

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paclitaxel Hospira 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia 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.

Apuaineet: sisältää myös etanolia 393 mg/ml ja makrogoliglyserolirisiinioliaattia (polyoksietyloitua risiiniöljyä) 527 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä viskoosi liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Munasarjasyöpä:

Paklitakseli on yhdessä sisplatiinin kanssa indisoitu munasarjasyövän hoitoon ensilinjan sytostaattihoitona potilaille, joilla on pitkälle edennyt tauti tai potilaille, joilla on ensimmäisen laparotomian jälkeen jäännöstuumori (> 1 cm).

Paklitakseli on indisoitu metastasoituneen munasarjasyövän toisen linjan sytostaattihoitoon, kun aiempi platinayhdistettä sisältävä standardihoito on ollut riittämätön.

Rintasyöpä:

Liitännäishoidossa paklitakseli on indisoitu imusolmukepositiivisten potilaiden rintasyövän hoitoon antrasykliini-syklofosfamidi-(AC)-hoidon jälkeen. Paklitakselin liitännäishoitoa tulee pitää pidennetyn AC-hoidon vaihtoehtona.

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

Monoterapiassa paklitakseli on indisoitu metastasoituneen rintasyövän hoidossa potilailla, joilla antrasykliiniä sisältävä standardihoito ei ole ollut riittävän tehokas tai joille se ei ole sopinut.

Pitkälle edennyt ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC):

Paclitaxel Hospira yhdessä sisplatiinin kanssa on tarkoitettu ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon potilaille, joille kuratiivistavoitteinen leikkaus ja/tai sädehoito eivät tule kysymykseen.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma:

Paclitaxel Hospira on indisoitu sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on pitkälle edennyt AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma (KS) ja joilla aikaisempi liposomaalinen antrazykliinihoito 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

Esilääkitys: Kaikille potilaille annetaan esilääkityksenä ennen paklitakselia kortikosteroideja, antihistamiineja ja H₂-salpaajia. Näin vältetään vakavat yliherkkyysreaktiot. Esilääkitys voi olla esim. seuraavanlainen:

Taulukko 1: Esilääkityksen aikataulu

Lääke	Annos	Anto ennen paklitakselia
deksametasoni	20 mg suun kautta* tai i.v.**	suun kautta: noin 12 ja 6 tuntia laskimoon: 30–60 min
difenhydramiini***	50 mg i.v.	30–60 min
simetidiini tai ranitidiini	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30–60 min

* 8–20 mg KS-potilaille

** laskimoon

*** tai vastaava antihistamiini, esim. kloorifeniramiini 10 mg i.v. 30–60 min ennen paklitakseli-infuusiota

Paklitakseli infusoidaan in-line-suodattimen läpi, jonka huokoskoko on $\leq 0,22 \mu\text{m}$.

Ekstravasaation mahdollisuuden vuoksi on suositeltavaa tarkkailla infuusiokohtaa tarkasti. Näin havaitaan lääkkeen antamisen yhteydessä mahdollisesti ilmenevä infiltraatio.

Munasarjasyövän ensilinjan hoito: Vaikka muita lääkitysohjelmiä tutkitaan parhaillaan, suositellaan paklitakselin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa.

Infusion keston mukaan paklitakselille suositellaan kahta eri annostusvaihtoehtoa: paklitakselia annetaan 175 mg/m^2 laskimoon 3 tunnin kestoisena infuusiona ja sen jälkeen sisplatiinia 75 mg/m^2 kolmen viikon välein annettuina tai paklitakselia annetaan 135 mg/m^2 laskimoon 24 tunnin infuusiona ja sen jälkeen sisplatiinia 75 mg/m^2 , hoito toistetaan kolmen viikon välein (ks. kohta 5.1).

Munasarjasyövän toisen linjan hoito: Suositeltu paklitakseliannos on 175 mg/m^2 annettuna laskimoinfuusiona kolmen tunnin ajan ja hoito toistetaan kolmen viikon välein.

Rintasyövän liitännäishoito: Suositeltu paklitakseliannos on 175 mg/m^2 kolmen tunnin laskimoinfuusiona kolmen viikon välein yhteensä neljä kuuria, AC-hoidon jälkeen.

Rintasyövän ensilinjan hoito: Jos paklitakselia annetaan yhdessä doksorubisiin (50 mg/m²) kanssa, se tulisi antaa 24 tuntia doksorubisiin jälkeen. Suositeltu paklitakseliannos on 220

mg/m² kolmen tunnin laskimoinfuusiona kolmen viikon välein (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Trastutsumabiin yhdistettynä suositeltu paklitakseliannos on 175 mg/m² kolmen tunnin laskimoinfuusiona, ja hoito toistetaan kolmen viikon välein. Paklitakseli-infuusio voidaan aloittaa ensimmäisen trastutsumabiannoksen jälkeisenä päivänä tai heti myöhempien trastutsumabiannosten jälkeen, mikäli edellinen trastutsumabiannos oli hyvin siedetty.

Rintasyövän toisen linjan hoito: Suositeltu paklitakseliannos on 175 mg/m² kolmen tunnin aikana, ja hoito toistetaan kolmen viikon välein.

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito: Suositeltu paklitakseliannos on 175 mg/m² annettuna kolmen tunnin aikana, minkä jälkeen potilaalle annetaan sisplatiinia 80 mg/m². Hoito toistetaan kolmen viikon välein.

AIDSiin liittyvän KS:n hoito: Suositeltu paklitakseliannos on 100 mg/m² kolmen tunnin laskimoinfuusiona kahden viikon välein.

Annoksen sovitus: Seuraavat paklitakseliannokset sovitetaan yksilöllisesti potilaan sietokyvyn mukaan. Uutta hoitokuuria ei tule antaa, ennen kuin neutrofiilien määrä on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (KS-potilailla $\geq 1,0 \times 10^9/l$) ja verihiutaletaso $\geq 100 \times 10^9/l$ (KS-potilailla $\geq 75 \times 10^9/l$).

Jos potilaalla on vaikea neutropenia (neutrofiilien määrä $< 0,5 \times 10^9/l$ vähintään 7 päivän ajan) tai vaikea perifeerinen neuropatia, suositellaan annostuksen pienentämistä 20 %:lla (KS-potilailla 25 %:lla) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta: Käytettävissä ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin suositella annostusmuutoksia potilaille, jotka sairastavat lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella paklitakselihoitoa.

Pediatriset potilaat: Paklitakselin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

Paklitakseli on kontraindisoitu potilaille, joilla on vaikea yliherkkyys paklitakselille, makrogoliglyserolirisiiniioleaatille (polyoksietyloidulle risiiniöljylle) (ks. kohta 4.4) tai jollekin muulle valmisteen apuaineelle.

Paklitakseli on kontraindisoitu imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

Paklitakselia ei saa antaa potilaille, joilla neutrofiilien lähtöarvo on $< 1,5 \times 10^9/l$ (KS-potilailla $< 1,0 \times 10^9/l$) tai verihiutaletaso $< 100 \times 10^9/l$ (KS-potilailla $< 75 \times 10^9/l$).

