

## **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 (makrogoliglyserolirisiiniioleaat-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 pidennetyn 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 määrittelyn 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 H<sub>2</sub>-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/m<sup>2</sup> laskimoon 3 tunnin kestoisena infuusiona, minkä jälkeen annetaan sisplatiinia 75 mg/m<sup>2</sup> joka kolmas viikko tai Paclitaxel Accordia annetaan 135 mg/m<sup>2</sup> 24 tunnin infuusiona, minkä jälkeen annetaan sisplatiinia 75 mg/m<sup>2</sup>, ja hoito toistetaan 3 viikon välein (ks. kohta 5.1).

**Munasarjasyövän toisen linjan kemoterapia:** Paclitaxel Accordin suositusannos on 175 mg/m<sup>2</sup>, joka annetaan 3 tunnin kestoisena infuusiona, ja hoito toistetaan 3 viikon välein.

**Rintasyövän liitännäiskeoterapia:** Paclitaxel Accordin suositusannos on AC-hoidon jälkeen annosteltava 175 mg/m<sup>2</sup>, joka annetaan 3 tunnin infuusiona laskimoon, ja hoito toistetaan 3 viikon välein.

**Rintasyövän ensilinjan kemoterapia:** Doksorubisiin (50 mg/m<sup>2</sup>) kanssa yhdessä käytettäessä Paclitaxel Accord tulee annostella 24 tunnin kuluttua doksorubisiin annostelusta. Paclitaxel Accordin suositusannos on 220 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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<sup>®</sup>:in valmisteyhteenvedosta).

**Rintasyövän toisen linjan kemoterapia:** Paclitaxel Accordin suositusannos on 175 mg/m<sup>2</sup> annosteltuna 3 tunnin aikana, ja hoito toistetaan 3 viikon välein.

**Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) hoito:** Paclitaxel Accordin suositusannos on 175 mg/m<sup>2</sup> annosteltuna laskimoon 3 tunnin pituisena infuusiona, minkä jälkeen annetaan sisplatiinia 80 mg/m<sup>2</sup>, ja hoito toistetaan 3 viikon välein.

**AIDSiin liittyvän Kaposin sarkooman (KS) hoito:** Paclitaxel Accordin suositusannos on 100 mg/m<sup>2</sup> 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 annostussuosittelujen 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

Infuusiokonsentraatti, 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**

Paclitaxel Accord on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vakava yliherkkyys paklitakselille, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, erityisesti polyoksytyloitu-35-risiiniöljylle (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 infektoita, 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 H<sub>2</sub>-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. Verenkuvaan 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 sydämen johtumishäiriöitä Paclitaxel Accordin annostelun yhteydessä, hänen tulee saada asianmukaista hoitoa ja sydämen toimintaa on jatkuvasti seurattava jatkossa annettavan paklitakselihoiton aikana. Hypotensiota, hypertensiota ja bradykardiaa on havaittu paklitakselihoiton 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 keuhkosityöpää sairastavilla potilailla useammin kuin rinta- tai munasarjasyöpöpotilailla. 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 huomioida 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 lääkärin tulee huolellisesti arvioida annostellun antrasykliinin kumulatiivinen annos ( $mg/m^2$ ).

kammion toiminnan arviointitiheydestä päätettäessä. Kun testi osoittaa sydämen toiminnan huonontumista, myös oireetonta huonontumista, hoitavien lääkärin 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<sup>®</sup>:in tai doksorubisiinin 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 keuhkosityöpää 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 kudosreaktioita valtimonsisäisen annostelun jälkeen.

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

Koska Paclitaxel Accord -infuusiokonsentraatti, liuosta varten, sisältää vedetöntä etanolia (391 mg/ml), on mahdolliset keskushermosto- ja muut vaikutukset otettava huomioon.

Paclitaxel Accord -infuusiokonsentraatti, liuosta varten, sisältää polyoksietyloitu-35-risiiniöljyä, joka voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

**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 harvainen 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 vähintään 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen (ks. kohta 4.6). Hormonaalinen ehkäisy on vasta-aiheista potilailla, joilla on hormonireseptoripositiivisia tuumoreita.

#### **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 imidatsolisienilääkkeet, 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, karbamatsipiini, fenytoiini, efavirensi, nevirapiini) ei suositella, koska teho saattaa heikentyä liittyvästä alhaisemmasta paklitakseli-altistuksesta johtuen.

