

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paclitaxel Ebewe 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia sisältää 6 mg paklitakselia

Apuaineet, ks. 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Valmisteen kuvaus: kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Munasarjasyöpä:

Paclitaxel Ebeweä käytetään yhdessä sisplatiinin kanssa munasarjasyövän *ensisijaishoidossa* potilailla, joilla on pitkälle edennyt syöpä tai jäännöstuumori (>1 cm) ensimmäisen laparotomian jäljiltä.

Valmistetta käytetään metastasoituneen munasarjasyövän *toissijaishoidossa*, kun aiempi platinayhdistettä sisältänyt standardihoito on epäonnistunut.

Rintasyöpä:

Valmistetta käytetään yhdessä trastutsumabin kanssa pitkälle edenneen tai metastasoituneen rintasyövän *ensisijaishoidossa* potilailla, joilla kasvaimen HER-2-geeni on immunohistokemiallisen määrittelyn mukaan yli-ilmentynyt (taso 3+) ja joille antrasykliinihoito ei sovi (ks. 4.4 ja 5.1).

Valmistetta käytetään monoterapiana metastasoituneessa rintasyövässä silloin, kun antrasykliinihoito ei ole ollut riittävän tehokas tai sopiva.

Pitkälle edennyt ei-pienisoluisen keuhkosyöpä:

Valmistetta käytetään yhdessä sisplatiinin kanssa ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) hoitoon potilaille, joille kuratiivinen leikkaus ja/tai sädehoito eivät tule kysymykseen.

Tätä käyttöaihetta tukevaa tietoa tehokkuudesta on rajallisesti. Yhteenveto relevanteista tutkimuksista on esitetty kohdassa 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Ennen Paclitaxel Ebewe -hoidon aloittamista tulee kaikkien potilaiden saada esilääkityksenä kortikosteroidia, antihistamiinia ja H₂-salpaajaa, esim. seuraavasti:

<i>Lääkeaine</i>	<i>Annostus</i>	<i>Anto ennen Paclitaxel Ebeweä</i>
deksametasoni tai prednisoni	20 mg	noin 12 ja 6 h
prometatsiini	120 mg suun kautta	60 min.
simetidiini tai ranitidiini	50 mg lihakseen 300 mg laskimoon 50 mg laskimoon	30–60 min.

Infuusioliuosta annettaessa tulee käyttää ”in-line”-suodatinta, jonka huokoskoko on enintään 0,22 µm (ks. kohta 6.6).

Munasarjasyövän ensisijaishoito: Muita annostusohjelmia tutkitaan, mutta hoitosuosituksena on Paclitaxel Ebewen ja sisplatiinin yhdistelmä. Valmistelle suositellaan infuusion perusteella kahta eri annostusvaihtoehtoa: Paclitaxel Ebeweä 175 mg/m² laskimoon kolmen tunnin infuusiona, minkä jälkeen annetaan sisplatiinia 75 mg/m². Hoito toistetaan kolmen viikon välein. Toisena vaihtoehtona Paclitaxel Ebeweä 135 mg/m² laskimoon 24 tunnin infuusiona, minkä jälkeen annetaan sisplatiinia 75 mg/m². Hoito toistetaan kolmen viikon välein (ks. 5.1).

Munasarjasyövän toissijaishoito: Valmisteen suositusannos on 175 mg/m² laskimoon kolmen tunnin infuusiona. Hoito toistetaan kolmen viikon välein.

Rintasyövän ensisijaishoito: Yhdistelmähoidossa, johon kuuluu trastutsumabi, Paclitaxel Ebewen suositusannos on 175 mg/m² laskimoon kolmen tunnin infuusiona. Hoito toistetaan kolmen viikon välein (ks. 5.1). Valmistetta voidaan antaa ensimmäisen trastutsumabiannoksen jälkeisenä päivänä tai jatkossa välittömästi trastutsumabiannoksen jälkeen, jos edellinen trastutsumabiannos oli hyvin siedetty (lisätietoa trastutsumabin annostuksesta, ks. Herceptinin valmisteyhteenveto).

Rintasyövän toissijaishoito: Valmisteen suositusannos on 175 mg/m² laskimoon kolmen tunnin infuusiona. Hoito toistetaan kolmen viikon välein.

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito: Valmisteen suositusannos on 175 mg/m² laskimoon kolmen tunnin infuusiona, minkä jälkeen annetaan sisplatiinia 80 mg/m². Hoito toistetaan kolmen viikon välein.

Seuraavat annokset tulee määrittää yksilöllisesti potilaan sietokyvyn mukaan.

