

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pacligen 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 6 mg paklitakselia.

Jokainen 5 ml injektiopullo sisältää 30 mg paklitakselia.

Jokainen 16,7 ml injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia.

Jokainen 25 ml injektiopullo sisältää 150 mg paklitakselia.

Jokainen 50 ml injektiopullo sisältää 300 mg paklitakselia.

Jokainen 100 ml injektiopullo sisältää 600 mg paklitakselia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Vedetön etanoli (401,7 mg/ml),

polyoksyylirisiniöljy (makrogoliglyserolirisiniioleaatti) (522,4 mg/ml)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Pacligen 6 mg/ml on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen viskoosi liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Munasarjasyöpä: Pacligen 6 mg/ml on tarkoitettu munasarjasyövän ensilinjan hoidoksi primaarilaparotomian jälkeen yhdessä sisplatiinin kanssa potilailla, joilla on pitkälle edennyt munasarjasyöpä tai munasarjasyövän jäännöskasvain (> 1 cm).

Pacligen 6 mg/ml on tarkoitettu etäpesäkkeisen munasarjasyövän toisen linjan hoidoksi platinaa sisältäneen tavanomaisen hoidon epäonnistuttua.

Rintasyöpä: Pacligen 6 mg/ml on tarkoitettu imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän liitännäishoidoksi antrasykliini-syklofosamidihoidon (AC) jälkeen. Pacligen 6 mg/ml -liitännäishoito tulee katsoa AC-hoidon jatkamisen vaihtoehdoksi.

Pacligen 6 mg/ml on tarkoitettu paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän ensilinjan hoidoksi yhdessä jonkin antrasykliinin kanssa potilailla, joille antrasykliinihoitoa soveltuu, tai käytettäväksi yhdessä trastutsumabin kanssa potilailla, joilla on immunohistokemiallisesti todettua HER-2-yliekspressiota (taso +++) ja joille antrasykliinihoito ei sovellu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Pacligen 6 mg/ml on tarkoitettu käytettäväksi ainoana lääkkeenä etäpesäkkeisen rintasyövän hoitoon potilailla, joilla antrasykliiniä sisältävä hoito on epäonnistunut tai ei ole mahdollista tavanomaisessa muodossaan.

Pitkälle edennyt ei-pienisoluisen keuhkosyöpä: Pacligen 6 mg/ml on tarkoitettu ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon yhdistettynä sisplatiiniin potilailla, joille ei voida antaa potentiaalisesti kuratiivista leikkaus- ja/tai sädehoitoa.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma: Pacligen 6 mg/ml on tarkoitettu pitkälle edennyttä AIDSiin liittyvää Kaposin sarkoomaa sairastavien potilaiden hoitoon, jos aiempi liposomaalinen antrasykliinihoito on epäonnistunut.

Tätä käyttöaihetta koskevat tehokkuustiedot ovat rajallisia. Tiivistelmä relevanteista tutkimustuloksista, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Pacligen 6 mg/ml -hoito tulee aina antaa pätevän onkologin valvonnassa ja sytotoksisten lääkkeiden antoon erikoistuneessa yksikössä (ks. kohta 6.6).

Kaikille potilaille on annettava ennen Pacligen 6 mg/ml -hoitoa esilääkitys, johon kuuluu kortikosteroideja, antihistamiineja ja H₂-antagonisteja, esimerkiksi seuraavasti:

| Lääkevalmiste | Annos | Anto ennen Pacligen 6 mg/ml -hoitoa |
|-----------------------------|-------------------------------------|---|
| deksametasoni | 20 mg suun kautta* tai laskimoon | Suun kautta: noin 12 ja 6 tuntia tai laskimoon: 30–60 min |
| difenhydramiini** | 50 mg laskimoon | 30–60 min |
| simetidiini tai ranitidiini | 300 mg laskimoon 50 mg laskimoon | 30–60 min |

* 8–20 mg, jos käyttöaiheena on Kaposin sarkooma

** tai vastaava antihistamiini, esim. kloorifenamiini

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. Pacligen 6 mg/ml annetaan laskimoon käyttäen in-line-suodatinta, jonka kalvon mikrohuokoskoko on $\leq 0.22 \mu\text{m}$ (ks. kohta 6.6).

Munasarjasyövän ensilinjan hoito: muitakin hoitoja tutkitaan parhaillaan, mutta suositeltava yhdistelmähoito on Pacligen 6 mg/ml -valmisteen ja sisplatiinin yhdistelmä. Infuusion kestosta riippuen suositellaan kahta eri paklitakseliannostusta: joko 175 mg/m² paklitakseliä laskimoon 3 tunnin kuluessa ja tämän jälkeen 75 mg/m² sisplatiinia 3 viikon välein tai 135 mg/m² paklitakseliä 24 tuntia kestäväenä infuusiona ja tämän jälkeen 75 mg/m² sisplatiinia, 3 viikon välein (ks. kohta 5.1).

Munasarjasyövän toisen linjan hoito: suositeltava paklitakseliannos on 175 mg/m² annettuna 3 tunnin aikana 3 viikon välein.

Rintasyövän liitännäishoito: suositeltava paklitakseliannos on 175 mg/m² annettuna 3 tunnin aikana 3 viikon välein yhteensä 4 hoitojakson ajan AC-hoidon jälkeen.

Rintasyövän ensilinjan hoito: jos paklitakseliä käytetään yhdessä doksorubisiin (50 mg/m²) kanssa, Pacligen 6 mg/ml annetaan 24 tuntia doksorubisiin jälkeen. Suositeltava paklitakseliannos on 220 mg/m² annettuna 3 tunnin aikana laskimoon 3 viikon välein (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos paklitakseliä käytetään yhdessä trastutsumabin kanssa, suositeltava paklitakseliannos on 175 mg/m² annettuna 3 tunnin aikana laskimoon 3 viikon välein (ks. kohta 5.1). Pacligen 6 mg/ml infuusio voidaan aloittaa ensimmäisen trastutsumabiannoksen jälkeisenä päivänä tai välittömästi myöhempien trastutsumabiannosten jälkeen, jos edeltävä trastutsumabiannos oli hyvin siedetty (trastutsumabin yksityiskohtaiset annostustiedot, ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto).

Rintasyövän toisen linjan hoito: suositeltava paklitakseliannos on 175 mg/m² annettuna 3 tunnin aikana 3 viikon välein.

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito: suositeltava paklitakseliannos on 175 mg/m² 3 tunnin kuluessa ja tämän jälkeen 80 mg/m² sisplatiinia, 3 viikon välein.

AIDSiin liittyvän Kaposin sarkooman hoito: suositeltava paklitakseliannos on 100 mg/m² annettuna 3 tuntia kestäväenä laskimoinfuusiona 2 viikon välein.

Myöhemmät Pacligen 6 mg/ml -annokset annetaan potilaan yksilöllisen sietokyvyn mukaisesti.

Pacligen 6 mg/ml -hoitoa saa antaa uudelleen vasta, kun potilaan neutrofiiliarvot ovat $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$, jos potilaalla on Kaposin sarkooma) ja trombosyyttiarvot $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$, jos potilaalla on Kaposin sarkooma). Jos potilaalle kehittyy vaikea neutropenia (neutrofiiliarvot $< 500/\text{mm}^3$ vähintään viikon ajan) tai vaikea perifeerinen neuropatia, seuraavia annoksia tulee pienentää 20 % (Kaposin sarkoomaa hoidettaessa 25 %) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat: tietojen puutteellisuuden vuoksi ei voida antaa suosituksia annostuksen muuttamisesta potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei pidä antaa paklitakselihoitoa.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, etenkin makrogoliglyserolirisiiniioleaatille (ks. kohta 4.4).