Paklitakselia ei myöskään pidä antaa KS-potilaille, joilla on samanaikaisia vakavia infektioita, jotka eivät ole hallinnassa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Paklitakselia tulee käyttää vain syövän kemoterapiaan perehtyneen lääkärin valvonnassa. Koska merkittäviä yliherkkyysreaktioita voi esiintyä, asianmukainen valmius tukihoidon antamiseen tulee olla saatavilla.

Potilaille on annettava esilääkityksenä kortikosteroidia, antihistamiinia ja H₂-salpaajaa (ks. kohta 4.2).

Yhdistelmähoidossa paklitakseli annetaan ennen sisplatiinihoitoa (ks. kohta 4.5).

Merkittäviä yliherkkyysoireita, joihin liittyy hengenahdistusta, hoitoa vaativaa verenpaineen laskua, angioedeemaa ja yleistynyttä nokkosihottumaa, on esiintynyt < 1 %:lla potilaista, jotka ovat saaneet paklitakselia asianmukaisen esilääkityksen jälkeen. Nämä reaktiot ovat luultavasti histamiinivälitteisiä. Vaikeassa yliherkkyysoireissa paklitakseli-infuusio on heti keskeytettävä ja aloitettava oireenmukainen hoito. Potilaalle ei saa antaa valmistetta uudestaan. Yksi valmisteen apuaineista, makroglyserolirisiniioleatti (polyoksyylirisiniöljy), saattaa aiheuttaa tällaisia reaktioita.

Luuydinsuppressio (erityisesti neutropenia) on annosta rajoittava haittavaikutus. Veriarvoja on seurattava tiheästi. Potilaalle ei tulisi 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 granulosityttikasvupesäkettä stimuloivaa tekijää (G-CSF).

Vaikeita sydämen johtumishäiriöitä on ilmoitettu harvoin. Jos potilaalle kehittyy merkittäviä johtumishäiriöitä paklitakselihoidon aikana, tilaa on hoidettava asianmukaisesti ja potilaan on oltava jatkuvassa sydänvalvonnassa jatkossa annettavan paklitakselihoidon aikana.

Hypotensiota, hypertensiota ja bradykardiaa on havaittu paklitakselihoidon aikana; potilaat ovat tavallisesti oireettomia eivätkä yleensä tarvitse hoitoa. Yleistilan tiheätä seuranta suositellaan, erityisesti ensimmäisen tunnin aikana paklitakseli-infuusion aloittamisesta. Vakavia sydän- ja verisuonitapahtumia havaittiin useammin ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla kuin rinta- tai munasarjasyöpöpotilailla. Yksi paklitakseliin liittyvä sydämen vajaatoimintatapaus havaittiin AIDSia ja Kaposin sarkoomaa sairastavia potilaita koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa.

Sydämen toimintaa on tarkkailtava, kun paklitakselia annetaan yhdessä doksorubisiin tai trastuzumabin kanssa metastasoituneen rintasyövän aloitushoitona. Mikäli harkitaan paklitakselin antamista tällaisina yhdistelmähoitoina, potilaan sydämen toiminta on arvioitava ennen hoidon aloittamista; tähän kuuluvat tautihistoria, kliininen tutkimus, EKG sekä ultraäänitutkimus ja/tai Multiple Gated Acquisition (MUGA)-tutkimus). Sydämen toimintaa on seurattava myös hoidon aikana (esim. kolmen kuukauden välein). Seuranta voi auttaa tunnistamaan potilaat, joille voi kehittyä sydämen vajaatoiminta, ja hoitavien lääkärien on arvioitava tarkoin kumulatiivinen antrasykliiniannos (mg/m^2), kun he päättävät kammiofunktion arviointitiheydestä. Jos tutkimukset viittaavat sydämen toiminnan heikkenemiseen, vaikka se olisi oireetontakin, hoitavien lääkärien on huolellisesti arvioitava jatkettavan hoidon kliininen hyöty ja verrattava sitä sydänvaurion syntymisen mahdollisuuteen, mahdollisesti palautumaton vaurio mukaan lukien. Jos hoitoa jatketaan, sydämen toimintaa on seurattava tiheämmin (esim. 1–2 kuurin välein).

Perifeerinen neuropatia: Vaikka perifeeristä neuropatiaa esiintyy usein, vaikeita oireita kehittyy harvoin. Vaikeissa tapauksissa suositellaan jatkossa paklitakseliannoksen pienentämistä 20 %:lla (KS-potilailla 25 %:lla). Paklitakseli-sisplatiini-yhdistelmähoitoa saaneilla ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla vaikean neurotoksisuuden ilmaantuvuus oli suurempi kuin pelkkää paklitakselia saaneilla. Ensilinjan hoitoa saaneilla munasarjasyöpöpotilailla, jotka saivat kolmen tunnin paklitakseli-infuusion ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa, vaikean neurotoksisuuden ilmaantuvuus oli suurempi kuin yhdistelmähoitoa syklofosamidilla ja sisplatiinilla saaneilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta: Maksan vajaatoiminta saattaa lisätä toksisten vaikutusten, erityisesti III–IV asteen luuydinsuppression, vaaraa. Ei ole havaittu viitteitä siitä, että paklitakselin toksisuus lisääntyisi, kun sitä annetaan 3 tunnin infuusiona lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea kolestaasi lähtötilanteessa. Pitkäaikaiseen paklitakseli-infuusioon voi liittyä luuydinsuppression lisääntymistä potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin huomattavan luuydinsuppression varalta (ks. kohta 4.2). Tiedot ovat riittämättömät, jotta lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

voitaisiin suositella annosmuutoksia (ks. kohta 5.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella paklitakselihoitoa.

Koska Paclitaxel Hospira sisältää etanolia (396 mg/ml), mahdolliset keskushermosto- ja muut vaikutukset on otettava huomioon. Lääkkeen sisältämä alkoholi saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta.

Paklitaxelin valtimonsisäistä annostelua tulee välttää erityisen tarkasti. Eläinkokeissa, joissa on tutkittu valmisteen paikallista siedettävyyttä, on havaittu vaikeita kudusreaktioita valtimonsisäisen annon jälkeen.

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu harvoin myös potilailla, jotka eivät ole saaneet samanaikaisesti antibioottihoitoa. Tämä reaktio on otettava huomioon paklitakselihoiton aikana tai pian sen jälkeen ilmenevien vakavien tai pitkäkestoisten ripulitapausten erotusdiagnoosissa.

Keuhkojen sädehoidon ja paklitaxelin yhdistelmä, hoitojärjestyksestä riippumatta, saattaa myötävaikuttaa interstitiaalipneumoniitin kehittymiseen.

Paklitaxelin on monissa kokeellisissa malleissa osoitettu olevan teratogeeninen, embryotoksinen ja mutageeninen. Siksi hedelmällisessä iässä olevien naisten ja miesten ja/tai heidän kumppaniensa tulee käyttää ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen jälkeen (ks. kohta 4.6). Koska paklitaxeli saattaa aiheuttaa korjautumatonta hedelmättömyyttä, miespotilaita kehoitetaan neuvottelemaan sperman ottamisesta talteen ennen hoitoa.

