

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paclitaxel Stragen 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 6 mg paklitakselia.

Yksi 5 ml injektiopullo sisältää 30 mg paklitakselia.

Yksi 16,7 ml injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia.

Yksi 25 ml injektiopullo sisältää 150 mg paklitakselia.

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 300 mg paklitakselia.

Apuaineet:

Vedetön etanoli: 396 mg/ml

Makrogoliglyserolirisiiniolaatti: 527 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä viskoosi liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpää sairastavien potilaiden ensilinjan kemoterapiana yhdessä sisplatiinin kanssa Paclitaxin on tarkoitettu potilaille, joilla on edennyt munasarjakarsinoma tai jäännöstuumori (>1 cm) ensimmäisen laparotomian jälkeen

Paclitaxel Stragen on tarkoitettu etäpesäkkeisen munasarjasyövän toisen linjan hoidoksi platinaa sisältäneen tavanomaisen hoidon epäonnistuttua.

Rintasyöpä

Paclitaxel Stragen on tarkoitettu imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän liitännäishoidoksi antrasykliini-syklofosamidihoidon jälkeen. Paclitaxel Stragen -liitännäishoito tulee katsoa antrasykliini-syklofosamidihoidon jatkamisen vaihtoehdoksi.

Paclitaxel Stragen on tarkoitettu paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän alkuhoidoksi yhdessä jonkin antrasykliinin kanssa potilailla, joilla voidaan käyttää antrasykliinihoitoa, tai käytettäväksi yhdessä trastutsumabin kanssa potilailla, jotka yli-ilmentävät HER-2:ta (human epidermal growth factor receptor 2) tasolla 3+, määritettynä immunohistokemiallisin menetelmin ja joille antrasykliinihoito ei sovi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Paclitaxel Stragen 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 keuhkosityöpä

Paclitaxel Stragen on tarkoitettu ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon yhdistettynä sisplatiiniin potilailla,

joille ei voida antaa potentiaalisesti kuratiivista leikkaus- ja/tai sädehoitoa.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma

Paclitaxel Stragen on tarkoitettu pitkälle edennyttä AIDSiin liittyvää Kaposin sarkoomaa sairastavien potilaiden hoitoon, jos aiempi liposomaalinen antrasykliinihoito on epäonnistunut.

Tätä käyttöaiheita koskevia tutkimuksia lääkkeen tehosta on rajallisesti. Tiivistelmä relevanteista tutkimustuloksista, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Kaikille potilaille on annettava ennen Paclitaxel Stragenia esilääkitys, johon kuuluu kortikosteroideja, antihistamiineja ja H₂-antagonisteja, esimerkiksi seuraavasti:

<i>Lääke</i>	<i>Annos</i>	<i>Anto ennen Paclitaxel Stragenia</i>
deksametasoni	20 mg suun kautta* tai laskimoon	Suun kautta annettaessa noin 6 ja 12 h aiemmin, laskimoon annettaessa 30–60 min aiemmin.
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. kloorifeniramiini

Paclitaxel Stragen annetaan laskimoon käyttäen infuusiosuodatinta, jonka kalvon mikrohuokoskoko on $\leq 0.22 \mu\text{m}$ (ks. kohta 6.6).

Munasarjasyövänensilinjan lääkitys

Muitakin hoitoja tutkitaan parhaillaan, mutta suositeltava yhdistelmähoito on paklitakselin ja sisplatiinin yhdistelmä. Suositeltava annos on infuusion kestosta riippuen jompikumpi seuraavista: joko 175 mg/m^2 paklitakselia laskimoon 3 tunnin aikana ja sen jälkeen 75 mg/m^2 sisplatiinia kolmen viikon välein toistettuna hoitajaksona tai vaihtoehtoisesti 135 mg/m^2 paklitakselia 24 tuntia kestävästä infuusiona ja sen jälkeen 75 mg/m^2 sisplatiinia kolmen viikon välein toistettuna hoitajaksona (ks. kohta 5.1).

Munasarjasyövänensilinjan lääkitys

Suosittelava paklitakseliannos on 175 mg/m^2 annettuna 3 tunnin aikana 3 viikon välein.

Rintasyövän liitännäishoito

Suosittelava paklitakseliannos on 175 mg/m^2 annettuna 3 tunnin aikana 3 viikon välein yhteensä 4 kertaa antrasykliini-syklofosfamidihoitoon jälkeen.

Rintasyövän ensilinjan lääkitys

Jos paklitakselia käytetään yhdessä doksorubisiinin (50 mg/m^2) kanssa, paklitakseli annetaan 24 tuntia doksorubisiinin jälkeen. Suositeltava paklitakseliannos on 220 mg/m^2 annettuna 3 tunnin aikana laskimoon 3 viikon välein (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos paklitakselia käytetään yhdessä trastutsumabin kanssa, suositeltava paklitakseliannos on 175 mg/m^2 annettuna 3 tunnin aikana laskimoon 3 viikon välein (ks. kohta 5.1). Paklitakseli-infuusio voidaan aloittaa ensimmäisen trastutsumabiannoksen jälkeisenä päivänä tai välittömästi myöhempien trastutsumabiannosten jälkeen, jos aiempi trastutsumabiannos oli hyvin siedetty (trastutsumabin yksityiskohtaiset annostustiedot, ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto).

Rintasyövänensilinjan lääkitys

Suosittelava paklitakseliannos on 175 mg/m^2 annettuna 3 tunnin aikana 3 viikon välein.

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito

Suosittelava paklitakseliannos on 175 mg/m² annettuna 3 tunnin aikana ja sen jälkeen 80 mg/m² sisplatiinia 3 viikon välein toistettuna hoitajaksona.

AIDSiin liittyvän Kaposin sarkooman hoito

Suosittelava paklitakseliannos on 100 mg/m² annettuna 3 tuntia kestäväenä laskimoinfuusiona 2 viikon välein. Myöhemmät paklitakseliannokset annetaan potilaan yksilöllisen sietokyvyn mukaisesti.

