í ljós en minni mergbæling en hjá sjúklingum sem fengu cýklófosfamíð/cisplatín.

Sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini, fengu 3.121 sjúklingur með brjóstakrabbamein sem breiðst hafði til eitla (node positive) meðferð með paklítaxeli eða enga lyfjameðferð eftir fjórar meðferðarlotur af doxórubicíni og cýklófosfamíði (CALGB 9344, BMS CA 139-223).

Miðgildi eftirfylgni voru 69 mánuðir. Í heildina var marktæk minni hætta á endurkomu sjúkdómsins eða 18% hjá sjúklingum sem höfðu fengið paklítaxel samanborið við sjúklinga sem fengu eingöngu AC meðferð ($p=0,0014$) og marktækt minni hætta á dauðsfalli eða 19% ($p=0,0044$) samanborið við sjúklinga sem fengu eingöngu AC meðferð. Afturvirk greining sýnir klínískt gagn í öllum undirhópum sjúklinga.

Hjá sjúklingum með æxlisfrumur með neikvæða hormónaviðtaka/óþekkt æxli, minnkaði hætta á endurkomu sjúkdómsins um 28% (95% CI: 0,59-0,86). Hjá undirhóp sjúklinga með æxlisfrumur með jákvæða hormónaviðtaka minnkaði hætta á endurkomu sjúkdómsins um 9% (95% CI: 0,78-1,07).

Samt sem áður var rannsóknin ekki hönnuð til að rannsaka AC meðferð lengri en fjórar meðferðarlotur. Á grundvelli rannsóknarinnar eingöngu er ekki hægt að útiloka að þau áhrif sem komu fram gætu að hluta til verið vegna mismunandi lengdar lyfjameðferðar hópanna tveggja (AC fjórar meðferðarlotur; AC + paklítaxel átta meðferðarlotur). Því skal líta á viðbótarmeðferð með Paclitaxel Actavis sem valkost fyrir framlengda AC meðferð.

Í annarri stórrí klínískri rannsókn á viðbótarmeðferð á brjóstakrabbameini sem breiðst hefur til eitla (node positive) með svipuðu sniði, voru 3.060 sjúklingar valdir með slembivali til þess að fá /eða fá ekki fjórar meðferðarlotur af paklítaxeli í stærri skömmtum, 225 mg/m² á eftir fjórum meðferðarlotum af AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Við miðgildi eftirfylgni sem var 64 mánuðir var marktækt minni hætta á endurkomu sjúkdómsins eða 17% hjá sjúklingum sem fengu paklítaxel samanborið við sjúklinga sem fengu eingöngu AC meðferð ($p = 0,006$). Paklítaxel meðferð tengdist minnkaðri hættu á dauðsföllum eða um 7% (95% CI: 0,78-1,12). Öll greining á undirhópum var paklítaxel hópnum í hag. Í rannsókninni var minni hætta á endurkomu sjúkdómsins eða um 23% hjá sjúklingum með æxli með jákvæða hormónaviðtaka (95% CI: 0,6-0,92); hjá sjúklingum með æxli með neikvæða hormónaviðtaka var 10% minni hætta á endurkomu sjúkdómsins (95% CI: 0,7-1,11).

Sem fyrsti valkostur lyfjameðferðar við brjóstakrabbameini með meinvörpum, voru áhrif og öryggi paklítaxels metin í tveimur opnum, slembuðum fasa III, grundvallar, samanburðarrannsóknum.

Í fyrstu rannsókninni (BMS CA139-278) var samsetningin doxórubicín 50 mg/m² sem gefið var með hleðsluskammti og 24 klst. síðar paklítaxel 220 mg/m² með 3 klst. innrennsli (AT) borin saman við staðlaða FAC meðferð (5-FU 500 mg/m², doxórubicín 50 mg/m², cýklófosfamíð 500 mg/m²) báðar meðferðirnar voru á þriggja vikna fresti, og meðferðarloturnar voru átta. Í þessari slembivalarrannsókn voru þátttakendur 267 sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem höfðu annaðhvort fengið enga lyfjameðferð áður eða höfðu eingöngu fengið viðbótarmeðferð sem var án antracýklína, Niðurstöðurnar sýndu marktækan mun á tíma þar til sjúkdómurinn versnaði hjá AT hópnum samanborið við FAC hópinn (8,2 á móti 6,2 mánuðir; $p=0,029$). Miðgildi lifunar var paklítaxel/doxórubicín hópnum í hag (23 mánuðir á móti 18,3 mánuðir hjá FAC hópnum; $p=0,004$). Í AT hópnum fengu 44% lyfjameðferð við eftirfylgni (taxön í 7% tilvika) og 48% hjá FAC hópnum (taxön í 50% tilvika). Heildarsvörun var einnig marktækt meiri hjá AT hópnum samanborið við FAC hópinn (68% á móti 55%). Full svörun kom fram hjá 19% í paklítaxel/doxórubicín hópnum og 8% í FAC hópnum. Allar niðurstöðurnar hafa síðan verið staðfestar af hlutlausum matsaðilum (blinded independent review).