Vaikea mukosiitti on harvinainen KS-potilailla. Jos vaikeita reaktioita esiintyy, paklitaxeliannosta on pienennettävä 25 %.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Simetidiini-esilääkitys ei vaikuta paklitaxelin puhdistumaan.

Sisplatiini: Paklitaxeli suositellaan annettavaksi *ennen* sisplatiinia. Kun paklitaxelia annetaan ennen sisplatiinia, paklitaxelin turvallisuusprofiili on samankaltainen kuin mitä on raportoitu paklitaxelia yksinään käytettäessä. Kun paklitaxelia annettiin sisplatiinin *jälkeen*, potilailla esiintyi voimakkaampaa myelosuppressiota ja paklitaxelin puhdistuma oli n. 20 % pienempi. Gynekologisissa syövässä paklitaxelin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon saattaa liittyä suurempi munuaisten vajaatoiminnan vaara kuin pelkkään sisplatiinihoitoon.

Doksorubisiini: Metastasoituneen rintasyövän aloitushoidossa paklitaxeli tulisi antaa 24 tuntia doksorubisiinin jälkeen, koska doksorubisiinin ja sen aktiivisten metaboliittien eliminoituminen saattaa hidastua, jos paklitaxeli ja doksorubisiini annetaan lähekkäin (ks. kohta 5.2).

Maksassa metaboloituvat lääkeaineet: On noudatettava varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti maksassa metaboloituvia lääkeaineita, sillä tällaiset lääkkeet voivat estää paklitaxelin metaboliaa. Paklitaxelin metaboliaa katalysoivat osaksi sytokromi P450:n isoentsyymit CYP2C8 ja 3A4 (ks. kohta 5.2). Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että ihmisellä paklitaxelin CYP2C8-välitteinen metabolia 6 α -hydroksipaklitaxeliksi on päämetaboliareitti. Nykyisen tietämyksen perusteella paklitaxelin ja muiden CYP2C8-substraattien välillä ei ole odotettavissa kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. CYP3A4:n voimakkaaksi estäjäksi tiedetyn ketokonatsolin samanaikainen annostelu ei estä paklitaxelin eliminoitumista potilailla; molempia valmisteita voidaan siten antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta. Tarkempaa tietoa paklitaxelin ja muiden CYP3A4-substraattien/estäjien välisistä yhteisvaikutuksista on niukasti. Varovaisuutta tulee siksi noudattaa, kun paklitaxeli annetaan samanaikaisesti tunnettujen CYP2C8:n tai CYP3A4:n estäjien (esim.

erytromysiinin, fluoksetiinin, gemfibrotsiilin) tai induktorien (esim. rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, efavirensin, nevirapiinin) kanssa.

Useiden lääkkeiden yhdistelmähoitoja saaneiden KS-potilaiden tutkimukset osoittivat, että paklitakselin systeeminen puhdistuma oli merkittävästi pienempi nelfinaviiriin ja ritonaviiriin mutta ei indinaviiriin yhteydessä. Tiedot yhteisvaikutuksista muiden proteaasineestäjien kanssa ovat puutteelliset. Siksi paklitakselin käytössä tulisi noudattaa varovaisuutta, mikäli potilas saa samanaikaisesti proteaasineestäjiä.

4.6 Raskaus ja imetys

Kliinisen kokemuksen perusteella paklitakselin epäillään aiheuttavan synnynnäisiä vaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana.

Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Paclitaxel Hospira 6 mg/ml infuusiokonsentraattia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila vaadi paklitakselihoitoa.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Ei tiedetä, erittyykö paklitakseli äidinmaitoon. Paklitakselia ei saa käyttää imetyksen aikana. Imettäminen on keskeytettävä hoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tämä lääkevalmiste sisältää alkoholia, jolla saattaa olla haitallinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ellei toisin mainita, seuraavat tiedot viittaavat 812 potilaan tietokantaan valmisteen yleisestä turvallisuudesta. Nämä potilaat saivat kliinisissä tutkimuksissa paklitakselia ainoana lääkkeenä kiinteiden kasvainten hoitoon. Koska KS-potilaat ovat hyvin spesifinen ryhmä, tämän kohdan lopussa on erillinen kappale, jossa esitellään 107 KS-potilaan kliinisen tutkimuksen tuloksia.

Ellei toisin mainita, haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste ovat yleisesti ottaen samankaltaiset paklitakselia saavilla munasarja- ja rintasyöpäpotilailla sekä ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Mikään havaituista toksisista vaikutuksista ei ollut selkeästi sidoksissa ikään.

Yleisin merkittävä haittavaikutus oli **luuydinsuppressio**. Vaikeaa neutropeniaa ($< 0,5 \times 10^9/l$) esiintyi 28 %:lla potilaista, mutta siihen ei liittynyt kuumeilua. Vain 1 %:lla potilaista oli vaikeaa neutropeniaa vähintään 7 päivän ajan. Trombosytopeniaa raportoitiin 11 %:lla potilaista. Kolmella prosentilla trombosyyttiarvo oli alimmillaan $< 50 \times 10^9/l$ vähintään kerran tutkimuksen aikana. Anemiaa tavattiin 64 %:lla potilaista, mutta vaikeaa anemiaa ($Hb < 81 g/l$) vain 6 %:lla. Anemian esiintyvyys ja vaikeusaste riippuvat hemoglobiinin lähtöarvosta.

Neurotoksisuutta, pääasiassa **perifeeristä neuropatiaa**, näytti esiintyvän useammin ja vaikeaa-asteisempaan, kun paklitakselia annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa $175 mg/m^2$ kolmen tunnin infuusiona (85 % neurotoksisuus; 15 % vaikeaa-asteinen neurotoksisuus) verrattuna annostukseen $135 mg/m^2$ 24 tunnin infuusiona (25 % perifeerinen neuropatia; 3 % vaikeaa-asteinen). Ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla ja munasarjasyöpäpotilailla, jotka saivat paklitakselia 3 tunnin ajan ja sen jälkeen sisplatiinia, näytti esiintyvän enemmän vaikeaa neurotoksisuutta. Perifeeristä neuropatiaa voi esiintyä ensimmäisen kuurin jälkeen ja se voi paheta paklitakselihoitojen jatkuessa.

Paklitakselihoito oli keskeytettävä perifeerisen neuropatian vuoksi muutamassa tapauksessa. Tunto-oireet ovat yleensä lievittyneet tai hävinneet usean kuukauden kuluttua paklitakselihoidon lopettamisesta. Aikaisemmasta hoidosta johtuvat neuropatiat eivät ole paklitakselihoidon kontraindikaatioita.

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

Merkittävä yliherkkyysoire, joka voi johtaa kuolemaan (hoitoa vaativa hypotensio, angioedeema, bronkiodilataattorihoitoa vaativa hengitysvaikeus tai yleistynyt urtikaria) todettiin kahdella (< 1 %) potilaalla. Yhteensä 34 % potilaista (17 % kaikista kuureista) sai vähäisiä yliherkkyysoireita. Nämä lievät reaktiot, lähinnä punoitus ja ihottuma, eivät vaatineet hoitotoimenpiteitä eivätkä estäneet paklitakselihoidon jatkamista.