Paklitakselia ei tule antaa uudelleen ennen kuin potilaan neutrofiiliarvot ovat $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ Kaposin sarkooman hoidossa) ja trombosyyttiarvot $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ Kaposin sarkooman hoidossa). Jos potilaalle kehittyy vaikea neutropenia (neutrofiiliarvot $< 0,5 \times 10^9/l \geq 7$ päivän ajan) tai vaikea perifeerinen neuropatia, myöhempiä annoksia tulee pienentää 20 % (Kaposin sarkoomaa hoidettaessa 25 %) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Riittämättömien tietojen 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.

Käyttö lapsilla

Paklitaxelin käyttöä ei suositella alle 18 vuotiailla lapsilla koska näyttö turvallisuudesta ja tehokkuudesta puuttuu.

Antotapa: Infuusiokonsentraatti liuosta varten tulee laimentaa ennen käyttöä (ks. kohta 6.6) ja antaa vain laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Paclitaxel Stragen on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea yliherkkyys paklitaxelille tai apuaineille, etenkin makrogoliglyserolirisiiniioleaatille (ks. kohta 4.4).

Paclitaxel Stragen on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.6), eikä sitä tule antaa potilaille, joiden lähtötilanteen neutrofiiliarvo on $< 1,5 \times 10^9/l$ ($< 1 \times 10^9/l$ Kaposin sarkoomaa hoidettaessa).

Kaposin sarkoomaa hoidettaessa Paclitaxel Stragen on vasta-aiheinen myös potilailla, joilla on samanaikaisia vakavia kontrolloimattomia infektoita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Paclitaxel Stragenia saa antaa vain syövän lääkahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Huomattavia yliherkkyysreaktioita voi esiintyä, joten asianmukaisten tukihoidovälineiden on oltava saatavilla.

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

Jos Paclitaxel Stragenia käytetään yhdessä sisplatiinin kanssa, se tulee antaa ennen sisplatiinia (ks. kohta 4.5).

Alle 1 %:lla paklitakselihoitoa saaneista potilaista, joille on annettu asianmukainen esilääkitys, on esiintynyt huomattavia yliherkkyysreaktioita, joihin on liittynyt hoitoa vaativaa hengenahdistusta ja verenpaineen laskua, angioedeemaa ja yleistynyttä nokkosihottumaa. Reaktiot ovat todennäköisesti histamiinivälitteisiä. Jos potilaalle kehittyy vaikea yliherkkyysreaktio, paklitakseli-infuusio on lopetettava välittömästi ja oireenmukainen hoito on aloitettava. Tämän jälkeen potilasta ei saa enää altistaa paklitaxelille.

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

korjautuneet tasolle $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ Kaposin sarkooman hoidossa) ja trombosyyttiarvot tasolle $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ Kaposin sarkooman hoidossa). Kaposin sarkoomaa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa valtaosa potilaista sai granulosityttikasvutekijää (G-CSF).

Vaikeita sydämen johtumishäiriöitä on ilmoitettu harvoin, kun paklitakselia on käytetty ainoana lääkkeenä. Jos potilaalle kehittyy paklitakselia annettaessa huomattava johtumishäiriö, hänelle on annettava asianmukaista hoitoa, ja sydäntoimintaa on seurattava jatkuvasti myöhempien Paclitaxel Stragen -hoitojen yhteydessä. Paklitakselia annettaessa on havaittu hypotensiota, hypertensiota ja bradykardiaa. Potilaat ovat yleensä oireettomia eivätkä yleensä tarvitse hoitoa. Usein toistuvaa elintoimintojen seuranta suositellaan etenkin Paclitaxel Stragen -infuusion ensimmäisen tunnin aikana. Vaikeita sydän- ja verisuonistotapahtumia havaittiin useammin ei-pienisoluisista keuhkosityöpää kuin rinta- tai munasarjasyöpää sairastavilla potilailla. AIDSiin liittyvää Kaposin sarkoomaa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin yksi paklitakseliin liittynyt sydämen vajaatoimintatapaus.

Kun paklitakselia käytetään yhdessä doksorubisiin tai trastutsumabin kanssa etäpesäkkeisen rintasyövän alkuvaiheen hoitona, on kiinnitettävä huomiota potilaan sydäntoiminnan seurantaan.

Jos potilaalle harkitaan paklitakselihoitoa näiden lääkeyhdistelmien puitteissa, hänelle on tehtävä lähtötilanteessa sydäntoiminnan arvio, johon kuuluu anamneesi, lääkärintarkastus, EKG, kaikukardiografia ja/tai Multiple Gated Acquisition (MUGA)-tutkimus. 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 sydänlihaskudosten vaurioiden vaaraan. Jos potilas saa lisää hoitoa, sydäntoimintaa on seurattava entistä useammin (esim. 1–2 hoitajakson välein). Lisätietoa, ks. trastutsumabin tai doksorubisiin valmisteyhteenvedo.

Perifeeristä neuropatiaa esiintyy usein, mutta vaikeat oireet ovat harvinaisia. Vaikeissa tapauksissa on suositeltavaa pienentää kaikkia myöhempiä Paclitaxel Stragen -annoksia 20 % (Kaposin sarkoomaa hoidettaessa 25 %). Ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla ja potilailla, jotka saivat paklitakselia munasarjasyövän ensilinjan hoitona, todettiin, että vaikeaa neurotoksisuutta esiintyi useammin silloin, kun potilaille annettiin 3 tuntia kestävä paklitakseli-infuusio ja sisplatiinia, kuin käytettäessä joko paklitakselimonoterapiaa tai syklofosfamidia, jonka jälkeen annettiin sisplatiinia.

Maksan vajaatoimintapotilailla voi olla tavallista suurempi toksisuusriski, etenkin asteen III/IV luuydin-suppression 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 luuydin-suppressiota. Potilaita tulee seurata tarkoin voimakkaan luuydin-suppression varalta (ks. kohta 4.2). Riittämättömien tietojen vuoksi ei voida antaa suosituksia annostuksen muuttamisesta potilailla, joilla on lievä tai keskivaikeaa 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.

