

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 6 mg paklitakselia/1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

Injektiopullo sisältää 5 ml paklitakselia (joka vastaa 30 mg paklitakselia).

Injektiopullo sisältää 16,7 ml paklitakselia (joka vastaa 100 mg paklitakselia).

Injektiopullo sisältää 25 ml paklitakselia (joka vastaa 150 mg paklitakselia).

Injektiopullo sisältää 50 ml paklitakselia (joka vastaa 300 mg paklitakselia).

Injektiopullo sisältää 100 ml paklitakselia (joka vastaa 600 mg paklitakselia).

Apuaineet:

Etanoli, vedetön, 393 mg/ml (49,7 % (v/v))

Makrogoliglyserolirisiiniioleaatti, 530 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, hieman kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Munasarjasyöpä: Paclitaxel Fresenius Kabi on yhdessä sisplatiinin kanssa indisoitu munasarjasyövän hoitoon ensilinjan sytostaattihoitona potilaille, joilla on pitkälle edennyt munasarjasyöpä tai potilaille, joilla on ensimmäisen laparotomian jälkeen jäännöstuumori (> 1 cm).

Paclitaxel Fresenius Kabi on indisoitu metastasoituneen munasarjasyövän toisen linjan sytostaattihoitoon, kun aiempi platinaa sisältänyt standardihoito on ollut riittämätön.

Rintasyöpä: Liitännäishoidossa Paclitaxel Fresenius Kabi on indisoitu imusolmukepositiivisten potilaiden rintasyövän hoitoon antrasykliini-syklofosfamidi-(AC)-hoidon jälkeen. Paclitaxel Fresenius Kabin liitännäishoitoa tulee pitää laajennetun AC-hoidon vaihtoehtona.

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

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

Pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosityöpä: Paclitaxel Fresenius Kabia yhdessä sisplatiinin kanssa käytetään ei-pienisolaisen keuhkosityövän hoidossa potilailla, joille kuratiivistavoitteinen leikkaus ja/tai sädehoito eivät tule kysymykseen.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma: Paclitaxel Fresenius Kabi on indisoitu sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on pitkälle edennyt AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma (KS) ja joilla aikaisempi liposomaalinen antrasykliinihoito ei ole ollut riittävän tehokas.

Tätä käyttöaihetta tukevaa tietoa tehokkuudesta on niukasti. Yhteenvedo relevanteista tutkimuksista on esitetty kohdassa 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Paclitaxeli-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava ennen käyttöä (ks. kohta 6.6) ja se tulee annostella ainoastaan laskimonsisäisesti.

| Lääkeaine | Annos | Annostelu ennen Paclitaxel Fresenius Kabia |
|-----------------------------|-------------------------------------|--|
| deksametasoni | 20 mg suun kautta* tai laskimoon | Suun kautta: noin 12 ja 6 tuntia tai laskimoon: 30 – 60 minuuttia |
| difenhydramiini** | 50 mg laskimoon | 30 – 60 minuuttia |
| simetidiini tai ranitidiini | 300 mg laskimoon 50 mg laskimoon | 30 – 60 minuuttia |

* 8 - 20 mg Kaposin sarkooma -potilaille

** tai vastaava antihistamiini, esim. klorfeniramiini

Paclitaxel Fresenius Kabi tulee annostella “in-line” -suodattimen kautta, jonka huokoskoko on ≤ 0,22 µm (ks. kohta 6.6).

Munasarjasyövän ensilinjan kemoterapia: Vaikka muita annostusohjelmia tutkitaan, suositellaan Paclitaxel Fresenius Kabin ja sisplatiinin yhdistelmää. Infuusion keston perusteella Paclitaxel Fresenius Kabilta suositellaan kahta eri annostusvaihtoehtoa: Paclitaxel Fresenius Kabia 175 mg/m² laskimoon 3 tunnin kestoisena infuusiona, minkä jälkeen annetaan sisplatiinia 75 mg/m² joka kolmas viikko, tai 24 tunnin infuusiona Paclitaxel Fresenius Kabia 135 mg/m², minkä jälkeen annetaan sisplatiinia 75 mg/m², ja hoito toistetaan 3 viikon välein (ks. kohta 5.1).

Munasarjasyövän toisen linjan kemoterapia: Paclitaxel Fresenius Kabin suositusannos on 175 mg/m² joka annetaan 3 tunnin kestoisena infuusiona, ja hoito toistetaan 3 viikon välein.

Rintasyövän liitännäiskemoterapia: Paclitaxel Fresenius Kabin suositusannos on 175 mg/m², joka annetaan 3 tunnin infuusiona laskimoon AC-hoidon jälkeen, ja hoito toistetaan 3 viikon välein.

Rintasyövän ensilinjan kemoterapia: Dokсорubisiinin (50 mg/m²) kanssa yhdessä käytettäessä Paclitaxel Fresenius Kabi tulee annostella 24 tunnin kuluttua dokсорubisiinin jälkeen. Paclitaxel Fresenius Kabin suositusannos on 220 mg/m² laskimoon 3 tuntia kestäväenä infuusiona, ja hoito toistetaan 3 viikon välein (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Kun Paclitaxel Fresenius Kabia käytetään yhdessä trastutsumabin kanssa sen suositusannos on 175 mg/m² laskimoon 3 tuntia kestäväenä infuusiona, ja hoito toistetaan 3 viikon välein (ks. kohta 5.1). Paclitaxel Fresenius Kabi -infuusio voidaan aloittaa ensimmäistä trutsumabi-annosta seuraavana päivänä tai välittömästi sitä seuraavien trutsumabi-annosten jälkeen, jos sitä edeltävä trutsumabi-annos oli hyvin siedetty (ks. trutsumabin annostelun yksityiskohtaisia tietoja Herceptin[®]:in valmisteyhteenvedosta).

Rintasyövän toisen linjan kemoterapia: Paclitaxel Fresenius Kabin suositusannos on 175 mg/m² annosteltuna 3 tunnin infuusiona laskimoon, ja hoito toistetaan 3 viikon välein.

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito: Paclitaxel Fresenius Kabin suositusannos on 175 mg/m² annosteltuna laskimoon 3 tuntia kestäväenä infuusiona, minkä jälkeen annetaan sisplatiinia 80 mg/m², ja hoito toistetaan 3 viikon välein.

AIDSiin liittyvän Kaposin sarkooman (KS) hoito: Paclitaxel Fresenius Kabin suositusannos on 100 mg/m² annosteltuna laskimoon 3 tunnin infuusiona joka toinen viikko.

Seuraavat Paclitaxel Fresenius Kabi -annokset tulee annostella potilaan yksilöllisen sietokyvyn mukaan.

Paclitaxel Fresenius Kabia ei saa annostella uudelleen ennen kuin neutrofiiliarvo on $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$ ($\geq 1,0 \cdot 10^9/l$ KS-potilailla) ja verihiutaletaso on $\geq 100 \cdot 10^9/l$ ($\geq 75 \cdot 10^9/l$ KS-potilailla). Vakavaa neutropeniaa (neutrofiiliarvo $< 0,5 \cdot 10^9/l \geq 7$ päivän ajan) tai perifeeristä neuropatiaa sairastavien potilaiden annoksen tulee seuraavilla hoitokerroilla olla 20 % (KS-potilailla 25 %) tätä pienempi (ks. kohta 4.4).

Lapsipotilaat:

Turvallisuutta ja tehoa (alle 18-vuotiailla) lapsilla ei ole todistettu. Paklitakselin antamista lapsille ei sen takia suositella.