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

Paklitakselia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

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

Kaposin sarkoomaa hoidettaessa paklitakseli on vasta-aiheinen myös potilailla, joilla on samanaikaisia vakavia hallitsemattomia infektioita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pacligen 6 mg/ml -hoito tulee antaa syövän läikehoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Merkittäviä yliherkkyysreaktioita voi esiintyä, joten asianmukaisten tukihoitovälineiden on oltava saatavilla.

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

Potilaille on annettava esilääkityksenä kortikosteroideja, antihistamiineja ja H₂-antagonisteja (ks. kohta 4.2).

Jos Pacligen 6 mg/ml -hoitoa käytetään yhdessä sisplatiinin kanssa, se tulee antaa ennen sisplatiinia (ks. kohta 4.5).

Merkittäviä yliherkkyysreaktioita, joihin on liittynyt hoitoa vaativaa hengenahdistusta ja verenpaineen laskua, angioödeemaa ja yleistynyttä nokkosihottumaa, on esiintynyt alle 1 %:lla paklitakselihoitoa saaneista potilaista, joille on annettu asianmukainen esilääkitys. Reaktiot ovat todennäköisesti histamiinivälitteisiä. Mikäli potilaalle kehittyy vaikea yliherkkyysreaktio, Pacligen 6 mg/ml -infuusio on lopetettava välittömästi ja oireenmukainen hoito on aloitettava. Tämän jälkeen potilasta ei saa altistaa uudelleen valmisteele.

Luuydinsuppressio (lähinnä neutropenia) on annosta rajoittava haittavaikutus. Potilaan veriarvoja on alettava seurata säännöllisesti. Hoitoa ei saa antaa uudelleen ennen kuin neutrofiiliarvot ovat

korjautuneet tasolle $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$, jos potilaalla on Kaposin sarkooma) ja trombosyytti-arvot tasolle $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$, jos potilaalla on Kaposin sarkooma). Kaposin sarkoomaa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa valtaosa potilaista sai granulosityttikasvutekijää (G-CSF).

Maksan vajaatoimintapotilailla voi olla tavallista suurempi toksisuusriski, etenkin asteen 3/4 luuydin-suppression riski. Paklitaxelin toksisuuden ei ole osoitettu olevan tavallista voimakkaampaa, kun lääke annetaan 3 tuntia kestäväenä infuusiona potilaille, joilla on lieviä maksatoiminnan poikkeavuuksia. Kun paklitaxeli annetaan pidempänä infuusiona, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa esiintyä tavallista enemmän luuydin-suppressiota. Potilaita tulee seurata tarkoin voimakkaan luuydin-suppression 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 paklitaxelihoitoa.

Vaikeita sydämen johtumishäiriöitä on ilmoitettu harvoin, kun paklitaxelia on käytetty ainoana lääkkeenä. Jos potilaalle kehittyy paklitaxelia annettaessa huomattava johtumishäiriö, hänelle on annettava asianmukaista hoitoa, ja sydäntoimintaa on seurattava jatkuvasti myöhempien paklitaxelihoitojen yhteydessä. Paklitaxelia annettaessa on havaittu hypotensiota, hypertensiota ja bradykardiaa. Potilaat ovat yleensä oireettomia eivätkä yleensä tarvitse hoitoa. Elintoimintojen tiheää seuranta suositellaan etenkin paklitaxeli-infuusion ensimmäisen tunnin aikana. Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla havaittiin vaikeita kardiovaskulaaritapahtumia useammin kuin rinta- tai munasarjasyöpää sairastavilla. AIDSiin liittyvää Kaposin sarkoomaa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin yksi paklitaxeliin liittynyt sydämen vajaatoimintatapaus.

Kun Pacligen 6 mg/ml -hoitoa käytetään yhdessä doksorubisiin tai trastutsumabin kanssa etäpesäkkeisen rintasyövän ensilinjan hoitona, on kiinnitettävä huomiota potilaan sydäntoiminnan seurantaan. Jos potilaalle harkitaan Pacligen 6 mg/ml -hoitoa näiden lääkeyhdistelmien puitteissa, hänelle on tehtävä lähtötilanteessa sydäntoiminnan arvio, johon kuuluu anamneesi, lääkärintarkastus, EKG, kaikututkimus ja/tai MUGA-kuvaus. Sydäntoimintaa tulee seurata edelleen hoidon aikana (esim. 3 kk välein). Seurannan avulla voidaan tunnistaa potilaat, joille saattaa kehittyä sydämen toimintahäiriö. Heitä hoitavien lääkäreiden on arvioitava huolellisesti potilaan saama kumulatiivinen antrasykliiniannos (mg/m^2) ja päätettävä sen perusteella, miten usein potilaan kammio toimintaa tulee arvioida. Jos tutkimuksissa havaitaan sydäntoiminnan (edes oireetonta) huononemista, hoitavien lääkäreiden tulee arvioida huolellisesti hoidon jatkamisen kliiniset edut suhteessa mahdollisesti peruuttamattomien sydänlihaskvaurioiden vaaraan. Jos hoitoa jatketaan, sydäntoimintaa on seurattava entistä useammin (esim. 1–2 hoitajakson välein). Lisätietoa, ks. trastutsumabin tai doksorubisiin valmisteyhteenveto.

Perifeeristä neuropatiaa esiintyy usein, mutta vaikeat oireet ovat harvinaisia. Vaikeissa tapauksissa on suositeltavaa pienentää kaikkia myöhempiä paklitaxeliannoksia 20 % (Kaposin sarkoomaa hoidettaessa 25 %). Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla ja potilailla, jotka saivat paklitaxelia munasarjasyövän ensisijaishoitona, todettiin, että vaikeaa neurotoksisuutta esiintyi useammin silloin, kun potilaille annettiin 3 tuntia kestävä paklitaxeli-infuusio ja sisplatiinia, kuin käytettäessä joko paklitaxelimonoterapiaa tai syklofosfamidia, jonka jälkeen annettiin sisplatiinia.

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

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

Pseudomembranoottista koliittia on ilmoitettu harvoin, myös potilailla, jotka eivät ole saaneet samanaikaisesti antibioottihoitoa. Tämän reaktion mahdollisuus on otettava huomioon erotusdiagnoosissa, jos potilaalle kehittyy vaikea tai pitkäaikainen ripuli paklitaxelihoitoa aikana tai pian sen jälkeen.

Kapsoin sarkoomapotilailla esiintyy harvoin *vaikeaa mukosiittia*. Jos vaikeita reaktioita kehittyä, paklitakseliannosta tulee pienentää 25 %.

Tämä lääkevalmiste sisältää makrogoliglyserolirisinoleaattia, joka voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

Koska Pacligen 6 mg/ml sisältää etanolia (401.7 mg/ml), mahdolliset keskushermosto- ja muut vaikutukset on otettava huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun paklitakseliä käytetään munasarjasyövän ensilinjan hoitona, on suositeltavaa antaa paklitakseli ennen sisplatiinia. Jos paklitakseli annetaan ennen sisplatiinia, sen turvallisuusprofiili on samanlainen kuin paklitakseliannoterapiaa käytettäessä. Kun paklitakseli annettiin sisplatiinin jälkeen, potilailla esiintyi voimakkaampaa luuydinsuppressiota, ja paklitakselin puhdistuma pieneni noin 20 %. Gynekologisia syöpiä sairastavilla potilailla, jotka saavat paklitakseli- ja sisplatiinihoitoa, voi olla suurempi munuaisten vajaatoiminnan riski kuin vastaavilla potilailla, jotka saavat pelkkää sisplatiinia.