Uutta hoitokuuria ei saa antaa, ennen kuin neutrofiiliarvo on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyyttiarvo $\geq 100 \times 10^9/l$. Potilaille, joilla ilmenee vaikea-asteista neutropeniaa (neutrofiiliarvo $<0,5 \times 10^9/l$ vähintään 7 päivän ajan) tai vaikea-asteista perifeeristä neuropatiaa, tulee antaa seuraavien hoitokurien aikana 20 % pienempi annos (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Paclitaxel Ebewe on vasta-aiheinen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä paklitakselille tai jollekin valmisteen apuaineelle, erityisesti polyoksietyloidulle risiiniöljylle (Cremofor EL) (ks. kohta 4.4).

Paclitaxel Ebewe on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.6). Valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla neutrofiiliarvo ennen hoidon aloittamista on $<1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyytti-arvo $<100 \times 10^9/l$.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Paklitakselia tulee antaa vain sytostaattihoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Voimakkaiden yliherkkyyksireaktioiden varalta tulee olla asianmukaiset valmiudet akuuttitilanteen hoitamiseksi.

Potilaiden tulee saada esilääkityksenä kortikosteroidia, antihistamiinia ja H_2 -salpaajaa (ks. kohta 4.2).

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

Voimakkaita yliherkkyyksireaktioita, joihin liittyy hengenhädistystä, hoitoa vaativaa verenpaineen laskua, angioedeemaa ja yleistynyttä urtikariaa, on esiintynyt $<1 \%$:lla paklitakselia asianmukaisen esilääkityksen jälkeen saaneista potilaista. Nämä reaktiot ovat luultavimmin histamiinivälitteisiä. Vaikeissa yliherkkyyksireaktioissa paklitakseli-infuusio tulee keskeyttää välittömästi ja aloittaa oireenmukainen hoito, eikä lääkettä saa antaa potilaalle uudestaan.

Luuydinsuppressio (erityisesti neutropenia) on annosta rajoittava toksisuus. Verenkuvaa tulee seurata tiheästi. Hoitokuuria ei saa uusia, ennen kuin potilaan neutrofiiliarvo on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyytti-arvo $\geq 100 \times 10^9/l$.

Vaikeita sydämen johtumishäiriöitä on ilmoitettu harvinaisena, kun paklitakselia on annettu monoterapiana. Merkitsevien johtumishäiriöiden ilmaantuessa potilaan tulee saada asianmukaista hoitoa ja olla sydänvalvonnassa seuraavien paklitakselihoitokurien aikana. Hypotensiota, hypertensiota ja bradykardiaa on havaittu paklitakselihoiton aikana, yleensä se on kuitenkin oireetonta eikä vaadi hoitoa. Yleistilan seuraamista suositellaan erityisesti ensimmäisen tunnin aikana paklitakseli-infuusion aloittamisen jälkeen. Vaikeita kardiovaskulaaritapahtumia havaittiin useammin ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla kuin rinta- tai munasarjasyöpäpotilailla.

Metastasoituneen rintasyövän ensisijaishoidossa paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoidossa tulee huomioida sydämen toiminnan seuraamiseen. Potilaille, joille tämänkaltaisen yhdistelmähoidon katsotaan soveltuvan, tulee ennen hoidon aloittamista tehdä sydänstatusmääritys (esitiedot, lääkärintarkastus, EKG, ultraääni- ja/tai MUGA-tutkimus). Sydämen toiminnan seuranta tulee jatkaa hoidon aikana (esim. 3 kuukauden välein). Seurannassa voidaan tunnistaa potilaat, joille kehittyy sydämen toimintahäiriö. Oireettoman sydämen toimintahäiriön ilmaantuessa voi potilas hyötyä tiheimmästä (esim. 6–8 viikon välein) seurannasta. Jos vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) pienenee jatkuvasti aiheuttamatta kuitenkaan oireita, tulee hoitavan lääkärin arvioida perusteellisesti hoidon riski-hyötysuhde. Lisätietoa, ks. Herceptinin valmisteyhteenveto.

Perifeerinen neuropatia on yleistä, mutta vaikeita oireita ilmenee harvoin. Vaikeissa tapauksissa seuraavien paklitakselikuurien aikana on suositeltava antaa 20 % pienempi annos. Kun paklitakselia annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille sekä potilaille, jotka saivat munasarjasyövän ensisijaishoidon kolmen tunnin mittaisena infuusiona, vaikea neurotoksisuus oli

yleisempää kuin käytettäessä paklitakselia yksinään tai syklofosfamidin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa.

Lievän maksan vajaatoiminnan ei ole havaittu lisäävän kolmen tunnin infuusiona annetun paklitakselin toksisuutta. Vaikean kolestaasin vaikutuksesta ei ole tietoa. Pitkäkestoisempi paklitakseli-infuusio keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi voimistaa luuydinsuppressiota.