Paclitaxel Stragen sisältää etanolia (396 mg/ml), joten sen mahdolliset vaikutukset keskushermostoon ja muut vaikutukset on otettava huomioon.

Paclitaxel Stragen sisältää myös makrogoliglyserolirisiinioliaa, joka voi aiheuttaa vaikeita allergiareaktioita.

Paklitakselin antamista valtimoon on vältettävä erityisen tarkoin, sillä paikallista toleranssia koskeneissa eläinkokeissa havaittiin vaikeita kudosreaktioita, kun lääkettä annettiin valtimoon.

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 paklitakselihoiton aikana tai pian sen jälkeen.

Paklitakselin ja sädehoidon yhdistelmä (hoitojen järjestyksestä riippumatta) voi vaikuttaa *interstitiaalisen keuhkosairauden* kehittymiseen.

Paklitakselin on todettu olevan teratogeeninen, alkiotoksinen ja mutageeninen monissa eri koejärjestelmissä. Tästä syystä hedelmällisessä iässä olevien nais- ja miespotilaiden ja/tai heidän kumppaniensa tulee käyttää ehkäisyä vähintään 6 kk ajan paklitakselihoiton jälkeen.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Simetidiiniesilääkitys ei vaikuta paklitakselin puhdistumaan.

Kun Paclitaxel Stragenia käytetään munasarjasyövän ensilinjan hoitona, on suositeltavaa antaa Paclitaxel Stragen ennen sisplatiinia. Jos paklitakseli annetaan ennen sisplatiinia, sen turvallisuusprofiili on samankaltainen kuin paklitakselimonoterapiaa 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 potilailla, jotka saavat pelkkää sisplatiinia.

Dokсорubisiinin ja sen aktiivisten metaboliittien eliminaatio voi heikentyä, jos paklitakselin ja dokсорubisiinin annostelun välinen aika lyhenee. Tästä syystä Paclitaxel Stragen tulee antaa 24 tuntia dokсорubisiinin jälkeen etäpesäkkeisen rintasyövän alkuvaiheen hoidossa (ks. kohta 5.2).

Paklitakselin metabolia tapahtuu osittain CYP2C8- ja CYP3A4-välitteisesti (ks. kohta 5.2). Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että paklitakselin CYP2C8-välitteinen metaboloituminen 6 α -hydroksipaklitakseliksi on lääkkeen tärkein metaboliareitti ihmisellä. Ketokonatsolin (jonka tiedetään olevan voimakas CYP3A4-estäjä) samanaikainen anto ei estä paklitakselin eliminaatiota potilailla, joten lääkeaineet voidaan antaa samanaikaisesti ilman annosmuutoksia. Paklitakselin mahdollisista yhteisvaikutuksista muiden CYP3A4:n substraattien/estäjien kanssa on vain rajallisesti muuta tietoa. Tästä syystä on noudatettava varovaisuutta, kun paklitakseli annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään estävän (esim. erytromysiini, fluoksetiini, gemfibrotsiili) tai indusoivan (esim. rifampisiini, karbamatsipiini, fenytoiini, efavirentsi, nevirapiini) joko CYP2C8:n tai CYP3A4:n toimintaa.

Kaposin sarkoomaa sairastaneilla potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti useita muita lääkkeitä, saadut tutkimustulokset viittaavat siihen, että paklitakselin systeeminen puhdistuma pieneni merkittävästi nelfinaviirin ja ritonaviirin käytön yhteydessä, mutta ei indinaviirin 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 Raskaus ja imetys

Käyttö raskauden aikana

Paklitakselin on osoitettu olevan alkio- ja sikiötoksinen kanilla ja heikentävän hedelmällisyyttä rotalla. Paklitakselin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Kuten muutkin sytotoksiset lääkevalmisteet, Paclitaxel Stragen voi vahingoittaa sikiötä ja on siksi vasta-aiheinen raskausaikana. Naisia tulee kehottaa välttämään raskaaksi tulemistä Paclitaxel Stragen -hoidon aikana ja kertomaan välittömästi hoitavalle lääkärille, jos he tulevat raskaaksi.

Käyttö imetyksen aikana

Ei tiedetä, erittykö paklitakseli maitoon ihmisellä. Paclitaxel Stragen on vasta-aiheinen imetyksen aikana. Imetys tulee lopettaa hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Paklitakselilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja 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 kuului 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 luvun lopussa.

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

Luuydinsuppressio oli yleisin merkitsevä haittavaikutus. Vaikeaa neutropeniaa ($< 0,5 \times 10^9/l$) esiintyi 28 %:lla potilaista, mutta siihen ei liittynyt kuumejaksoja. Vain 1 %:lla potilaista oli vaikeaa neutropenia ≥ 7 vrk ajan. *Trombosytopeniaa* ilmoitettiin 11 %:lla potilaista. Kolmella prosentilla potilaista trombosyyttiarvot laskivat tasolle $< 50 \times 10^9/l$ 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 potilaan hemoglobiiniarvoihin lähtötilanteessa.

Neurotoksisuutta, lähinnä *perifeeristä neuropatiaa*, esiintyi nähtävästi useammin ja se oli vaikeampaa käytettäessä 175 mg/m^2 infuusiota annettuna 3 tunnin aikana (neurotoksisuutta 85 %:lla, vaikeaa 15 %:lla) kuin käytettäessä 135 mg/m^2 infuusiota annettuna 24 tunnin aikana (perifeeristä neuropatiaa 25 %:lla, vaikeaa 3 %:lla), kun paklitakselia käytettiin yhdessä sisplatiinin kanssa. Vaikean neurotoksisuuden ilmaantuvuus näyttää suurenevan, jos ei-pienisoluista keuhkosyöpää 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 paklitakselihoitojen suurentuessa. Perifeerinen neuropatia johti muutamassa tapauksessa paklitakselihoitojen lopettamiseen. Sensoriset oireet lievittyivät tai hävisivät yleensä useiden kuukausien kuluessa paklitakselihoitojen lopettamisesta. Aiempien hoitojen aiheuttamat, edelleen jatkuvat neuropatiat eivät ole paklitakselihoitojen vasta-aihe.