Injektiokohdan reaktiot laskimonsisäisen annon aikana voivat aiheuttaa paikallista turvotusta, kipua, punoitusta ja kovettumia. Ekstravasaatio voi joissakin tapauksissa aiheuttaa selluliittia. Ihon rikkoutumista ja/tai kesimistä on raportoitu, joskus ekstravasaatioon liittyneenä. Myös ihon värimuutoksia voi esiintyä. Joskus harvoin ihoreaktio on ilmaantunut uudelleen aikaisempaan ekstravasaatiokohtaan, kun paklitakselia on annettu toiseen paikkaan. Ekstravasaatioreaktioiden spesifistä hoitoa ei toistaiseksi tunneta.

Alla olevassa taulukossa luetellaan vaikeusasteesta riippumatta kaikki haittavaikutukset, joita on esiintynyt, kun paklitakselia on annettu ainoana lääkkeenä kolmen tunnin infuusiona metastasoituneen sairauden hoitoon (812 potilaalle kliinisissä tutkimuksissa), ja joita on raportoitu paklitakselin markkinoille tulon jälkeen*.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).

Infektiot:	Hyvin yleiset: infektio
	Melko harvinaiset: septinen sokki
	Harvinaiset*: pneumonia, sepsis
Veri ja imukudos:	Hyvin yleiset: luuydinsuppressio, neutropenia, anemia, trombosytopenia, leukopenia
	Harvinaiset: kuumeinen neutropenia
	Hyvin harvinaiset*: akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä
Immuunijärjestelmä:	Hyvin yleiset: lievät yliherkkyysoireet (pääasiassa punoitus ja ihottuma)
	Melko harvinaiset: merkittävät hoitoa vaativat yliherkkyysoireet (esim. hypotensio, angioneuroottinen edeema, hengitysvaikeudet, yleistynyt urtikaria, vilunväristykset ja selkäkipu)
	Harvinaiset*: anafylaktiset reaktiot
	Hyvin harvinaiset*: anafylaktinen sokki

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:	Hyvin harvinaiset*: ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt:	Hyvin harvinaiset*: sekavuustila
Hermosto:	Hyvin yleiset: neurotoksisuus (pääasiassa: perifeerinen neuropatia) Harvinaiset*: motorinen neuropatia (ja siihen liittyvä lievä distaalinen heikkous) Hyvin harvinaiset*: autonominen neuropatia (joka johtaa suolen lamaanumiseen ja ortostaattiseen hypotensioon), grand mal -kohtaukset, kouristukset, enkefalopatia, huimaus, päänsärky, ataksia
Silmät:	Hyvin harvinaiset*: näköhermo- ja/tai näkökenttämuutokset (scotoma scintillans), erityisesti tapauksissa, joissa suositeltu annostus on ylitetty
Kuulo ja tasapainoelin:	Hyvin harvinaiset*: ototoksisuus, kuulon heikkeneminen, korvien soiminen, kierto huimaus
Sydän:	Yleiset: bradykardia Melko harvinaiset: kardiomyopatia, oireeton kammiotakykardia, bigeminustakykardia, AV-katkos ja pyörtyminen, sydäninfarkti Hyvin harvinaiset*: eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia
Verisuonisto:	Hyvin yleiset: hypotensio Melko harvinaiset: hypertensio, tromboosi, tromboflebiitti Hyvin harvinaiset*: sokki
Hengityselin, rintakehä ja välikarsina:	Harvinaiset*: hengenahdistus, pleuranestekertymä, interstitiaalipneumonia, keuhkofibroosi, keuhkoembolia, hengitysvajaus Hyvin harvinaiset*: yskä
Ruoansulatuselimistö:	Hyvin yleiset: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, limakalvotulehdus Hyvin harvinaiset*: suolitukos, suolen puhkeaminen, iskeeminen koliitti, mesenteerinen tromboosi, pseudomembranoottinen koliitti, ruokatorvitulehdus, ummetus, askites, haimatulehdus

Maksa ja sappi:	Hyvin harvinaiset*: maksakuolio, hepaattinen enkefalopatia
Iho ja ihonalainen kerros:	Hyvin yleiset: hiustenlähtö Yleiset: ohimenevät ja lievät kynsi- ja ihomuutokset Harvinaiset*: kutina, ihottuma, punoitus Hyvin harvinaiset*: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, urtikaria, kynsien irtoaminen (potilaiden on hoidon aikana suojattava kädet ja jalat auringonvalolta)
Luusto, lihakset ja sidekudos:	Hyvin yleiset: nivelsärky, lihassärky
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	Yleiset: injektiokohdan reaktiot (myös paikallinen turvotus, kipu, punoitus, kovettuminen; joissakin tapauksissa ekstravasaatio voi johtaa selluliittiin) Harvinaiset*: heikkous, kuume, kuivuminen, turvotus
Tutkimukset:	Yleiset: vaikea ASAT (SGOT)-tasojen nousu, vaikea alkalisen fosfataasin nousu Melko harvinaiset: vaikea bilirubiiniarvon nousu Harvinaiset*: veren kreatiniiniarvon nousu

Neurosensorisia haittavaikutuksia, yliherkkyysoireita, artralgiaa/myalgiaa, anemiaa, infektioita, kuumetta, pahoinvointia/oksentelua ja ripulia esiintyi enemmän niillä rintasyöpäpotilailla, jotka saivat paklitakseliä liitännäishoitona AC-hoidon jälkeen, kuin pelkkää AC-hoitoa saaneilla potilailla. Nämä vaikutukset olivat kuitenkin yhtä yleisiä kuin annettaessa paklitakseliä yksinään, kuten edellä on todettu.

Yhdistelmähoito

Seuraavat tiedot viittaavat kahteen laajaan tutkimukseen munasarjasyövän ensilinjan solunsalpaajahoidosta (paklitakseli + sisplatiini: yli 1050 potilasta); kahteen faasin III tutkimukseen metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidosta: toisessa tutkittiin yhdistelmähoitoa doksorubisiinin kanssa (paklitakseli + doksorubisiini: 267 potilasta) ja toisessa yhdistelmähoitoa trastutsumabin kanssa (suunniteltu alaryhmäanalyysi paklitakseli + trastutsumabi: 188 potilasta) sekä kahteen faasin III tutkimukseen pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidosta (paklitakseli + sisplatiini: yli 360 potilasta) (ks. kohta 5.1).

Kun munasarjasyöpäpotilaat saivat ensilinjan hoitoa kolmen tunnin infuusiona, neurotoksisuus, artralgia/myalgia ja yliherkkyysoireet olivat yleisempiä ja vaikeaa-

asteisempia potilailla, jotka saivat paklitakselia ja sen jälkeen sisplatiinia, kuin potilailla, jotka saivat syklofosfamidia ja sen jälkeen sisplatiinia. Luuydinsuppressiota näytti esiintyvän harvemmin ja lieväästeisempänä potilailla, jotka saivat paklitakselia kolmen tunnin infuusiona ja sen jälkeen sisplatiinia, kuin potilailla, jotka saivat syklofosfamidia ja sen jälkeen sisplatiinia.

Metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidossa neutropenia, anemia, perifeerinen neuropatia, artralgia/myalgia, yleinen heikkous, kuume ja ripuli olivat yleisempiä ja vaikeasteisempia potilailla, jotka saivat paklitakselia (220 mg/m²) kolmen tunnin infuusiona 24 tunnin kuluttua doksorubisiiniannoksesta (50 mg/m²) kuin potilailla, jotka saivat standardia FAC-hoitoa (5-FU 500 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m², syklofosfamidi 500 mg/m²). Pahoinvointia ja oksentelua esiintyi harvemmin ja lievempänä paklitakseli (220 mg/m²) / doksorubisiini (50 mg/m²) -hoitoa kuin standardia FAC-hoitoa annettaessa. Kortikosteroidien käytöllä on saattanut olla osuutta pahoinvoinnin ja oksentelun vähenemisessä ja lievittämisessä paklitakseli/doksorubisiinihaarassa.

Kun paklitakselia annettiin kolmen tunnin infuusiona yhdessä trastutsumabin kanssa metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoitona, seuraavia tapahtumia (riippumatta niiden yhteydestä paklitakseliin tai trastutsumabiin) esiintyi useammin kuin annettaessa paklitakselia yksinään: sydämen vajaatoiminta (8 % yhdistelmähoiton ja 1 % pelkän paklitakselin aikana), infektio (46 % ja 27 %), vilunväristykset (42 % ja 4 %), kuume (47 % ja 23 %), yskä (42 % ja 22 %), ihottuma (39 % ja 18 %), artralgia (37 % ja 21 %), takykardia (12 % ja 4 %), ripuli (45 % ja 30 %), hypertensio (11 % ja 3 %), nenäverenvuoto (18 % ja 4 %), akne (11 % ja 3 %), herpes simplex (12 % ja 3 %), tapaturmat (13 % ja 3 %), unettomuus (25 % ja 13 %), nuha (22 % ja 5 %), sinuiitti (21 % ja 7 %) ja injektiokohdan reaktiot (7 % ja 1%). Jotkut näistä eroista oireiden esiintyvyydessä voivat johtua paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoitojen suuremmasta määrästä ja pitemmästä kestosta pelkkään paklitakselihoitoon verrattuna. Vaikeita tapahtumia raportoitiin yhtä usein paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoiton kuin pelkän paklitakselihoitonkin yhteydessä.

Sydämen supistumisen häiriöitä (vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen ≥ 20 %) esiintyi 15 prosentilla potilaista, joille annettiin doksorubisiinia yhdessä paklitakselin kanssa metastasoituneen rintasyövän hoitoon, kun niitä standardin FAC-hoidon aikana esiintyi 10 prosentilla potilaista. **Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa** todettiin < 1 prosentilla potilaista sekä paklitakseli/doksorubisiinihaarassa että FAC-haarassa. Kun trastutsumabia annettiin yhdessä paklitakselin kanssa potilaille, jotka olivat aikaisemmin saaneet antrasykliinejä, **sydämen vajaatoimintaa** esiintyi yleisemmin ja vaikeasteisempänä (NYHA-luokka I/II 10 %; NYHA-luokka III/IV 2 %) kuin pelkkää paklitakselia annettaessa (NYHA-luokka I/II 0 %; NYHA-luokka III/IV 1 %), ja siihen on harvoin liittynyt kuolemantapauksia (ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto). Näitä harvinaisia tapauksia lukuun ottamatta kaikki potilaat reagoivat asianmukaiseen lääkehoitoon.

Sädepneumoniittia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti sädehoitoa.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma

Hematologisia ja maksaan liittyviä vaikutuksia (ks. alla) lukuun ottamatta haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste on KS-potilailla yleisesti samanlainen kuin potilailla, jotka saavat paklitakselihoitoa ainoana lääkkeenä muiden kiinteiden kasvaimien hoitoon. Nämä havainnot perustuvat 107 potilasta käsittävään kliiniseen tutkimukseen KS-potilailla.

Veri ja imukudos: Luuydinsuppressio oli suurin annosta rajoittava toksisuus. Neutropenia on tärkein hematologinen toksisuus. Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiileja $< 0,5 \times 10^9/l$) esiintyi ensimmäisen kuurin aikana 20 prosentilla potilaista. Koko hoitoajan kuluessa vaikeaa neutropeniaa esiintyi 39 prosentilla potilaista. Neutropenia kesti yli 7 vuorokautta 41 prosentilla ja 30–35 vuorokautta 8 prosentilla potilaista. Se korjaantui 35 vuorokauden kuluessa kaikissa seuratuissa tapauksissa. Vähintään 7 vuorokautta kestänyttä 4. asteen

neutropeniaa esiintyi 22 prosentilla potilaista.

Paklitakselihoitoon liittynyttä neutropeenista kuumetta esiintyi 14 prosentilla potilaista ja 1,3 prosentissa hoitosykleistä. Paklitakselihoidon aikana esiintyi kolme (2,8 %) kuolemaan johtanutta sepsistapausta, jotka liittyivät lääkevalmisteeseen.

Trombosytopenia todettiin 50 prosentilla potilaista, ja 9 prosentilla se oli vaikea ($< 50 \times 10^9/l$). Vain 14 prosentilla trombosyytti-arvo oli $< 75 \times 10^9/l$ vähintään kerran hoidon aikana. Paklitakseliin liittyneitä verenvuototapauksia raportoitiin alle 3 prosentilla potilaista, mutta tapaukset olivat paikallisia.

Anemiaa (Hb < 110 g/l) tavattiin 61 prosentilla potilaista, ja se oli vaikeaa (Hb < 80 g/l) 10 prosentilla potilaista. Punasolusiirtoa tarvitsi 21 % potilaista.

Maksa ja sappi: Niistä potilaista (> 50 % sai proteaasineestäjiä), joiden maksan toiminta oli normaali tutkimuksen alkaessa, 28 prosentilla todettiin bilirubiinin, 43 prosentilla alkalisen fosfataasin ja 44 prosentilla ASAT-arvon nousu. Nousu oli vaikea-asteinen 1 prosentissa tapauksista kunkin parametrin osalta.

4.9 Yliannostus

Paklitakselin yliannostukselle ei tunneta antidoottia. Primaaristi odotettavissa olevia yliannostuskomplikaatioita ovat luuydinsuppressio, perifeerinen neuropatia ja mukosiitti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat/taksaanit

ATC-koodi: L01C D01

Paklitakseli on antimikrotubulusaine, joka edistää mikrotubulusten muodostusta tubuliinidimeereistä ja stabiloi mikrotubuluksia estämällä depolymerisaatiota. Tämä stabiloituminen estää mikrotubulusverkoston normaalia dynaamista uudelleenjärjestäytymistä, joka on oleellisen elintärkeissä solutoiminnan interfaasi- ja mitoosivaiheissa. Lisäksi paklitakseli aiheuttaa epänormaalien mikrotubuluskimppujen muodostumista koko solusyklin aikana ja useiden mikrotubulushaarojen muodostumisen mitoosin aikana.

Munasarjasyövän ensilinjan hoidossa paklitakselin turvallisuutta ja tehokkuutta arvioitiin kahdessa laajassa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (verrattuna syklofosfamidin 750 mg/m^2 ja sisplatiinin 75 mg/m^2 yhdistelmään).