Paklitakselia ei suositella potilaille, joilla on *vaikea maksan vajaatoiminta*.

Koska paklitakseli sisältää etanolia (396 mg/ml), tulee mahdolliset keskushermosto- ja muut vaikutukset ottaa huomioon.

Paklitakselin antamista valtimoon tulee varoa, sillä paikallista siedettävyyttä koskevissa eläintutkimuksissa on valtimoon antamisen yhteydessä ilmennyt vaikeita kudusreaktioita.

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu harvinaisena, myös tapauksia, joissa potilaalla ei ollut samanaikaista antibioottilääkitystä. Tämä reaktio tulee huomioida paklitakselihoiton aikana tai pian sen jälkeen ilmenevien vaikeiden tai pitkäkestoisten ripulitapausten erotusdiagnoosissa.

Paklitakseli yhdistettynä keuhkojen sädehoitoon, riippumatta hoitojen järjestyksestä, voi edesauttaa interstitiaalipneumonian kehittymistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Simetidiini-esilääkitys ei vaikuta paklitakselin puhdistumaan. Munasarjasyövän ensisijaishoidossa suositellaan, että paklitakseli annetaan *ennen* sisplatiinia. Kun paklitakseli annetaan sisplatiinia *ennen*, haittavaikutusprofiili on samanlainen kuin paklitakselilla yksinään. Kun paklitakseli annettiin sisplatiinin *jälkeen*, potilailla esiintyi voimakkaampaa luuydinsuppressiota ja paklitakselin puhdistuma oli n. 20 % pienempi.

Paklitakselin metabolian katalyyysi tapahtuu sytokromi P450-isoentsyymien CYP2C8 ja 3A4 välityksellä (ks. kohta 5.2). Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet paklitakselin CYP2C8-välitteisen metaboloitumisen 6 α -hydroksipaklitakseliksi olevan pääasiallinen metaboliareitti ihmisellä. Nykytiedon mukaan paklitakselilla ei odoteta olevan kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden CYP2C8-substraattien välillä. Ketokonatsolin, tunnetun voimakkaan CYP3A4:n estäjän, samanaikainen antaminen ei estä paklitakselin eliminoitumista, joten molempia lääkkeitä voidaan antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta. Tarkemmat tiedot paklitakselin ja muiden CYP3A4-substraattien/estäjien välisistä yhteisvaikutuksista ovat rajalliset. Siksi paklitakselin ja tunnettujen CYP3A4-substraattien/estäjien samanaikaisessa antamisessa tulee noudattaa varovaisuutta.

4.6 Raskaus ja imetys

Paklitakseli osoittautui kaniinilla alkio- ja sikiötoksiseksi ja rotalla hedelmällisyyttä heikentäväksi.

Paklitakselihoitosta raskausaikana ei ole tietoa. Paklitakseli voi muiden sytostaattien tavoin vahingoittaa sikiötä ja on siksi vasta-aiheinen raskauden aikana. Naisia tulee neuvoa välttämään raskautta paklitakselihoiton aikana ja ilmoittamaan mahdollisesta raskaaksitulosta heti hoitavalle lääkärille.

Paklitakselin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Paklitakseli on vasta-aiheinen imetyksen aikana. Imetys tulee keskeyttää paklitakselihoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Paklitakselin ei ole todettu vaikuttavan tähän kykyyn. On kuitenkin huomioitava, että valmiste sisältää alkoholia (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

4.8 Haittavaikutukset

Ellei toisin mainita, haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste ovat yleisesti ottaen samankaltaiset paklitakselihoitoa saavilla munasarja-, rinta- ja keuhkosityöpöpotilailla. Mitään selvää yhteyttä havaitun toksisuuden ja potilaan iän välillä ei havaittu.

Munasarjasyövän ensisijaishoitoon liittyvän kolmen tunnin infuusion yhteydessä ilmaantunut neurotoksisuus, nivel/lihaskipu ja yliherkkyysoireet raportoitiin yleisemmäksi ja vaikea-asteisemmaksi yhdistelmähoitona paklitakselia ja sisplatiinia saaneilla kuin syklofosfamidia ja sen jälkeen sisplatiinia saaneilla. Luuydinsuppressio puolestaan oli harvinaisempi ja vaikeusasteeltaan lievempi yhdistelmähoitona paklitakselia ja sisplatiinia kuin syklofosfamidia ja sisplatiinia saaneilla.