Maksan vajaatoiminta:

Käytettävissä ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin suositella annostusmuutoksia potilailla, jotka sairastavat lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei saa hoitaa paklitakselilla.

Munuaisten vajaatoiminta:

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia, joten tietoja ei ole riittävästi annostussuosituksen antamista varten (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Paclitaxel Fresenius Kabi on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vakava yliherkkyys paklitakselille tai jollekin valmisteen apuaineelle, erityisesti makrogoliglyserolirisiiniioleaatille (ks. kohta 4.4).

Paklitakselia ei saa käyttää potilailla, joilla lähtötilanteen neutrofiiliarvo on $<1,5 \cdot 10^9/l$ (KS-potilailla $<1,0 \cdot 10^9/l$).

Paclitaxel Fresenius Kabi on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

Paclitaxel Fresenius Kabi on myös vasta-aiheinen sellaisilla KS-potilailla, joilla on samanaikaisia vakavia infektoita, jotka eivät ole hallinnassa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Paclitaxel Fresenius Kabi tulee annostella vain syövän hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa. Koska merkittäviä yliherkkyysoireita saattaa esiintyä, asianmukainen valmius tukihoidon antamiseen tulee olla saatavilla.

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

Jos käytetään yhdistelmähoitoa, tulee Paclitaxel Fresenius Kabi antaa ennen sisplatiinia (ks. kohta 4.5).

Voimakkaita yliherkkyysoireita (joihin liittyy hengenahdistusta, hoitoa vaativaa verenpaineen laskua, angioedeemaa ja yleistynyttä nokkosihottumaa) on esiintynyt $< 1 \%$:lla potilaista, jotka ovat saaneet paklitakselia asianmukaisen esilääkityksen jälkeen. Nämä reaktiot ovat luultavimmin histamiinivälitteisiä. Vaikeassa yliherkkyysoireissa tulee välittömästi keskeyttää Paclitaxel Fresenius Kabi -infuusio ja aloittaa oireenmukainen hoito, eikä lääkettä saa antaa potilaalle uudestaan.

Luuydinsuppressio (erityisesti neutropenia) on annosta rajoittava toksisuus. Veren kuvan tiheää seuranta tulee aloittaa. Potilaille ei saa antaa uutta hoitokuuria ennen kuin neutrofiiliarvo on $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$ (KS-potilailla $\geq 1,0 \cdot 10^9/l$) ja trombosyyttiarvo $\geq 100 \cdot 10^9/l$ (KS-potilailla $\geq 75 \cdot 10^9/l$). KS-potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa suurin osa potilaista sai granulosityttikasvupesäkettä stimuloivaa tekijää (G-CSF).

Vaikeita sydämen johtumishäiriöitä on raportoitu harvoin, kun paklitakselia on annettu monoterapiana. Jos potilaalla kehittyy merkittäviä johtumishäiriöitä Paclitaxel Fresenius Kabin annostelun yhteydessä, hänen tulee saada asianmukaista hoitoa ja olla jatkuvassa sydänvalvonnassa seuraavien Paclitaxel Fresenius Kabi -hoitojen aikana. Hypotensiota, hypertensiota ja bradykardiaa on havaittu paklitakselihoidon aikana; potilaat ovat kuitenkin tavallisesti oireettomia eivätkä yleensä tarvitse hoitoa. Yleistilan tiheätä seuranta suositellaan, erityisesti ensimmäisen tunnin aikana Paclitaxel Fresenius Kabi -infuusion aloittamisesta. Vakavia kardiovaskulaaritahtumia havaittiin ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla useammin kuin rinta- tai munasarjasyöpäpotilailla. Yksi paklitakseliin liittyvä sydämen vajaatoimintatapaus havaittiin AIDSia ja Kaposin sarkoomaa sairastavia potilaita koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa.

Kun Paclitaxel Fresenius Kabia käytetään yhdistelmähoitona doksorubisiin tai trastutsumabin kanssa metastasoituneen rintasyövän aloitushoitona, tulee huomioida sydämen toiminnan seuraamiseen. Potilaille, joille Paclitaxel Fresenius Kabi -hoidon tällaisella yhdistelmällä ajatellaan sopivan, tulee ennen hoidon aloittamista määrittää sydämen toiminta lähtötilanteessa; tähän kuuluvat tautihistoria, kliininen tutkimus, EKG sekä ultraäänitutkimus ja/tai Multiple Gated Acquisition (MUGA)-tutkimus. Sydämen toimintaa tulee seurata edelleen hoidon aikana (esim. 3 kuukauden välein). Seuranta voi auttaa tunnistamaan potilaat, joille kehittyy sydämen toimintahäiriö, ja hoitavien lääkärin tulee huolellisesti arvioida annostellun antrasykliinin kumulatiivinen annos (mg/m^2), kun he

päättävät kammiofunktion arviointitiheydestä. Kun testi osoittaa sydämen toiminnan huonontumista, myös oireetonta huonontumista, hoitavien lääkäreiden on huolellisesti arvioitava jatkettavan hoidon kliininen hyöty ja verrattava sitä sydänvaurion syntymisen mahdollisuuteen, mahdollisesti palautumaton vaurio mukaan lukien. Jos hoidon antamista jatketaan, sydämen toiminnan seuraamista täytyy tihentää (esim. 1-2 syklin välein). Ks. lisätietoja Herceptin[®]:in tai doksorubisiinin valmisteyhteenvedosta.

Vaikka *perifeerisen neuropatian* esiintyminen on yleistä, vaikeiden oireiden kehittyminen on harvinaista. Vakavissa tapauksissa suositellaan annoksen pienentämistä 20 %:lla (KS-potilailla 25 %:lla) kaikkien seuraavien Paclitaxel Fresenius Kabi -hoitokuurien aikana. Kun ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavilla sekä munasarjasyövän ensilinjanhoitoa saavilla potilailla paklitakseli annosteltiin 3 tuntia kestäväenä infuusiona yhdessä sisplatiinin kanssa, ilmaantui vakavia neurotoksisuustapauksia enemmän kuin jos käytettiin paklitakselia monoterapiana tai syklofosfamidia ja sen jälkeen annosteltavaa sisplatiinia.

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa olla toksisuuden, erityisesti III-IV-asteen luuydinsuppression, lisääntynyt riski. Ei ole olemassa näyttöä siitä, että Paclitaxel Fresenius Kabin toksisuus lisääntyisi, kun sitä annetaan 3 tunnin infuusiona lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Kun Paclitaxel Fresenius Kabi annetaan pitkäkestoisempaan infuusiona, saatetaan havaita luuydinsuppression lisääntymistä kohtalaista tai vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Potilaita tulee seurata huolellisesti vakavan luuydinsuppression kehittymisen varalta (ks. kohta 4.2). Tietoa ei ole riittävästi saatavilla, jotta voitaisiin suositella annostuksen muuttamista lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Lähtötilanteen vakavaa kolestaasia sairastavista potilaista ei ole tietoja saatavissa. Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei pidä hoitaa paklitakselilla.

Paclitaxel Fresenius Kabin valtimonsisäistä annostelua tulee välttää erityisen tarkasti, sillä paikallista siedettävyyttä koskevissa eläintutkimuksissa on havaittu vakavia kudoksetta valtimonsisäisen annostelun jälkeen.

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu joitakin tapauksia, myös tapauksia joissa potilailla ei ollut samanaikaista antibioottilääkitystä. Tämä reaktio tulee huomioida paklitakselihoidon aikana tai pian sen jälkeen ilmenevien vaikeiden tai pitkäkestoisten ripulitapausten erotusdiagnostiikassa.

