

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paclitaxel STADA 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia sisältää 6 mg paklitakselia.

5 ml:n pullo sisältää 30 mg paklitakselia.

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

25 ml:n pullo sisältää 150 mg paklitakselia.

50 ml:n pullo sisältää 300 mg paklitakselia.

Apuaineet:

525 mg/ml makrogoliglyserolirisiniöljy, 404 mg/ml etanoli 96 %

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:

Paklitakselia käytetään ensilinjan kemoterapiana potilaille, joilla on pitkälle edennyt munasarjasyöpä tai jäännöstuumori (> 1 cm) ensimmäisen laparotomian jälkeen, yhdessä sisplatiinin kanssa.

Metastasoituneen munasarjasyövän toisen linjan hoito, kun aiempi platinayhdistettä sisältävä vakiohoito ei ole antanut riittävää vastetta.

Rintasyöpä:

Paclitaxel Stadaa käytetään liitännäishoitona antrasykliini- ja syklofosfamidi (AC) -hoidon jälkeen potilailla, joilla on imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä. Paclitaxel Stadan käyttöä liitännäishoitona on pidettävä pitkäkestoisen antrasykliini- ja syklofosfamidihoidon (AC) vaihtoehtona.

Paklitakselin käyttö on aiheellista paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoidossa yhdessä antrasykliinin kanssa potilailla, joille antrasykliini sopii, tai yhdessä trastutsumabin kanssa potilailla, joilla ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2 (HER-2) on yli-ilmennyt tasolla 3+ immunohistokemiallisessa määrittelyssä ja joille antrasykliini ei sovi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Paclitaxel Stadan käyttö ainoana lääkkeenä on aiheellista metastasoituneen rintasyövän hoidossa, kun antrasykliinejä sisältävä normaalihoito ei ole antanut riittävää vastetta tai ei ole sopinut.

Pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosityöpä:

Paclitaxel Stada sisplatiiniin yhdistettynä on tarkoitettu ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) hoitoon potilailla, joille mahdollisesti parantava leikkaus ja/tai sädehoito ei sovi.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma

Paklitakselin käyttö on aiheellista potilailla, joilla on pitkälle edennyt Kaposin sarkooma (KS) kun liposomaalinen antrasykliinihoito ei ole antanut riittävää vastetta.

Tämän käyttöaiheen tukena on vain vähän tietoja lääkkeen tehosta. Kohdassa 5.1 on esitetty tähän liittyvien tutkimusten yhteenveto.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa: Infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava ennen käyttöä (ks. kohta 6.6) ja sitä saa antaa ainoastaan laskimoon.

Paklitakseli on annettava in-line-suodattimen läpi, jonka huokoskoko on $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (ks. kohta 6.6).

Kaikille potilaille on annettava esilääkityksenä kortikosteroideja, antihistamiineja ja H_2 -salpaajia ennen paklitakselin antamista, esim.:

Lääke	Annos	Lääkkeen anto ennen paklitakselia
Deksametasoni	20 mg suun kautta* tai i.v.	Suun kautta noin 12 ja 6 tuntia tai i.v. 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

** tai vastaava antihistamiini, esim.kloorifenamiini
i.v. = laskimoon

Ensilinjan kemoterapia munasarjasyövässä:

Vaikka muita lääkitysohjelmia tutkitaan parhaillaan, suositellaan paklitakselin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa.

Infuusion keston mukaan paklitakselin käytössä suositellaan kahta annostusta: Paklitakselia annetaan 175 mg/m^2 laskimoon 3 tunnin infuusiona ja sen jälkeen annetaan sisplatiinia 75 mg/m^2 kolmen viikon välein annettuna; 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).

Toisen linjan kemoterapia munasarjasyövässä:

Suosittelava paklitakseliannos on 175 mg/m^2 laskimoinfuusiona kolmen tunnin aikana. Hoito toistetaan kolmen viikon välein.

Liitännäiskemoterapiana rintasyövässä:

Suosittelava paklitakseliannos on 175 mg/m^2 kolmen tunnin aikana. Hoitoa annetaan 4 jaksoa kolmen viikon välein AC-hoidon jälkeen.

Ensilinjan kemoterapia rintasyövässä:

Kun paklitakselia käytetään yhdessä doksorubisiinin kanssa (50 mg/m^2), se annetaan 24 tuntia doksorubisiinin jälkeen. Suositeltava paklitakseliannos on 220 mg/m^2 laskimoinfuusiona kolmen tunnin aikana. Hoito toistetaan kolmen viikon välein (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Trastutsumabin kanssa käytettynä suositeltava paklitakseliannos on 175 mg/m^2 laskimoinfuusiona kolmen tunnin aikana. Hoito toistetaan kolmen viikon välein (ks. kohta 5.1). Paklitakseli-infuusio voidaan aloittaa ensimmäistä trastutsumabiannosta seuraavana päivänä tai välittömästi seuraavien trastutsumabiannosten jälkeen, jos edellinen trastutsumabiannos oli hyvin siedetty (trastutsumabin annostuksesta tarkemmin valmisteen valmisteyhteenvedosta).

Toisen linjan kemoterapia rintasyövässä:

Suosittelava paklitakseliannos on 175 mg/m^2 kolmen tunnin aikana. Hoito toistetaan kolmen viikon välein.

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito:

Suosittelava paklitakseliannos on 175 mg/m² kolmen tunnin aikana, jonka jälkeen annetaan sisplatiinia 80 mg/m². Hoito toistetaan kolmen viikon välein.

AIDSiin liittyvän Kaposin sarkooman hoito

Suosittelava paklitakseliannos on 100 mg/m² laskimoinfuusiona kolmen tunnin aikana joka toinen viikko.

Seuraavat paklitakseliannokset annetaan potilaan sietokyvyn mukaan.

Uutta paklitakselikuuria ei saa antaa, ennen kuin neutrofiilien määrä on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (KS-potilailla $\geq 1,0 \times 10^9/l$) ja trombosyyttien $\geq 100 \times 10^9/l$ (KS-potilailla $\geq 75 \times 10^9/l$).

Potilaille, joille aikaisempi paklitakselihoito on aiheuttanut vakavaa neutropeniaa (neutrofiilien määrä $< 0,5 \times 10^9/l$ vähintään 7 päivän ajan) tai vaikeaa perifeeristä neuropatiaa, on suositeltavaa antaa 20 % (25 % KS-potilailla) pienemmät annokset seuraavilla kerroilla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat:

Suosittelavasta annostuksen muuttamisesta potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, ei ole riittävästi tutkimustietoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei pidä antaa paklitakselia.

Lapset:

Lääkkeen tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaille lapsille ei ole osoitettu, joten Paclitaxel STADAn käyttöä lapsille ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys paklitakselille tai jollekin valmisteen apuaineelle, erityisesti makrogoliglyserolirisiiniöljylle (ks. kohta 4.4).

Paklitakselia ei pidä käyttää, jos lähtötilanteen neutrofiiliarvo on $< 1\ 500/mm^3$ ($< 1\ 000/mm^3$, jos potilaalla on Kaposin sarkooma).