Samanaikaista monilääkitystä käytävillä 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.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus:

On vain vähän tietoja Paclitaxel Accordin käytöstä raskaana oleville naisille. Paclitaxel Accordin epäillään aiheuttavan vakavia syntymävaurioita kun sitä annostellaan raskauden aikana. Paklitakseli on osoittautunut sekä alkio- että sikiötoksiseksi kaniinilla, ja hedelmällisyyttä heikentäväksi rotalla. Kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet, paklitakseli saattaa vahingoittaa sikiötä kun sitä annetaan raskaana oleville naisille. Sen vuoksi Paclitaxel Accordia ei tule käyttää raskauden aikana ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ei myöskään tule käyttää Paclitaxel Accordia elleivät he käytä tehokasta ehkäisyä, ja ellei äidin kliininen tila edellytä paklitakselihoitoa.

Sukukypsässä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä paklitakselihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Paklitakselihoitoa saaneita miehiä tulee neuvoa olemaan siittämättä lasta hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

##### Imetys

Paklitakseli on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä, erittykö paklitakseli ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet paklitakselin kulkeutuvan emon maitoon (ks. kohta 5.3). Imetys tulee keskeyttää hoidon ajaksi.

##### 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 koneiden käyttökykyyn**

Paclitaxel Accordin vaikutuksesta ajo- tai koneiden käyttökykyyn ei ole näyttöä. On kuitenkin huomattava, että valmiste sisältää alkoholia (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

Ajo- tai koneiden käyttökyky saattaa olla alentunut 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 keuhkosityöpää 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 10<sup>9</sup>/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 verihitulearvo saavutti alimman tason < 50 x 10<sup>9</sup>/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 pituisia 175 mg/m<sup>2</sup> -infuusiota (85 %:lla oli neurotoksisuutta, 15 %:lla se oli vakavaa) verrattuna 24 tunnin kuluessa annettavaan 135 mg/m<sup>2</sup> -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 paklitakseliantistumisen 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 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 raportoituna markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa\*. Viimeksi mainitut voivat liittyä paklitakseliin hoidosta 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.

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintyvyys/haittavaikutukset</b>
Infektiot:	Hyvin yleinen: infektio (pääasiassa virtsa- ja hengitystieinfektiot), myös raportoituja kuolemaan johtaneita tapauksia Melko harvinainen: septinen sokki Harvinainen*: sepsis, vatsakalvotulehdus, pneumonia Hyvin harvinainen*: pseudomembranoottinen koliitti
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 yliherkkyysoireet (pääasiassa liiallinen punastuminen ja ihottuma) Melko harvinainen: vakavat, hoitoa edellyttävät yliherkkyysoireet (esim. hypotensio, angioneuroottinen edeema, 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:	Harvinainen*: kuivuminen 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 (välkepäivi), erityisesti potilailla, joiden annokset ovat olleet suositeltua suurempia Tuntematon*: makulaarinen ödeema (makulan turvotus),

	fotopsia (valon välähdykset), lasiaiskellujat
Kuulo ja tasapainoelin:	Hyvin harvinainen*: kuulon menetys, ototoksisuus, tinnitus, vertigo
Sydän:	Yleinen: bradykardia Melko harvinainen: sydäninfarkti, eteis-kammiokatkos ja pyörtyminen, kardiomyopatia, asymptomaattinen 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 Harvinainen*: suolitukos, suolen perforaatio, iskeeminen koliitti, haimatulehdus Hyvin harvinainen*: suoliliepeen tromboosi, neutropeeninen koliitti, askites, esofagiitti, ummetus
Maksa ja sappi:	Hyvin harvinainen*: maksanekroosi, maksan enkefalopatia (joihin molempiin on liittynyt kuolemaan johtaneita tapauksia)
Iho ja ihonalainen kudος:	Hyvin yleinen: alopesia Yleinen: ohimenevät ja lievät kynsi- ja ihomuutokset Harvinainen*: pruritus, ihottuma, eryteema Hyvin harvinainen*: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, eksfoliatiivinen dermatiitti, nokkosihottuma, onkolyysi (hoitoa saavien potilaiden tulee suojata kätensä ja jalkansa auringolta) Tuntematon*: skleroderma, palmoplantaarisen erytrodysesiesian oireyhtymä*
Luusto, lihakset ja sidekudos:	Hyvin yleinen: artralgia, myalgia Tuntematon*: systeeminen lupus erythematosus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	Hyvin yleinen: limakalvotulehdus Yleinen: injektioaikan reaktiot (ml. paikallinen edeema, kipu, eryteema, kovettuminen, ekstravasaatio voi joskus aiheuttaa ihonalaisen sidekudoksen bakteeritulehduksen sekä ihon arpikudosmuodostusta ja nekroosia) Harvinainen*: kuume, 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

\*\*voi jatkua yli 6 kuukauden ajan paklitakselin lopettamisen jälkeen.