Paclitaxel Fresenius Kabi yhdistettynä keuhkojen sädehoitoon, riippumatta hoitojen kronologisesta järjestyksestä, voi myötävaikuttaa *interstitiaalipneumoniitin* kehittymiseen.

Sukukypsässä iässä olevien seksuaalisesti aktiivisten nais- ja miespotilaiden ja/tai heidän kumppaniensa tulee käyttää ehkäisyä vähintään 6 kuukauden ajan paklitakselihoidon jälkeen (ks. kohta 4.6).

KS-potilailla *vakava mukosiitti* on harvinaista. Jos vakavia reaktioita esiintyy, paklitakselin annosta tulee pienentää 25 %:lla.

Tämä lääkevalmiste sisältää 49,7 tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia). Se on haitallista alkoholisteille. Se on otettava huomioon lapsilla ja riskipotilasryhmillä, esim. maksasairautta tai epilepsiaa potevilla.

Koska Paclitaxel Fresenius Kabi sisältää etanolia (393 mg/ml), on mahdolliset keskushermosto- ja muut vaikutukset otettava huomioon.

Tämä lääkevalmiste sisältää makroglyglyserolirisiinioliaa, joka saattaa aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Simetidiini-esilääkitys ei vaikuta paklitakselin puhdistumaan.

Munasarjasyövän ensilinjan kemoterapiassa suositellaan Paclitaxel Fresenius Kabin annostelemista ennen sislplatiinia. Kun Paclitaxel Fresenius Kabin annetaan ennen sislplatiinia, Paclitaxel Fresenius Kabin turvallisuusprofiili on yhdenmukainen monoterapiakäytössä raportoidun profiilin kanssa. Kun paklitakselia annettiin sislplatiinin jälkeen, potilailla esiintyi vakavampaa luuydinsuppressiota ja noin 20 %:n vähenemistä paklitakselin puhdistumassa. Paclitaxel Fresenius Kabin- ja sislplatiinihoitoa saaneilla potilailla saattaa olla munuaisten vajaatoiminnan lisääntynyt riski verrattuna pelkästään sislplatiinia saaneisiin gynekologista syöpää sairastaviin potilaisiin.

Koska doksorubisiin ja sen aktiivisten metaboliittien eliminaatio voi vähentyä kun paklitakselin ja doksorubisiin annosteluväli on lyhyempi, tulee Paclitaxel Fresenius Kabin metastasoituneen rintasyövän aloitushoidossa annostella 24 tuntia doksorubisiin annostelun jälkeen (ks. kohta 5.2).

Paklitakselin metaboliaa katalysoivat osaksi sytokromi P450:n isoentsyymit CYP2C8 ja 3A4 (ks. kohta 5.2). Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että ihmisellä paklitakselin CYP2C8-välitteinen metabolia 6 α -hydroksipaklitakseliksi on päämetaboliareitti. CYP3A4:n voimakkaaksi estäjäksi tiedetyn ketokonatsolin samanaikainen annostelu ei estä paklitakselin eliminoitumista potilailla. Molempia lääkevalmisteita voidaan siten ilman annostuksen säätämistä annostella yhdessä. Tarkempaa tietoa paklitakselin ja muiden CYP3A4-substraattien/estäjien välisistä yhteisvaikutuksista on niukasti. Siksi tulee noudattaa varovaisuutta, kun samanaikaisesti annostellaan paklitakselia ja lääkkeitä, joiden tiedetään estävän (esim. erytromysiini, fluoksetiini, gemfibrotsiili) tai indusoivan (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, efavirentsi, nevirapiini) joko CYP2C8:aa tai 3A4:ää.

Samanaikaista monilääkitystä käyttävillä KS-potilailla tehtyjen tutkimusten perusteella paklitakselin systeeminen puhdistuma oli merkitsevästi vähäisempää nelfinaviiria ja ritonaviiria käytettäessä, mutta ei indinaviiria käytettäessä. Yhteisvaikutuksista muiden proteaasin estäjien kanssa ei ole riittävästi tietoa. Siksi samanaikaista proteaasin estäjähoitoa saavilla potilailla paklitakselia tulee annostella varoen.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Paklitakselin on monissa kokeellisissa malleissa osoitettu olevan teratogeeninen, embryotoksinen ja mutageeninen. Paclitaxel on osoittautunut alkio- ja sikiötoksiseksi kaniinilla, ja hedelmällisyyttä heikentäväksi rotalla.

Paklitakselin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa. Kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet, Paclitaxel saattaa vahingoittaa sikiötä eikä sitä sen vuoksi pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Naisia tulee neuvoa välttämään raskaaksi tuloa Paclitaxel -hoidon aikana ja ilmoittamaan raskaaksi tulostaan hoitavalle lääkärille välittömästi. Sukukypsässä iässä olevien seksuaalisesti aktiivisten nais- ja miespotilaiden ja/tai heidän kumppaniensa tulee käyttää ehkäisyä vähintään 6 kuukauden ajan paklitakselihoidon jälkeen.

Miespotilaiden tulee ottaa selvää siemennesteen pakastesäilytysmahdollisuudesta ennen paklitakselihoitoa, sillä hedelmättömyys on mahdollista.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. On kuitenkin huomattava, että Paclitaxel Fresenius Kabi sisältää alkoholia (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

4.8 Haittavaikutukset

Ellei toisin mainita, seuraavat tiedot viittaavat 812 potilasta käsittävään yleistä turvallisuutta koskevaan tietokantaan: näillä potilailla on kiinteä tuumori, jota on kliinisissä tutkimuksissa hoidettu pelkästään paklitakselilla. Koska KS-potilaat ovat hyvin spesifi populaatio, tämän osan lopussa on esitetty erityinen kappale, joka perustuu 107 potilaalla tehtyyn kliiniseen tutkimukseen.

Ellei toisin mainita, haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste ovat yleensä samankaltaiset paklitakselihoitoa saavilla munasarjasyöpä-, rintasyöpä- ja keuhkosityöpöpotilailla. Ikä ei selvästi vaikuttanut mihinkään havaittuun toksisuuteen.

Useimmin esiintyvä merkitsevä haittavaikutus oli **luuydinsuppressio**. Vakavaa neutropeniaa ($<0,5 \cdot 10^9$ solua/l) esiintyi 28 %:lla potilaista, mutta siihen ei liittynyt kuume-episodeja. Vain 1 %:lla potilaista oli vakavaa neutropeniaa ≥ 7 päivän ajan. Trombosytopeniaa raportoitiin 11 %:lla potilaista. Kolmella prosentilla potilaista verihutalearvo saavutti alimman tason $<50 \cdot 10^9/l$ vähintään kerran tutkimuksen aikana. Anemia todettiin 64 %:lla potilaista, mutta se oli vakavaa (Hb < 5 mmol/l) vain 6 %:lla potilaista. Anemian esiintyvyys ja vaikeusaste riippuvat hemoglobiinin lähtöarvosta.