Doksoorubisiiniin ja sen aktiivisten metaboliittien eliminaatio voi heikentyä, jos paklitakselin ja doksoorubisiiniin annostelun välinen aika lyhenee. Etäpesäkkeisen rintasyövän alkohoitoa käytettävä paklitakseli tulee tästä syystä antaa 24 tuntia doksoorubisiiniin jälkeen (ks. kohta 5.2).

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

Simetidiiniesilääkitys ei vaikuta paklitakselin puhdistumaan.

Kapsoin sarkoomaa sairastaneilla ja samanaikaisesti useita muita lääkkeitä käyttäneillä potilailla saadut tutkimustulokset viittaavat siihen, että paklitakselin systeeminen puhdistuma pieneni merkittävästi nelfinaviiriin ja ritonaviiriin käytön yhteydessä, mutta ei indinaviiriin käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksista muiden proteaasineistäjien kanssa on vain rajallisesti tietoa. Tästä syystä paklitakselin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti myös proteaasineistäjiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja paklitakselin käytöstä raskaana oleville naisille. Paklitakselin on osoitettu olevan alkio- ja sikiötoksinen kanilla ja rotalla ja heikentävän hedelmällisyyttä rotalla. Kuten muutkin solunsalpaajat, myös paklitakseli voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Siksi paklitakseliä ei pitäisi 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.

Imetys

Paklitakseli on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä, erittyykö paklitakseli ihmisen rintamaitoon. Imetys tulee lopettaa hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisessä iässä olevien nais- ja miespotilaiden ja/tai heidän kumppaniensa tulee käyttää ehkäisyä vähintään 6 kk ajan paklitakselihoidon jälkeen.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pacligen 6 mg/ml -valmiste 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 ole mainittu, seuraavassa tekstissä viitataan koko turvallisuustietokantaan. Siihen kuuluu 812 potilasta, joilla oli kiinteitä kasvaimia ja jotka saivat paklitakselihoitoa monoterapiana kliinisissä tutkimuksissa. Kaposin sarkooman potilaspopulaatio on hyvin spesifinen, joten näitä potilaita koskevat, 107 potilasta kattaneesta kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot esitetään erillisessä kappaleessa tämän osan lopussa.

Ellei muuta ole mainittu, haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste olivat yleisesti ottaen samanlaisia potilailla, jotka saavat paklitakselia munasarjasyövän, rintasyövän tai ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Ikä ei vaikuttanut selkeästi mihinkään havaituista haittavaikutuksista.

Kahdelle potilaalle (< 1 %) kehittyi *merkittävä* ja mahdollisesti kuolemaan johtava *yliherkkyysoire* (määritelmä: hoitoa vaativa hypotensio, angioödeema, keuhkoputkia avaavaa lääkitystä vaativat hengitysvaikeudet tai yleistynyt nokkosihottuma). 34 %:lla potilaista (17 %:ssa kaikista hoitajaksoista) esiintyi vähäisiä yliherkkyysoireita. Nämä vähäiset reaktiot, lähinnä kuumat aallot ja ihottuma, eivät vaatineet hoitoa eivätkä estäneet paklitakselihoidon jatkamista.

Luuydinsuppressio oli yleisin merkitsevä haittavaikutus. Vaikeaa neutropeniaa (< 500 solua/mm³) esiintyi 28 %:lla potilaista, mutta siihen ei liittynyt kuumejaksoja. Vain 1 %:lla potilaista oli vaikeaa neutropeniaa ≥ 7 vrk ajan. Trombosytopeniaa ilmoitettiin 11 %:lla potilaista. 3 %:lla potilaista trombosyyttiarvot laskivat alle 50 000 solun/mm³ ainakin kerran tutkimuksen aikana. Anemiaa havaittiin 64 %:lla potilaista, mutta se oli vaikeaa (Hb < 5 mmol/l) vain 6 %:lla potilaista. Anemian ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat yhteydessä lähtötilanteen hemoglobiiniarvoihin.

Kun paklitakselia käytettiin yhdessä sisplatiinin kanssa, *neurotoksisuutta*, lähinnä *perifeeristä neuropatiaa*, esiintyi nähtävästi useammin ja vaikeampana 3 tuntia kestäneitä 175 mg/m² paklitakseli-infuusioita käytettäessä (neurotoksisuutta 85 %:lla, vaikeaa 15 %:lla) kuin 24 tuntia kestäneitä 135 mg/m² paklitakseli-infuusioita käytettäessä (perifeeristä neuropatiaa 25 %:lla, vaikeaa 3 %:lla). Vaikean neurotoksisuuden ilmaantuvuus näyttää suurenevan, jos ei-pienisoluista keuhkosityöpää tai munasarjasyöpää sairastava potilas saa paklitakselia 3 tuntia kestäväenä infuusiona ja sen jälkeen sisplatiinia. Perifeeristä neuropatiaa voi esiintyä ensimmäisen hoidon jälkeen, ja se voi pahentua paklitakselihoitoa suurentuessa. Perifeerinen neuropatia johti muutamassa tapauksessa paklitakselihoitoa lopettamiseen. Sensoriset oireet lievittyivät tai hävisivät yleensä useiden kuukausien kuluessa paklitakselihoitoa lopettamisesta. Aiempien hoitojen aiheuttamat, edelleen jatkuvat neuropatiat eivät ole paklitakselihoitoa vasta-aihe.

Nivelkipua tai *lihaskipua* esiintyi 60 %:lla potilaista, ja se oli vaikeaa 13 %:lla potilaista.

Laskimoon annon yhteydessä kehittyvät *pistoskohdan reaktiot* voivat aiheuttaa paikallista turvotusta, kipua, punoitusta ja kovettumista. Ekstravasaatio voi aiheuttaa selluliittia. Ihon kuoriutumista ja/tai kesimistä on ilmoitettu, joskus ekstravasaation yhteydessä. Myös ihon värimuutokset ovat mahdollisia. Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu aiemman ekstravasaation yhteydessä kehittyneiden iho-reaktioiden uusiutumista, kun paklitakselia on annettu uudelleen toiseen kohtaan (ns. recall-ilmiö). Ekstravasaation aiheuttamiin reaktioihin ei tunneta mitään spesifistä hoitoa. Joissakin tapauksissa pistoskohdan reaktioita on esiintynyt pitkäkestoisen infuusion aikana tai 7-10 päivän kuluttua pistoksen saamisesta.

Seuraavassa taulukossa luetellaan pelkän paklitakselin antoon liittyneet haittavaikutukset, kun lääke annettiin 3 tuntia kestäneenä infuusiona potilaille, joilla oli etäpesäkkeisiä syöpiä (812 kliinisissä tutkimuksissa hoidettua potilasta), sekä paklitakselin markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset (merkitty *).