Í hinn grundvallarrannsókninni var verkun og öryggi samsettrar meðferðar með paklítaxel og Herceptin metið í skipulagðri greiningu á undirhóp (sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem áður höfðu fengið viðbótarmeðferð með antracýklínium) í rannsókn HO648g. Verkun Herceptin ásamt paklítaxeli hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið viðbótarmeðferð með antracýklínium hefur ekki verið staðfest. Samanburður á samsetningunni trastuzumab (4 mg/kg hleðsluskammtur, síðan 2 mg/kg á viku) og paklítaxel (175 mg/m²) gefið með innrennsli á 3 klst. á þriggja vikna fresti annars vegar og hins vegar paklítaxel (175 mg/m²) eitt sér sem gefið var með

innrennsli á 3 klst. á þriggja vikna fresti var gerður á 188 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum og með yfirtjáningu á HER2 (2+ eða 3+, mælt með mótefnalitun vefja). Sjúklingarnir höfðu áður verið meðhöndlaðir með antracyklínunum. Paklítaxel var gefið á þriggja vikna fresti og meðferðarloturnar voru minnst 6, en trastuzumab var gefið vikulega þar til sjúkdómurinn fór versnandi.

Rannsóknin sýndi marktæka kosti samsetningarinnar paklítaxel/trastuzumab með tilliti til þess tíma sem leið þar til sjúkdómurinn fór að versna (6,9 mánuðir á móti 3 mánuðum), svörunartíðni (41% á móti 17%) og lengd svörunar (10,5 mánuðir á móti 4,5 mánuðum) samanborið við eingöngu paklítaxel. Þýðingarmestu eituráhrifin sem sáust við notkun paklítaxel/trastuzumab var truflun á hjartastarfsemi (sjá kafla 4.8).

Meðferð við langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC), með paklítaxeli 175 mg/m² og síðan cisplatíni 80 mg/m² hefur verið metin í tveimur III. fasa rannsóknum (367 sjúklingar með NSCLC í meðferð sem innihélt paklítaxel 6 mg/ml). Báðar rannsóknirnar voru með slembiúrtaki. Í annarri þeirra var borið saman við meðferð með cisplatíni 100 mg/m² en í hinni var borið saman við meðferð með tenipósíði 100 mg/m² sem fylgt var eftir með cisplatíni 80 mg/m² (367 sjúklingar í samanburðarhópnum). Niðurstöður rannsókna voru svipaðar. Mælingar á fyrsta endapunkti, þ.e. dánartíðni, gáfu til kynna að enginn marktækur munur væri á þeim sem fengu paklítaxel og samanburðarhópnum (miðgildi lifunar var 8,1 og 9,5 mánuðir hjá þeim sem fengu paklítaxel, en 8,6 og 9,9 mánuðir hjá samanburðarhópnum). Enn fremur var enginn marktækur munur á milli hópanna hvað varðar framgang sjúkdómsins. Marktækt hraðari klínísk svörun kom fram. Niðurstöður varðandi lífsgæði benda til að meðferðir sem innihalda paklítaxel komi betur út varðandi minnkaða matarlyst og sýna greinilega að meðferðir sem innihalda paklítaxel eru verri hvað varðar útlæga taugakvilla (p<0,008).

Í rannsókn sem var ekki samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með langt gengið alnæmistengt Kaposis sarkmeið og sem höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð var öryggi og verkun paklítaxels rannsakað. Fyrsti endapunktur var besta svörun æxlis. Af 107 sjúklingum voru 63 taldir ónæmir fyrir lípósómal antracyklínunum. Mat á árangri er talið grundvallast á þessum undirhóp. Tíðni svörunar (algjör svörun/svörun að hluta) eftir 15 meðferðarlotur var 57% (CI 44-70%) hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir lípósómal antracyklínunum. Meira en helmingur svörunar sást eftir 3 meðferðarlotur. Hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir lípósómal antracyklínunum var tíðni svörunar sambærileg hjá þeim sjúklingum sem höfðu aldrei fenguð próteasahemla (55,6%) og þeim sem höfðu fengið slíka meðferð a.m.k. tveimur mánuðum áður en þeir fengu paklítaxel (60,9%). Tími þar til sjúkdómur tekur að versna (miðgildi) hjá grundvallarhópnum var 468 dagar (95% CI 257-NE.). Ekki var hægt að reikna út miðgildi lifunar, en neðri 95%- mörkin voru 617 dagar hjá grundvallarhópnum.