Paklitakselin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

Paklitakselin käyttö on myös vasta-aiheista Kaposin sarkoomaa sairastaville, jos heillä on samanaikaisesti vakavia, hallitsemattomia infektiota.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Paklitakselia saa käyttää vain syövän kemoterapiaan perehtyneen lääkärin valvonnassa. Koska merkittäviä yliherkkyysreaktioita voi esiintyä, käsillä on oltava asianmukainen hoitovalmius.

Lääkkeen annon yhteydessä on suositeltavaa tarkasti valvoa infuusiokohtaa mahdollisen kudokseen kertymisen varalta.

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

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

Merkittäviä yliherkkyysreaktioita, joille on ominaista hengenahdistus ja hoitoa vaativa hypotensio, angioedeema ja yleistyvä nokkoskuume, on esiintynyt $< 1\ %$:lla potilaista, jotka ovat saaneet paklitakselia riittävän esilääkityksen jälkeen. Nämä reaktiot ovat luultavasti histamiinivälitteisiä.

Vaikean yliherkkyyksireaktion ilmetessä paklitakseli-infuusio on välittömästi keskeytettävä ja on aloitettava oireenmukainen hoito. Potilaalle ei saa antaa valmistetta uudestaan.

Luuydinsuppressio (lähinnä neutropenia) on annosta rajoittava toksisuus. Veriarvoja on seurattava tiheästi. Uutta paklitakselikuuria ei saa antaa, ennen kuin neutrofiilien määrä 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 $\geq 75 \times 10^9/l$). Kliinisessä Kaposin sarkoomaa koskevassa tutkimuksessa useimmat potilaista saivat granulositytiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF).

Maksan vajaatoimintapotilailla voi olla tavallista suurempi toksisuusriski, etenkin asteen 3–4 luuydinsuppression riski. Paklitakselin toksisuuden ei ole osoitettu olevan tavallista voimakkaampaa, kun lääke annetaan 3 tuntia kestäväenä infuusiona potilaille, joilla on lieviä maksatoiminnan poikkeavuuksia. Kun paklitakseli annetaan pidempänä infuusiona, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa esiintyä tavallista enemmän luuydinsuppressiota. Potilaita tulee seurata tarkoin voimakkaan luuydinsuppression varalta (ks. kohta 4.2). Tietojen puutteellisuuden vuoksi ei voida antaa suosituksia annostuksen muuttamisesta potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 5.2).

Valmisteen käytöstä potilailla, joilla on lähtötilanteessa vaikea kolestaasi, ei ole tietoja. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei pidä antaa paklitakselihoitoa.

Vaikeita sydämen johtumishäiriöitä on ilmoitettu vain harvoin, kun paklitakseliä on käytetty yksin. Jos potilaalle kehittyy merkittävä johtumishäiriö paklitakselihoiton aikana, sitä on hoidettava asianmukaisesti, ja jatkossa annettavan paklitakselihoiton aikana on sydämen toimintaa seurattava jatkuvasti. Hypotensiota, hypertensiota ja bradykardiaa on havaittu paklitakselihoiton aikana. Potilaat ovat tavallisesti oireettomia eivätkä yleensä tarvitse hoitoa. Vitaalitoimintojen seuraaminen on suositeltavaa, etenkin ensimmäisen tunnin aikana paklitakseli-infuusion aloittamisesta. Vakavia sydän- ja verisuonihäiriöitä on todettu useammin ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla kuin rinta- tai munasarjasyöpäpotilailla. Kliinisessä AIDS-KS-tutkimuksessa todettiin yksi paklitakselin antoon liittyvä sydämen vajaatoimintatapaus.

Kun paklitakseliä käytetään yhdessä doksorubisiinin tai trastutsumabin kanssa metastasoituneen rintasyövän hoidon alussa, sydämen toimintaa on seurattava. Kun paklitakselin käyttö sopii potilaalle näillä yhdistelmillä, on aluksi määritettävä sydämen toimintatila tutkimalla anamneesi, tekemällä fysikaalinen tarkastus, EKG, echokardiografia ja/tai sydämen pumppaustoiminnan gammakuvaus (MUGA). Sydämen toimintaa on seurattava myöhemminkin hoidon aikana (esim. kolmen kuukauden välein). Sydämen toimintaa seuraamalla voidaan todeta mahdollinen sydämen vajaatoiminta. Hoitavan lääkärin on huolellisesti arvioitava antrasykliinin kertyvä annos (mg/m^2) päättäessään kammioiden toiminnan seuraamisen aikataulusta. Jos tutkimuksissa ilmenee sydämen toiminnan heikkenemistä, oireetontakin, hoitavan lääkärin on huolellisesti arvioitava hoidon jatkamisen kliiniset edut ottaen huomioon mahdollisesti syntyvät sydänvauriot, jotka voivat olla korjautumattomia. Jos hoitoa jatketaan, sydämen toimintaa on seurattava tiheämmin (esim. 1–2 hoitajakson välein). Asiasta tarkemmin trastutsumabi- tai doksorubisiinivalmisteiden valmisteyhteenvedoissa.

Vaikka **perifeeristä neuropatiaa** esiintyy usein, harvoin ilmenee vaikeita oireita. Vaikeissa tapauksissa on suositeltavaa hoitoa jatkettaessa pienentää paklitakseliannosta 20 %:lla (25 %:lla KS-potilailla). Ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla ja munasarjasyöpäpotilailla, jotka saavat ensilinjan hoitoa, paklitakselin antaminen kolmen tunnin infuusiona yhdessä sisplatiinin kanssa on aiheuttanut vaikeaa neurotoksisuutta useammin kuin paklitakseli yksin annettuna tai syklofosamidin ja sisplatiinin yhdistelmä.

Paklitakselin antamista **valtimoon** on vältettävä erityisen tarkoin, sillä paikallista siedettävyyttä koskeneissa eläinkokeissa havaittiin vaikeita kudoksetyyppejä, kun lääkettä annettiin valtimoon.

Paklitakselin ja keuhkojen sädetyksen yhdistelmä (hoitojen järjestyksestä riippumatta) voi edistää **interstitiaalisen pneumoniitin** kehittymistä.

Paclitaxel Stada sisältää etanoli 96 %:a (404 mg/ml), joten mahdolliset keskushermosto- ja muut vaikutukset tulee ottaa huomioon. Valmisteen sisältämä etanoli voi olla haitallista alkoholisteille ja tulee ottaa huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla sekä lapsilla ja riskiryhmän potilailla kuten maksasairauksista kärsivillä ja epilepsiapotilailla.

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

Vaikea mukosiitti on harvinaista KS-potilailla. Vaikeiden reaktioiden ilmetessä paklitakseliannosta on pienennettävä 25 %:lla.

Paclitaxel STADA sisältää makrogoliglyserolirisiiniöljyä, joka voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita (ks. kohta 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Munasarjasyövän ensilinjan hoidossa suositellaan paklitakselin antoa *ennen* sisplatiinia. Kun paklitakseli annetaan ennen sisplatiinia, paklitakselin turvallisuusprofiili on samanlainen kuin mitä on raportoitu yksinään käytetyn paklitakselin osalta. Kun paklitakselia annettiin sisplatiinin *jälkeen*, potilailla esiintyi voimakkaampaa luuytimen suppressiota ja paklitakselin puhdistuma oli n. 20 % pienempi. Kun gynekologista syöpää hoidetaan paklitakselilla ja sisplatiinilla, näillä potilailla voi olla suurempi munuaisten vajaatoiminnan riski kuin potilailla, jotka saavat pelkkää sisplatiinia.