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

Kahdelle potilaalle (< 1 %:lle potilaista) kehittyi merkittävä ja mahdollisesti kuolemaan johtava yliherkkyysoire (määritelmä: hoitoa vaativa hypotensio, angioedeema, keuhkoputkia avaavaa lääkitystä vaativa hengenahdistus tai yleistynyt nokkosihottuma). 34 %:lla potilaista (17 %:ssa kaikista hoitajaksoista) esiintyi vähäisiä yliherkkyysoireita. Nämä vähäiset reaktiot, lähinnä punastuminen ja ihottuma, eivät vaatineet hoitoa eivätkä estäneet paklitakselihoitojen jatkamista.

Laskimoon annon yhteydessä kehittyvät pistoskohdan reaktiot voivat aiheuttaa paikallista turvotusta, kipua, punoitusta ja kovettumista. Ekstravasaatio voi joskus aiheuttaa selluliittia. Ihon kuoriutumista ja/tai kesimistä on ilmoitettu, joskus ekstravasaation yhteydessä. Myös ihon värimuutokset ovat mahdollisia. Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu aiemman ekstravasaation yhteydessä havaittujen ihoreaktioiden uusiutumista, kun paklitakselia on annettu toiseen kohtaan (ns. recall-ilmiö). Ekstravasaation aiheuttamiin reaktioihin ei tunneta mitään erityistä hoitoa.

Seuraavassa taulukossa luetellaan pelkän paklitakselin antoon liittyneet haittavaikutukset niiden vaikeusasteesta riippumatta, kun lääke annettiin 3 tuntia kestäneenä infuusiona potilaille, joilla oli

etäpesäkkeisiä syöpiä (812 kliinisissä tutkimuksissa hoidettua potilasta) sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeän saatujen tietojen perusteella (merkitty *).

Alla lueteltujen häirtävöikutusten esiintymistiheys on määritetty seuraavan luokittelun mukaisesti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).

Infektiöt:	<i>Hyvin yleiset:</i> infektiöt (lähinnä virtsatie- tai ylähengitystieinfektiöt), joiden on joissakin tapauksissa ilmoitettu johtaneen kuolemaan <i>Melko harvinaiset:</i> septinen sokki <i>Harvinaiset*:</i> keuhkokuume, peritoniitti, sepsis
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
Immuunijärjestelmä:	<i>Hyvin yleiset:</i> vähäiset yliherkkyyssreaktiot (lähinnä punastuminen ja ihottuma) <i>Melko harvinaiset:</i> merkittävät, hoitoa vaativat yliherkkyyssreaktiot (esim. hypotensio, angioedeema, hengitysvaikeudet, yleistynyt nokkosihottuma, vilunväreet, selkäkipu, rintakipu, takykardia, vatsakipu, raajakipu, voimakas hikoilu ja hypertensio) <i>Harvinaiset*:</i> anafylaktiset reaktiot <i>Hyvin harvinaiset*:</i> anafylaktinen sokki <i>Hyvin harvinaiset*:</i> ruokahaluttomuus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus:	
Psykkiset häiriöt:	<i>Hyvin harvinaiset*:</i> sekavuustilat
Hermosto:	<i>Hyvin yleiset:</i> neurotoksisuus (lähinnä perifeerinen neuropatia) <i>Harvinaiset*:</i> motorinen neuropatia (ja sen aiheuttama vähäinen distaaliosien heikkous) <i>Hyvin harvinaiset*:</i> autonominen neuropatia (joka johtaa paralyyttiseen ileukseen ja ortostaattiseen hypotensioon), grand mal -kohtaukset, kouristukset, enkefalopatia, huimaus, päänsärky, ataksia
Silmät:	<i>Hyvin harvinaiset*:</i> näköhermon ja/tai näön häiriöt (välähdykset, näkökenttäpuutokset), etenkin potilailla, jotka ovat saaneet suositusannokset ylittäviä annoksia
Kuulo ja tasapainoelin:	<i>Hyvin harvinaiset*:</i> ototoksisuus, kuulon menetys, tinnitus, kierto huimaus
Sydän:	<i>Yleiset:</i> bradykardia <i>Melko harvinaiset:</i> kardiomyopatia, oireeton ventrikulaarinen takykardia, takykardia, johon liittyy bigeminiä, AV-katkos ja pyörtyminen, sydäninfarkti <i>Hyvin harvinaiset*:</i> eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia
Verisuonisto:	<i>Hyvin yleiset:</i> hypotensio <i>Melko harvinaiset:</i> hypertensio, tromboosi, tromboflebiitti <i>Hyvin harvinaiset*:</i> sokki
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:	<i>Harvinaiset*:</i> hengenahdistus, pleuraeffuusio, interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkofibroosi, keuhkoembolia, hengitysvajaus <i>Hyvin harvinaiset*:</i> yskä
Ruoansulatuselimistö:	<i>Hyvin yleiset:</i> pahoinvointi, oksentelu, ripuli, limakalvotulehdus <i>Harvinaiset*:</i> suolitukkeuma, suolen perforaatio, iskeeminen koliitti, haimatulehdus <i>Hyvin harvinaiset*:</i> suoliliepeen tromboosi, pseudomembranoottinen koliitti, ruokatorvitulehdus, ummetus, askites, neutropeninen koliitti