5.2 Lyfjahlvörð

Eftir gjöf í bláæð sýnir paklítaxel tvífasa minnkun á plasmabéttni.

Lyfjahlvörð paklítaxels voru mæld eftir 3 og 24 klst. innrennsli 135 mg/m² og 175 mg/m² skammta. Lokahelmingunartími reyndist að meðaltali 3,0 – 52,7 klst. og meðal „non-compartmentally derived“ gildi fyrir heildarúthreinsun var á bilinu 11,6 – 24,0 l/klst./m². Heildarúthreinsun virtist minnka eftir því sem plasmabéttni paklítaxels jókst. Meðaldreifingarrúmmál við stöðuga þéttni var á bilinu 198 – 688 l/m², sem bendir til mikillar utanæðadreifingar og/eða vefjabindingar. Við innrennsli gefið á 3 klst., leiddi aukinn skammtur til ólínulegra lyfjahvarfa. Við 30% aukningu á skammti, frá 135 mg/m² í 175 mg/m² jókst C_{max} um 75% og AUC_{0→∞} um 81%.

Eftir að 19 sjúklingar með KS fengu 100 mg/m² með 3 klst. innrennsli í bláæð var meðalgildi C_{max} 1.530 ng/ml (á bilinu 761-2.860 ng/ml) og meðalgildi AUC var 5.619 ng klst/ml (á bilinu 2.609-9.428 ng klst/ml). Úthreinsun var 20,6 l/klst./m² (á bilinu 11-38) og dreifingarrúmmál var 291 l/m² (á bilinu 121-638). Loka helmingunartími brotthvarfs var að meðaltali 23,7 klst. (á bilinu 12-33).

Munur á áhrifum paklítaxels á sama einstakling var óverulegur. Ekkert benti til þess að paklítaxel safnaðist fyrir í líkamanum við endurtekna lyfjakúra.

In vitro rannsóknir á bindingu við blóðprótein manna bentu til þess að 89 – 98% af lyfinu sé bundið. Címetidín, ranítídín, dexametasón eða díffenhýdramín höfðu ekki áhrif á próteinbindingu paklítaxels.

Dreifing og brotthvarf (disposition) paklítaxels hjá mönnum hefur ekki að fullu verið skýrt. Meðalgildi lyfsins á óbreyttu formi úr uppsöfnuðu þvagi hefur verið á bilinu 1,3 til 12,6% af gefnum skammti, sem bendir til lítillar úthreinsunar um nýru. Umbrot í lifur og úthreinsun með galli eru hugsanlega aðalútskilnaðarleið paklítaxels. Paklítaxel virðist einkum umbrotna fyrir tilstuðlan cýtókróm P450 ensíma. Eftir gjöf geislamerks paklítaxels skildust út í hægðum að meðaltali 26% sem 6 α -hýdroxýpaklítaxel, 2% sem 3'-p-hýdroxýpaklítaxel og 6% sem 6 α -3'-p-tvíhýdroxýpaklítaxel. CYP2C8 hvatar myndun fyrst talda umbrotsefnisins, CYP3A4 hvatar myndun þess næst talda og bæði CYP2C8 og CYP3A4 hvata myndun hins síðast talda. Áhrif skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi á útskilnað paklítaxels eftir innrennsli gefið á 3 klst. hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega. Lyfjagjafastuðlar hjá einum sjúklingi í blóðskilun sem fékk 135 mg/m² paklítaxel innrennsli á 3 klst. voru innan þeirra marka sem mælast hjá sjúklingum sem ekki eru í skilun.

Í klínískum rannsóknum þar sem paklítaxel og doxórubicín voru gefin samtímis, dróst dreifing og brotthvarf doxórubicíns og umbrotsefna þess á langinn. Heildarútsetning fyrir doxórubicíni í plasma var 30% meiri þegar paklítaxel var gefið strax á eftir doxórubicíni miðað við þegar 24 klst. voru á milli lyfjagjafa.