Koska doksorubisiinin ja sen aktiivisten metaboliittien eliminaatio saattaa olla vähäisempää, kun paklitakselia ja doksorubisiinia annetaan samoihin aikoihin, metastasoivan rintasyövän alkuhoidossa on paklitakseli annettava 24 tuntia doksorubisiinin jälkeen (ks. kohta 5.2).

Paklitakseli metaboloituu osittain sytokromi P450 -isoentsyymien CYP2C8 ja CYP3A4 vaikutuksesta (ks. kohta 5.2). Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että paklitakselin CYP2C8-entsyymivälitteinen metabolia 6 α -hydroksipaklitakseliksi on ihmisellä pääasiällisin metaboliareitti. Ketokonatsolin, tunnetun CYP3A4:n voimakkaan estäjän, samanaikainen anto ei estä paklitakselin eliminaatiota. Siksi kumpaakin lääkettä voidaan antaa yhdessä ilman annoksen säätämistä. Paklitakselin ja muiden CYP3A4:n substraattien/estäjien välisistä yhteisvaikutuksista ei ole paljoa tietoa. Paklitakselia on siksi annettava varoen samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään estävän (esim. erytromysiini, fluoksetiini, gemfibrotsiili) tai indusoivan (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, efavirentsi, nevirapiini) CYP2C8- tai CYP3A4-isoentsyymiä.

Simetidiiniesilääkitys ei vaikuta paklitakselin puhdistumaan.

Useita lääkkeitä samanaikaisesti saavia KS-potilaita koskevat tutkimukset ovat viitanneet siihen, että paklitakselin systeeminen puhdistuma oli huomattavasti vähäisempää nelfinaviiri- ja ritonaviirihoidon yhteydessä muttei indinaviirihoidon yhteydessä. Lääkkeen yhteisvaikutuksista muiden proteaasinestäjien kanssa on niukasti tietoa. Paklitakselia on siksi annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti proteaasinestäjiä.

Tämän lääkkeen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Paklitakselin käytöstä raskauden aikana on riittämättömästi tutkimustietoa. Paklitakselin on osoitettu olevan alkio- ja sikiötöksinen kanilla ja heikentävän hedelmällisyyttä rotalla. Kuten muutkin solunsalpaajat, myös paklitakseli voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Siksi paklitakselia ei tule käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi

välttämätöntä. Paklitakselihoitoa saavia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee kehottaa käyttämään ehkäisyä ja ilmoittamaan välittömästi lääkärille, jos raskaus alkaa. Hedelmällisessä iässä olevien nais- ja miespotilaiden ja/tai heidän kumppaniensa tulee käyttää ehkäisyä vähintään 6 kk ajan paklitakselihoiton jälkeen.

Miespotilaiden tulee perehtyä siittiöiden pakastusmahdollisuuksiin ennen paklitakselihoitoa, sillä hoito saattaa aiheuttaa hedelmättömyyttä.

Paklitakselia ei saa antaa imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä erittykö paklitakseli äidinmaitoon. Imetys on keskeytettävä paklitakselihoiton ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Paklitakselin ei ole osoitettu vaikuttavan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Tulee kuitenkin huomata, että valmiste sisältää alkoholia (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

4.8 Haittavaikutukset

Ellei toisin mainita, seuraavassa on esitetty lääkkeen yleistä turvallisuutta koskevan 812 potilaan tietokannan tietoja. Potilaille oli kiinteä tumor, jota hoidettiin pelkällä paklitakselilla kliinisissä tutkimuksissa. Koska KS-potilaat muodostava hyvin erityisen potilasryhmän, tämän kohdan lopussa on esitetty 107 potilaalla tehdyn kliinisen tutkimuksen tuloksia.

Ellei toisin mainita, haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeus ovat yleensä samanlaiset paklitakselia saavilla munasarja- ja rintasyöpäpotilaille sekä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilaille. Mikään havaituista toksisista vaikutuksista ei liittynyt selvästi ikään.

Yleisin huomattava 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 potilaista oli trombosyyttiarvo alimmillaan $< 50 \times 10^9/l$ vähintään kerran tutkimuksen aikana. Anemiaa ilmeni 64 %:lla potilaista, mutta vaikeaa anemiaa ($Hb < 5 \text{ g/l}$) oli vain 6 %:lla potilaista. Anemian ilmaantuvuus ja vaikeus riippuvat hemoglobiinin lähtöarvosta.

Neurotoksisuutta, pääasiassa **perifeeristä neuropatiaa**, näytti esiintyvän useammin ja vaikeampana, kun paklitakselia annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa 175 mg/m^2 kolmen tunnin infuusiona (85 %:lla neurotoksisuutta; 15 %:lla vaikeana) kuin annostuksen ollessa 135 mg/m^2 24 tunnin infuusiona (25 %:lla perifeerisenä neuropatiaa; 3 %:lla vaikeana). Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilaille ja munasarjasyöpäpotilaille, jotka saavat paklitakselia kolmen tunnin ajan ja sen jälkeen sisplatiinia, näyttää esiintyvän enemmän vaikeaa neurotoksisuutta.

Perifeeristä neuropatiaa voi esiintyä ensimmäisen hoitajakson jälkeen, ja se voi paheta paklitakseli-altistuksen jatkuessa. Paklitakselihoito oli keskeytettävä perifeerisen neuropatian vuoksi muutamassa tapauksessa. Tunto-oireet ovat yleensä lievittyneet tai hävinneet usean kuukauden kuluttua paklitakselihoiton lopettamisesta. Aikaisemmista hoidoista johtuvat neuropatiat eivät ole paklitakselihoiton vasta-aihe.

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

Vakava yliherkkyysoireyksi, joka saattoi johtaa kuolemaan (hoitoa vaativa hypotensio, angioedeema, bronkodilataattoria vaativa hengitysvajaus tai yleistyvä nokkosihottuma) ilmeni kahdella ($< 1 \%$) potilaalla. 34 %:lla potilaista (17 % kaikista hoitajaksoista) ilmeni vähäisiä yliherkkyysoireyksiä. Nämä lievät reaktiot, lähinnä punoitus ja ihottuma, eivät vaatineet hoitotoimenpiteitä eivätkä estäneet paklitakselihoiton jatkamista.

Injektiokohdan reaktiot laskimoon annon yhteydessä voivat aiheuttaa paikallista turvotusta, kipua, punoitusta ja kudoksen kovettumista. Ekstravasaatio voi joskus aiheuttaa myös selluliittia. Ihon rikkoutumista ja/tai kuoriutumista on raportoitu, joskus ekstravasaatioon liittyneenä. Ihon värimuutoksiakin voi ilmetä. Yksittäisiä tapauksia on raportoitu ihoreaktion uudelleenilmaantumisesta paikkaan, jossa on tapahtunut aiemmin ekstravasaatio, kun paklitakselia on annettu toiseen paikkaan. Ekstravasaatioreaktioihin ei ole toistaiseksi tiedossa erityistä hoitoa.