Kun paklitakseli annettiin kolmen tunnin infuusiona yhdessä trastutsumabin kanssa metastasoituneen rintasyövän ensisijaishoidossa, raportoitiin seuraavia tapahtumia (riippumatta syy-yhteydestä paklitakseliin tai trastutsumabiin) useammin kuin käytettäessä paklitakselia 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 %), tapaturma (13 % vs. 3 %), nukahtamisvaikeudet (25 % vs. 13 %), nuha (22 % vs. 5 %), sinuiitti (21 % vs. 7 %) ja pistoskohdan reaktiot (7 % vs. 1 %).

Osa näistä esiintyvyyseroista saattoi johtua siitä, että hoitokertoja oli enemmän tai hoidon kesto oli pidempi paklitakseli/trastutsumabi-yhdistelmähoitoon kuin paklitakselimonoterapian yhteydessä. Vaikeiden tapahtumien yleisyydessä ei ollut eroja käytettiinä paklitakselia yhdessä trastutsumabin kanssa tai yksinään.

Ellei toisin mainita, seuraavat haittavaikutuksia koskevat pohdinnat liittyvät havaintoihin, joita on tehty, kun paklitakselia on annettu yksinään kolmen tunnin infuusiona metastasoituneen syövän hoidossa.

Yleisin kliinisesti merkitsevä haittavaikutus oli *luuydinsuppressio*. Vaikeaa neutropeniaa ($<0,5 \times 10^9/l$) esiintyi 28 %:lla potilaista, mutta siihen ei liittynyt kuume-episodeja. Vaikeaa, vähintään 7 päivää kestävää neutropeniaa esiintyi vain 1 %:lla.

Potilaista 24 % sai *infektion*. Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin kaksi kuolemaan johtanutta infektiota käytettäessä suosituksenmukaista annosta ja infuusioaikataulua.

Trombosytopenia todettiin 11 %:lla potilaista. Kolmella prosentilla potilaista trombosyyttiarvo saavutti alimman tason $<50 \times 10^9/l$ vähintään kerran tutkimuksen aikana.

Anemia todettiin 64 %:lla potilaista. Vaikea-asteista (Hb $<5 \text{ mmol/l}$) se kuitenkin oli vain 6 %:lla potilaista. Anemian esiintyvyys ja vaikeusaste riippuvat hemoglobiinin lähtöarvosta.

Akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää on raportoitu erittäin harvoin vaiheen III tutkimusten ulkopuolella.

Luuydinsuppressio on harvinaisempi ja vaikeusasteeltaan lievempi tunnin kuin 24 tunnin infuusion yhteydessä. Munasarjasyövän ensisijaishoito-ohjelma, jossa paklitakseli annetaan 24 tunnin infuusiona ennen sisplatiinia, näyttää aiheuttavan vaikea-asteisempaa luuydinsuppressiota kuin paklitakseli yksinään tai paklitakseli annostasolla 175 mg/m² kolmen tunnin infuusiona ennen sisplatiinia.

Vaikea yliherkkyysoireyhtymä (hoitoa vaativa hypotensio, angioedeema, bronkodilataattorihoitoa vaativa hengitysvaikeus tai yleistynyt urtikaria), mahdollisesti fataali, todettiin kahdella (<1 %) potilaalla. Yhteensä 34 % potilaista (17 % kaikista hoitokuureista) sai lieviä yliherkkyysoireyhtymiä. Nämä lievät reaktiot, lähinnä punoitus ja ihottuma, eivät vaatineet hoitotoimenpiteitä eivätkä estäneet paklitakselihoidon jatkamista.

Hypotensiota esiintyi 22 %:lla ja *bradykardiaa* 5 %:lla potilaista. Vaikeusaste oli yleensä lievä eikä vaatinut hoitotoimenpiteitä.

EKG-muutoksia havaittiin 17 %:lla potilaista kliinisissä tutkimuksissa. Useimmissa tapauksissa ei paklitakselin ja näiden EKG-muutosten välillä voitu todeta selvää yhteyttä. Muutosten kliininen merkitys oli vähäinen tai olematon.

Yhdellä (<1 %) potilaalla oli *hypertensiota* paklitakselihoidon aikana. Lisäksi kahdella (<1 %) potilaalla oli *vaikea tromboottinen tapahtuma* (yläraajan tromboosi ja tromboflebiitti).

Seuraavia merkitseviä *kardiovaskulaarisia tapahtumia* esiintyi kutakin yhdellä (<1 %) potilaalla: hypotensio septisen sokin yhteydessä, kardiomyopatia ja takykardia kuumeen yhteydessä. Varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa eri annostuksilla ja infuusiokaavioilla, 2 %:lla potilaista oli vaikeita kardiovaskulaaritapahtumia, jotka saattoivat liittyä paklitakseliin mm. asyptomaattinen kammiotakykardia, bigeminustakykardia, AV-katkos ja synkopeaa. Näitä esiintyy enemmän ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla (ks. 4.4).