Neurotoksisuus, pääasiassa **perifeerinen neuropatia**, näytti olevan yleisempää ja vakavampaa silloin, kun käytetään 3 tuntia kestäväää 175 mg/m^2 -infuusiota (85 %:lla oli neurotoksisuutta, 15 %:lla se oli vakavaa) verrattuna 24 tunnin kuluessa annettavaan 135 mg/m^2 -infuusioon (25 %:lla oli perifeeristä neuropatiaa, 3 %:lla se oli vakavaa) kun paklitakseli liitettiin sisplatiiniin. Vakavat neurotoksisuustapaukset lisääntyivät selvästi ei-pienisoluista keuhkosityöpää ja munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, joita hoidettiin paklitakselilla 3 tunnin ajan ja sen jälkeen sisplatiinilla. Perifeeristä neuropatiaa voi esiintyä ensimmäisen hoitokuurin jälkeen ja se voi pahentua Paclitaxel Fresenius Kabi -altistumisen kasvun myötä. Perifeerinen neuropatia oli paklitakselihoitoon lopettamisen syynä muutamassa tapauksessa. Sensoriset oireet ovat tavallisesti parantuneet tai hävinneet useiden kuukausien kuluessa paklitakselihoitoon lopettamisen jälkeen. Taustalla olevat aikaisempien hoitojen aiheuttamat neuropatiat eivät ole Paclitaxel Fresenius Kabi -hoidon vasta-aiheita.

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

Vaikea yliherkkyysoireyhtymä, joka oli mahdollisesti kuolemaan johtava (hoitoa vaativa hypotensio, angioedeema, bronkodilataattorihoitoa vaativa hengitysvaikeus tai yleistynyt urtikaria), 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 paklitakselihoitoon jatkamista.

Pistokohdan reaktiot laskimoon antamisen yhteydessä voivat aiheuttaa paikallista turvotusta, kipua, punoitusta ja kovettumia. Ekstravasaatio voi toisinaan aiheuttaa ihonalaisen sidekudoksen bakteeritulehduksen. Ihon rikkoutumista ja/tai kesimistä on raportoitu ja toisinaan se on liittynyt ekstravasaatioon. Myös ihon värin muutoksia voi esiintyä. Ihoreaktioiden uusiutumista aikaisemmassa ekstravasaatiopaikassa on harvoin raportoitu sen jälkeen, kun paklitakselia on annettu toiseen kohtaan. Ekstravasaation aiheuttamiin reaktioihin ei toistaiseksi ole spesifistä hoitoa.

Alla olevassa taulukossa luetellaan vakavuusaste huomioimatta haittavaikutukset, jotka liittyvät paklitakseliin, kun se on annettu metastasoituneen syövän hoito-ohjelmassa yksistään, 3 tuntia kestäväenä infuusiona (kliinisessä tutkimuksessa hoidetut 812 potilasta); haittavaikutukset on raportoitu markkinoinnin jälkeisessä seurannassa*.

Alla olevien haittavaikutusten esiintyvyys on määritetty seuraavalla tavalla:

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 ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Tutkimukset:

| | |
|---------------------------|---|
| <i>Yleinen :</i> | ASAT (SGOT)-tasojen vakava nousu, alkalisen fosfataasi-tason vakava nousu |
| <i>Melko harvinainen:</i> | bilirubiinitason vakava nousu |
| <i>Harvinainen* :</i> | veren kreatiniinipitoisuuden nousua |

Sydän:

| | |
|----------------------------|--|
| <i>Yleinen:</i> | bradykardia |
| <i>Melko harvinainen:</i> | kardiomyopatia, asymptoattinen kammiotakykardia, takykardiaa johon liittyy bigeminiä, eteis-kammiokatkos ja pyörtyminen, sydäninfarkti |
| <i>Hyvin harvinainen*:</i> | eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia |

Veri ja imukudos:

| | |
|----------------------------|---|
| <i>Hyvin yleinen :</i> | luuydinsuppressio, neutropenia, anemia, trombosytopenia, leukopenia, verenvuoto |
| <i>Harvinainen*:</i> | kuumeinen neutropenia |
| <i>Hyvin harvinainen*:</i> | akuutti myeloidinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä |

Hermosto:

| | |
|----------------------------|--|
| <i>Hyvin yleinen:</i> | neurotoksisuus (pääasiassa: perifeerinen neuropatia) |
| <i>Harvinainen*:</i> | motorinen neuropatia (seurauksena vähäinen distaalinen heikkous) |
| <i>Hyvin harvinainen*:</i> | autonominen neuropatia (seurauksena paralyttinen ileus ja ortostaattinen hypotensio), grand mal -kohtaukset, kouristukset, enkefalopatia, heitehuimaus, päänsärky, ataksia |

Silmät:

| | |
|----------------------------|---|
| <i>Hyvin harvinainen*:</i> | optiset hermo- ja/tai näköhäiriöt (välkepälvi), erityisesti potilailla, joiden annokset ovat olleet suositeltua suurempia |
|----------------------------|---|

Kuulo ja tasapainoelin:

*Hyvin harvinainen**: ototoksisuus, kuulon menetys, tinnitus, vertigo

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

*Harvinainen**: dyspnea, pleuraalinen effuusio, interstitiaalipneumonia, keuhkofibroosi, keuhkoembolia, hengitysvajaus

*Hyvin harvinainen**: yskä

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, limakalvotulehdus

*Harvinainen**: suolitukos, suolen perforaatio, iskeeminen koliitti, haimatulehdus

*Hyvin harvinainen**: suoliliepeen tromboosi, pseudomembranoottinen koliitti, esofagiitti, ummetus, askites, neutropeeninen koliitti

Iho ja ihonalainen kudos:

Hyvin yleinen: alopesia

Yleinen: ohimenevät ja lievät kynsi- ja ihomuutokset

*Harvinainen**: pruritus, ihottuma, eryteema

*Hyvin harvinainen**: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, eksfoliatiivinen dermatiitti, nokkosihottuma, onykolyysi (hoitoa saavien potilaiden tulee suojata kätensä ja jalkansa auringolta)

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Hyvin yleinen: artralgia, myalgia

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

*Hyvin harvinainen**: ruokahaluttomuus

Infektiot:

Hyvin yleinen: infektio (pääasiassa virtsa- ja hengitystieinfektiot), myös raportoituja kuolemaan johtaneita tapauksia

Melko harvinainen: septinen sokki

*Harvinainen**: pneumonia, vatsakalvotulehdus, sepsis

Verisuonisto:

Hyvin yleinen: hypotensio

Melko harvinainen: hypertensio, tromboosi, tromboflebiitti

*Hyvin harvinainen**: sokki

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleinen: injektiopaikan reaktiot (ml. paikallinen edeema, kipu, eryteema, kovettuminen, ekstravasaatio voi joskus aiheuttaa ihonalaisen sidekudoksen bakteeritulehduksen sekä ihon arpikudosmuodostusta ja nekroosia)

*Harvinainen**: astenia, kuume, dehydraatio, edeema, huonovointisuus

Immuunijärjestelmä:

| | |
|----------------------------|--|
| <i>Hyvin yleinen:</i> | lievät yliherkkyyssreaktiot (pääasiassa punastuminen ja ihottuma) |
| <i>Melko harvinainen:</i> | vakavat, hoitoa vaativat yliherkkyyssreaktiot (esim. hypotensio, angioneuroottinen edeema, hengitysvaikeudet, yleistynyt nokkosihottuma, kylmänväreet, selkäkipu, rintakipu, takykardia, vatsakipu, kipu raajoissa, diaforeesi ja hypertensio) |
| <i>Harvinainen*:</i> | anafylaktiset reaktiot |
| <i>Hyvin harvinainen*:</i> | anafylaktinen sokki |

Maksa ja sappi:

| | |
|----------------------------|---|
| <i>Hyvin harvinainen*:</i> | maksanekroosi, hepaattinen enkefalopatia (joihin molempiin on liittynyt kuolemaan johtaneita tapauksia) |
|----------------------------|---|

Psyykkiset häiriöt:

| | |
|----------------------------|--------------|
| <i>Hyvin harvinainen*:</i> | sekavuustila |
|----------------------------|--------------|

Adjuvanttihoito-ohjelmassa AC:n jälkeen paklitakselia saaneilla rintasyöpöpotilailla esiintyi neurosensorista toksisuutta, yliherkkyyssreaktioita, artralgiaa/myalgiaa, anemiaa, infektioita, kuumetta, pahoinvointia/oksentelua ja ripulia enemmän kuin potilailla, jotka saivat AC:tä yksistään. Näiden tapahtumien yleisyys kuitenkin vastasi yllä kerrottua paklitakseli-monoterapiaa.