Joissakin tapauksissa injektiokohdan reaktio ilmeni pitkittyneen infuusion yhteydessä tai viivästyi viikon – 10 päivää.

Seuraavassa taulukossa on lueteltu ainoana lääkkeenä annetun paklitakselin aiheuttamat haittavaikutukset niiden vaikeudesta riippumatta, kun lääkettä on annettu kolmen tunnin infuusiona metastaasipotilaille (812 potilasta kliinisissä tutkimuksissa), sekä paklitakselin myyntiintulon jälkeisen valvonnan* aikana raportoidut haittavaikutukset.

Haittavaikutusten ilmaantuvuudet on lueteltu alla seuraavan käytännön mukaisesti:

Erittäin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); erittäin harvinainen ($< 1/10\,000$), ei tiedetä (yleisyyttä ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot ja loistartunnat	Erittäin yleinen: Infektio (lähinnä virtsatie- ja ylähengitystieinfektiot); joissakin tapauksissa raportoitu kuolemia Melko harvinainen: Septinen sokki Harvinaiset*: Pneumonia, peritoniitti, sepsis
Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt:	Erittäin yleiset: Luuydinsuppressio, neutropenia, anemia, trombosytopenia, leukopenia, verenvuoto Harvinainen*: Kuumeinen neutropenia Erittäin harvinaiset*: Akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä
Immuunijärjestelmän häiriöt:	Erittäin yleiset: Lievät yliherkkyysoireyhtymät (lähinnä ihon punoitus ja ihottuma) Epätavalliset: Vakavat hoitoa vaativat yliherkkyysoireyhtymät (kuten hypotensio, angioedeema, hengitysvajaus, yleistynyt nokkosihottuma, vilunväristykset, selkäkipu, rintakipu, takykardia, vatsakipu, raajakipu, epänormaali hikoilu ja verenpaineen kohoaminen) Harvinaiset*: Anafylaktiset reaktiot: Erittäin harvinainen*: Anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt:	Erittäin harvinainen*: Ruokahaluttomuus Tuntematon*: Tuumorinhajoamisoireyhtymä
Psykkiset häiriöt:	Erittäin harvinainen*: Sekavuus
Hermostohäiriöt:	Erittäin yleinen: Neurotoksisuus (lähinnä perifeerinen neuropatia) Harvinainen*: Motorinen neuropatia (aiheuttaa lievää distaalista heikkoutta) Erittäin harvinaiset*: Autonominen neuropatia (aiheuttaa paralyttistä ileusta ja ortostaattista hypotensiota), grand mal -kohtaukset, kouristukset, enkefalopatia, heitehuimaus, päänsärky, ataksia
Silmäsairaudet:	Erittäin harvinaiset*: Näköhermon ja/tai näkökenttähäiriöt (välkepalvi), etenkin suositeltua suurempia annoksia saaneilla potilailla

	Tuntematon*: Makulaedeema, fotopsia, lasiaiskellujat
Korva- ja sisäkorvahäiriöt:	Erittäin harvinaiset*: ototoksisuus, kuulon heikkeneminen, tinnitus, huimaus
Sydänhäiriöt:	Yleinen: Bradykardia Melko harvinaiset: Kardiomyopatia, oireeton kammiotakykardia, bigeminustakykardia, eteis-kammiokatkos ja pyörtyily, sydäninfarkti Harvinaiset: Sydämen vajaatoiminta Erittäin harvinaiset*: Eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia
Verisuonihäiriöt:	Erittäin yleinen: Hypotensio Epätavalliset: Korkea verenpaine, tromboosi, tromboflebiitti Erittäin harvinainen*: Sokki Tuntematon*: Flebiitti
Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt:	Harvinaiset*: Hengenahdistus, pleuraeffuusio, interstitiaalinen pneumonia, keuhkofibroosi, keuhkoembolia, hengitysvajaus Erittäin harvinainen*: Yskä
Ruoansulatuskana vanhäiriöt:	Erittäin yleiset: Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, limakalvotulehdus Harvinaiset*: suolitukos, suoliperforaatio, iskeeminen koliitti, haimatulehdus Erittäin harvinaiset*: mesenterinen tromboosi, pseudomembranoottinen koliitti, ruokatorvitulehdus, ummetus, askites, neutropeeninen koliitti
Maksa- ja sappihäiriöt:	Erittäin harvinaiset*: Maksanekroosi, hepaattinen enkefalopatia (kummassakin tapauksessa raportoitu kuolemia)
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:	Erittäin yleinen: Hiustenlähtö Yleiset: Ohimenevät ja lievät kynsi- ja ihomuutokset Harvinaiset*: Kutina, ihottuma, eryteema Erittäin harvinaiset*: Stevens–Johnson-oireyhtymä, epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, eksfoliatiivinen dermatiitti, nokkosihottuma, kynsien irtoaminen (potilaiden kädet ja jalat on hoidon aikana suojattava auringonvalolta) Tuntematon*: Skleroderma
Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt:	Erittäin yleiset: Nivel- ja lihassärky Tuntematon*: <i>lupus erythematosus disseminatus</i>
Yleisluontoiset häiriöt ja annostuspaikan häiriöt:	Yleiset: Injektiokohdan reaktiot (kuten paikallinen turvotus, kipu, eryteema, kovettuma. Ekstravasaatio voi toisinaan aiheuttaa selluliittia, ihon fibroosia ja ihonekroosia) Harvinaiset*: Heikkous, kuume, nestevajaus, turvotus, huonovointisuus
Tutkimukset:	Yleiset: ASAT-arvon huomattava suureneminen, alkalisen fosfataasin huomattava lisääntyminen Melko harvinainen: Bilirubiinin huomattava lisääntyminen Harvinainen*: Veren kreatiniinin lisääntyminen

Rintasyöpäpotilailla, jotka saivat paklitakselia liitännäishoitona AC-hoidon jälkeen, oli enemmän neurosensorisia haittavaikutuksia, yliherkkyysreaktioita, nivel- tai lihassärkyä, anemiaa, infektiota,

kuumetta, pahoinvointia/oksentelua ja ripulia kuin pelkkää AC-hoitoa saavilla potilailla. Nämä haittavaikutukset olivat kuitenkin yhtä yleisiä kuin annettaessa pelkkää paklitakselia, kuten edellä on todettu.

Yhdistelmähoito

Seuraavassa on esitetty kaksi huomattavaa lääkeainetutkimusta kemoterapian käytöstä ensilinjan lääkkeenä munasarjasyövässä (paklitakseli + sisplatiini: yli 1050 potilasta); kaksi III-vaiheen lääkeainetutkimusta kemoterapian käytöstä ensilinjan lääkkeenä metastasoituneessa rintasyövässä: toinen tutkimus paklitakselin käytöstä yhdistelmässä doksorubisiinin kanssa (paklitakseli + doksorubisiini 267 potilasta), toinen tutkimus paklitakselin käytöstä yhdessä trastutsumabin kanssa (suunniteltu alaryhmäanalyysi paklitakseli + trastutsumabi: 188 potilasta) ja kaksi III vaiheen lääkeainetutkimusta pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidosta (paklitakseli + sisplatiini: yli 360 potilasta) (ks. kohta 5.1).