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 kynsien ja ihon muutokset <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)
Luusto, lihakset ja sidekudos:	<i>Hyvin yleiset</i> : Nivelkipu, lihaskipu
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:	<i>Yleiset</i> : pistoskohdan reaktiot (kuten paikallinen turvotus, kipu, punoitus, kovettuminen; ekstravasaatio voi joskus aiheuttaa selluliittia, ihon fibroosia ja ihonekroosia) <i>Harvinaiset*</i> : voimattomuus, kuume, nestehukka, turvotus, huonovointisuus
Tutkimukset:	<i>Yleiset</i> : ASAT-arvojen ja alkalisen fosfataasin arvojen voimakas kohoaminen <i>Melko harvinaiset</i> : bilirubiiniarvojen voimakas kohoaminen <i>Harvinaiset*</i> : veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen

Antrasykliini-syklofosfamidihoitoa saaneilla rintasyöpäpotilailla, jotka saivat paklitakselia liitännäishoitona, esiintyi enemmän neurosensorista toksisuutta, yliherkkyysoireita, nivelkipua/lihaskipua, anemiamia, infektoita, kuumetta, pahoinvointia/oksentelua ja ripulia kuin potilailla, jotka saivat vain antrasykliini-syklofosfamidihoitoa. Näiden tapahtumien esiintymistiheys oli kuitenkin samankaltainen kuin pelkkää paklitakselia käytettäessä, kuten edellä kerrottiin.

Yhdistelmähoito

Seuraavassa viitataan kahteen munasarjasyövän ensilinjan lääkitystä koskeneeseen suureen tutkimukseen (paklitakseli + sisplatiini: yli 1 050 potilasta), kahteen etäpesäkkeisen rintasyövän ensilinjan hoitoa koskeneeseen faasin 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 keuhkasyövän hoitoa koskeneeseen faasin III tutkimukseen (paklitakseli + sisplatiini: yli 360 potilasta) (ks. kohta 5.1).

Kun munasarjasyövän ensilinjan hoitoa saavat potilaat saivat paklitakselia 3 tuntia kestävässä infuusiona, neurotoksisuutta, nivelkipua/lihaskipua ja yliherkkyysoireita ilmoitettiin useammin ja ne olivat vaikeampia 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 kestäneessä infuusiona ja sen jälkeen sisplatiinia, kuin potilailla, jotka saivat syklofosfamidia ja sen jälkeen sisplatiinia.

Potilailla, jotka saivat ensilinjan lääkitystä etäpesäkkeiseen rintasyöpään, ilmoitettiin useammin ja vaikeampaa neutropeniaa, anemiamia, 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-fluorourasiili, 500 mg/m², doksorubisiini, 50 mg/m² ja syklofosfamidi, 500 mg/m²). Pahoinvointia ja oksentelua esiintyi nähtävästi harvemmin ja lievempänä potilailla, jotka saivat paklitakselia sisältänyttä hoitoa (220 mg/m² paklitakselia / 50 mg/m² doksorubisiinia), kuin tavanomaisen FAC-hoidon yhteydessä. Paklitakseli-/doksorubisiiniryhmässä saattoi esiintyä vähemmän ja lievempää oksentelua ja pahoinvointia myös ryhmän saaman kortikosteroidihoidon vuoksi.

Kun paklitakselia käytettiin 3 tuntia kestävässä 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 % paklitakseliryhmässä), 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 esiintyi yhtä usein paklitakseli/trastutsumabihoitoa ja pelkkää paklitakselihoitoa käytettäessä.

Kun doksorubisiinia annettiin yhdessä paklitakselin kanssa potilaille, joilla oli etäpesäkkeinen rintasyöpä, **sydämen supistumispoikkeavuuksia** (≥ 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/doksorubisiiniryhmän 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). Kaikissa tapauksissa näitä harvinaisia tapauksia lukuun ottamatta potilaiden tila reagoi asianmukaiseen lääketieteelliseen hoitoon.

Säteilyn aiheuttamaa pneumoniittia 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 olleet 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 on tärkein annosta rajoittava haittavaikutus. Hematologisen toksisuuden tärkein muoto on neutropenia. Ensimmäisen hoitojakson aikana vaikeaa neutropeniaa ($< 0,5 \times 10^9/l$) 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 lievenyi kaikilla seuratuilla potilailla 35 päivän kuluessa. Asteen 4 neutropeniaa, joka kesti ≥ 7 päivää, esiintyi 22 %:lla potilaista.

Paklitakseliin liittyvää neutropeniasta kuumetta ilmoitettiin 14 %:lla potilaista, ja sitä esiintyi 1,3 %:ssa hoitojaksoista. Paklitakselin aikana esiintyi 3 lääkevalmisteseen liittyvää sepsistapausta (2,8 %), jotka johtivat kuolemaan.

Trombosytopeniaa esiintyi 50 %:lla potilaista, ja se oli vaikeaa ($< 50 \text{ solua} \times 10^9/l$) 9 %:lla. Vain 14 prosentilla esiintyi trombosyyttiarvojen laskua tasolle $< 75 \text{ solua} \times 10^9/l$ ainakin kerran hoidon aikana. Paklitakseliin liittyvää verenvuotoa ilmoitettiin < 3 %:lla potilaista, mutta verenvuotoepisodit olivat paikallisia.

Anemiaa (Hb $< 11 \text{ g/dl}$) havaittiin 61 %:lla potilaista, ja se oli vaikeaa (Hb $< 8 \text{ g/dl}$) 10 %:lla. 21 % potilaista tarvitsi punasolusiirtoa.

Maksa ja sappi: Bilirubiiniarvojen kohoamista esiintyi 28 %:lla, alkalisen fosfataasin 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.

4.9 Yliannostus

Paklitakselin yliannostukselle ei tunneta vastaläkettä. Yliannostuksen tärkeimmät komplikaatiot olisivat oletettavasti luuydinsuppressio, perifeerinen neurotoksisuus ja mukosiitti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Taksaanit
ATC-koodi: L01CD01

Paklitakseli on mikrotubuluksiin vaikuttava aine, joka edistää mikrotubulusten muodostumista tubuliinidimeereistä ja stabiloi mikrotubuluksia estämällä niiden depolymerisaatiota. Stabilisaatio estää mikrotubulusverkoston normaalia dynaamista uudelleenjärjestäytymistä, jota tarvitaan elintärkeissä solusyklin interfaasi- ja mitoosivaiheissa. Lisäksi paklitakseli aiheuttaa poikkeavien mikrotubulusrykelmien tai -kimppujen muodostumista koko solusyklin ajan sekä useiden mikrotubulushaarojen muodostumista mitoosin aikana.