Yhdistelmähoito

Seuraavat tiedot liittyvät munasarjasyövän ensilinjan kemoterapiaa koskeviin kahteen laajaan tutkimukseen (paklitakseli + sisplatiini: yli 1050 potilasta); metastasoituneen rintasyövän ensilinjan kemoterapiaa koskeviin kahteen faasin III tutkimukseen, joista toisessa tutkittiin paklitakselin liittämistä doksorubisiiniin (paklitakseli + doksorubisiini: 267 potilasta), ja toisessa trastutsumabiin liittämistä (suunniteltu alaryhmäanalyysi paklitakseli + trastutsumabi: 188 potilasta), sekä pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoa koskeviin kahteen faasin III tutkimukseen (paklitakseli + sisplatiini: yli 360 potilasta) (ks. kohta 5.1).

Kolmen tunnin infuusiona annosteltuna munasarjasyövän kemoterapian ensilinjan hoidossa raportoitiin neurotoksisuutta, artralgiaa/myalgiaa ja yliherkkyyttä useammin ja vakavampina tapauksina sellaisilla potilailla, joita hoidettiin paklitakselilla ja sen jälkeen sisplatiinilla, kuin niillä potilailla, joita hoidettiin syklofosamidilla ja sen jälkeen sisplatiinilla.

Luuydinsuppression esiintyminen ei ollut niin yleistä eikä niin vakavaa kolmen tunnin paklitakseli-infusiota saaneilla, jotka sen jälkeen saivat sisplatiinia, kuin niillä, jotka saivat syklofosamidia ja sen jälkeen sisplatiinia.

Kun paklitakselia (220 mg/m²) annosteltiin metastasoituneen rintasyövän ensilinjan kemoterapiana 3 tuntia kestävästä infuusiona 24 tuntia doksorubisiiniin (50 mg/m²) antamisen jälkeen, raportoitiin neutropeniaa, anemiaa, perifeeristä neuropatiaa, artralgiaa/myalgiaa, asteniaa, kuumetta ja ripulia yleisemmin ja vakavampina tapauksina kuin FAC-standardihoidossa (5-fluorourasiili 500 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m², syklofosamidi 500 mg/m²). Pahoinvointi ja oksentelu eivät olleet niin yleisiä ja vakavia paklitakseli (220 mg/m²)/doksorubisiini (50 mg/m²) -hoito-ohjelmassa kuin FAC-standardihoito-ohjelmassa. Kortikosteroidien käytöllä on saattanut olla vaikutusta siihen, että paklitakseli/doksorubisiini -hoitoryhmässä pahoinvointia ja oksentelua esiintyi harvemmin ja tapaukset olivat vähemmän vakavia.

Kun metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidossa paklitakselia annosteltiin 3 tuntia kestävästä infuusiona trastutsumabiin kombinoituna, raportoitiin seuraavia tapahtumia

(riippumatta suhteesta paklitakseliin tai trastutsumabiin) useammin kuin paklitakseli-monoterapiassa: sydämen vajaatoiminta (8 % vs. 1 %), infektio (46 % vs. 27 %), kylmänväreet (42 % vs. 4 %), kuume (47 % vs. 23 %), yskä (42 % vs. 22 %), ihottuma (39 % vs. 18 %), artralgia (37 % vs. 21 %), takykardia (12 % vs. 4 %), ripuli (45 % vs. 30 %), hypertensio (11 % vs. 3 %), nenäverenvuoto (18 % vs. 4 %), akne (11 % vs. 3 %), herpes simplex (12 % vs. 3 %), satunnainen vamma (13 % vs. 3 %), unettomuus (25 % vs. 13 %), allerginen nuha (22 % vs. 5 %), sinuiitti (21 % vs. 7 %) ja antopaikan reaktio (7 % vs. 1 %). Jotkut näistä yleisyyseroista saattavat johtua paklitakseli/trastutsumabi-yhdistelmähoidon vs. paklitakseli-monoterapiain hoitokertojen ja hoidon keston lisääntymisestä. Vakavia tapahtumia raportoitiin paklitakseli/trastutsumabi-hoidossa ja paklitakseli-monoterapiassa saman verran.

Kun doksorubisiinia annosteltiin metastasoituneen rintasyövän hoidossa yhdessä paklitakselin kanssa, **epänormaalia sydämen supistumista** ($\geq 20\%$:n alenema vasemman kammion ejektiofraktiossa) havaittiin 15 %:lla potilaista vs. 10 %:lla FAC-standardihoito-ohjelmassa mukana olleista potilaista. **Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa** havaittiin < 1%:lla potilaista sekä paklitakseli/doksorubisiini -hoitoryhmässä että FAC-standardihoitoryhmässä. Trastutsumabin annostelu yhdessä paklitakselin kanssa potilaille, joita aikaisemmin oli hoidettu antrasykliineillä, lisäsi **sydämen vajaatoiminnan** yleisyyttä ja vakavuutta, kun heitä verrattiin paklitakseli-monoterapiaa saaneisiin potilaisiin (NYHA-luokka I/II 10 % vs. 0 %; NYHA-luokka III/IV 2 % vs. 1 %) ja se on joskus harvoin liittynyt kuolemaan (ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto). Näitä harvoja tapauksia lukuun ottamatta kaikissa tapauksissa potilailla oli vaste asianmukaiseen lääketieteelliseen hoitoon.

Sädepneumoniittia on raportoitu samanaikaista sädehoitoa saavilla potilailla.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma

Hematologisia ja maksaan liittyviä haittavaikutuksia (ks. alla) lukuun ottamatta haittavaikutusten yleisyys ja vakavuus ovat kliinisen, 107 potilasta käsittävän tutkimuksen mukaan yleensä samankaltaisia KS-potilailla ja potilailla, jotka ovat saaneet paklitakseli-monoterapiaa muiden kiinteiden tuumorien hoidossa.

Veri ja imukudos: luuydinsuppressio oli suurin annosta rajoittava toksisuus. Neutropenia on tärkein hematologinen toksisuus. Ensimmäisen hoitokuurin aikana 20 %:lla potilaista esiintyi vakavaa neutropeniaa ($<0,5 \cdot 10^9$ solua/l). Koko hoitoajan kuluessa vakavaa neutropeniaa havaittiin 39 %:lla potilaista. Neutropeniaa esiintyi yli 7 vrk ajan 41 %:lla ja 30-35 vrk ajan 8 %:lla potilaista. Se parani 35 päivän kuluessa kaikilla seurannassa olleilla potilailla. Vähintään 7 vrk kestänyttä asteen 4 neutropeniaa esiintyi 22 %:lla potilaista.

Paklitakseliin liittyvää neutropeenista kuumetta raportoitiin 14 %:lla potilaista ja 1,3 %:ssa hoitosykleistä. Paklitakselin annostelun aikana esiintyi kolme septistä episodia (2,8 %), jotka liittyivät lääkevalmisteeseen ja johtivat kuolemaan.