Adjuvanttahoito-ohjelmassa AC:n jälkeen paklitakselia saaneilla rintasyöpäpotilailla esiintyi neurosensorista toksisuutta, yliherkkyysoireita, artralgiaa/myalgiaa, anemiaa, infektoita, 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 + sisplatiini: yli 1050 potilasta); metastasoituneen rintasyövän ensisijaista kemoterapiaa koskeviin kahteen faasin III tutkimukseen, joista toisessa tutkittiin paklitakselin liittämistä doksorubisiin (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 + sisplatiini: yli 360 potilasta) (ks. kohta 5.1).

Kolmen tunnin infuusiona annosteltuna munasarjasyövän kemoterapian ensilinjan hoidossa raportoitiin neurotoksisuutta, artralgiaa/myalgiaa ja yliherkkyyttä useammin ja vakavampina tapauksina sellaisilla potilailla, joita hoidettiin paklitakselilla ja sen jälkeen sisplatiinilla, kuin niillä potilailla, joita hoidettiin syklofosfamidilla ja sen jälkeen sisplatiinilla. Luuydinsuppression esiintyminen ei ollut niin yleistä eikä niin vakavaa kolmen tunnin paklitakseli-infuusiot saaneilla, jotka sen jälkeen saivat sisplatiinia, kuin niillä, jotka saivat syklofosfamidia ja sen jälkeen sisplatiinia.

Kun paklitakselia (220 mg/m<sup>2</sup>) annosteltiin metastasoituneen rintasyövän ensilinjan kemoterapiana 3 tunnin pituisena infuusiona 24 tuntia doksorubisiin (50 mg/m<sup>2</sup>) antamisen jälkeen, raportoitiin neutropeniaa, anemiaa, perifeeristä neuropatiaa, artralgiaa/myalgiaa, asteniaa, kuumetta ja ripulia yleisemmin ja vakavampina tapauksina kuin FAC-standardihoidossa (5-fluorourasiili 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubisiini 50 mg/m<sup>2</sup>, syklofosfamidi 500 mg/m<sup>2</sup>). Pahoinvointi ja oksentelu eivät olleet niin yleisiä ja vakavia paklitakseli (220 mg/m<sup>2</sup>)/doksorubisiini (50 mg/m<sup>2</sup>) -hoito-ohjelmassa kuin FAC-standardihoito-ohjelmassa. Kortikosteroidien käytöllä on saattanut olla vaikutusta siihen, että paklitakseli/doksorubisiini -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-yhdistelmähoiton 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** (≥ 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/doksorubisiini -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. trastutumabin 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 episodia (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 verihiihutaletaso 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

#### **4.9 Yliannostus**

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

## Pediatriset potilaat

Yliannostukseen pediatrisille 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, mikrotubuluskimppujen 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<sup>2</sup> ja sisplatiinin 75 mg/m<sup>2</sup> yhdistelmä). Intergroup-tutkimuksessa (BMS CA139-209) yli 650 potilasta, joilla oli II<sub>b-c</sub>, III tai IV asteen primaarinen munasarjasyöpä, sai joko enintään 9 hoitajaksoa, johon kuului paklitakseli (175 mg/m<sup>2</sup> 3 tunnissa) ja sen jälkeen annettu sisplatiini (75 mg/m<sup>2</sup>) tai vertailuhoito. Toisessa laajassa tutkimuksessa (GOG-111/BMS CA139-022) arvioitiin enintään 6 hoitajaksoa, johon kuului joko paklitakseli (135 mg/m<sup>2</sup> 24 tunnin kuluessa) ja sen jälkeen sisplatiini (75 mg/m<sup>2</sup>) 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 merkittävästi 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 edennyttyä munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat kolmen tunnin infuusiona paklitakselia ja sen jälkeen sisplatiinia, verrattuna syklofosfamidi/sisplatiini-yhdistelmähoitoa saaneisiin potilaisiin.