Paklitakselin turvallisuutta ja tehoa munasarjasyövän ensilinjan lääkityksenä arvioitiin kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (vertailukohteena syklofosfamidi, 750 mg/m^2 / sisplatiini, 75 mg/m^2). Intergroup-tutkimuksessa (BMS CA139-209) yli 650 potilasta, joilla oli tason II_{b-c}, III tai IV primaarinen munasarjasyöpä, sai enintään 9 Taxol-hoitojaksoa (175 mg/m^2 3 tunnin aikana) ja sen jälkeen sisplatiinia (75 mg/m^2) tai vertailuvalmistetta. Toisessa suuressa tutkimuksessa (GOG-111/B-MS CA139-022) arvioitiin enintään 6 hoitojakson tehoa yli 400 potilaalla, joilla oli asteen III/IV primaarinen munasarjasyöpä ja laparotomian jälkeen > 1 cm jäännöskasvain tai etäpesäkkeitä. Hoitojaksoihin kuului joko paklitakselia (135 mg/m^2 24 tunnin kuluessa) ja sen jälkeen sisplatiinia (75 mg/m^2) tai vertailuvalmistetta. Näitä kahta paklitakseliannostusta ei verrattu suoraan toisiinsa. Molemmissa tutkimuksissa potilailla, jotka saivat paklitakselia yhdessä sisplatiinin kanssa, saavutettiin kuitenkin merkitsevästi 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.

Rintasyövän liitännäishoitoa koskeneessa tutkimuksessa 3 121 potilasta, joilla oli imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä, sai ensin neljä jaksoa doksorubisiini- ja syklofosfamidihoitoa ja sen jälkeen joko paklitakseli-liitännäishoitoa tai ei lainkaan kemoterapiaa (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Seuranta-ajan mediaani oli 69 kk. Yleisesti ottaen paklitakseli vähensi taudin uusiutumiseriskiä merkitsevästi (18 %, $p = 0,0014$) verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain antrasykliiniä ja syklofosfamidia. Se pienensi merkitsevästi myös kuolemantapausten riskiä (19 %, $p = 0,0044$) verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain antrasykliiniä ja syklofosfamidia. Retrospektiiviset analyysit osoittavat, että kaikkien alaryhmien potilaat hyötyivät hoidosta. Potilailla, joiden syöpä oli hormonireseptorinegatiivinen tai hormonireseptoristatukseltaan tuntematon, taudin uusiutumiseriski pieneni 28 % (95 % luottamusväli 0,59–0,86). Potilailla, joiden syöpä oli hormonireseptoripositiivinen, taudin uusiutumiseriski pieneni 9 % (95 % luottamusväli 0,78–1,07). Tutkimusasetelmassa ei kuitenkaan tutkittu yli 4 hoitojakson pituisen antrasykliini-syklofosfamidihoidon vaikutusta. Tästä syystä tämän tutkimuksen perusteella ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että vaikutukset voisivat johtua osittain hoitoryhmien saaman lääkehoidon pituuserosta (antrasykliini-syklofosfamidi, 4 hoitojaksoa; antrasykliini, syklofosfamidi ja paklitakseli, 8 hoitojaksoa). Tästä syystä paklitakseli-liitännäishoito tulee katsoa antrasykliini-syklofosfamidihoidon jatkamisen vaihtoehdoksi.

Toisessa suuressa kliinisessä tutkimuksessa, joka koski imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän liitännäishoitoa ja jonka tutkimusasetelma oli samanlainen, 3 060 potilasta sai neljä antrasykliini-syklofosfamidihoitojaksoa, ja heidät satunnaistettiin saamaan tai olemaan saamatta tämän jälkeen vielä 4 hoitojaksoa paklitakselia suuremmalla 225 mg/m^2 annoksella (NSABP B-28, BMS CA139-270). Seuranta-ajan mediaani oli 64 kk. Paklitakselia saaneilla potilailla taudin uusiutumiseriski pieneni merkitsevästi (17 %, $p = 0,006$) verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain antrasykliini-syklofosfamidihoidon. Paklitakselihoitoon yhteydessä myös kuolemantapausten riski pieneni 7 % (95 % luottamusväli 0,78–1,12). Kaikkien alaryhmien analyyseissä todettiin, että paklitakseli-ryhmässä saavutettiin paremmat tulokset. Tässä tutkimuksessa taudin

riski pieneni 23 % (95 % luottamusväli 0,6–0,92), jos potilaan kasvain oli hormonireseptoripositiivinen. Hormonireseptorinegatiivisessa potilasryhmässä taudin uusiutumisriski pieneni 10 % (95 % luottamusväli 0,7–1,11).

Paklitakselin turvallisuutta ja tehoa rintasyövän ensilinjan lääkityksenä arvioitiin kahdessa keskeisessä satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa faasin III tutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa (BMS CA139-278) doksorubisiinin bolusannosta (50 mg/m²), jonka jälkeen annettiin 24 tunnin kuluttua 220 mg/m² paklitakselia 3 tuntia kestävästä infuusiona (AT-ryhmä), verrattiin tavanomaiseen FAC-hoitoon (5-fluorourasiili 500 mg/m², doksorubisiin 50 mg/m², syklofosfamidi 500 mg/m²). Molempia hoitoja annettiin kolmen viikon välein 8 hoitajakson ajan. 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 liitännäishoitona. Tulokset osoittivat, että AT-ryhmässä aika taudin etenemiseen oli merkitsevästi pidempi kuin FAC-ryhmässä (8,2 kk ja 6,2 kk; p = 0,029). Elinajan mediaani oli paklitakseli/doksorubisiiniryhmässä 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 kokonaisvasteprosentti oli AT-ryhmässä merkitsevästi suurempi kuin FAC-ryhmässä (68 % ja 55 %). Täydellinen vaste saavutettiin 19 %:lla paklitakseli/doksorubisiiniryhmän potilaista ja 8 %:lla FAC-ryhmän potilaista. Kaikki tehokkuustulokset on vahvistettu sokkoutetun riippumattoman arvioinnin avulla.