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

| | |
|--------------------------------|---|
| Infektiot: | <i>Hyvin yleiset:</i> infektiot (lähinnä virtsatie- tai ylähengitystieinfektiot), joiden on joissakin tapauksissa ilmoitettu johtaneen kuolemaan <i>Melko harvinaiset:</i> septinen sokki <i>Harvinaiset*:</i> sepsis, peritoniitti, keuhkokuume |
| Veri ja imukudos: | <i>Hyvin yleiset:</i> luuydinsuppressio, neutropenia, anemia, trombosytopenia, leukopenia, verenvuoto <i>Harvinaiset*:</i> kuumeinen neutropenia <i>Hyvin harvinaiset*:</i> akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä <i>Tuntematon:</i> disseminoituneesta intravaskulaarisesta koagulaatiosta (DIC) on ilmoitettu, usein liittyen sepsikseen tai monielinhäiriöön |
| Immuunijärjestelmä: | <i>Hyvin yleiset:</i> vähäiset yliherkkyysoireyhtymät (lähinnä kuumat aallot ja ihottuma) <i>Melko harvinaiset:</i> merkittävät, hoitoa vaativat yliherkkyysoireyhtymät (esim. hypotensio, angioödeema, hengitysvaikeudet, yleistynyt nokkosihottuma, vilunväreet, selkäkipu, rintakipu, takykardia, vatsakipu, raajakipu, voimakas hikoilu ja hypertensio) <i>Harvinaiset*:</i> anafylaktiset reaktiot <i>Hyvin harvinaiset*:</i> anafylaktinen sokki |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus: | <i>Hyvin harvinaiset*:</i> ruokahaluttomuus <i>Tuntematon:</i> Tuumorilyysioireyhtymä* |
| Psyykkiset häiriöt: | <i>Hyvin harvinaiset*:</i> sekavuustila |
| Hermosto: | <i>Hyvin yleiset:</i> neurotoksisuus (lähinnä perifeerinen neuropatia) <i>Harvinaiset*:</i> motorinen neuropatia (ja sen aiheuttama vähäinen distaaliosien heikkous) <i>Hyvin harvinaiset*:</i> toonis-klooniset kouristuskohtaukset, autonominen neuropatia (joka johtaa paralyyttiseen ileukseen ja ortostaattiseen hypotoniaan), enkefalopatia, kouristukset, huimaus, ataksia, päänsärky |
| Silmät: | <i>Hyvin harvinaiset*:</i> näköhermon ja/tai näön häiriöt (välähdykset, näkökenttäpuutokset), etenkin potilailla, jotka ovat saaneet suositusannokset ylittäviä annoksia <i>Tuntematon:</i> Makulaarinen ödeema*, fotopsia*, |

| | |
|---|---|
| | lasiaiskellujat* |
| Kuulo ja tasapainoelin: | <i>Hyvin harvinaiset*</i> : kuulon heikkeneminen, ototoksisuus, tinnitus, kiertoahuimaus |
| Sydän: | <i>Yleiset</i> : bradykardia <i>Melko harvinaiset</i> : sydäninfarkti, AV-katkos ja synkopee, kardiomyopatia, oireeton kammiotakykardia, takykardia, johon liittyy bigeminiää <i>Harvinaiset</i> : Sydämen vajaatoiminta* <i>Hyvin harvinaiset*</i> : eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia |
| Verisuonisto: | <i>Hyvin yleiset</i> : hypotensio <i>Melko harvinaiset</i> : tromboosi, hypertensio, tromboflebiitti <i>Hyvin harvinaiset*</i> : sokki <i>Tuntematon</i> : Laskimotulehdus* |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: | <i>Harvinaiset*</i> : hengitysvajaus, keuhkoembolia, keuhkofibroosi, interstitiaalinen pneumonia, hengenahdistus, pleuraeffuusio <i>Hyvin harvinaiset*</i> : yskä |
| Ruoansulatuselimistö: | <i>Hyvin yleiset</i> : ripuli, oksentelu, pahoinvointi, mukosiitti <i>Harvinaiset*</i> : suolitukkeuma, suolen perforaatio, iskeeminen koliitti, haimatulehdus <i>Hyvin harvinaiset*</i> : mesenteriumin tromboosi, pseudomembranoottinen koliitti, neutropeeninen koliitti, askites, ruokatorvitulehdus, ummetus |
| Maksa ja sappi: | <i>Hyvin harvinaiset*</i> : maksanekroosi, hepaattinen enkefalopatia (molempien on ilmoitettu johtaneen joissakin tapauksissa kuolemaan) |
| Iho ja ihonalainen kudokset: | <i>Hyvin yleiset</i> : hiustenlähtö** <i>Yleiset</i> : ohimenevät, lievät kynsi- ja ihomuutokset <i>Harvinaiset*</i> : kutina, ihottuma, punoitus <i>Hyvin harvinaiset*</i> : Stevens–Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, nokkosihottuma, kynsien irtoaminen (hoitoa saavien potilaiden tulee suojata kätensä ja jalkansa auringolta) <i>Tuntematon</i> : Skleroderma* |
| Luusto, lihakset ja sidekudos: | <i>Hyvin harvinaiset</i> : nivelkipu, lihaskipu <i>Tuntematon</i> : Systeminen lupus erythematosus* |

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: pistoskohdan reaktiot (mm. paikallinen turvotus, kipu, punoitus, kovettuma; ekstravasaatio voi johtaa selluliittiin, ihon fibroosiin ja ihonekroosiin)

Harvinaiset:* kuume, nestehukka, astenia, turvotus, huonovointisuus

Tutkimukset:

Yleiset: ASAT- ja AFOS-arvojen vaikea kohoaminen

Melko harvinaiset: bilirubiiniarvojen vaikea kohoaminen

Harvinaiset:* veren kreatiinipitoisuuden suureneminen

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

AC-hoitoa saaneilla rintasyöpöpotilailla, jotka saivat paklitakselia liitännäishoitona, esiintyi enemmän neurosensorista toksisuutta, yliherkkyysoireita, nivelkipua/lihaskipua, anemiaa, infektoita, kuumetta, pahoinvointia/oksenteilua ja ripulia kuin potilailla, jotka saivat ainoastaan AC-hoitoa. Näiden tapahtumien esiintymistiheys oli kuitenkin samaa luokkaa kuin pelkkää paklitakselia käytettäessä, kuten edellä kerrottiin.

Yhdistelmähoito

Seuraavassa viitataan kahteen munasarjasyövän ensilinjan hoitoa koskeneeseen suureen tutkimukseen (paklitakseli + sisplatiini: yli 1 050 potilasta), kahteen etäpesäkkeisen rintasyövän ensilinjan hoitoa koskeneeseen vaiheen III tutkimukseen, joista toisessa käytettiin paklitakselin ja doksorubisiinin yhdistelmää (paklitakseli + doksorubisiini: 267 potilasta) ja toisessa paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmää (suunniteltu alaryhmäanalyysi: paklitakseli + trastutsumabi: 188 potilasta) sekä kahteen pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoa koskeneeseen vaiheen III tutkimukseen (paklitakseli + sisplatiini: yli 360 potilasta) (ks. kohta 5.1).

Kun paklitakselia annettiin munasarjasyövän ensilinjan hoitona 3 tuntia kestävästä infuusiona, neurotoksisuutta, nivelkipua/lihaskipua ja yliherkkyysoireita ilmoitettiin useammin ja vaikeampina siinä tapauksessa, että potilaat saivat ensin paklitakselia ja sen jälkeen sisplatiinia kuin siinä tapauksessa, että potilaat saivat ensin syklofosfamidia ja sen jälkeen sisplatiinia. Luuydinsuppressiota esiintyi nähtävästi harvemmin ja se oli lievempää potilailla, jotka saivat paklitakselia 3 tuntia kestäneenä infuusiona ja sen jälkeen sisplatiinia, kuin potilailla, jotka saivat syklofosfamidia ja sen jälkeen sisplatiinia.

Potilailla, jotka saivat paklitakselia etäpesäkkeisen rintasyövän ensilinjan hoitona, ilmoitettiin useammin ja vaikeampaa neutropeniaa, anemiaa, perifeeristä neuropatiaa, nivel-/lihaskipua, voimattomuutta, kuumetta ja ripulia, kun hoitona oli 220 mg/m² paklitakselia 3 tunnin infuusiona 24 tuntia doksorubisiinin jälkeen (50 mg/m²), kuin siinä tapauksessa, että he saivat tavanomaista FAC-hoitoa (5-fluorourasili, 500 mg/m², doksorubisiini, 50 mg/m² ja syklofosfamidi, 500 mg/m²). Pahoinvointia ja oksenteilua esiintyi nähtävästi harvemmin ja lievempänä potilailla, jotka saivat paklitakselia (220 mg/m²) ja doksorubisiinia (50 mg/m²), kuin tavanomaisen FAC-hoidon yhteydessä. Oksenteilun ja pahoinvoinnin pienempi ilmaantuvuus ja lievempi vaikeusaste paklitakseli-/dokso-
rubisiiniryhmässä saattoi johtua myös ryhmän saamasta kortikosteroidihoidosta.