Sydäninfarktia on raportoitu yksittäisiä tapauksia. Sydämen vajaatoimintaa on raportoitu pääasiassa potilailla, jotka ovat saaneet muuta kemoterapiaa, erityisesti antrasykliinejä.

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

Alopesiaa esiintyi lähes kaikilla potilailla.

Ohimenevää ja lievää kynsien ja ihon muutoksia on havaittu. Yksittäisiä raporteja ihomuutoksista uusintasädehoidon yhteydessä on saatu potilaista, joita on hoidettu vaiheen III:n tutkimusten ulkopuolella.

Ruuansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai keskivaikeita: pahoinvointia/oksentelua esiintyi 43 %:lla, ripulia 28 %:lla ja limakalvotulehdusta 18 %:lla potilaista. Näiden satunnaistettujen tutkimusten ulkopuolella raportoituja ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia ovat paksusuolitukos/perforaatio, suoliliepeen tromboosi ja iskeeminen koliitti. Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu harvoin (ks. 4.4).

Voimakasta (5 x normaaliarvo) *ASAT-arvon nousua* esiintyi 5 %:lla, *alkalisen fosfataasin nousua* 4 %:lla ja *bilirubiinin nousua* <1 %:lla potilaista. Maksanekroosia ja

maksaenkefalopatiaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet paklitakselihoitoa muutoin kuin näissä vaiheen III tutkimuksissa.

Pistoskohdan reaktiot laskimoon antamisen yhteydessä voivat aiheuttaa paikallista turvotusta, kipua, punoitusta ja kovettumia. Ekstravasaatio voi yksittäistapauksissa aiheuttaa solutulehdusta. Ihon rikkoutumista ja/tai kesimistä on raportoitu, osa näistä nimenomaan ekstravasaation yhteydessä. Myös ihon värin muutoksia voi esiintyä. Ihoreaktion uusiutumisesta ekstravasaatiopaikalle, annettaessa paklitakselia toiseen kohtaan, on yksittäisiä raportteja. Ekstravasaation aiheuttamiin reaktioihin ei toistaiseksi ole spesifistä hoitoa.

Stevens-Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme ovat erittäin harvinaisia haittavaikutuksia, ja niiden kehittymiseen ovat voineet vaikuttaa muut samanaikaiset tekijät.

Eksfoliatiivista dermatiittia on havaittu yksittäistapauksia paklitakselin käytön aikana.

Sädehoitopneumoniittia on raportoitu samanaikaisesti sädehoitoa saaneilla potilailla.

4.9 Yliannostus

Paclitaxel Ebewen yliannostukselle ei tiedetä vastalääkettä. Yliannostuksen komplikaatioita ovat pääsääntöisesti luuydinsuppressio, perifeerinen neurotoksisuus ja limakalvotulehdus.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat ja sytostaatit, **ATC-koodi:** L01CD01

Paklitakseli on uusi mikrotubuluksiin vaikuttava aine, joka edistää mikrotubulusten muodostusta tubuliinidimeereistä ja stabiloi mikrotubuluksia estämällä depolymerisaatiota. Tämä stabiloituminen estää mikrotubulusverkoston normaalia, dynaamista uudelleenjärjestäytymistä, jota tarvitaan elintärkeissä solusyklin interfaasi- ja mitoosivaiheissa. Paklitakseli indusoi myös mikrotubulusten epänormaalia ryhmittymistä, mikrotubuluskimppujen muodostumista solusyklin kaikissa vaiheissa sekä useiden mikrotubulushaarojen muodostumista mitoosivaiheessa.

Munasarjasyövän ensisijaishoidossa paklitakselin tehokkuutta ja turvallisuutta on arvioitu kahdessa laajassa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (vs. syklofosamidin 750 mg/m² ja sisplatiinin 75 mg/m² yhdistelmä). Intergroup-tutkimuksessa (BMS CA139 - 209) yli 650 potilasta, joilla oli II_{b-c}, III tai IV asteen primaarinen munasarjasyöpä, sai joko enintään yhdeksän hoitajaksoa, johon kuului paklitakselin (175 mg/m² kolmen tunnin aikana) + sisplatiinin (75 mg/m²) yhdistelmähoito, tai vertailuhoito. Toisessa laajassa tutkimuksessa (GOG-III/B-MS CA139-022) arvioitiin enintään 6 hoitajaksoa, johon kuului joko paklitakselin (135 mg/m², 24 tunnin infuusiona) ja sisplatiinin (75 mg/m²) yhdistelmä tai vertailuhoito, yli 400 potilaalla, joilla oli III/IV asteen primaarinen munasarjasyöpä ja >1 cm:n jäännöstuumori laparotomiassa tai distaalisia metastaaseja. Vaikka näitä kahta annostusohjelmaa ei verrattaisikaan suoraan keskenään, paklitakselia yhdessä sisplatiinin kanssa saaneilla potilailla oli merkitsevästi suurempi vasteprosentti ja pidempi taudin etenemiseen kuluva aika ja elossaoloaika kuin standardihoitoa saaneilla. Neurotoksisuus