Trombosytopeniaa havaittiin 50 %:lla potilaista ja 9 %:lla se oli vakavaa ($<50 \cdot 10^9$ solua/l). Vain 14 %:lla potilaista verihütaletaso vähintään kerran hoidon aikana laski $<75 \cdot 10^9$ solua/l. Paklitakseliin liittyviä verenvuototapauksia raportoitiin alle 3 %:lla potilaista, mutta tapaukset olivat paikallisia.

Anemiaa (Hb < 110 g/l) havaittiin 61 %:lla potilaista ja 10 %:lla se oli vakavaa (Hb < 80 g/l). Punasolusiirto oli tarpeen 21 %:lla potilaista.

Maksa ja sappi: Potilaista, joilla lähtötilanteessa oli normaali maksan toiminta (> 50 % potilaista sai proteaasin estäjiä), 28 %:lla, 43 %:lla ja 44 %:lla esiintyi bilirubiinitason sekä

alkaliinifosfataasin ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden (AST, SGOT) nousua. Kunkin parametrin kohdalla nousut olivat vakavia 1 %:ssa tapauksista.

4.9 Yliannostus

Paclitaxel Fresenius Kabin yliannostukselle ei tunneta vastalääkettä. Yliannostuksen pääasialliset odotettavissa olevat komplikaatiot ovat luuydinsuppressio, perifeerinen neurotoksisuus ja limakalvotulehdus. Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla huolellisesti. Hoidon tulee kohdistua vakaviin ennakoitavissa oleviin toksisuuksiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kasvialkaloidit ja muut luonnontuotteet, taksaanit.
ATC-koodi: L01C D01.

Paklitakseli on uusi antimikrotubulusaine, joka edistää mikrotubulusten muodostusta tubuliinidimeereistä ja stabiloi mikrotubuluksia estämällä depolymerisaatiota. Tämä stabiloituminen estää mikrotubulusverkoston normaalia, dynaamista uudelleenjärjestäytymistä, joka on oleellinen elintärkeissä solutoiminnan interfaasi- ja mitoosivaiheissa. Lisäksi paklitakseli indusoi mikrotubulusten epänormaalia ryhmittymistä, mikrotubuluskimppujen muodostumista solusyklin kaikissa vaiheissa sekä useiden mikrotubulushaarojen muodostumista mitoosivaiheessa.

Munasarjasyövän ensilinjan kemoterapiassa paklitakselin tehokkuutta ja turvallisuutta on arvioitu kahdessa laajassa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (vs. syklofosfamidin 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 9 hoitajaksoa, johon kuului paklitakseli (175 mg/m² 3 tunnissa) ja sen jälkeen annettu sisplatiini (75 mg/m²) tai vertailuhoito. Toisessa laajassa tutkimuksessa (GOG-111/BMS CA139-022) arvioitiin enintään 6 hoitajaksoa, johon kuului joko paklitakseli (135 mg/m² 24 tunnin kuluessa) ja sen jälkeen sisplatiini (75 mg/m²) tai vertailuhoito yli 400 potilaalla, joilla oli III/IV asteen primaarinen munasarjasyöpä ja yli 1 cm:n jäännöstuumori laparotomian jälkeen, tai distaalisia metastaaseja. Vaikka näitä paklitakselin kahta eri annostusohjelmaa ei verrattaisikaan toisiinsa suoraan, kummassakin tutkimuksessa paklitakselia yhdessä sisplatiinin kanssa saaneilla potilailla oli merkitsevästi suurempi vasteen taso sekä pidempi aika taudin etenemiseen ja pidempi elossaoloaika kuin standardihoitoa saaneilla. Neurotoksisuus ja nivel-/lihaskipu olivat yleisempiä ja luuydinsuppressio harvinaisempaa niillä pitkälle edennytään munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat kolmen tunnin infuusiona paklitakselia ja sen jälkeen sisplatiinia, verrattuna syklofosfamidi/sisplatiini-yhdistelmähoitoa saaneisiin potilaisiin.

Rintasyövän liitännäishoidossa 3121 potilasta, joilla oli imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä, annettiin liitännäishoitona paklitakselia tai ei ollenkaan kemoterapiaa, kun ensin oli annettu neljä hoitokuuria doksorubisiinia ja syklofosfamidia (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Keskimääräinen seuranta-aika oli 69 kuukautta. Paklitakseli-potilailla hoidon uusiutumisen riski kaiken kaikkiaan laski merkitsevästi 18 %, verrattuna potilaisiin, jotka saivat AC:tä yksistään (p = 0,0014), ja kuolleisuusriski laski merkitsevästi 19 % (p = 0,0044) verrattuna potilaisiin, jotka saivat AC:tä yksistään. Retrospektiiviset analyysit osoittavat saatua hyötyä potilaiden kaikissa alaryhmissä. Potilailla, joilla oli hormonireseptorinegatiivisia / tuntemattomia kasvaimia, sairauden uusiutumisen riski laski 28 % (95 % CI: 0,59-0,86). Niiden potilaiden

alaryhmässä, joilla oli hormonireseptoripositiivisia kasvaimia, sairauden uusiutumisriski laski 9 % (95 % CI: 0,78-1,07). Tällä tutkimusmallilla ei kuitenkaan tutkittu yli 4 syklin pidentyneen AC-hoidon vaikutusta. Yksin tähän tutkimukseen nojaten ei voida sulkea pois sitä, että havaitut vaikutukset voisivat osaksi olla seurausta kemoterapian keston eroavuudesta näissä kahdessa hoitoryhmässä (AC 4 sykliä; AC + paklitakseli 8 sykliä). Paclitaxel Fresenius Kabi -liitännäishoitoa tulee sen takia pitää AC-hoidon pidentämisen vaihtoehtona.

Toisessa, imusolmukkeisiin levinnyttä rintasyöpää sairastavia potilaita koskeneessa, samanlaisella tutkimusasetelmalla tehdyssä laajassa kliinisessä tutkimuksessa osa 3060 potilaasta satunnaistettiin saamaan neljän AC-hoitojakson jälkeen neljä paklitakselihoitojaksoa, joissa käytettiin suurempaa, 225 mg/m² annosta (NSABP B-28, BMS CA139-270). Keskimääräinen seuranta-aika oli 64 kuukautta ja paklitakselia saaneilla potilailla sairauden uusiutumisriski aleni 17 % kun heitä verrattiin AC:ta yksinään saaneisiin potilaisiin (p = 0,006); paklitakseli-hoitoon liittyi kuolleisuusriskin 7 %:n väheneminen (95 % CI: 0,78-1,12). Paklitakselihoiton paremmuus todettiin kaikissa alaryhmäanalyyseissä. Tässä tutkimuksessa sairauden uusiutumisriski laski 23 % potilailla, joilla oli hormonireseptoripositiivinen tuumori (95 % CI: 0,6-0,92); potilaiden alaryhmässä, jossa potilailla oli hormonireseptorinegatiivinen tuumori, sairauden uusiutumisriski laski 10 % (95 % CI: 0,7-1,11).

Metastasoituneen rintasyövän ensisijaishoidossa paklitakselin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa keskeisessä vaiheen III, satunnaistetussa, kontrolloidussa ja avoimessa tutkimuksessa.