Kun munasarjasyöpäpotilaat saivat ensilinjan hoitoa kolmen tunnin infuusiona, neurotoksisuus, nivel- ja lihaskipu ja yliherkkyysreaktiot olivat yleisempiä ja vaikeampia potilailla, jotka saivat paklitakselia ja sen jälkeen sisplatiinia, kuin potilailla, jotka saivat syklofosfamidia ja sitten sisplatiinia. Luuydinsuppressiota näytti esiintyvän harvemmin ja lievempänä potilailla, jotka saivat paklitakselia kolmen tunnin infuusiona ja sen jälkeen sisplatiinia, kuin potilailla, jotka saivat syklofosfamidia ja sitten sisplatiinia.

Ensilinjan kemoterapian aikana potilailla, joilla oli metastasoitunut rintasyöpä, oli haittavaikutuksina neutropenia, anemia, perifeerinen neuropatia, nivel- ja lihaskipu, heikkous, kuume ja ripuli useammin ja vakavampana kun paklitakselia (220 mg/m²) annettiin 3 tunnin infuusiona 24 tuntia doksorubisiinin (50 mg/m²) jälkeen kuin potilailla, jotka saivat tavanomaista FAC-hoitoa (5-FU 500 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m², syklofosfamidi 500 mg/m²). Pahoinvointia ja oksentelua näytti ilmenevän harvemmin ja lievempänä paklitakseli (220 mg/m²) / doksorubisiini (50 mg/m²) -hoidon yhteydessä kuin tavanomaisen FAC-hoidon yhteydessä. Kortikosteroidien käyttö on voinut vähentää pahoinvoinnin ja oksentelun yleisyyttä ja vakavuutta paklitakseli/doksorubisiinialaryhmässä.

Kun paklitakselia annettiin 3 tunnin infuusiona yhdessä trastutsumabin kanssa ensilinjan hoitona metastasoituneeseen rintasyöpään, seuraavia haittavaikutuksia (riippumatta niiden yhteydestä paklitakseliin tai trastutsumabiin) raportoitiin useammin kuin paklitakselin käytöstä yksinään: sydämen vajaatoiminta (8 % vs. 1 %), infektio (46 % vs. 27 %), vilunväristykset (42 % vs. 4 %), kuume (47 % vs. 23 %), yskä (42 % vs. 22 %), ihottuma (39 % vs. 18 %), nivelkipu (37 % vs. 21 %), takykardia (12 % vs. 4 %), ripuli (45 % vs. 30 %), hypertonia (11 % vs. 3 %), nenäverenvuoto (18 % vs. 4 %), akne (11 % vs. 3 %), herpes simplex (12 % vs. 3 %), tapaturmat (13 % vs. 3 %), unettomuus (25 % vs. 13 %), nuha (22 % vs. 5 %), sinuiitti (21 % vs. 7 %) ja injektiokohdan reaktio (7 % vs. 1 %). Jotkut näistä ilmaantuvuuseroista voivat johtua siitä, että paklitakseli/trastutsumabihoitojen määrä oli suurempi ja kesto pitempi kuin pelkkään paklitakseliin perustuvien hoitojen. Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin yhtä paljon paklitakseli/trastutsumabihoitojen kuin pelkkään paklitakseliin perustuvien hoitojen osalta.

Kun doksorubisiinia annettiin yhdessä paklitakselin kanssa metastasoituneen rintasyövän hoidoksi, **sydämen supistumishäiriöitä** (vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen ≥ 20 %) todettiin 15 % :lla potilaista ja 10 %:lla tavanomaisen FAC-hoidon yhteydessä. **Sydämen kongestiivista vajaatoimintaa** todettiin < 1 %:lla paklitakseli/doksorubisiinia saaneista potilaista ja myös tavanomaista FAC-hoitoa saaneista.

Kun trastutsumabia annettiin paklitakselin kanssa aikaisemmin antrasykliineillä hoidetuille potilaille, **sydämen toimintahäiriöiden** ilmaantuvuus ja vaikeus oli suurempaa kuin kun paklitakselia käytettiin yksinään (NYHA-luokka I/II 10 % ja 0 %; NYHA-luokka III/IV 2 % ja 1 %) ja siihen on joissakin harvoissa tapauksissa liittynyt kuolemia (ks. trastutsumabivalmisteen valmisteyhteenveto). Kaikissa muissa kuin näissä harvoissa tapauksissa on ilmennyt hoitovaste.

Sädepneumoniittia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti sädehoitoa.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma

Vereen ja maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. alla) lukuun ottamatta haittavaikutusten määrä ja vakavuus on yleensä samanlaista KS-potilailla ja pelkkää paklitakselia muihin kiinteisiin tuumoreihin saaneilla potilailla, 107 potilaan kliinisen tutkimuksen perusteella.

Veren ja imunestjärjestelmän häiriöt: Luuydinsuppressio oli huomattavin annosta rajoittava haittavaikutus. Neutropenia on huomattavin vereen kohdistuva haittavaikutus. Ensilinjan hoidossa ilmeni vakavaa neutropeniaa (neutrofiileja $< 0,5 \times 10^9/l$) 20 %:lla potilaista. Koko hoitoaikana todettiin vakavaa neutropeniaa 39 %:lla potilaista. Neutropeniaa ilmeni >7 päivää 41 %:lla ja 30 - 35 päivää 8 %:lla potilaista. Se parani 35 päivässä kaikilla seuratuilla potilailla. Vähintään 7 päivää kestäneen 4. asteen neutropenian ilmaantuvuus oli 22 %.

Paklitakseliin liittyvää neutropeenistä kuumetta todettiin 14 %:lla potilaista ja 1,3 %:ssa hoitojaksoista. Paklitakselihoidon aikana ilmeni lääkkeeseen liittyen 3 sepsistapausta (2,8 %), jotka aiheuttivat kuoleman.

Trombosytopeniaa todettiin 50 %:lla potilaista ja se oli vakavaa ($< 50\,000$ solua/ mm^3) 9 %:ssa tapauksista. Trombosyyttiarvo oli vain 14 %:lla potilaista $< 75 \times 10^9/l$ vähintään kerran hoidon aikana. Paklitakseliin liittyneitä verenvuotoja ilmeni < 3 %:lla potilaista, mutta ne olivat paikallisia.

Anemiaa (Hb < 110 g/l) todettiin 61 %:lla potilaista ja se oli vakavaa (Hb < 80 g/l) 10 %:lla. Punasolusiirtoja tarvittiin 21 %:lla potilaista.

Maksa- ja sappihäiriöt: Tutkittaessa potilaita (> 50 % sai proteaasineestäjiä), joilla oli lähtötilanteessa normaali maksan toiminta, todettiin 28 %:lla bilirubiinin, 43 %:lla alkaalisen fosfataasin ja 44 %:lla ASAT-arvon suurentuneen. Kaikkien näiden kolmen arvon suureneminen oli vakavaa 1 %:ssa tapauksissa.

4.9 Yliannostus

Paklitakselin yliannostukseen ei tunneta vastalääkettä.

Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata tarkoin. Hoidon tulee kohdistua tärkeimpiin odotettavissa oleviin haittavaikutuksiin, joita ovat luuydinsuppressio, ääreishermostotoksisuus ja mukosiitti.

Lapsilla yliannostukset voivat liittyä akuuttiin etanolimyrkytykseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet/taksaanit
ATC-koodi: L01C D01

Paklitakseli on antimikrotubulusaine, joka vahvistaa mikrotubulusten yhdistymistä tubuliinidimeereistä ja stabiloi mikrotubuluksia estämällä depolymerisaatiota. Tämä stabiliteetti estää normaalia dynaamista mikrotubulusverkoston uudelleenjärjestäytymistä, joka on oleellisen tärkeää vitaalille välivaiheelle ja solun mitoosille. Lisäksi paklitakseli aiheuttaa epänormaalien mikrotubuluskimppujen muodostumista koko solusyklin aikana ja useiden mikrotubulushaarojen muodostumisen mitoosin aikana.

Paklitakselin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin ensilinjan kemoterapiassa munasarjasyövän hoidossa kahdessa laajassa satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (verrattuna syklofosamidin 750 mg/m^2 ja sisplatiinin 75 mg/m^2 yhdistelmään). Intergroup-tutkimuksessa (B-MS CA139-209) yli 650 potilaalle, joilla oli II_{b-c}, III tai IV asteen primaarinen munasarjasyöpä, annettiin

enintään 9 paklitakselihoitajaksoa (175 mg/m² kolmen tunnin aikana) ja sen jälkeen sisplatiinia (75 mg/m²) tai vertailuhoitoa.

Toisessa laajassa tutkimuksessa (GOG-III/B-MS CA139-022) annettiin enintään 6 hoitajaksoa paklitakselia (135 mg/m², 24 tunnin infuusiona) yhdistettynä sisplatiiniin (75 mg/m²) tai vertailuhoitoa yli 400 potilaalle, joilla oli III/IV asteen primaarinen munasarjasyöpä ja > 1 cm:n jäännöstuumori syövän vaihetta määrittävässä laparotomiassa tai distaalisia metastaaseja.

Vaikka näitä kahta paklitakselin annostusmuotoa ei vertailu suoraan keskenään, molemmissa tutkimuksissa paklitakselia yhdessä sisplatiinin kanssa saaneilla potilailla vasteprosentti oli merkitsevästi suurempi, taudin eteneminen alkoi merkittävästi myöhemmin ja eloonjäämisaika oli pitempi kuin vakiohoitoa saaneilla potilailla. Enemmän neurotoksisuutta sekä nivelkipua ja lihaskipua mutta vähemmän luuydinsuppressiota todettiin pitkälle edennytää munasarjasyöpää sairastavilla, joille annettiin 3 tunnin infuusiona paklitakseli/sisplatiinihoitoa, kuin potilailla, jotka saivat syklofosfamidi/sisplatiinihoitoa.

Rintasyövän liitännäishoidossa 3121 potilasta, joilla oli imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä, sai liitännäishoitona paklitakselia tai ei lainkaan kemoterapiaa neljän doksorubisiini/syklofosfamidihoitajakson (CALGB 9344, BMS CA 139-223) jälkeen. Keskimääräinen seuranta-aika oli 69 kuukautta. Kokonaisuudessaan paklitakseli vähensi merkitsevästi 18 %:lla uusiutumiseriskiä verrattuna potilaisiin, jotka saivat pelkkää AC-hoitoa (p = 0,0014), ja merkitsevästi 19 %:lla kuoleman riskiä (p = 0,0044) verrattuna potilaisiin, jotka saivat pelkkää AC-hoitoa. Retrospektiivisissä analyyseissä on todettu lääkkeen vaikutuksen olevan suotuisaa kaikissa potilaiden alaryhmissä. Potilailla, joilla oli hormonireseptorinegatiivinen/tuntematon tuumori, uusiutumiseriski pieneni 28 %:lla (95 % CI: 0,59–0,86). Potilailla, joilla oli hormonireseptoriposiitivinen tuumori, uusiutumiseriski pieneni 9 %:lla (95 % CI: 0,78–1,07). Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan tutkittu yli 4 jakson jatkettua pitkäaikaisen AC-hoidon vaikutusta. Pelkästään tämän tutkimuksen perusteella ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että havaitut vaikutukset johtuivat osaksi kemoterapian keston eroavaisuudesta näiden kahden tutkimusryhmän välillä (AC 4 jaksoa; AC + paklitakseli 8 jaksoa). Siksi paklitakselin käyttöä liitännäishoitona on pidettävä pitkäkestoisen AC-hoidon vaihtoehtona.

Samanlaista koeasetelmaa noudattaneessa toisessa laajassa kliinisessä imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän liitännäishoitotutkimuksessa 3060 potilasta jaettiin satunnaistetusti kahteen ryhmään, joista vain toiselle ryhmälle annettiin neljän AC-jakson jälkeen neljä paklitakselijaksoa suurempaa 225 mg/m²:n annosta käyttäen (NSABP B-28, BMS CA139-270). Kun keskimääräinen seuranta-aika oli 64 kuukautta, uusiutumiseriski pieneni paklitakselihoitoa saaneilla merkittävästi enemmän (17 %) kuin potilailla, jotka saivat pelkkää AC-hoitoa (p = 0,006). Paklitakselihoitoa saaneiden kuoleman riski väheni 7 %:lla (95 % CI: 0,78–1,12). Kaikki alaryhmien analyysit olivat paklitakselihoitoa saaneiden eduksi. Potilailla, joilla oli hormonireseptoriposiitivinen tuumori, uusiutumiseriski pieneni 23 %:lla (95 % CI: 0,6–0,92). Potilailla, joilla oli hormonireseptori-negatiivinen tuumori, uusiutumiseriski pieneni 10 %:lla (95 % CI: 0,7–1,11).

Paklitakselin käyttöä ensilinjan lääkkeenä metastasoituneessa rintasyövässä tutkittiin tehokkuuden ja turvallisuuden osalta kahdessa III vaiheen satunnaistetussa, kontrolloidussa avoimessa tutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa (BMS CA139-278), boluksena annetun doksorubisiinin (50 mg/m²) kanssa annettiin 24 tunnin kuluttua paklitakselia (220 mg/m² 3 tunnin infuusiona) (AT) ja verrattiin tätä hoitoa vakiotyyppiseen FAC-hoittoon (5-FU 500 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m², syklofosfamidi 500 mg/m²). Molempia hoitomuotoja käytettiin kolmen viikon välein kahdeksan hoitajakson verran. Satunnaistetussa tutkimuksessa oli mukana 267 metastasoitunutta rintasyöpää sairastavaa potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet kemoterapiaa tai olivat saaneet vain muuta kuin antrasykliinikemoterapiaa liitännäishoitona. Tutkimuksessa todettiin, että AT-hoitoa saavien potilaiden taudin etenemistä edeltävä aika oli merkitsevästi pitempi kuin FAC-hoitoa saavilla (8,2 ja 6,2 kuukautta; p = 0,029). Keskimääräinen eloonjäämisaika oli paklitakseli/doksorubisiinihoidon eduksi FAC-hoittoon verrattuna (23,0 ja 18,3 kuukautta; p = 0,004). AT-ryhmässä 44 % ja FAC-ryhmässä 48 % potilaista sai myöhemmin toista solunsalpaajahoidoa, johon AT-ryhmässä sisältyi taksaaneeja 7 %:lla potilaista ja FAC-haarassa 50 %:lla potilaista. Kokonaishoitovaste oli myös merkitsevästi parempi AT-ryhmässä (68 %) kuin FAC-ryhmässä (55 %). Täydellinen hoitovaste todettiin 19 %:lla paklitakseli/doksorubisiiniryhmän potilaista ja 8 %:lla FAC-ryhmän potilaista.