Kun paklitakselia annettiin 3 tuntia kestävästä infuusiona yhdessä trastutsumabin kanssa etäpesäkkeisen rintasyövän ensilinjan hoitona, seuraavia tapahtumia ilmoitettiin useammin kuin pelkkää paklitakselia käytettäessä (riippumatta siitä, johtuivatko nämä tapahtumat paklitakselistä tai trastutsumabista): sydämen vajaatoiminta (8 % paklitakseli-trastutsumabiryhmässä ja 1 % paklitakseli-ryhmässä), infektiot (46 % ja 27 %), vilunväreet (42 % ja 4 %), kuume (47 % ja 23 %), yskä (42 % ja 22 %), ihottuma (39 % ja 18 %), nivelkipu (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 pistoskohdan reaktiot (7 % ja 1 %). Jotkin esiintymistiheyksien eroista voivat johtua siitä, että paklitakseli/trastutsumabihoito kesti pidempään ja siihen kuului enemmän hoitokertoja kuin pelkkään paklitakselihoitoon. Vaikeita tapahtumia ilmoitettiin suurin piirtein usein paklitakseli/trastutsumabihoitoa ja pelkkää paklitakselihoitoa käytettäessä.

Kun doksorubisiinia annettiin yhdessä paklitakselin kanssa potilaille, joilla oli etäpesäkkeinen rintasyöpä, *sydämen supistumispoikkeavuuksia* ($\geq 20\%$ alenema vasemman kammion ejektiofraktiossa) havaittiin 15 %:lla potilaista, kun taas tavanomaista FAC-hoitoa käytettäessä niitä esiintyi 10 %:lla. *Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa* todettiin $< 1\%$:lla sekä paklitakseli/dokso-*rubisiini*-ryhmän että tavanomaista FAC-hoitoa saaneen ryhmän potilaista. Kun trastutsumabin ja paklitakselin yhdistelmää annettiin aiempaa antrasykliinihoitoa saaneille potilaille, *sydämen toimintahäiriöitä* esiintyi useammin ja ne olivat vaikeampia kuin potilailla, jotka saivat paklitakselimonoterapiaa (NYHA-luokat I/II, 10 % paklitakseli-trastutsumabiryhmässä ja 0 % paklitakseliryhmässä; NYHA-luokat III/IV, 2 % ja 1 %). Ilmiöön on harvinaisissa tapauksissa liittynyt kuolemantapauksia (ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto). Potilaiden tila reagoi asianmukaiseen lääketieteelliseen hoitoon kaikissa tapauksissa näitä harvinaisia tapauksia lukuun ottamatta.

Sädepneumoniittia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti sädehoitoa.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma

Hematologisia ja maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia lukuun ottamatta (ks. alla) haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste ovat yleisesti ottaen samanlaisia Kaposin sarkoomaa sairastavilla potilailla ja potilailla, jotka saivat paklitakselimonoterapiaa muiden kiinteiden kasvainten hoitoon. Tiedot perustuvat 107 potilaalla tehtyyn kliiniseen tutkimukseen.

Veri ja imukudos: luuydinsuppressio oli tärkein annosta rajoittava toksisuus. Hematologisen toksisuuden tärkein muoto on neutropenia. Ensimmäisen hoitojakson aikana vaikeaa neutropeniaa (< 500 solua/mm³) esiintyi 20 %:lla potilaista. Koko hoitoaikana vaikeaa neutropeniaa esiintyi 39 %:lla potilaista. Neutropenia kesti yli 7 päivän ajan 41 %:lla potilaista ja 30–35 vrk ajan 8 %:lla potilaista. Se lievittyi kaikilla seuratuilla potilailla 35 päivän kuluessa. Asteen 4 neutropeniaa, joka kesti vähintään 7 päivää, esiintyi 22 %:lla.

Paklitakseliin liittyvää neutropeenista kuumetta ilmoitettiin 14 %:lla potilaista ja 1,3 %:ssa hoitotapauksista. Paklitakselihoitoon aikana todettiin 3 lääkevalmisteeseen liittyvää sepsistapausta (2,8 %), jotka johtivat kuolemaan.

Trombosytopeniaa esiintyi 50 %:lla potilaista, ja se oli vaikeaa ($< 50\,000$ solua/mm³) 9 %:lla. Vain 14 prosentilla esiintyi trombosyyttiarvojen laskua alle $< 75\,000$ solun/mm³ ainakin kerran hoidon aikana. Paklitakseliin liittyvää verenvuotoa ilmoitettiin $< 3\%$:lla potilaista, mutta verenvuotoepisodit olivat paikallisia.

Anemiaa (Hb < 11 g/dl) havaittiin 61 %:lla potilaista, ja se oli vaikeaa (Hb < 8 g/dl) 10 %:lla. 21 % potilaista tarvitsi punasolusiirtoja.

Maksaja sappi: Bilirubiiniarvojen kohoamista esiintyi 28 %:lla, AFOS-arvojen kohoamista 43 %:lla ja ASAT-arvojen kohoamista 44 %:lla potilaista, joiden maksatoiminta oli lähtötilanteessa normaali ($> 50\%$ käytti proteaasineestäjiä). Kunkin arvon kohoaminen oli vaikeaa 1 %:ssa tapauksista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Paklitakselin yliannostukselle ei tunneta vastalääkettä. Yliannostustapauksessa potilasta tulee seurata tarkoin. Hoidon tulee kohdistua tärkeimpiin odotettavissa oleviin haittavaikutuksiin, joita ovat luuydinsuppressio, ääreishermostotoksisuus ja mukosiitti. Lasten yliannostukset voivat liittyä akuuttiin etanolimyrkytykseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet (taksaanit), ATC-koodi: L01CD01.

Paklitakseli on mikrotubulusten toimintaa estävä aine, joka edistää mikrotubulusten muodostumista tubuliinidimeereistä ja stabiloi mikrotubuluksia estämällä niiden depolymerisaatiota. Stabilisaatio estää mikrotubulusverkoston normaalia dynaamista uudelleenjärjestäytymistä, joka on välttämätöntä solun vitaalin välivaiheen ja mitoosin kannalta. Lisäksi paklitakseli aiheuttaa poikkeavien mikrotubulusrykelmien tai -kimppujen muodostumista koko solusyklin ajan sekä useiden mikrotubulus-haarojen muodostumista mitoosin aikana.