Intergroup-tutkimuksessa (B-MS CA 139-209) yli 650 potilaalle, joilla oli II_{b-c}, III tai IV asteen primaarinen munasarjasyöpä, annettiin enintään 9 paklitakselihoitokuuria (175 mg/m^2 3 tunnin aikana) tai vertailuhoitoa. Toisessa laajassa tutkimuksessa (GOG 111/B-MS CA139-022) annettiin enintään 6 paklitakselihoitokuuria (135 mg/m^2 , 24 tunnin infuusiona) yhdistettynä sisplatiiniin (75 mg/m^2) tai vertailuhoitoa yli 400 potilaalle, joilla oli III tai IV asteen primaarinen munasarjasyöpä ja > 1 cm:n jäännöstuumori levinneisyysmäärityslaparotomiassa tai etäällä sijaitsevia metastaseja. Vaikka hoitoja ei verrattu suoraan, molemmissa tutkimuksissa paklitakselia ja sisplatiinia saaneilla potilailla oli merkittävästi suurempi vasteprosentti, taudin eteneminen alkoi myöhemmin ja elossaoloaika oli pitempi kuin standardihoitoa saaneilla potilailla. Pitkälle edennyttä munasarjasyöpää sairastaneilla potilailla, jotka saivat 3 tunnin infuusiona paklitakselia/sisplatiinia, esiintyi enemmän neurotoksisuutta, artralgiaa/myalgiaa mutta vähemmän myelosuppressiota kuin

potilailla, jotka saivat syklofosfamidia/sisplatiinia.

Rintasyövän liitännäishoidossa 3121 potilaalle, joilla oli imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä, annettiin joko paklitakselia liitännäishoitona tai ei lainkaan solunsalpaajahoitoa neljän doksorubisiini- ja syklofosfamidikuurin jälkeen (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Seuranta-ajan pituus oli keskimäärin 69 kuukautta (mediaani). Paklitakselia saaneilla potilailla uusiutumiskasvun riski pieneni merkittävästi, 18 %, pelkkää AC-hoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna ($p = 0,0014$) ja kuolleisuusriski pieneni merkittävästi, 19 %, pelkkää AC-hoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna ($p = 0,0044$). Retrospektiivisissä analyyseissä suotuisa vaikutus tulee esiin kaikissa potilaiden alaryhmissä. Potilailla, joilla oli hormonireseptorinegatiivinen kasvain tai reseptoristatus oli tuntematon, syövän uusiutumiskasvun riski pieneni 28 % (95 %:n luottamusväli: 0,59–0,86). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli hormonireseptoripositiivinen kasvain, uusiutumiskasvun riski pieneni 9 % (95 %:n luottamusväli: 0,78–1,07). Tässä koeasetelmassa ei kuitenkaan tutkittu yli 4 kuuria kestävästä pitkäkestoisesta AC-hoidon tehosta. Pelkästään tämän tutkimuksen perusteella ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että havaitut vaikutukset saattoivat johtua osittain solunsalpaajahoidon erilaisesta kestoista näissä kahdessa tutkimushaarassa (AC: 4 kuuria; AC + paklitakseli: 8 kuuria). Siksi liitännäishoitoa paklitakselilla tulisi pitää AC-hoidon pidentämisen vaihtoehtona.

Samanlaista tutkimusasetelmaa noudattaneessa toisessa laajassa kliinisessä imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän liitännäishoitotutkimuksessa 3060 potilasta jaettiin satunnaistetusti kahteen ryhmään, joista vain toiselle ryhmälle annettiin neljän AC-kuurin jälkeen neljä paklitakselikuria suurempaa 225 mg/m²:n annosta käyttäen (NSABP B-28, BMS CA139-270). Keskimäärin 64 kuukautta (mediaani) kestäneen seurannan aikana syövän uusiutumiskasvun riski pieneni paklitakselia saaneilla potilailla merkittävästi, 17 %, pelkkää AC-hoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna ($p = 0,006$). Paklitakselihoitoa saaneilla kuolleisuusriski pieneni 7 % (95 %:n luottamusväli: 0,78–1,12). Kaikissa alaryhmäanalyyseissä tulos oli parempi paklitakselihaarassa. Tässä tutkimuksessa potilailla, joilla oli hormonireseptoripositiivinen kasvain, syövän uusiutumiskasvun riski pieneni 23 % (95 %:n luottamusväli: 0,6–0,92). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli reseptorinegatiivinen kasvain, uusiutumiskasvun riski pieneni 10 % (95 %:n luottamusväli: 0,7–1,11).

Paklitakselin tehoa ja turvallisuutta metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidossa arvioitiin kahdessa keskeisessä faasin III satunnaistetussa, kontrolloidussa ja avoimessa tutkimuksessa.

Ensimmäisessä tutkimuksessa (BMS CA139-278) verrattiin doksorubisiinin bolusannosta (50 mg/m²) ja 24 tuntia sen jälkeen annetun paklitakselin (220 mg/m² kolmen tunnin infuusiona) yhdistelmää (AT) standardiin FAC-hoitoon (5-FU 500 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m², syklofosfamidi 500 mg/m²), kun molempia annettiin kolmen viikon välein yhteensä kahdeksan kuuria. Tähän satunnaistettuun tutkimukseen otettiin 267 potilasta, joilla oli metastasoitunut rintasyöpä ja jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet solunsalpaajia tai olivat saaneet vain ei-antrasykliinipohjaista liitännäishoitoa. Tulokset osoittivat, että aika ennen taudin etenemistä oli merkittävästi ($p = 0,029$) pitempi AT-hoitoa saaneessa ryhmässä (8,2 kuukautta) kuin FAC-ryhmässä (6,2 kuukautta). Elossaoloajan mediaani oli paklitakseli/doksorubisiiniryhmässä pitempi (23,0 kuukautta) kuin FAC-ryhmässä (18,3 kuukautta; $p = 0,004$). AT-haarassa 44 % ja FAC-haarassa 48 % potilaista sai myöhemmin toista solunsalpaajahoitoa, johon AT-haarassa sisältyi taksaaneja 7 prosentilla potilaista ja FAC-haarassa 50 prosentilla potilaista. Myös kokonaishoitovaste oli merkittävästi suurempi AT-haarassa (68 %) kuin FAC-haarassa (55 %). Täydellinen vaste todettiin paklitakseli/doksorubisiinihaarassa 19 prosentilla ja FAC-haarassa 8 prosentilla potilaista. Riippumaton sokkoutettu katsaus on vahvistanut myöhemmin kaikki tehoa koskevat tulokset.

Paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin toisen keskeisen tutkimuksen HO648g suunnitellussa alaryhmäanalyyseissä (metastasoitunutta rintasyöpää sairastavat potilaat, jotka olivat aikaisemmin saaneet antrasykliinejä

liitännäishoitona). Trastutsumabihoidon tehoa yhdistelmähoitona paklitakselin kanssa ei ole osoitettu potilailla, jotka eivät aikaisemmin saaneet antrasykliinejä liitännäishoitona. Trastutsumabin (4 mg/kg kyllästysannoksena ja sen jälkeen 2 mg/kg viikoittain) ja paklitakselin (175 mg/m² kolmen tunnin infuusiona kolmen viikon välein) yhdistelmähoitoa verrattiin pelkkään paklitakseliin (175 mg/m² kolmen tunnin infuusiona kolmen viikon välein) 188 potilaalla, joilla oli HER2-proteiinia yli-ilmentävä (2+ tai 3+ immunohistokemiallisessa määrityksessä) metastasoitunut rintasyöpä ja jotka olivat saaneet aikaisemmin antrasykliinejä. Paklitakselia annettiin kolmen viikon välein vähintään kuusi kuuria, mutta trastutsumabia annettiin viikoittain taudin etenemiseen asti. Tutkimus osoitti, että paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoitolla saavutettu hyöty oli merkitsevä verrattuna pelkkään paklitakseliin, kun kriteereinä käytettiin aikaa ennen taudin etenemistä (yhdistelmähoitolla 6,9 kuukautta ja paklitakselilla yksinään 3,0 kuukautta), hoitovastetta 41 % ja 17 %) ja vasteen kestoa (10,5 kuukautta ja 4,5 kuukautta). Paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoitoin merkittävin toksinen vaikutus oli sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa paklitakselin 175 mg/m² ja sisplatiinin 80 mg/m² (paklitakselin jälkeen annettuna) yhdistelmähoitoa on selvitetty kahdessa faasin III tutkimuksessa (367 paklitakselihoitoa saanutta potilasta). Molemmat tutkimukset olivat satunnaistettuja. Toisessa tutkimuksessa vertailuryhmä sai sisplatiinia (100 mg/m²) ja toisessa teniposidia 100 mg/m² ja sen jälkeen sisplatiinia 80 mg/m² (vertailuryhmässä 367 potilasta). Kummankin tutkimuksen tulokset olivat samanlaiset. Paklitakselia sisältävän hoidon ja vertailuhoidon välillä ei ollut merkitsevää eroa ensisijaisena päätetapahtumana olevan kuolleisuuden suhteen (mediaanit elossaoloajat paklitakselia saaneissa ryhmissä 8,1 ja 9,5 kuukautta ja vertailuryhmissä 8,6 ja 9,9 kuukautta). Samoin taudin etenemiseen kuluva ajassa ei ollut hoitojen välillä merkitsevää eroa. Kliinisen vasteen suhteen hyöty oli merkitsevä. Elämänlaatututkimuksen tulokset viittaavat paklitakselia sisältävän yhdistelmähoitoin aiheuttavan vähemmän ruokahaluttomuutta, mutta osoittavat myös sen aiheuttavan enemmän perifeeristä neuropatiaa (p<0,008).

Ei-vertailevassa tutkimuksessa selvitettiin paklitakselin tehoa ja turvallisuutta AIDSiin liittyvän Kaposin sarkooman hoidossa. Potilailla oli pitkälle edennyt Kaposin sarkooma, ja he olivat saaneet aikaisemmin systeemistä solunsalpaajahoidoa. Primaarinen tulosmuuttaja oli paras tuumorivaste. Näistä 107 potilaasta 63:n katsottiin olevan resistenttejä liposomaalisille antrasykliineille. Tämän alaryhmän katsotaan muodostavan tehonarviopopulaation. Liposomaalisille antrasykliineille resistenttien potilaiden kokonaishoitovaste (täydellinen/osittainen vaste) oli 15 kuurin jälkeen 57 % (luottamusväli 44–70 %). Yli 50 % hoitovasteista oli havaittavissa jo kolmen ensimmäisen kuurin jälkeen. Liposomaalisille antrasykliineille resistentissä ryhmässä vasteprosentit olivat vertailukelpoiset potilailla, jotka eivät olleet koskaan saaneet proteaasineestäjiä (55,6 %), ja niillä, jotka saivat proteaasineestäjiä vähintään 2 kuukautta ennen paklitakselihoitoa (60,9 %). Tehonarviopopulaatiossa aika ennen taudin etenemistä oli 468 vuorokautta (mediaani) (95 %:n luottamusväli 257-NE). Eloassaoloajan mediaania ei voitu laskea, mutta luottamusvälin alaraja oli 617 vuorokautta.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annon jälkeen paklitakselin pitoisuus plasmassa pienenee kaksivaiheisesti.

Paklitakselin farmakokinetiikka määriteltiin 3 ja 24 tunnin infuusioiden jälkeen annoksilla 135 ja 175 mg/m². Keskimääräinen puoliintumisaika oli 3,0–52,7 tuntia ja aitioiden ulkopuolisen (non-compartmental) kokonaispuhdistuman keskiarvo oli 11,6–24,0 l/h/m². Kokonaispuhdistuma näytti vähenevän plasmapitoisuuden suuretsa. Vakaan tilan jakautumistilavuuden keskiarvo oli 198–688 l/m², mikä viittaa laajaan ekstravaskulaariseen jakautumiseen ja/tai kudokseen sitoutumiseen. Kolmen tunnin infuusion yhteydessä annosten nostaminen aiheuttaa ei-lineaarisen farmakokinetiikan. Kun annos suureni 30 %:lla 135 mg:sta/m² 175 mg:aan/m², C_{max} nousi 75 % ja AUC_{0-∞} nousi 81 %.

Systeemisen paklitakseli-altistuksen vaihtelu samalla potilaalla oli hyvin vähäistä. Usean

hoitokuurin yhteydessä ei todettu viitteitä paklitakselin kumuloitumisesta.

In vitro -tutkimukset seerumin proteiineihin sitoutumisesta osoittavat, että 89–98 % paklitakselistä on proteiiniin sitoutunut. Simetidiinin, ranitidiinin, deksametasonin tai difenhydramiinin ei todettu vaikuttavan paklitakselin proteiineihin sitoutumiseen.

Paklitakselin jakautumista ja metaboliaa ihmisellä ei ole täysin selvitetty. Muuttumattoman lääkeaineen kumulatiivinen erittyminen virtsaan on ollut keskimäärin 1,3–12,6 % annoksesta, mikä viittaa laajaan nonrenaaliseen puhdistumaan. Maksa-aineenvaihdunta ja sappiteitse tapahtuva puhdistuma lienevät tärkeimmät paklitakselin poistumismekanismit. Paklitakseli metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien vaikutuksesta. Radioaktiivisesti merkitystä paklitakseliannoksesta erittyi ulosteeseen keskimäärin 26 % 6 α -hydroksipaklitakselinä, 2 % 3'p-dihydroksipaklitakselinä ja 6 % 6 α -3'-p-hydroksipaklitakselinä. 6 α -hydroksipaklitakseli muodostuu CYP2C8:n vaikutuksesta, 3'p-hydroksipaklitakseli CYP3A4:n ja 6 α -3'-p-hydroksipaklitakseli CYP2C8:n ja CYP3A4:n vaikutuksesta. Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta paklitakselin eliminaatioon kolmen tunnin infuusion jälkeen ei ole tutkittu. Hemodialyysissä olevan potilaan farmakokineettiset parametrit olivat samaa luokkaa kuin ei-dialyysipotilailla annettaessa 135 mg/m² paklitakselia kolmen tunnin infuusiona.