Kaikki tehokkuutta koskevat tulokset on sittemmin vahvistettu sokkoutetussa riippumattomassa arvioinnissa.

Toisessa III vaiheen tutkimuksessa tutkittiin paklitakseli/trastutsumabihoidon tehoa ja turvallisuutta HO648g-tutkimuksen suunnitellussa alaryhmäanalyysissä (kohteena rintasyöpäpotilaat, jotka olivat saaneet aikaisemmin liitännäishoitona antrasykliinejä). Paklitakselin kanssa annetun trastutsumabin tehoa ei ole osoitettu potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet liitännäishoitona antrasykliinejä. Trastutsumabin (4 mg/kg kyllästysannos ja sitten 2 mg/kg joka viikko) ja 3 tunnin infuusiona joka 3. viikko annettavan paklitakselin (175 mg/m²) yhdistelmää verrattiin 3 tunnin infuusiona joka 3. viikko yksin annettuun paklitakseliin (175 mg/m²) metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla 188 potilaalla, joissa oli todettu HER2:n yli-ilmenemistä (2+ tai 3+ immunohistokemiallisesti määritettynä) ja joita oli aikaisemmin hoidettu antrasykliineillä. Paklitakselia annettiin kolmen viikon välein vähintään kuuden jakson verran, kun taas trastutsumabia annettiin joka viikko taudin etenemiseen asti. Tutkimuksessa todettiin, että paklitakselia yhdessä trastutsumabin kanssa saaneilla potilailla taudin eteneminen alkoi myöhemmin (6,9 ja 3,0 kk), vasteprosentti oli suurempi (41 % ja 17 %) ja vasteen kesto pitempi (10,5 ja 4,5 kk) kuin pelkkää paklitakselia saaneilla potilailla. Vakavin toksinen vaikutus paklitakselia yhdessä trastutsumabin kanssa käytettäessä oli sydämen toimintahäiriöt (ks. kohta 4.8).

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa paklitakselin 175 mg/m² ja sen jälkeen annetun sisplatiinin 80 mg/m² yhdistelmää on selvitetty kahdessa III-vaiheen tutkimuksessa (367 potilasta sai paklitakselia sisältävää lääkettä). Molemmat tutkimukset olivat satunnaistettuja. Toisessa oli vertauskohteena sisplatiini 100 mg/m², toisessa teniposidi 100 mg/m² ja sen jälkeen sisplatiini 80 mg/m² (367 potilasta sai vertailulääkitystä). Tutkimusten tulokset olivat samanlaiset.

Ensisijaisena päätetapahtumana oli kuolleisuus, jossa ei todettu merkitseviä eroja paklitakselia sisältävän lääkityksen ja vertailulääkityksen välillä (keskimääräinen eloonjäämisaika 8,1 ja 9,5 kk paklitakselia sisältävän lääkityksen osalta sekä 8,6 ja 9,9 kk vertailulääkkeiden osalta).

Eloojäämisessä ilman taudin etenemistä ei myöskään ollut merkitseviä eroja lääkitysten välillä. Hoitovasteessa todettiin merkittävää hyötyä. Elämänlaatua koskevien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että paklitakselia sisältävät lääkkeet aiheuttivat vähemmän ruokahaluttomuutta ja selvästi enemmän perifeeristä neuropatiaa (p<0,008).

AIDSiin liittyvän KS:n hoidossa paklitakselin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin vertailemattomassa tutkimuksessa potilailla, joilla oli pitkälle edennyt Kaposin sarkooma ja joita oli aikaisemmin hoidettu systeemisellä kemoterapialla. Ensisijainen päätepiste oli paras tuumorivaste. 107 potilaasta 63:n katsottiin olevan hoitoresistenttejä liposomaalisille antrasykliineille. Tätä alaryhmää pidetään ydinryhmänä lääkkeen tehon arvioinnin kannalta. Liposomaalisille antrasykliineille resistenttien potilaiden kokonaisuhoitovaste (täydellinen/osittainen vaste) oli 15 kuurin jälkeen 57 % (luottamusväli 44–70 %). Yli 50 % hoitovasteista oli havaittavissa jo kolmen ensimmäisen hoitojakson 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 %). Tehonarvioryhmässä aika ennen taudin etenemistä oli 468 vuorokautta (mediaani) (95 % CI 257-NE). Eloojäämisajan mediaania ei voitu laskea, mutta luottamusvälin alaraja oli 617 vuorokautta ydinryhmän potilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annon jälkeen paklitakselin pitoisuus plasmassa pienenee kaksivaiheisesti.

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

Kun 19 KS-potilaalle annettiin 100 mg/m² kolmen tunnin infuusiona, C_{max}-keskiarvo oli 1530 ng/ml (vaihteluväli 761–2860 ng/ml) ja AUC-keskiarvo oli 5619 ng/h/ml (vaihteluväli 2609–9428 ng/h/ml). Puhdistuma oli 20,6 l/h/m² (vaihteluväli 11–38) ja jakautumistilavuus 291 l/m² (vaihteluväli 121–638). Terminaalinen eliminoitumisen puoliintumisaika oli keskimäärin 23,7 tuntia (vaihteluväli 12–33 tuntia).

Systeemisen paklitakselialtistuksen potilaskohtainen vaihtelu oli hyvin vähäistä. Usean hoitojakson ei todettu aiheuttavan paklitakselin kertymistä.

In vitro -tutkimukset ihmisen seerumin proteiineihin sitoutumisesta osoittavat, että 89–98 % paklitakselista sitoutuu proteiiniin. Simetidiinin, ranitidiinin, deksametasonin tai difenhydramiinin ei todettu vaikuttavan paklitakselin proteiiniinsitoutumiseen.

Paklitakselin jakaantumista ja metaboliaa ihmisellä ei ole täysin selvitetty. Muuttumattoman lääkeaineen kumulatiivinen erittyminen virtsaan on ollut keskimäärin 1,3–12,6 % annoksesta, mikä viittaa siihen, että puhdistuma munuaisten ulkopuolella on laajamittaista.

Maksa-aineenvaihdunta ja sappiteitse tapahtuva puhdistuma lienevät tärkeimmät paklitakselin eliminaatiomekanismit.

Paklitakseli näyttää metaboloituvan ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien vaikutuksesta.