Munasarjasyöpä

Paklitakselin turvallisuutta ja tehoa munasarjasyövän ensilinjan hoitona arvioitiin kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (vertailuhoitona syklofosfamidi, 750 mg/m², ja sisplatiini, 75 mg/m²). Intergroup-tutkimuksessa (BMS CA139-209) yli 650 potilasta, joilla oli vaiheen IIb-c, III tai IV primaarinen munasarjasyöpä, sai enintään 9 hoitojakson ajan paklitakselia (175 mg/m² 3 tunnin kuluessa) ja sen jälkeen sisplatiinia (75 mg/m²) tai vertailuhoitoa. Toisessa suuressa tutkimuksessa (GOG-111/BMS CA139-022) arvioitiin enintään 6 hoitojakson tehoa yli 400 potilaalla, joilla oli asteen III/IV primaarinen munasarjasyöpä ja luokituslaparotomian jälkeen > 1 cm jäännöskasvain tai etäpesäkkeitä. Hoitojaksoihin kuului joko paklitakselia (135 mg/m² 24 tunnin kuluessa) ja sen jälkeen sisplatiinia (75 mg/m²) tai vertailuhoitoa. Näitä kahta paklitakseliannostusta ei verrattu suoraan toisiinsa. Molemmissa tutkimuksissa potilailla, jotka saivat paklitakselia yhdessä sisplatiinin kanssa, saavutettiin kuitenkin merkittävästi suuremmat vasteprosentit, pidempi aika taudin etenemiseen ja pidempi elinaika kuin tavanomaista hoitoa käytettäessä. Potilailla, joilla oli pitkälle edennyt munasarjasyöpä ja jotka saivat 3 tunnin paklitakseli-infuusion ja sisplatiinia, havaittiin enemmän neurotoksisuutta, nivelkipua ja lihaskipua mutta vähemmän luuydinsuppressiota kuin potilailla, jotka saivat syklofosfamidia ja sisplatiinia.

Rintasyöpä

Rintasyövän liitännäishoitoa koskeneessa tutkimuksessa 3 121 potilasta, joilla oli imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä, sai ensin neljä jaksoa doksorubisiini- ja syklofosfamidihoitoa ja sen jälkeen joko paklitakseliitännäishoitoa tai ei lainkaan syövän kemoterapiaa (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Seuranta-ajan mediaani oli 69 kk. Yleisesti ottaen paklitakseli vähensi taudin uusiutumisriskiä merkittävästi (18 %, p = 0,0014) verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain AC-hoitoa. Se pienensi merkittävästi myös kuoleman riskiä (19 %, p = 0,0044) verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain AC-hoitoa. Retrospektiiviset analyysit osoittavat, että kaikissa alaryhmissä saavutettiin paremmat hoitotulokset. Potilailla, joiden syöpä oli hormonireseptorinegatiivinen tai hormonireseptoristatukseltaan tuntematon, taudin uusiutumisriski pieneni 28 % (95 % luottamusväli 0,59–0,86). Potilailla, joiden syöpä oli hormonireseptoripositiiivinen, taudin uusiutumisriski pieneni 9 % (95 % luottamusväli 0,78–1,07). Tutkimusasetelmassa ei kuitenkaan arvioitu yli 4 hoitojakson pituisen AC-hoidon vaikutusta. Tästä syystä tämän tutkimuksen perusteella ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että havaitut vaikutukset voisivat johtua osittain hoitoryhmien saaman lääkehoidon pituuserosta (AC-

hoito, 4 hoitajaksoa; AC-hoito ja paklitakseli, 8 hoitajaksoa). Tästä syystä paklitakselihoito tulee katsoa AC-hoidon jatkamisen vaihtoehdoksi.

Toisessa suuressa kliinisessä tutkimuksessa, joka koski imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän liittämissä hoitoa ja jonka tutkimusasetelma oli samanlainen, 3 060 potilasta sai neljä AC-hoitajaksoa, ja heidät satunnaistettiin saamaan tai olemaan saamatta tämän jälkeen vielä 4 hoitajaksoa paklitakselia suuremmalla 225 mg/m² annoksella (NSABP B-28, BMS CA139-270). Seuranta-ajan mediaani oli 64 kk. Paklitakselia saaneilla potilailla taudin uusiutumisen riski pieneni merkittävästi (17 %, p = 0,006) verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain AC-hoitoa. Paklitakselihoitoon yhteydessä myös kuoleman riski pieneni 7 % (95 % luottamusväli 0,78–1,12). Kaikkien alaryhmien analyyseissä todettiin, että paklitakselihoitoon saavutettiin paremmat tulokset. Tässä tutkimuksessa taudin uusiutumisen riski pieneni 23 % (95 % luottamusväli 0,6–0,92), jos potilaan syöpä oli hormonireseptoripositiivinen. Hormonireseptorinegatiivisessa ryhmässä taudin uusiutumisen riski pieneni 10 % (95 % luottamusväli 0,7–1,11).

Paklitakselin turvallisuutta ja tehoa rintasyövän ensilinjan hoitona arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa vaiheen III avaintutkimuksessa.

- Ensimmäisessä tutkimuksessa (BMS CA139-278) doksorubisiinin bolusannosta (50 mg/m²), jonka jälkeen annettiin 24 tunnin kuluttua 220 mg/m² paklitakselia 3 tuntia kestävästä infuusiosta (AT-ryhmä), verrattiin tavanomaiseen FAC-hoittoon (5-fluorourasiili 500 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m², syklofosfamidi 500 mg/m²). Molempia hoitoja annettiin 3 viikon välein 8 hoitajakson ajan. Tähän satunnaistettuun tutkimukseen otettiin 267 potilasta, joilla oli etäpesäkkeinen rintasyöpä ja jotka joko eivät olleet saaneet aiemmin lainkaan kemoterapiaa tai olivat saaneet vain muuta kuin antrasykliinihoitoa sisältävää kemoterapiaa liittämissä hoitoina. Tulokset osoittivat, että aika taudin etenemiseen oli AT-ryhmässä merkittävästi pidempi kuin FAC-ryhmässä (8,2 kk ja 6,2 kk; p = 0,029). Elinajan mediaani oli paklitakseli/doksorubisiini-ryhmässä pidempi kuin FAC-ryhmässä (23,0 kk ja 18,3 kk; p = 0,004). AT-ryhmässä 44 % ja FAC-ryhmässä 48 % potilaista sai vielä myöhempää kemoterapiaa, johon kuului taksaaneja 7 %:lla AT-ryhmän potilaista ja 50 %:lla FAC-ryhmän potilaista. Myös kokonaisvasteosuus oli AT-ryhmässä merkittävästi suurempi kuin FAC-ryhmässä (68 % ja 55 %). Täydellinen vaste saavutettiin 19 %:lla paklitakseli/doksorubisiini-ryhmän potilaista ja 8 %:lla FAC-ryhmän potilaista. Kaikki tehokkuustulokset on vahvistettu sokkoutetun riippumattoman arvioinnin avulla.
- Toisessa avaintutkimuksessa arvioitiin paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta tutkimuksen HO648g alaryhmäanalyyseissä (etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavat potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet antrasykliinihoitoa). Trastutsumabin ja paklitakselin yhdistelmän tehoa ei ole osoitettu potilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa antrasykliinihoitoa. Trastutsumabin (4 mg/kg aloitusannos, sitten 2 mg/kg kerran viikossa) ja 3 tuntia kestäneen, 3 viikon välein annetun paklitakseli-infuusion (175 mg/m²) tehoa verrattiin pelkän 3 tuntia kestäneen, 3 viikon välein annetun paklitakseli-infuusion (175 mg/m²) tehoon. Tutkimukseen osallistui 188 potilasta, joiden etäpesäkkeinen rintasyöpä yli-ilmensi HER2:ta (immunohistokemiallinen tulos ++ tai +++) ja jotka olivat saaneet aiemmin antrasykliinihoitoa. Paklitakselia annettiin 3 viikon välein vähintään 6 hoitajakson ajan, kun taas trastutsumabi annettiin kerran viikossa taudin etenemiseen saakka. Tutkimus osoitti, että paklitakseli/trastutsumabiyhdistelmähoidolla saatiin merkittävästi paremmat tulokset kuin pelkällä paklitakselilla taudin etenemiseen kuluneen ajan suhteen (6,9 kk ja 3,0 kk), vasteosuuden suhteen (41 % ja 17 %) ja hoitovasteen keston suhteen (10,5 kk ja 4,5 kk). Tärkein paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmän käyttöön liittynyt haittavaikutus olivat sydämen toimintahäiriöt (ks. kohta 4.8).