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

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa paklitakselia ja doksorubisiinia annettiin samanaikaisesti, doksorubisiinin ja sen metaboliittien jakautuminen ja eliminoituminen hidastuivat. Doksorubisiinin kokonaispitoisuus plasmassa oli 30 % suurempi, kun paklitakseli annettiin heti doksorubisiinin jälkeen sen sijaan, että lääkkeiden annon välinen aika olisi ollut 24 tuntia.

Kun paklitakselia annetaan yhdistelmähoitona, sisplatiinin, doksorubisiinin tai trastutsumabin käyttösuositukset on tarkistettava näiden lääkkeiden valmisteyhteenvedoista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Paklitakselin antaminen ennen parittelua tai sen aikana heikensi naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyttä. Lisäksi paklitakseli heikensi hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä sekä lisäsi alkio- ja sikiötöksisyyttä.

Paklitakselin karsinogeenista potentiaalia ei ole tutkittu. Farmakodynaamisen vaikutusmekanisminsa perusteella paklitakseli voi kuitenkin olla karsinogeeninen ja genotoksinen aine. Paklitakselin on todettu olevan mutageeninen sekä *in vitro* että *in vivo* nisäkäskoejärjestelmissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoliglyserolirisiiniioleaatti (polyokyyliirisiiniöljy)
Etanoli, vedetön
Sitruunahappo, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Makrogoliglyserolirisiinioleaatti voi aiheuttaa di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin (DEHP) liukenemisen muovitetuista polyvinyylidikloridi (PVC) -infuusiopusseista suhteessa aikaan ja pitoisuuteen. Siksi paklitakselin valmistamisessa, säilyttämisessä ja annostelussa tulee käyttää välineitä, jotka eivät sisällä PVC:tä. Sallittuja materiaaleja ovat esimerkiksi lasi, polypropeeni tai polyolefiini.

6.3 Kesto aika

2 vuotta (myyntipakkauksessa)

Valmiste säilyy laimentamisen jälkeen kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 72 tuntia 25 °C:n lämpötilassa normaaleissa valaistusolosuhteissa.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu valmiste olisi käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimentaminen ole tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Ensimmäisen käyttökerran ja toistuvien kumitulpan lävistysten ja paklitakseli-aspiraatioiden jälkeen käyttämättömän infuusiokonsentraatin on osoitettu säilyvän mikrobiologisesti, kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina alle 25 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna enintään 28 vuorokauden ajan. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Myyntipakkauksessa: Säilytä alle 25 °C. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Jäätyminen ei vaikuta haitallisesti valmistukseen. Jääkaapissa säilytettäessä valmiste voi saostua, mutta saostuma liukenee huoneenlämmössä ravistamatta tai kevyesti ravistaen. Jos liuos pysyy sameana tai jos siinä havaitaan liukenemattomia saostumia, valmiste on hävitettävä.

Säilytys ensimmäisen käyttökerran tai laimennuksen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoost)

Kirkas tyyppi I lasinen injektio pullo (5 ml, 16,7 ml, 25 ml ja 50 ml), jossa elastomeeritulppa. Injektio pullo toimitetaan yksittäispakattuina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Käsittely: Kaikkien antineoplastisten aineiden tavoin myös paklitakselin käytössä on noudatettava varovaisuutta. Laimentamisen on tapahduttava aseptisissä olosuhteissa koulutetun henkilökunnan toimesta tähän tarkoitukseen varatulla alueella. Asianmukaisia suojakäsineitä on käytettävä. Aineen joutumista kosketuksiin ihon ja limakalvojen kanssa on varottava.

Jos ainetta joutuu iholle, iho on välittömästi pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla. Paikallisen altistuksen seurauksena on havaittu kihelmöintiä, polttavaa tunnetta ja punaisuutta. Jos ainetta joutuu limakalvolle, se huuhdotaan perusteellisesti vedellä. Inhalaation jälkeen on raportoitu hengenahdistusta, rintakipua, polttava tunne nielussa ja pahoinvointia.

Infuusionesteen valmistus: Infuusiokonsentraatin laimentamisen yhteydessä ei pidä käyttää

sytostaattiannosteluneulaa tai vastaavaa, koska se voi aiheuttaa injektiopullon tulpan sisäänpainumisen ja steriiliyden menetyksen.

Ennen infuusiota paklitakseli laimennetaan käyttövalmiiksi infuusioliuokseksi (0,3–1,2 mg/ml) aseptista tekniikkaa noudattaen seuraaviin infuusionesteisiin:

- natriumkloridi-infuusioneste 9 mg/ml (0,9 %)
- glukoosi-infuusioneste 50 mg/ml (5 %)
- infuusioneste, jossa glukoosia 50 mg/ml ja natriumkloridia 9 mg/ml
- Ringerin liuos, joka sisältää glukoosia 50 mg/ml

Laimennettu infuusioliuos on tarkoitettu käytettäväksi vain yhdellä käyttökerralla.

Käyttövalmiin infuusioliuoksen säilyvyys, ks. kohta 6.3.

Käyttövalmis infuusioliuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista hiukkasten tai värjäytymisen varalta.

Valmistuksen aikana liuos voi näyttää samelta, mikä johtuu vehikkelistä, eikä se poistu suodattamalla. Sameus ei vaikuta valmityksen tehoon. Liuos tulee antaa mikrohuokoisen kalvon omaavan in-line-suodattimen läpi, jossa aukkokoko on $\leq 22 \mu\text{m}$. Merkittävää tehon heikkenemistä ei ole havaittu, kun liuoksen antoa on simuloitu in-line-suodattimellisen ($\leq 22\mu\text{m}$) siirtoletkun läpi.

Sakkautumista paklitakseli-infuusion aikana, yleensä 24 tunnin infuusion loppuvaiheilla, on raportoitu harvoissa tapauksissa. Sakkautumisriskin pienentämiseksi paklitakseli tulee käyttää mahdollisimman pian laimennuksen jälkeen ja liiallista ravistelua tai heiluttelua tulee välttää. Infuusion annon aikana liuoksen ulkonäköä tulee tarkkailla säännöllisesti ja jos sakkautumista ilmenee, infuusion anto tulee lopettaa.

Jotta minimoitaisiin potilaan altistus DEHP:lle, jota saattaa liueta PVC-muovisista infuusiopusseista, siirtolaitteista tai muista välineistä, laimennetut paklitakseliliuokset tulee säilyttää pulloissa, jotka eivät sisällä PVC:tä (lasi, polypropeeni) tai muovipusseissa, jotka eivät sisällä PVC:tä (polypropeeni, polyolefiini) ja antaa polyeteenipinnoitettuja siirtolaitteita käyttäen. PVC:llä muovitetun, lyhyen sisään- ja/tai ulostuloletkun omaavien suodatinlaitteiden käyttäminen ei ole aiheuttanut DEHP:n merkittävää liukenemistä.

Hävittäminen: Kaikki paklitakselin valmistukseen, annosteluun, infusointiin tai muuhun käsittelyyn käytettävät tarvikkeet on pantava asianmukaiseen turvasäiliöön ja hävitettävä sytotoksisten aineiden käsittelystä säädettyllä tavalla.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Hospira UK Limited Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18880

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.6.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.4.2011