Radioaktiivisesti merkitystä paklitakseliannoksesta erittyi ulosteeseen keskimäärin 26 % 6 α -hydroksipaklitakselinä, 2 % 3'-p-hydroksipaklitakselinä ja 6 % 6 α -3'-p-hydroksipaklitakselinä. Nämä hydroksyloidut metaboliitit muodostuvat CYP2C8:n, CYP3A4:n ja sekä CYP2C8:n että CYP3A4:n vaikutuksesta.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta paklitakselin eliminaatioon kolmen tunnin infuusion jälkeen ei ole tutkittu. Hemodialyysiiä saavan potilaan farmakokineettiset parametrit olivat samaa luokkaa muilla potilailla, kun paklitakselia annettiin 135 mg/m² kolmen tunnin infuusiona.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa paklitakselia ja doksorubisiinia annettiin samanaikaisesti, doksorubisiinin ja sen metaboliittien jakautuminen ja eliminoituminen hidastui. Doksorubisiinin kokonaispitoisuus plasmassa oli 30 % suurempi, kun paklitakseli annettiin heti doksorubisiinin jälkeen, kuin silloin, kun lääkkeiden välillä oli 24 tunnin tauko.

Kun Paclitaxel Stadaa annetaan yhdistelmähoitona, sisplatiinin, doksorubisiinin tai trastutsumabin käyttösuositukset on tarkistettava näitä lääkkeitä sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Paklitakselin on osoitettu olevan toksinen kaniin alkioille ja sikiölle sekä vähentävä rottien hedelmällisyyttä.

Paklitakselin karsinogeenisuutta 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

Makrogoliglyserolirisiiniöljy

Etanoli 96 %

Sitruunahappo, vedetön (E330) pH:n säätämiseksi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Makrogoliglyserolirisiinioleaatti voi aiheuttaa DEHP:n [di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatti] liukenemisen muovitetuista polyvinyylikloridi (PVC) -infuusiopusseista suhteessa aikaan ja pitoisuuteen. Siksi laimennetun Paclitaxel Stadan valmistelu, säilytys ja anto on tehtävä käyttämättä PVC-muovia sisältäviä välineitä.

Tätä lääkettä ei saa sekoittaa muihin lääkkeisiin paitsi kohdassa 6.6 mainittuihin.

6.3 Kestoaika

Injektiopullo ennen avaamista
2 vuotta.

Injektiopullo avaamisen jälkeen

Lääke on laimennettava heti pullon avaamisen jälkeen.

Kestoaika laimentamisen jälkeen:

Infuusiota varten valmistetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan:

- 27 tuntia 25 °C:n lämpötilassa ja huonevalaistuksessa, kun se on laimennettu 0,9 % natriumkloridiliuoksessa ja 5 % glukoosiliuoksessa infuusiota varten.
- 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa ja huonevalaistuksessa, kun se on laimennettu 0,9 % natriumkloridiliuoksessa ja 5 % glukoosiliuoksessa infuusiota varten tai Ringerin liuoksessa infuusiota varten, jossa on 5 % glukoosia.

Mikrobiologisista syistä valmiste olisi käytettävä välittömästi. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ellei laimentaminen ole tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet: ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas tyyppin I lasipullo, jossa fluoropolymeeripintainen klorobutylikumitulppa.

Pakkauskoot: 1 pullo, jossa 5 ml, 16,7 ml, 25 ml tai 50 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet käytetyn lääkkeen tai tällaisesta lääkkeestä peräisin olevien jätteiden hävittämisessä tai muussa käsittelyssä

Tämä valmiste on kertakäyttöinen (ks. kohta 6.3). Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Käsittely:

Kaikkien antineoplastisten aineiden tavoin myös Paclitaxel Stadan 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 pestään vedellä ja saippualla. Paikallisen altistuksen seurauksena on havaittu kihelmöintiä, kirvelyä ja punoitusta. Jos ainetta joutuu limakalvolle, se huuhdotaan perusteellisesti vedellä. Inhalaation jälkeen on raportoitu hengenahdistusta, rintakipua, kirvelyä nielussa ja pahoinvointia.

Jos avaamattomia injektiopulloja säilytetään kylmässä, saattaa niihin muodostua sakkaa, joka kuitenkin liukenee hieman ravistamalla tai ilman ravistamista, kun valmiste tulee huoneenlämpöiseksi. Tämä ei vaikuta valmisteen laatuun. Jos neste on sameaa tai siinä on liukenematonta sakkaa, injektiopullo on hylättävä.

Sytostaattiannosteluneulaa (Chemo-Dispensing Pin) tai vastaavaa ei pidä käyttää, koska se voi aiheuttaa injektiopullon tulpan sisäänpainumisen ja steriiliyden menetyksen.

Laskimoinfuusionesteen valmistelu:

Ennen infuusiota Paclitaxel Stada laimennetaan aseptista tekniikkaa noudattaen seuraaviin infuusionesteisiin: 0,9 % natriumkloridi-infuusioneste, 5 % glukoosi-infuusioneste, tai 0,9 % glukoosi-infuusionesteen ja 5 % natriumkloridi-infuusionesteen sekoitus tai Ringerin infuusioliuos, jossa on 5 % glukoosia, lopulliseen pitoisuuteen 0,3–1,2 mg/ml.

Vain kirkkaita liuoksia, joissa ei juuri näy hiukkasia, saa käyttää.

Kohdassa 6.3 on selostettu laimennettujen liuosten mikrobiaalinen, kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen stabiilius.

Käyttöön valmisteltaessa neste voi olla hieman samea, johtuen vehikkelistä, eikä sameus poistu suodattamalla. Paclitaxel Stada -infuusio annetaan in-line-suodattimen läpi, jonka huokoskoko on $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Merkittävää tehon heikkenemistä ei ole todettu, kun infuusiota on simuloitu in-line-suodattimella varustetun laskimoletkun kautta.

Saostumista Paclitaxel Stada -infusion aikana on raportoitu joitakin tapauksia, yleensä 24 tunnin infusion loppuvaiheessa. Vaikka saostumisen syy ei ole selvillä, se luultavasti liittyy laimennetun nesteen ylikyllästymiseen. Paclitaxel Stada tulee saostumisriskin vähentämiseksi käyttää laimentamisen jälkeen pian ja liikaa tärkastämistä ja ravistamista tulee välttää. Infuusiosiirtolaitteet on huuhdottava huolellisesti ennen käyttöä. Infuusioneste tulee infusion aikana tarkastaa säännöllisesti ja infuusio tulee keskeyttää, jos saostumista ilmaantuu.

Potilaan DEHP-altistuksen vähentämiseksi PVC-infuusiopusseista, siirtolaitteista tai muista instrumenteista liukenevan DEHP:n vaikutuksesta, käyttöönvalmistettu Paclitaxel Stada -liuoksia on säilytettävä PVC-muovia sisältämättömissä pulloissa (lasi, polypropyleeni) tai muovipusseissa (polypropyleeni, polyolefiini) ja annettava polyetyleenipinnoitettua siirtoletkua pitkin. Kun on käytetty suodattimia (esim. IVEX-2[®]), joissa on lyhyt PVC-muovitettu tulo- ja/tai menoletku, ei ole todettu merkittävää DEHP:n liukenemista.

Hävittäminen:

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten sytotoksisten valmisteita koskevien vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

18939

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.6.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.10.2011