Ensimmäisessä tutkimuksessa (BMS CA139-278) doksorubisiinin bolusannosta (50 mg/m²) ja sen jälkeen 24 tunnin kuluttua annettua paklitakselia (3 tunnin infuusio 220 mg/m²) (AT) verrattiin FAC-standardihoitoon (5-fluorourasiili 500 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m², syklofosfamidi 500 mg/m²), molemmat annosteltiin kahdeksana 3 viikon välein annettuna hoitojaksona. Tähän staunnaistettuun tutkimukseen osallistui 267 metastasoitunutta rintasyöpää sairastavaa potilasta, jotka joko eivät olleet saaneet mitään aikaisempaa kemoterapiaa tai olivat liitännäishoito-ohjelmassa saaneet ainoastaan kemoterapiaa mutta eivät antrasykliinejä. Tulokset osoittivat merkitsevää eroa ajassa, joka kului taudin etenemiseen AT-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna FAC:ta saaneisiin potilaisiin (8,2 vs. 6,2 kk; p= 0,029). Mediaani elossaoloaika oli parempi paklitakselin ja doksorubisiinin yhdistelmähoidossa verrattuna FAC-hoitoon (23,0 vs. 18,3 kk; p= 0,004). AT-hoitoryhmässä 44 % ja FAC-hoitoryhmissä 48 % sai jatkohoitoa kemoterapiaa, johon kuului 7 % ja 50 % taksaaneja. Myös kokonaisvaste oli merkitsevästi suurempi AT-hoitoryhmässä verrattuna FAC-hoitoryhmään (68 % vs. 55 %). Täydellinen vaste todettiin 19 %:lla paklitakselin ja doksorubisiinin yhdistelmähoitoa saaneessa hoitoryhmässä vs. 8 %:iin FAC-hoitoryhmässä. Kaikki tehokkuutta koskevat tulokset on tämän jälkeen vahvistettu sokkoutetussa riippumattomassa tutkimuksessa.

Toisessa keskeisessä tutkimuksessa arvioitiin paklitakselin ja Herceptin[®]:in yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta tutkimuksen HO648g suunnitellun alaryhmäanalyysin avulla (metastasoitunutta rintasyöpää sairastavat potilaat, jotka aikaisemmin saivat antrasykliini-liitännäishoitoa). Herceptin[®]:in ja paklitakselin yhdistelmän tehokkuutta potilailla, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet antrasykliini-liitännäishoitoa, ei ole todistettu. Trastutsumabin (4 mg/kg:n aloitusannos ja sitten viikoittainen 2 mg/kg -annos) ja paklitakselin 3 tunnin infuusion (175 mg/m²) yhdistelmähoitoa annettuna kolmen viikon välein verrattiin 3 tunnin infuusiona annettuun paklitakseli-monoterapiaan (175 mg/m²) annettuna kolmen viikon välein 188 potilaalle, jotka sairastivat metastasoitunutta rintasyöpää jossa kasvaimen HER2-geeni oli yli-ilmentynyt (taso immunohistokemiallisen määrittelyn mukaan 2+ tai 3+) ja jotka olivat aikaisemmin saaneet antrasykliinihoitoa. Paklitakselia annosteltiin kolmen viikon välein vähintään kuuden hoitojakson ajan kun taas trastutsumabia annettiin viikoittain taudin

etenemiseen saakka. Tutkimus osoitti, 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 paklitakseli yksinään. Paklitakseli/trastutsumabi-yhdistelmän kliinisesti tärkein toksisuus oli sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa paklitakselin 175 mg/m² ja sen jälkeen annetun sispplatiinin 80 mg/m² yhdistelmää on arvioitu kahdessa vaiheen III tutkimuksessa (367 potilaan hoito-ohjelmaan kuului paklitakseli). Molemmat tutkimukset olivat satunnaistettuja. Toisessa tutkimuksessa vertailuryhmä sai sispplatiinia 100 mg/m² ja toisessa teniposidia 100 mg/m² ja sen jälkeen sispplatiinia 80 mg/m² vertailulääkkeenä (367 potilasta sai vertailulääkettä). Tulokset näistä tutkimuksista olivat samanlaiset. Paklitakselia sisältävän hoidon ja vertailuhoidon välillä ei ollut merkitsevää eroa ensisijaisena päätetapahtumana olevan kuolleisuuden suhteen (mediaanit elossaoloaika paklitakseliryhmissä 8,1 ja 9,5 kuukautta ja vertailuryhmissä 8,6 ja 9,9 kuukautta). Hoitojen välillä ei myöskään havaittu merkitsevää eroa taudin etenemiseen kuluva ajassa. Kliinisen vasteen osalta paklitakselin hyöty oli merkitsevä. Elämänlaatututkimusta koskevat tulokset viittaavat paklitakselia sisältävän yhdistelmähoidon aiheuttavan vähemmän ruokahaluttomuutta, mutta osoittavat sen aiheuttavan selvästi enemmän perifeeristä neuropatiaa (p < 0,008).

AIDSiin liittyvän KS:n hoidossa paklitakselin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin ei-vertailevassa tutkimuksessa potilailla, jotka sairastivat pitkälle edennyttä KS:aa ja jotka olivat aikaisemmin saaneet systeemistä kemoterapiaa. Primaarina lopputapahtumana oli paras tuumorivaste. 107 potilaasta 63:n katsottiin olevan resistenttejä liposomaalisille antrasykliineille. Tämän alaryhmän katsotaan edustavan tehokkuutta ydinväestöllä. Hoidon onnistumisen kokonaismäärä (täydellinen/osittainen vaste) 15 syklin jälkeen oli 57 % (CI 44 – 70 %) liposomaalisille antrasykliineille resistenteillä potilailla. Yli 50 % hoitovasteista olivat selvät ensimmäisten 3 syklin jälkeen. Liposomaalisille antrasykliineille resistenteillä potilailla hoitovasteet olivat verrattavissa niiden potilaiden hoitovasteisiin, jotka eivät olleet koskaan saaneet proteaasin estäjää (55,6 %) ja niiden, jotka saivat proteaasin estäjää vähintään 2 kuukautta ennen paklitakselihoitoa (60,9 %). Taudin etenemiseen kuluva mediaaniaika ydinväestöllä oli 468 vuorokautta (95 % CI 257-NE). Mediaania elossaoloaikaa ei voitu laskea, mutta alempi 95 % raja oli 617 vuorokautta ydinpotilailla.

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. Keskimääräinen terminaalisen puoliintumisajan arvioitiin olevan 3,0 – 52,7 tuntia, ja kokonaispuhdistuman keskiarvo (non-compartmental) vaihteli välillä 11,6 – 24,0 L/h/m²; kokonaispuhdistuma näytti vähenevän plasman paklitakselipitoisuuden suureudessa. Vakaan tilan jakaantumistilavuuden keskiarvo vaihteli välillä 198 - 688 L/m², mikä viittaa laajaan ekstravaskulaariseen jakautumiseen ja/tai kudokseen sitoutumiseen. Kolmen tunnin infuusion yhteydessä annosten suurentaminen johtaa ei-lineaariseen farmakokinetiikkaan. Kun annosta suurennettiin 30 % eli 135 mg:sta/m² 175 mg:aan/m², nousi C_{max} 75 % ja AUC_{-∞} 81 %.

Kun 3 tunnin infuusio 100 mg/m² annettiin 19 KS-potilaalle laskimoon, keskimääräinen C_{max}-arvo oli 1 530 ng/ml (vaihteluväli 761 – 2 860 ng/ml) ja keskimääräinen AUC-arvo oli 5 619 ng/tunti/ml (vaihteluväli 2 609 – 9 428 ng/tunti/ml). Puhdistuma oli 20,6 L/h/m² (vaihteluväli 11 - 38) ja jakaantumistilavuus oli 291 litraa/m² (välillä 121 - 638). Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 23,7 tuntia (vaihteluväli 12 - 33).