Sjá samantekt á eiginleikum cisplatíns, doxórubicíns og trastuzumabs varðandi upplýsingar um þessi lyf þegar þau eru notuð í samsettri meðferð með Paclitaxel Actavis.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ekki hefur verið rannsakað hvort paklítaxel geti verið krabbameinsvaldandi. Með hliðsjón af lyfhrifum paklítaxels er þó hugsanlegt að það sé krabbameinsvaldandi og hafi eiturverkanir á erfðafni. Sýnt hefur verið fram á að paklítaxel veldur stökkbreytingum, bæði í *in vitro* og *in vivo* prófum á spendýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýra, vatnsfrí
Makrógólglyseról rísínóleat
Etanól, vatnsfrítt

6.2 Ósamrýmanleiki

Fjöloxýetýleruð laxerolía (makrógólglyseról rísínóleat) getur valdið því að DEHP [tví-(2-etylhexýl)ptalat] lekur úr umbúðum gerðum úr plastefninu pólývínýlklóríði (PVC) og eykst þetta með tíma og þéttni. Vegna þessa skal blanda, geyma og gefa fullbúið Paclitaxel Actavis í flátum sem ekki innihalda pólývínýlklóríð.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas
3 ár.

Rofið hettuglas, fyrir þynningu

Frá örverufræðilegu sjónarmiði er hámarksgeymslutími fyrir lyfið 28 dagar við 25°C eftir að umbúðir hafa verið rofnar. Annar geymslutími og geymsluskilyrði við notkun er á ábyrgð notanda.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika á lausn tilbúinni til innrennslis við 5°C og 25°C í 7 daga þegar þynnt er með 5% glúkósalausn og 5% glúkósa í Ringer innrennslislausn og í 14 daga þegar það er þynnt með 0,9% natríumklóríð innrennslislausn. Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið tafarlaust. Sé lausnin ekki notuð tafarlaust eftir þynningu er geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2-8°C, nema þynning fari fram við stýrðar og gildaðar aðstæður við smitgát. Eftir þynningu er lausnin einnota.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þynntar lausnir: sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri (tegund I Ph.Eur.) með brómóbútýl gúmmítappa og málmhettu (ál) með pólýprópýleni.

Hettuglösunum er pakkað með eða án hlífðarplastfilmu.

- 1 x 5 ml hettuglas (30 mg/5 ml)
- 1 x 16,7 ml hettuglas (100 mg/16,7 ml)
- 1 x 25 ml hettuglas (150 mg/25 ml)
- 1 x 50 ml hettuglas (300 mg/50 ml)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Meðhöndlun

Eins og við öll frumueyðandi lyf, skal gæta varúðar þegar Paclitaxel Actavis er handleikið. Lyfið skal þynna við smitgát af þjálfuðu starfsfólki á til þess ætluðu svæði. Nota skal hentuga hlífðarhanska. Gæta skal varúðar svo að lyfið berist ekki á húð og slímhimnur. Ef lyfið kemst í snertingu við húð, á að þvo hana með vatni og sápu. Eftir snertingu við húð hefur náladofi, sviði og roði komið fram. Ef lyfið kemst í snertingu við slímhimnur skal skola þær vandlega með vatni. Við innöndun hefur andnauf, verkir fyrir brjósti, sviði í hálsi og ógleði komið fram.

Ef órofin hettuglös eru sett í ísskáp, getur myndast útfelling sem hverfur þegar lyfið hefur náð stofuhita en nauðsynlegt getur verið að hrista það lítillega. Þetta hefur ekki áhrif á gæði lyfsins. Ef lausnin verður ekki aftur tær eða ef óleysanleg útfelling sést á að farga hettuglasinu.

Þegar skammtar hafa verið teknir úr hettuglasinu eftir endurteknar ástungur er innihald hettuglasanna stöðugt með tilliti til örvera og eðlis- og efnafræðilegra eiginleika í allt að 28 daga við 25°C. Annar notkunartími og geymsluskilyrði er á ábyrgð notanda.

Blöndun fyrir lyfjagjöf í æð

Ekki skal nota „Chemo-dispensing Pin“ eða svipuð áhöld með lokuðu kerfi til að draga skammta úr hettuglasinu þar sem þau geta eyðilaggt tappa hettuglassins og sæfing er því ekki lengur tryggð.

Áður en Paclitaxel Actavis 6 mg/ml innrennslisþykkni, lausn, þarf að þynna með smitgát.