ja nivel/lihaskipu olivat yleisempiä ja luuydinsuppressio harvinaisempi niillä pitkälle edennyttä munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat kolmen tunnin infuusiona paklitakselia ja sen jälkeen sisplatiinia, verrattuna syklofosfamidi/sisplatiini-yhdistelmähoitoa saaneisiin.

Paklitakselin ja Herceptinin yhdistelmän tehokkuutta ja turvallisuutta metastasoituneen rintasyövän ensisijaishoidossa arvioitiin tutkimuksen HO648g-alaryhmäanalyysissä (potilaat, joilla oli aiemmin antrasykliineillä hoidettu metastasoitunut rintasyöpä). Herceptinin ja paklitakselin yhdistelmän tehokkuutta ilman aiempaa adjuvanttihoitoa ei ole osoitettu. Trastutsumabin (4 mg/kg kyllästysannos, sitten 2 mg/kg/vko) ja kolmen tunnin infuusiona kolmen viikon välein annettavan paklitakselin (175 mg/m²) yhdistelmää verrattiin kolmen tunnin infuusiona kolmen viikon välein annettavaan paklitakseliin (175 mg/m²) yksinään 188 potilaalla, joilla oli metastasoitunut rintasyöpä, joilla kasvaimen HER-2-geeni on immunohistokemiallisen määrittelyn mukaan yli-ilmentynyt (taso 2+ tai 3+), ja jotka olivat aiemmin saaneet antrasykliinihoitoa. Paklitakselia annettiin kolmen viikon välein vähintään kuusi hoitajaksoa, kun taas trastutsumabia annettiin kerran viikossa siihen asti, kunnes tauti eteni. Tutkimuksessa havaittiin, että paklitakseli/trastutsumabi-yhdistelmä oli merkitsevästi parempi etenemiseen kuluvan ajan (6,9 vs. 3,0 kk), hoitovasteen (41 % vs. 17 %) ja hoitovasteen keston (10,5 vs. 4,5 kk) suhteen kuin paklitakselia yksinään saaneisiin verrattuna. Paklitakseli/trastutsumabi-yhdistelmän kliinisesti merkitsevin toksisuus oli sydämen vajaatoiminta (ks. 4.8).

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa paklitakselin 175 mg/m² ja sisplatiinin 80 mg/m² (paklitakselin jälkeen annettuna) yhdistelmää on arvioitu kahdessa vaiheen III:n tutkimuksessa (367 potilaan hoito-ohjelmaan kuului paklitakseli). Molemmat tutkimukset olivat satunnaistettuja. Toisessa tutkimuksessa vertailuryhmä sai sisplatiinia 100 mg/m² ja toisessa teniposidia 100 mg/m² ja sen jälkeen sisplatiinia 80 mg/m² (vertailuryhmässä oli 367 potilasta). Tulokset näistä tutkimuksista olivat samankaltaiset. Paklitakselia sisältävän hoidon ja vertailuhoidon välillä ei ollut merkitsevää eroa ensisijaisena päätetapahtumana olevan kuolleisuuden suhteen (mediaanit elossaoloajat paklitakseliyryhmissä 8,1 ja 9,5 kuukautta ja vertailuryhmissä 8,6 ja 9,9 kuukautta). Merkitsevää eroa ei havaittu myöskään taudin etenemiseen kuluva ajassa. Kliinisen vasteen osalta hyöty oli merkitsevä paklitakselin hyväksi. Elämänlaatu tutkimuksen tulokset viittaavat paklitakselia sisältävän yhdistelmähoitoon aiheuttavan vähemmän ruokahaluttomuutta, mutta osoittavat selvästi sen aiheuttavan enemmän perifeeristä neuropatiaa (p < 0,008).

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annon jälkeen paklitakselin pitoisuus plasmassa pienenee kaksivaiheisesti.