Toisessa keskeisessä tutkimuksessa arvioitiin paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta tutkimuksen HO648g alaryhmäanalyysissä (etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavat potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet antrasykliiniliitännäishoitoa). 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 tehoon (175 mg/m²). Tutkimukseen osallistui 188 potilasta, joiden etäpesäkkeinen rintasyöpä yli-ilmensi HER2:ta (immunohistokemiallinen tulos 2+ tai 3+) ja jotka olivat saaneet aiemmin antrasykliinejä. Paklitakselia annettiin kolmen viikon välein vähintään 6 hoitajakson ajan, kun taas trastutsumabi annettiin kerran viikossa taudin etenemiseen saakka. Tutkimus osoitti, että paklitakseli/trastutsumabiyhdistelmähoito saaneilla potilailla saatiin merkitsevästi parempia tuloksia kuin pelkällä paklitakselilla taudin etenemiseen kuluneen ajan suhteen (6,9 kk ja 3,0 kk), vasteprosentin suhteen (41 % ja 17 %) ja hoitovasteen keston suhteen (10,5 kk ja 4,5 kk). Merkitsevin paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmän käyttöön liittynyt toksisuusilmiö olivat sydämen toimintahäiriöt (ks. kohta 4.8).

Paklitakselin (175 mg/m²) ja sen jälkeen annettavan sisplatiinin (80 mg/m²) käyttöä pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa on arvioitu kahdessa faasin 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. Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolleisuus, jonka suhteen paklitakselia sisältäneen hoidon ja vertailuhoidon välillä ei ollut merkitsevää 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 merkitsevää eroa myöskään taudin etenemiseen kuluneen ajan suhteen. Kliinisten vasteprosenttien välillä oli merkitsevä 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).

Paklitakselin tehoa ja turvallisuutta AIDSiin liittyvän Kaposin sarkooman hoidossa tutkittiin ei-vertailevassa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli pitkälle edennyt Kaposin sarkooma, jota oli aiemmin hoidettu systeemisellä kemoterapialla. Ensisijainen päätetapahtuma oli paras kasvainvaste. 63 potilaan 107:stä katsottiin olevan resistenttejä liposomaalisille antrasykliineille. Tämän alaryhmän katsotaan olevan keskeinen tehokkuuspopulaatio. 15 hoitajakson jälkeen kokonaisvasteprosentti (täydellinen/osittainen vaste) liposomaalisille antrasykliineille resistenteillä potilailla oli 57 % (luottamusväli 44–70 %). Yli 50 % vasteista oli havaittavissa jo ensimmäisten 3 hoitajakson jälkeen. Liposomaalisille antrasykliineille resistentteillä

potilailla saavutetut vasteprosentit olivat vertailukelpoisia 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/m²) ja 24 tunnin infuusion jälkeen (annos 175 mg/m²). Arvioidun terminaalisen puoliintumisajan keskiarvot vaihtelivat välillä 3,0–52,7 h, ja kokonaispuhdistuman tilamallittomalla menetelmällä määritetyt keskiarvot vaihtelivat välillä 11,6–24,0 l/h/m². Kokonaispuhdistuma vaikutti pienenevän, kun paklitakselin pitoisuus plasmassa suureni. Vakaan tilan jakaantumistilavuuden keskiarvo vaihteli välillä 198–688 l/m², 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 % (tasolta 135 mg/m² tasolle 175 mg/m²), huippupitoisuus seerumissa suureni 75 % ja AUC-arvo suureni 81 %.

Kun 19 Kaposin sarkoomaa sairastavalle potilaalle annettiin 100 mg/m² annos 3 tunnin infuusiona laskimoon, C_{max}-keskiarvo oli 1, 530 ng/ml (vaihteluväli 0,761–2, 860 ng/ml) ja AUC-keskiarvo 5, 619 ng/h/ml (vaihteluväli 2, 609–9, 428 ng/h/ml). Puhdistuma oli 20,6 l/h/m² (vaihteluväli 11–38) ja jakautumistilavuus 291 l/m² (vaihteluväli 121–638). Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 23,7 tuntia (vaihteluväli 12–33 tuntia).

Systeeminen paklitakseli-altistus vaihteli kunkin potilaan kohdalla vain hyvin vähän. Paklitakselin kumuloitumisesta elimistöön useita hoitajaksoja annettaessa ei saatu näyttöä.

In vitro tutkimukset lääkeaineen sitoutumisesta ihmisen seerumin proteiineihin viittaavat siihen, että sitoutumisprosentti on 89–98 %. Simetidiini, ranitidiini, deksametasoni ja difenhydramiini eivät vaikuttaneet paklitakselin sitoutumiseen.

Paklitakselin eliminaatiota ihmisellä ei ole selvitetty täysin. 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 pääasiassa maksametabolian ja sappiteitse tapahtuvan eliminaation kautta. Paklitakselin metabolia vaikuttaa olevan pääasiassa CYP450-entsyymivälitteistä. Radioaktiivisesti merkityn paklitakselin annon jälkeen keskimäärin 26 % radioaktiivisuudesta erittyi 6 α -hydroksipaklitakselinä ulosteeseen, 2 % 3'-p-hydroksipaklitakselinä ulosteeseen ja 6 % 6 α -3'-p-dihydroksipaklitakselinä ulosteeseen. Näiden hydroksiloituneiden metaboliittien muodostus tapahtuu CYP2C8-välitteisesti (6 α -hydroksipaklitakseli), 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 samoissa rajoissa kuin potilailla, jotka eivät saa dialyysihoidoa.