Pitkälle edennyt ei-pienisoluisen keuhkosyöpä

Paklitakselin (175 mg/m²) ja sen jälkeen annettavan sisplatiinin (80 mg/m²) käyttöä pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa on arvioitu kahdessa vaiheen III tutkimuksessa (367 potilasta sai paklitakselia sisältävää hoitoa). Molemmat tutkimukset olivat satunnaistettuja. Toisessa vertailuhoitona oli sisplatiini (100 mg/m²) ja toisessa teniposidi (100 mg/m²), jonka jälkeen annettiin sisplatiinia (80 mg/m²). 367 potilasta sai vertailuhoitoja. Molemmissa tutkimuksissa saatiin samanlaisia tuloksia. Ensimmäinen päätetapahtuma oli kuolleisuus, jonka suhteen paklitakselia sisältäneen hoidon ja vertailuhoidon välillä ei ollut merkittävä eroa (elinajan mediaanit 8,1 kk ja

9,5 kk paklitakselia sisältänyttä hoitoa käytettäessä ja 8,6 kk ja 9,9 kk vertailuhoitoa käytettäessä). Hoitojen välillä ei ollut merkittävää eroa myöskään taudin etenemiseen kuluneen ajan suhteen. Kliinisten vasteprosenttien välillä oli merkittävä ero paklitakselin hyväksi. Elämänlaatua koskevat tulokset viittaavat siihen, että paklitakselia sisältäviin hoitoihin liittyi vähemmän ruokahaluttomuutta, ja osoittavat selvästi, että paklitakselia sisältäviin hoitoihin liittyi enemmän perifeeristä neuropatiaa ($p < 0,008$).

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma

Paklitakselin tehoa ja turvallisuutta AIDSiin liittyvän Kaposin sarkooman hoidossa arvioitiin ei-vertailevassa tutkimuksessa potilailla, joiden pitkälle edennyttä Kaposin sarkoomaa oli hoidettu aiemmin systeemisellä kemoterapialla. Ensisijainen päätetapahtuma oli paras kasvainvaste. 63 potilaan 107:stä katsottiin olevan resistenttejä liposomaalisille antrasykliineille. Tämän alaryhmän katsotaan olevan keskeinen tehokkuuspopulaatio. 15 hoitjakson jälkeen kokonaisvasteprosentti (täydellinen/osittainen vaste) liposomaalisille antrasykliineille resistentteillä potilailla oli 57 % (luottamusväli 44–70 %). Yli 50 % vasteista havaittiin jo ensimmäisten 3 hoitjakson jälkeen. Liposomaalisille antrasykliineille resistentteillä potilailla saavutetut vasteprosentit olivat samaa luokkaa sekä potilailla, jotka eivät olleet koskaan saaneet proteaasineestäjiä (55,6 %), että potilailla, jotka saivat yhtä proteaasineestäjää vähintään 2 kk ennen paklitakselihoitoa (60,9 %). Taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani keskeisessä potilaspopulaatiossa oli 468 vrk (95 % luottamusväli 257–ei voida arvioida). Elinajan mediaania ei voitu laskea, mutta keskeisessä potilaspopulaatiossa 95 % luottamusvälin alaraja oli 617 vrk.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annetun paklitakselin pitoisuudet plasmassa pienenevät kaksivaiheisesti.

Paklitakselin farmakokinetiikkaa selvitettiin 3 tunnin infuusion jälkeen (annos 135 mg/m^2) ja 24 tunnin infuusion jälkeen (annos 175 mg/m^2). Arvioidun terminaalisen puoliintumisajan keskiarvot vaihtelivat välillä 3,0–52,7 h, ja ilman tilamalleja lasketut kokonaispuhdistuman keskiarvot vaihtelivat välillä 11,6–24,0 $1/\text{h/m}^2$. Kokonaispuhdistuma vaikutti pienenevän, kun paklitakselin pitoisuus plasmassa suureni. Vakaan tilan jakaantumistilavuuden keskiarvo vaihteli välillä 198–688 $1/\text{m}^2$, mikä viittaa siihen, että lääke jakautuu voimakkaasti ekstravaskulaariseen tilaan ja/tai sitoutuu voimakkaasti kudoksiin. 3 tunnin infuusiota käytettäessä farmakokinetiikka muuttuu ei-lineaariseksi annoksen suurentuessa. Kun annosta suurennettiin 30 % eli tasolta 135 mg/m^2 tasolle 175 mg/m^2 , C_{max} -arvot suurenevät 75 % ja $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$ -arvot 81 %.

Kun 19 Kaposin sarkoomaa sairastavalle potilaalle annettiin 100 mg/m^2 annos 3 tunnin infuusiona laskimoon, C_{max} -keskiarvo oli 1 530 ng/ml (vaihteluväli 761–2 860 ng/ml) ja AUC-keskiarvo 5 619 ng·h/ml (vaihteluväli 2 609–9 428 ng·h/ml). Puhdistuma oli $20,6 \text{ l/h/m}^2$ (vaihteluväli 11–38) ja jakautumistilavuus 291 l/m^2 (vaihteluväli 121–638). Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 23,7 tuntia (vaihteluväli 12–33 tuntia).

Systeeminen paklitakselialtistus vaihteli kunkin potilaan kohdalla vain hyvin vähän. Paklitakselin kumuloitumisesta elimistöön useita hoitjaksoja annettaessa ei saatu näyttöä.

Proteiineihin sitoutumista koskevat *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että lääke sitoutuu 89–98-prosenttisesti ihmisen seerumin proteiineihin. Simetidiini, ranitidiini, deksametasoni ja difenhydramiini eivät vaikuttaneet paklitakselin sitoutumiseen.

Paklitakselin eliminaatiota ihmisellä ei ole selvitetty täysin. Kumulatiivisesti keskimäärin 1,3–12,6 % annoksesta on erittynyt muuttumattomana virtsaan, mikä viittaa siihen, että lääke eliminoituu suuressa määrin jotakin muuta kautta kuin munuaisteitse. Paklitakselin eliminaatio saattaa tapahtua lähinnä maksametabolian ja sappiteitse tapahtuvan eliminaation kautta. Paklitakselin metabolia vaikuttaa olevan pääasiassa CYP450-entsyymivälitteistä. Radioaktiivisesti merkityn paklitakselin annon jälkeen keskimäärin 26 % radioaktiivisuudesta erittyi 6α -hydroksipaklitakselinä ulosteeseen, 2 % $3'$ -p-hydroksipaklitakselinä ulosteeseen ja 6 % 6α - $3'$ -p-dihydroksipaklitakselinä ulosteeseen. Näiden hydroksyloituneiden metaboliittien muodostus tapahtuu CYP2C8-välitteisesti (6α -hydroksi-

paklitakseli), CYP3A4-välitteisesti (3'-p-hydroksipaklitakseli) ja sekä CYP2C8- että CYP3A4-välitteisesti (6 α -3'-p-dihydroksipaklitakseli). Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta 3 tunnin infuusiona annetun paklitakselin eliminaatioon ei ole tutkittu muodollisesti. Kun yksi hemodialyysipotilas sai 3 tunnin paklitakseli-infuusion (annos 135 mg/m²), farmakokineettiset parametrit olivat samaa luokkaa kuin potilailla, jotka eivät saa dialyysihoitoa.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa paklitakselia ja dokсорubisiinia annettiin yhtä aikaa, dokсорubisiin ja sen metaboliittien jakautuminen elimistöön ja niiden eliminaatio hidastuivat. Kun paklitakseli annettiin välittömästi dokсорubisiin jälkeen, plasman kokonaisdokсорubisiiniaaltistus oli 30 % suurempi kuin siinä tapauksessa, että lääkkeiden välillä pidettiin 24 tunnin tauko.