Paklitakselin farmakokinetiikka määritettiin kolmen tunnin ja 24 tunnin infuusioiden jälkeen annosten ollessa 135 ja 175 mg/m². Terminaalinen puoliintumisaika oli 3,0-52,7 tuntia. Kokonaispuhdistuma (nesteaitioiden ulkopuolinen) oli 11,6-24,0 l/h/m². Kokonaispuhdistuma näytti pienenevän plasman paklitakseli-pitoisuuden suuretessa. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa oli keskimäärin 198-688 l/m², mikä viittaa laajaan ekstravaskulaariseen jakautumiseen ja/tai kudoksiin sitoutumiseen. Kolmen tunnin infuusion yhteydessä farmakokinetiikka on annosta nostettaessa ei-lineaarinen. Kun annosta suurennettiin 30 % eli tasosta 135 mg/m² tasolle 175 mg/m², C_{max} suureni 75 % ja AUC₀₋₄ 81 %.

Vaihtelut systeemissä paklitakseli-altistuksessa samalla potilaalla olivat minimaaliset. Viitteitä paklitakselin kumuloitumisesta ei hoitoa toistettaessa ole havaittu.

In vitro -tutkimukset ihmisen seerumin proteiineihin sitoutumisesta osoittavat sitoutumisasteen olevan 89–98 %. Simetidiini, ranitidiini, deksametasoni tai difenhydramiini ei vaikuttanut paklitakselin proteiiniinsitoutumisasteeseen.

Paklitakselin jakaantumista ja metaboliaa ihmisellä ei ole täysin selvitetty. Muuttumattoman lääkeaineen kumulatiivinen määrä virtsassa on keskimäärin 1,3-12,6 % annoksesta viitaten siihen, että eliminoituminen tapahtuu lähinnä muuten kuin munuaisten kautta. Paklitakseli näyttää eliminoituvan pääosin metaboloitumalla maksassa ja erittymällä sappeen. Paklitakseli metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymien vaikutuksesta. Radioaktiivisesti merkitystä paklitakseliannoksesta keskimäärin 26 % erittyi ulosteeseen 6 α -hydroksipaklitakselina, 2 % 3'-p-hydroksipaklitakselina ja 6 % 6 α -3'-p-hydroksipaklitakselina. 6 α -hydroksipaklitakselin muodostusta katalysoi CYP2C8, 3'-p-hydroksipaklitakselin taas CYP3A4 ja 6 α -3'-p-dihydroksipaklitakselin CYP2C8 ja CYP3A4. Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta paklitakselin jakautumiseen ja eliminaatioon kolmen tunnin infuusion jälkeen ei ole tutkittu. Hemodialyysipotilaan farmakokineettiset parametrit olivat samaa luokkaa kuin ei-dialyysipotilailla annettaessa 135 mg/m² paklitakselia kolmen tunnin infuusiona.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa paklitakselia annettiin samanaikaisesti doksorubisiinin kanssa, doksorubisiinin ja sen metaboliittien jakautumis- ja eliminaatiovaiheet pitenevät. Doksorubisiinin kokonaisaltistus oli 30 % suurempi, kun paklitakseli annettiin heti doksorubisiinin jälkeen kuin silloin, kun lääkkeiden antamisen välillä pidettiin 24 tunnin tauko.

Käytettäessä Paclitaxel Ebeweä samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, lisätietoa saa sisplatiinin ja trastutsumabin valmisteyhteenvedoista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valmisteen karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Vaikutusmekanisminsa perusteella paklitakseli voi kuitenkin olla karsinogeeninen ja genotoksinen aine. Paklitakseli on osoittautunut mutageeniseksi niissä nisäkäsmalleissa, joissa sitä on tutkittu, *in vitro* ja *in vivo*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoliglyserolirisiiniioleaatit
Etanoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

PVC-infuusiopusseista voi liueta di-(2-etyyliheksyyli)-ftalaattia (DEHP) polyoksietyloidun risiiniöljyn vaikutuksesta. DEHP-pitoisuus suurenee aikaan ja konsentraatioon nähden lineaarisesti. Siksi käyttövalmiin valmisteen valmistuksessa, säilytyksessä ja antamisessa ei saa käyttää PVC:tä sisältäviä välineitä.

6.3 Kesto aika

Avaamaton myyntipakkaus: 3 vuotta.

Avattu pakkaus: 28 vuorokautta.
Käyttövalmis infuusioliuos: 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä avaamaton tai avattu pakkaus alle 25°C ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Infuusioliuos on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 24 tuntia alle 25°C. Ei saa jäätyä. Jäätyminen voi aiheuttaa liuoksen sedimentoitumista.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Liuos on pakattu tyyppin I lasia olevaan injektiopulloon, ja se on suljettu tummanharmaalla fluoropolymeeripäällysteisellä halobutyylimitulpalla. Kunitulppa on varmistettu alumiinisinetillä. Injektiopullot 5 ml, 16,7 ml, 10 x 16,7 ml, 25 ml ja 50 ml.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohteet

Käsittely: Paclitaxel Ebewen kuten muidenkin sytostaattien käsittelyssä tulee noudattaa varovaisuutta. Laimentaminen tulee tehdä aseptisissa olosuhteissa perehtyneen henkilökunnan toimesta tähän tarkoitukseen varatulla alueella. Asianmukaisia suojakäsineitä tulee käyttää. Aineen joutumista iholle ja limakalvoille tulee varoa. Jos ainetta joutuu iholle, iho tulee pestä saippualla ja vedellä. Paikallisen/ulkoisen altistuksen jälkeen on havaittu kihelmöintiä, kirvelyä ja punoitusta. Jos ainetta joutuu limakalvolle, tulee alue huuhdella perusteellisesti vedellä. Jos ainetta on vedetty henkeen, jälkeinpäin on raportoitu hengenahdistusta, rintakipua, kirvelyä nielussa ja pahoinvointia.

Avaamattomien injektiopullojen säilyttäminen jääkaapissa voi aiheuttaa sedimentin muodostusta, joka kuitenkin liukenee joko kevyesti ravistamalla tai valmisteen lämmitettyä huoneenlämpöiseksi. Tämä ei vaikuta valmisteen laatuun. Jos liuos on sameaa tai siinä on liukenematonta sakkaa, injektiopullo tulee hävittää.

Välineitä liuoksen vetämiseen injektiopullostä käyttäen ns. suljettua systeemiä (esim. Chemo-Dispensing Pin) ei tule käyttää, sillä injektiopullon tulppa voi painua sisään, minkä jälkeen liuos ei enää ole steriili.

Laskimoinfuusion valmistus: Steriili infuusiokonsentraatti tulee laimentaa aseptisesti ennen infuusiointia. Laimennuksessa voidaan käyttää seuraavia infuusionesteitä: natriumkloridi-infuusioneste 9 mg/ml, glukoosi-infuusioneste 50 mg/ml, 5 % glukoosi ja 0,9 % natriumkloridi-infuusioneste, Ringerin liuos ja glukoosi-infuusioneste 50 mg/ml siten, että lopullinen pitoisuus on 0,3-1,2 mg/ml.

Käyttövalmis infuusioliuos säilyy 24 tuntia alle 25°C. Paclitaxel Ebewen mikrobiologinen ja kemiallis-fysikaalinen säilyvyys on 28 vrk 25°C:ssa, kun käytetään vetokanyyliä. Muut kestoajat ja säilytysolosuhteet avaamisen jälkeen ovat käyttäjän vastuulla. Laimennettuja liuoksia ei tule säilyttää jääkaapissa.

Ainoastaan kirkkaita liuoksia voidaan käyttää. Antamisen yhteydessä tulee käyttää "in-line"-suodatinta, jonka huokoskoko on korkeintaan 0,22 µm. Merkittävää vahvuuden heikkenemistä ei todettu kun infuusion anto simuloitiin "in-line"-suodattimella varustetun siirtoletkun kautta.

Sedimentin muodostusta valmisteen infuusion aikana on raportoitu yksittäistapauksissa, yleensä 24 tunnin infuusion loppuvaiheessa. Vaikka sedimentin muodostuksen syy ei ole

selvillä, se luultavasti liittyy laimennetun nesteen ylikyllästymiseen. Paclitaxel Ebewe tulee sedimentin muodostusriskin vähentämiseksi käyttää laimentamisen jälkeen mahdollisimman pian ja ylimääräistä ravistamista tai heiluttamista tulee välttää. Infuusioliittimet/aggregaatti tulee huuhtoa huolellisesti ennen käyttöä. Infuusioneste tulee infuusion aikana tarkastaa säännöllisesti ja infuusio tulee keskeyttää, jos sedimentoitumista ilmaantuu.

Potilaan DEHP-altistuksen vähentämiseksi PVC-infuusiopusseista, siirtolaitteista tai muista instrumenteista liukenevan DEHP:n vaikutuksesta, käyttöönvalmistettu Paclitaxel Ebewe on säilytettävä PVC:tä sisältämättömissä pulloissa (lasi, polypropeeni) tai muovipusseissa (polypropeeni, polyolefiini) ja annettava polyeteenipinnoitettua siirtoletkua pitkin. Jos käytetään suodattimia (esim. IVEX-2[®]), joissa on lyhyt PVC-muovinen sisäänmeno- ja/tai ulostuloletku, ei ole aiheutunut merkitsevää DEHP:n liukenemista.

Hävittäminen: Kaikki Paclitaxel Ebewe -valmisteen valmistamiseen, antamiseen tai muuten aineen kanssa kosketuksiin joutuvat tarvikkeet tulee hävittää sytostaattien käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19240

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.6.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.3.2007