#### Rintasyöpä

Rintasyövän liitännäishoidossa 3121 potilasta, joilla oli imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä, annettiin liitännäishoitona 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 uusiutumiskäsi kaiken kaikkiaan laski merkittävästi 18 %, verrattuna potilaisiin, jotka saivat AC:tä yksin (p = 0,0014), ja kuolleisuuskäsi laski merkittävästi 19 % (p = 0,0044) verrattuna potilaisiin, jotka saivat AC:tä yksin. Retrospektiiviset analyysit osoittavat saatua hyötyä potilaiden kaikissa alaryhmissä. Potilailla, joilla oli hormonireseptorinegatiivisia / reseptoristatuksesta tuntemattomia kasvaimia, sairauden uusiutumiskäsi laski 28 % (95 % CI: 0,59-0,86). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli hormonireseptoriposiivisia kasvaimia, sairauden uusiutumiskäsi 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 -liitännäishoitoa 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/m<sup>2</sup> 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:ta yksinään saaneisiin potilaisiin (p = 0,006); paklitakselihoitoon liittyi kuolleisuusriskin 7 %:n väheneminen (95 % CI: 0,78-1,12). Paklitakselihoidon paremmuus todettiin kaikissa alaryhmäanalyyseissä. Tässä tutkimuksessa sairauden uusiutumisen riski laski 23 % potilailla, joilla oli hormonireseptoripositivinen 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) doksorubiiniin bolusannosta (50 mg/m<sup>2</sup>) ja sen jälkeen 24 tunnin kuluttua annettua Paclitaxel Accordia (3 tunnin infuusio 220 mg/m<sup>2</sup>) (AT) verrattiin FAC-standardihoitoon (5-fluorourasiili 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubiini 50 mg/m<sup>2</sup>, syklofosfamidi 500 mg/m<sup>2</sup>), 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 liitännäishoito-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 doksorubiiniin 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 doksorubiiniin yhdistelmähoitoa saaneessa hoitoryhmässä vs. 8 %:iin FAC-hoitoryhmässä. Kaikki tehokkuutta koskevat tulokset on tämän jälkeen vahvistettu sokkoutetussa riippumattomassa tutkimuksessa.
- Toisessa ratkaisevassa tutkimuksessa arvioitiin paklitakselin ja Herceptin<sup>®</sup>:in yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta tutkimuksen HO648g suunnitellun alaryhmäanalyysin avulla (metastasoitunutta rintasyöpää sairastavat potilaat, jotka aikaisemmin saivat antrasykliini-liitännäishoitoa). Herceptin<sup>®</sup>: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/m<sup>2</sup>) yhdistelmähoitoa annettuna kolmen viikon välein verrattiin 3 tunnin infuusiona annettuun paklitakselimonoterapiaan (175 mg/m<sup>2</sup>) annettuna kolmen viikon välein 188 potilaalle, jotka sairastivat metastasoitunutta rintasyöpää jossa kasvaimen HER2-geeni oli yli-ilmentynyt (taso immunohistokemiallisen määrityksen mukaan 2+ tai 3+) ja jotka olivat aikaisemmin saaneet antrasykliinihoitoa. Paklitakselia annosteltiin kolmen viikon välein vähintään kuuden hoitojakson 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-pienisoluisen keuhkosityöpä

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa paklitakselin 175 mg/m<sup>2</sup> ja sen jälkeen annetun sisplatiinin 80 mg/m<sup>2</sup> yhdistelmää on arvioitu kahdessa vaiheen III tutkimuksessa (367 potilaan hoito-ohjelmaan kuului paklitakseli). Molemmat tutkimukset olivat satunnaistettuja. Toisessa tutkimuksessa vertailuryhmä sai sisplatiinia 100 mg/m<sup>2</sup> ja toisessa teniposidia 100 mg/m<sup>2</sup> ja sen jälkeen sisplatiinia 80 mg/m<sup>2</sup> 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 resistentillä potilailla. Yli 50 % hoitovasteista olivat selvät ensimmäisten 3 syklin jälkeen. Liposomaalisille antrasykliineille resistentillä 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 elossaoloaika ei voitu laskea, mutta alempi 95 % raja oli 617 vuorokautta ydinpotilailla.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Laskimoon annon jälkeen paklitakselin pitoisuus plasmassa pienenee kaksivaiheisesti. Paklitakselin farmakokinetiikka määritettiin kolmen tunnin ja 24 tunnin infuusioiden jälkeen annosten ollessa 135 ja 175 mg/m<sup>2</sup>. Keskimääräinen terminaalisen puoliintumisaian arvioitiin olevan 3,0 – 52,7 tuntia, ja kokonaispuhdistuman keskiarvo (non-compartmental) vaihteli välillä 11,6 – 24,0 l/h/m<sup>2</sup>; kokonaispuhdistuma näytti vähenevän plasman paklitakselipitoisuuden suuretessa. Vakaan tilan jakaantumistilavuuden keskiarvo vaihteli välillä 198 - 688 l/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> 175 mg:aan/m<sup>2</sup>, nousi C<sub>max</sub> 75 % ja AUC<sub>-∞</sub> 81 %.