Jos paklitakselia käytetään yhdessä muiden hoitojen kanssa, on tutustuttava sisplatiinin, dokсорubisiin tai trastutsumabin valmisteyhteenvetoon näiden valmisteiden käyttöä koskevien tietojen saamiseksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Paklitakselin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Farmakodynaamisen vaikutusmekanisminsa vuoksi paklitakseli on kuitenkin potentiaalisesti karsinogeeninen ja geenitoksinen. Paklitakselin on osoitettu mutageeninen nisäkästutkimuksissa *in vitro* ja *in vivo*.

Paklitakselin on myös osoitettu olevan alkio- ja sikiötoksinen kanilla ja rotalla ja heikentävän hedelmällisyyttä rotalla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön etanoli

Polyoksyylirisiniöljy (makrogoliglyserolirisiniioleaatit)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Polyetoksyloitu risiniöljy voi aiheuttaa DEHP:n [di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin] irtoamista pehmeistä PVC-säiliöistä. Pitoisuudet suurenevat makrogoliglyserolirisiniioleaatit pitoisuuden ja ajan myötä. Tästä syystä paklitakseliuoksen valmisteluun, säilytykseen ja annosteluun ei saa käyttää PVC:tä sisältäviä välineitä.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo: 3 vuotta

Pakkauksen avaamisen jälkeen ennen laimennusta

Infuusionesteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 25 °C lämpötilassa enintään 28 päivän ajan, kun ainetta on otettu neulalla useita kertoja.

Mikrobiologiselta kannalta avattua tuotetta voidaan säilyttää enintään 28 päivää enintään 25 °C lämpötilassa. Muutoin säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennuksen jälkeen

Valmisteen on dokumentoitu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 51 tunnin ajan alle 25 °C ja 2–8 °C lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta tuote tulee käyttää välittömästi. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Ne ovat normaalisti kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C lämpötilassa, ellei laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetut liuokset, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on fluoripolymeeripinnoitettu kumitulppa ja alumiinikutistetulppa; injektiopullo sisältää 30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml, 300 mg/50 ml tai 600 mg/100 ml paklitakselia.

Pakkauskoot:

- 1, 5, 10 tai 20 injektiopulloa, joissa on kussakin 30 mg paklitakselia.
- 1, 5, 10 tai 20 injektiopulloa, joissa on kussakin 100 mg paklitakselia.
- 1, 5, 10 tai 20 injektiopulloa, joissa on kussakin 150 mg paklitakselia.
- 1, 5, 10 tai 20 injektiopulloa, joissa on kussakin 300 mg paklitakselia.
- 1, 5, 10 tai 20 injektiopulloa, joissa on kussakin 600 mg paklitakselia.

1, 5 tai 10 injektiopulloa on saatavana laatikossa muovisella suojakalvolla (ONCO-SAFE) suojattuna tai ilman sitä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely

Kuten kaikkia syöpälääkkeitä käsiteltäessä, paklitakselin käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta.

Raskaana tai hedelmällisessä iässä olevat naiset eivät saa käsitellä solunsalpaajia.

Koulutetun henkilöstön tulee laimentaa valmiste aseptisissa oloissa tähän tarkoitukseen varatulla alueella. Asianmukaisia suojakäsineitä on käytettävä. Valmisteen joutumista iholle ja limakalvoille on vältettävä. Jos valmistetta joutuu iholle, alue pestään vedellä ja saippualla. Paikallisen altistuksen jälkeen on havaittu pistelyä, poltetta ja punoitusta. Jos valmistetta joutuu limakalvoille, alue huuhdellaan huolellisesti vedellä. Kun valmistetta on hengitetty, on havaittu hengenahdistusta, rintakipua, nielun poltetta ja pahoinvointia.

Jos avaamattomia injektiopulloja säilytetään jääkaapissa, niihin voi muodostua sakkaa. Se liukenee uudelleen valmisteen lämmitessä huoneenlämpöiseksi, vaikka valmistetta ei sekoiteta lainkaan tai sitä sekoitetaan vain vähän. Tämä ei vaikuta valmisteen laatuun. Jos liuos pysyy sameana tai siinä havaitaan liukenematonta sakkaa, injektiopullo tulee hävittää.

Injektiopullojen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 28 päivän ajan 25 °C lämpötilassa, kun injektiopullost otetaan toistuvasti valmistetta neulalla. Muutoin käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Valmistelu laskimoon antamista varten

Ennen infuusiota paklitakseli laimennetaan aseptisesti johonkin seuraavista injektionesteistä: 0,9 % natriumkloridi-injektioneste, 5 % glukoosi-injektioneste tai 0,9 % natriumkloridi-injektionesteen ja 5 % glukoosi-injektionesteen sekoitus. Lopullisen pitoisuuden tulee olla 0,3–1,2 mg/ml.

Käyttövalmiin infuusionesteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 5–25 °C lämpötilassa enintään 51 tunnin ajan, jos se on laimennettu 5 % glukoosi-injektionesteellä, 0,9 % natriumkloridi-injektionesteellä. Mikrobiologisista syistä tuote tulee käyttää välittömästi. Jos tuotetta

ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Valmistetta säilytetään normaalisti kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennettu liuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Valmistelun yhteydessä liuos voi olla sameaa, mikä johtuu valmisteen vehikkelistä. Sameutta ei voi poistaa suodattamalla. Paklitakselin annostelussa käytetään in-line-suodatinta, jonka mikrohuokoisen kalvon huokoskoko on $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Valmisteen tehon ei havaittu heikkenevän merkittävästi simuloidussa annostelussa, jossa valmiste annettiin in-line-suodattimella varustetun infuusioletkuston kautta.

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu paklitakseli-infuusion sakkautumista, yleensä 24 tunnin infuusioajan loppuvaiheissa. Vaikka sakkautumisen syytä ei olekaan selvitetty, ilmiö on todennäköisesti yhteydessä laimennetun liuoksen ylisaturaatioon. Sakkautumisriskin minimoimiseksi paklitakseli tulee käyttää mahdollisimman pian laimentamisen jälkeen, ja sen voimakasta sekoittamista, tärkastämistä tai ravistelua tulee välttää. Infuusioletkusto tulee huuhdella huolellisesti ennen käyttöä. Infuusion aikana liuoksen ulkonäkö on tarkastettava säännöllisesti, ja infuusio tulee keskeyttää, jos liuoksessa havaitaan sakkaa.

Pehmeistä PVC-infuusiopusseista, -letkustoista ja muista tarvikkeista voi irrota DEHP-jäämiä. DEHP-altistuksen minimoimiseksi laimennetut paklitakseliliuokset on säilytettävä pulloissa tai pusseissa, jotka eivät sisällä PVC:tä (lasi- tai polypropeenipullot; polypropeeni- tai polyolefiinipussit), ja niiden antamiseen tulee käyttää polyeteenipinnoitettuja välineitä. DEHP:iä ei ole irronnut merkittävässä määrin, kun käytetyissä suodattimissa on ollut lyhyt, pehmeä PVC-letku (jompaankumpaan tai molempiin suuntiin).

Jätteiden käsittely

Kaikki paklitakselin valmisteluun tai antoon käytetyt tai lääkkeen kanssa muutoin kosketuksiin joutuneet välineet tulee hävittää sytostaattijätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

22522

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.01.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.2016