Nota má eftirtaldar innrennslislausnir til þynningar: 0,9% natríumklóríð innrennslislausn eða 5% glúkósa innrennslislausn eða 5% glúkósa- og 0,9% natríumklóríð innrennslislausn eða 5% glúkósa í Ringer innrennslislausn, þannig að endanlegur styrkleiki verði 0,3 til 1,2 mg/ml.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika á lausn tilbúinni til innrennslis við 5°C og 25°C í 7 daga þegar þynnt er með 5% glúkósalausn og 5% glúkósa í Ringer innrennslislausn og í 14 daga þegar það er þynnt með 0,9% natríumklóríð innrennslislausn. Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið tafarlaust. Sé lausnin ekki notuð tafarlaust er geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2-8°C, nema þynning fari fram við stýrðar og gildaðar aðstæður við smitgát. Eftir þynningu er lausnin einnota.

Við blöndun getur lausnin orðið ótær sem rekja má til burðarefna lyfsins og hverfur þetta ekki þótt lausnin sé síuð. Til að draga úr hættunni á útfellingu ætti að nota Paclitaxel Actavis eins fljótt og mögulegt er eftir þynningu. Paclitaxel Actavis á að gefa um „in-line“ síu sem er með gatastærð $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Ekki hefur komið fram minni verkun þegar líkt hefur verið eftir innrennslis í gegnum rör með síu (IV tubing containing in-line filter).

Örsjaldan hefur verið greint frá útfellingum meðan á innrennslis með paklítaxeli stendur, yfirleitt í lok 24 klst. innrennslis. Enda þótt orsakir þessa hafi ekki verið staðfestar má líklega rekja þetta til yfirmettunar þynnta lausnarinnar. Til að draga úr hættu á útfellingum á að nota Paclitaxel Actavis svo fljótt sem unnt er eftir þynningu og forðast skal að meðhöndla lyfið harkalega og að það verði fyrir titringi eða hristingi. Skola á innrennslislínuna vel áður en byrjað er að nota hana. Meðan á innrennslis stendur skal fylgjast reglulega með lausninni og hætta innrennslis myndist útfellingar.

Til að draga sem mest úr því að sjúklingur komist í snertingu við DEHP, sem lekið getur úr PVC innrennslispokum, innrennslisbúnaði eða öðrum búnaði, skal geyma þynnta lausn af Paclitaxel Actavis í ílátum sem ekki innihalda PVC (glær, pólýprópýlen) eða plastpokum (pólýprópýlen, pólýólefín) og lyfið á að gefa með lyfjagjafasettum sem klædd eru pólýetýleni. Notkun síu útbúnaðar (t.d. IVEX-2[®]), sem hefur stutt innrennslis- og/eða frárennslisrör úr PVC hefur valdið óverulegri losun á DEHP.

Leiðbeiningar um varúðarráðstafanir við undirbúning á Paclitaxel Actavis innrennslislausn

1. Nota ætti öryggisskáp og klæðast hlífðarhönskum auk hlífðarslopps. Ef enginn öryggisskápur er fyrir hendi ætti að nota andlitsgrímu og hlífðargleraugu.
2. Barnshafandi konur og konur sem geta orðið barnshafandi eiga ekki að meðhöndla þetta lyf.
3. Opin ílát, svo sem hettuglös með stungulyfi og innrennslisflöskur; notaðar nálar, sprautur, holleggi, slöngur og leifar af frumuhemjandi lyfjum, ætti að flokka sem hættuleg úrgangsefni og eyða í samræmi við gildandi reglur um förgun HÆTTULEGRA ÚRGANGSEFNA.
4. Fylgja skal eftirfarandi leiðbeiningum ef lyfið hellist niður:
 - klæðast hlífðarfatnaði
 - safna skal saman glerbrotum og setja í ílát fyrir HÆTTULEG ÚRGANGSEFNI
 - skola mengaða fleti vandlega með nægu köldu vatni
 - þurrka vandlega alla skolaða fleti og farga klútunum sem notaðir eru til afþurrkunar með HÆTTULEGUM ÚRGANGI
5. Ef Paclitaxel Actavis kemst í snertingu við húð ætti að skola svæðið með nægu rennandi vatni og síðan þvo það með sápu og vatni. Ef það kemst í snertingu við slímhúð ætti að þvo svæðið vandlega með vatni. Ef þú finnur fyrir einhverjum óþægindum skaltu hafa samband við lækni.
6. Ef Paclitaxel Actavis kemst í snertingu við augu á að þvo þau vandlega með nægu köldu vatni. Hafðu þegar í stað samband augnlækni.

Förgun

Öllum áhöldum sem notuð eru við blöndun, lyfjagjöf eða komast á annan hátt í snertingu við paklítaxel á að farga samkvæmt reglum um meðferð frumueyðandi lyfja. Öllum lyfjaleifum á að farga í samræmi við gildandi reglur sjúkrahússins.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/07/003/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 29. janúar 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

22. október 2010.