Kun 3 tunnin infuusio 100 mg/m<sup>2</sup> annettiin 19 KS-potilaalle laskimoon, keskimääräinen C<sub>max</sub> -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/m<sup>2</sup> (vaihteluväli 11 - 38) ja jakaantumistilavuus oli 291 litraa/m<sup>2</sup> (välillä 121 - 638). Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 23,7 tuntia (vaihteluväli 12 - 33).

Systeemisen paklitakseliantistuksen 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.

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. Maksametaboliala ja sappiteitse tapahtuva puhdistuma lienevät pääasialliset paklitakselin poistumismekanismit. Paklitakseli metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymien vaikutuksesta. Radioleimatusta paklitakseliannoksesta keskimäärin 26 % erittyi ulosteeseen 6 $\alpha$ -hydroksipaklitakselinä, 2 % 3'-p-hydroksipaklitakselinä ja 6 % 6 $\alpha$ -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/m<sup>2</sup> paklitakselia 3 tunnin infuusiona.

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.

Paklitakselin käytöstä yhdessä muiden hoitojen kanssa, ks. tietoja sisplatiinin, doksorubisiinin tai trastatsumabin valmisteyhteenvetoista näiden lääkevalmisteiden käytöstä.

### 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.

Uroksen sukuelimiin kohdistuvia haittavaikutuksia todettiin pienillä annoksilla, ja uroksen sekä naaraan hedelmällisyyden heikkenemistä todettiin toksisilla annoksilla. Alkio- ja sikiötoksisuutta osoittivat kohdunsisäinen kuolleisuus, lisääntyneet resorptiot ja lisääntyneet sikiökuolemat, joita havaittiin emolle toksisilla annoksilla rotilla ja kaniineilla. Kaniineilla todettiin teratogeenisia vaikutuksia emolle toksisia annoksia pienemmillä annoksilla. Imettävien rottien maidossa havaittiin paklitakselin vähäistä erittymistä. Paklitakseli ei ollut mutageeninen, mutta se aiheutti kromosomipoikkeavuuksia sekä *in vitro* että *in vivo*. Paklitakselin karsinogeenista potentiaalia ei ole tutkittu. Histopatologisissa tutkimuksissa todettiin viivästyneitä neurotoksisia vaikutuksia toistuvien annosten jälkeen, ja näyttöä palautumisesta ei ollut tai se oli vähäistä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Etanoli, vedetön

Polyoksietyloitu-35-risiiniöljy (makrogoliglyserolirisiniioleaat-35)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Polyoksietyloitu-35-risiiniöljy voi aikaansaada DEHP:n [di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatti] liukenemistä muovitetuista polyvinyylidikloridi (PVC)-pakkauksista sellaisilla tasoilla, jotka nousevat ajan ja pitoisuuden mukaan. Sen takia paklitakseliuosten 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 injektiopullo:**

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 liuksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden 5 °C ja 25 °C asteessa on osoitettu olevan 7 vuorokautta, kun laimentamiseen on käytetty 5 % glukoosi-liuosta, 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 aseptisissä olosuhteissa.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Pakastaminen ei vaikuta haitallisesti avattuihin injektiopulloihin.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoiko (pakkauskoot)**

Tyyppin I lasista valmistetut injektiopullot (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.

Injektiopullot on pakattu yksittäin rasiaan.

Kaikkia pakkauskoikoja 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 aseptisissä 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 inhaloiminnon on raportoitu aiheuttaneen hengenahdistusta, rintakipua, kirvelyä nielussa ja pahoinvointia. Jos avaamattomia injektiopulloja säilytetään kylmässä, saattaa muodostua sakkaa, 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 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 -sytostaattianosteluneulaa 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

glukoosiliuoksella, tai 5-%:lla glukoosiliuoksella /0,9-%:lla natriumkloridiliuoksella tai Ringerin liuoksella joka sisältää 5 % glukoosia, 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 % glukoosiliuosta, 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 aseptisissä olosuhteissa.

Laimentamisen jälkeen liuos on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

Valmistuksen aikana liuoksissa 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  $\leq 0,22 \mu\text{m}$ . Merkittävää 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. Infuusioliuokset tulee huuhdella huolellisesti ennen käyttöä. Infuusioneste 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 paclitaxeliliuokset säilyttää PVC:tä sisältämättömissä pulloissa (lasi, polypropeeni) tai muovipusseissa (polypropeeni, polyolefiini) ja antaa polyeteenipinnoitettua siirtoletkua pitkin. Merkittävää DEHP:n liukenemistä ei ole aiheutunut, kun on käytetty suodattimia (esim. IVEX-2<sup>®</sup>), 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,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MT nr: 25312

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.07.2011  
15.01.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02.12.2019