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Paklitaxelin karsinogeenista potentiaalia ei ole tutkittu. Paklitaxeli on kuitenkin farmakodynaamisen toimintamekanisminsa vuoksi potentiaalisesti karsinogeeninen ja geenitoksinen. Paklitaxelin on osoitettu mutageeninen nisäkkäillä tehdyissä tutkimuksissa *in vitro* ja *in vivo*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön etanoli

Makrogoliglyserolirisiinioleaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Makrogoliglyserolirisiinioleaatti voi johtaa DEHP:in (di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin) irtoamiseen pehmeistä PVC-säiliöistä. Pitoisuudet suurenevät makrogoliglyserolirisiinioleaatin pitoisuuden ja ajan myötä. Tästä syystä Paclitaxel Stragen -liuoksen käyttöönvalmistuksessa, säilytyksessä ja annostelussa ei saa käyttää PVC:tä sisältäviä tarvikkeita eikä välineitä.

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo:

3 vuotta

Pakkauksen avaamisen jälkeen ennen laimennusta:

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 28 vuorokauden ajan 25 °C:n lämpötilassa, kun injektiopullosta vedetään useaan otteeseen valmistetta neulalla.

Mikrobiologiselta kannalta avattua valmistetta voidaan säilyttää enintään 28 päivää alle 25 °C:n lämpötilassa. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennuksen jälkeen:

Käyttövalmiin infuusionesteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 96 tunnin ajan alle 25 °C:n lämpötilassa, kun valmisteen laimentamiseen on käytetty 0,9 % NaCl-infuusionestettä, 5 % glukoosi-infuusionestettä, 0,9 % NaCl-infuusionesteen ja 5 % glukoosi-infuusionesteen sekoitusta tai Ringerin infuusionestettä, jossa on 5 % glukoosia.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennettu liuos: Ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkas, väritön, tyypin I (Ph Eur) lasista valmistettu injektiopullo, jossa klorobutyylikumitulppa ja alumiininen sinetti ja repäisyosa.

Injektiopullojen koot: 5 ml, 16,7 ml, 25 ml ja 50 ml.
Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely

Kuten kaikkia syöpälääkkeitä käsiteltäessä, Paclitaxel Stragenin käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta. Koulutetun henkilöstön tulee laimentaa valmiste aseptisissä oloissa tähän tarkoitukseen varatulla alueella. Asianmukaisia suojakäsineitä on käytettävä. Valmisteen joutumista iholle tai limakalvoille on vältettävä, ja sen estämiseksi on ryhdyttävä varotoimiin. 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. Raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä paklitakselia.

Jos avaamattomia injektiopulloja säilytetään jääkaapissa tai pakastimessa, niihin voi muodostua sakkaa, joka liukenee uudelleen valmisteen lämmitessä huoneenlämpöön, vaikka valmistetta ei sekoitettaisi lainkaan tai sitä sekoitettaisiin vain vähän. Tämä ei vaikuta valmisteen laatuun. Jos liuos pysyy sameana tai siinä havaitaan liukenematonta sakkaa, injektiopullo tulee hävittää.

Valmistelu laskimoon antamista varten

Ennen infuusiota Paclitaxel Stragen laimennetaan aseptisesti johonkin seuraavista infuusionesteistä: 0,9 % NaCl-infuusioneste, 5 % glukoosi-infuusioneste, 0,9 % NaCl-infuusionesteen ja 5 % glukoosi-infuusionesteen sekoitus tai Ringerin infuusioneste, jossa on 5 % glukoosia. Lopullisen pitoisuuden tulee olla 0,3–1,2 mg/ml.

Laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen stabiliteetti, ks. kohta 6.3.

Käyttöönvalmistuksen yhteydessä liuos voi olla hieman samea, mikä johtuu valmisteen vehikkelistä. Sameutta ei voi poistaa suodattamalla. Paclitaxel Stragen annetaan käyttäen infuusiosuodatinta, jonka mikrohuokoisen kalvon huokoskoko on $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Valmisteen tehon ei havaittu heikenevän merkittävästi simuloidussa annostelussa, jossa valmiste annettiin infuusiosuodattimella varustetun laskimoannosteluletkuston 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 vähentämiseksi Paclitaxel Stragen tulee käyttää mahdollisimman pian laimentamisen jälkeen, ja sen voimakasta sekoittamista, täristämistä tai ravistelua tulee välttää.

Infuusioletkusto tulee huuhdella huolellisesti ennen käyttöä.

Infusion aikana liuoksen ulkonäkö on tarkastettava säännöllisesti, ja infuusio tulee keskeyttää, jos liuoksessa havaitaan sakkaa.

Pehmeistä PVC-infuusiovälineistä voi irrota DEHP:iä [di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatti]. DEHP-altistuksen minimoimiseksi laimennetut paklitakseliliuokset on säilytettävä pulloissa tai pusseissa, jotka eivät sisällä PVC:tä (lasi- tai polypropyleenipullot; polypropyleeni- tai polyolefiinipussit), ja niiden antamiseen tulee käyttää polyetyleenipinnoitettuja välineitä. DEHP:iä ei ole irronnut merkittävässä määrin, kun käytetyissä suodattimissa on ollut lyhyt, pehmeä PVC-letku (jompaankumpaan tai molempiin suuntiin).

Hävittäminen

Kaikki Paclitaxel Stragenin käyttöönvalmistukseen ja antamiseen käytetyt esineet sekä esineet, jotka joutuvat muutoin kosketuksiin lääkkeen kanssa, tulee hävittää sytotoksisten yhdisteiden käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Hesselvej 41
Ganlose
3660 Stenlose
Tanska
puh.: +45 48108810
faksi: +45 4810 8811
sähköposti: info@stragennordic.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

22894

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.09.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.03.2011