Systeemisen paklitakselialtistuksen vaihtelu samalla potilaalla oli hyvin vähäistä. Paklitakselin kumuloitumisesta ei useita hoitokuureja potilaalle annettaessa havaittu viitteitä.

In vitro -tutkimukset ihmisen seerumin proteiineihin sitoutumisesta osoittavat, että 89 – 98 % paklitakselistä on sitoutunut proteiineihin. Simetidiini, ranitidiini, deksametasoni tai difenhydramiini ei vaikuttanut paklitakselin proteiineihin sitoutumiseen.

Paklitakselin jakaantumista ihmisellä ei ole täysin selvitetty. Muuttumattoman lääkeaineen kumulatiivinen erittyminen virtsaan on keskimäärin 1,3 – 12,6 % annoksesta, mikä viittaa siihen, että eliminoituminen tapahtuu pääasiassa muuten kuin munuaisten kautta. Maksametabolia ja sappiteitse tapahtuva puhdistuma lienevät pääasialliset paklitakselin poistumismekanismit. Paklitakseli metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymien vaikutuksesta. Radioleimatusta paklitakseliannoksesta keskimäärin 26 % erittyi ulosteeseen 6 α -hydroksipaklitakselinä, 2 % 3'-p-hydroksipaklitakselinä ja 6 % 6 α -3'-p-dihydroksipaklitakselinä. Nämä hydroksiloituneet metaboliitit muodostuvat CYP2C8:n, -3A4:n ja sekä -2C8:n että -3A4:n vaikutuksesta. Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta paklitakselin eliminaatioon kolmen tunnin infuusion jälkeen ei ole muodollisesti tutkittu. Hemodialyysissa olevan potilaan farmakokineettiset parametrit olivat samaa luokkaa kuin ei-dialyysipotilailla annettaessa 135 mg/m² paklitakselia 3 tunnin infuusiona.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa paklitakselia ja dokсорubisiinia annosteltiin samanaikaisesti, dokсорubisiinin ja sen metaboliittien jakaantuminen ja eliminoituminen pitenevät. Kokonaisplasma-altistus dokсорubisiinille oli 30 % pidempi kun paklitakseli annettiin välittömästi dokсорubisiinin jälkeen sen sijaan, että lääkkeiden annon välinen aika olisi ollut 24 tuntia.

Paclitaxel Fresenius Kabin käytöstä yhdessä muiden hoitojen kanssa, ks. tietoja sisplatiinin, dokсорubisiinin tai trastutsumabin valmisteyhteenvedoista näiden lääkevalmisteiden käytöstä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Paclitaxel Fresenius Kabin karsinogeenista potentiaalia ei ole tutkittu. Farmakodynaamiseen toimintamekanismiin perustuen paklitakseli saattaa kuitenkin olla karsinogeeninen ja genotoksinen aine. Paklitakselin on sekä *in vitro*- että *in vivo* -nisäkäskoejärjestelmissä osoitettu olevan mutageeninen.

Paclitaxel on myös osoitettu olevan alkio- ja sikiötoksinen kaniinilla ja vähentävän hedelmällisyyttä rotalla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli, vedetön (ks. kohta 4.4).

Makrogoliglyserolirisiiniioleaatti

Sitruunahappo, vedetön (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Makrogoliglyserolirisiiniioleaatti voi aikaansaada DEHP:n [di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatti] liukenemista muovitetuista polyvinylikloridi-(PVC) pakkauksista sellaisilla tasoilla, jotka nousevat ajan ja pitoisuuden mukaan. Sen takia Paclitaxel Fresenius Kabi -liuosten

valmistamisessa, säilyttämisessä ja annostelussa tulee käyttää välineitä, jotka eivät sisällä PVC:tä.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta

Avaamisen jälkeen ennen laimentamista

Lääkkeen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti käyttöstabiili 28 vuorokautta 25°C:ssa kun sitä on vedetty ruiskuun neulalla useita kertoja. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimentamisen jälkeen

Infusiota varten valmistetun lioksen kemiallisen ja fysikaalisen käyttöstabiiliuden 25°C:n asteessa on osoitettu olevan 24 tuntia, kun sen laimentamiseen on käytetty 5 % glukoosiliuosta, 0,9 % natriumkloridiliuosta, Ringerin liuosta joka sisältää 5 % glukoosiliuosta ja 5 % glukoosiliuosta/0,9 % natriumkloridiliuosta.

Valmiste on mikrobiologisista syistä käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytys käytön aikana ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla ja ovat normaalisti korkeintaan 24 tuntia 2 - 8 °C:n asteessa, ellei valmistaminen/laimentaminen ole tapahtunut valvotuissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennettu liuos on vain kertakäyttöä varten.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistetut injektiopullot (joissa Teflon[®]-päällysteinen klorobutylikumikorkki) sisältävät 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg tai 600 mg paklitakselia 5 ml:ssa, 16,7 ml:ssa, 25 ml:ssa, 50 ml:ssa tai 100 ml:ssa liuosta.

Pakkaukset sisältävät 1 tai 5 lasista injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käsittely:

Kaikkien antineoplastisten aineiden tavoin Paclitaxel Fresenius Kabin käsittelyssä tulee noudattaa varovaisuutta. Laimentamisen tulee tapahtua aseptisissä olosuhteissa koulutetun

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 altistuksen jälkeen on havaittu kihelmöintiä, kirvelyä ja punoitusta. Jos ainetta joutuu limakalvolle, tulee alue huuhdella perusteellisesti vedellä. Aineen henkeen inhaloinnin on raportoitu aiheuttaneen hengenahdistusta, rintakipua, kirvelyä nielussa ja pahoinvointia.

Chemo-Dispensing Pin -sytostaattiannosteluneulaa tai muita vastaavia piikeillä varustettuja välineitä ei tule käyttää, sillä se saattaa aiheuttaa injektiopullon tulpan painumisen sisään, minkä jälkeen liuos ei enää ole steriili.

Ks. tietoja kestoajasta myös kohdasta 6.3.

Raskaana olevien naisten ei pidä käsitellä paklitakselia (ks. kohta 4.6).

Laskimoinfuusion valmistus:

Ennen infuusiota Paclitaxel Fresenius Kabi on aseptista tekniikkaa käyttämällä laimennettava 5-%:lla glukoosiliuoksella, 0,9-%:lla natriumkloridiliuoksella, Ringerin liuoksella joka sisältää 5 % glukoosia, ja 5-%:lla glukoosiliuoksella /0,9-%:lla natriumkloridiliuoksella niin että lopullinen pitoisuus on 0,3 – 1,2 mg/ml.

Valmistuksen aikana liuoksissa voi näkyä sameutta, mikä johtuu apuaineista eikä sitä voida poistaa suodattamalla. Paclitaxel Fresenius Kabi tulee annostella käyttämällä in-line -suodatinta, jonka huokoskoko on $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Merkitsevää tehon heikkenemistä ei todettu kun infuusion anto simuloitiin "in-line" -suodattimella varustetun siirtoletkun kautta.

Paklitaxelin infuusion aikana on raportoitu saostumista yksittäistapauksissa, yleensä 24 tunnin infuusion loppuvaiheessa. Vaikka saostumisen syy ei ole selvillä, se luultavasti liittyy laimennetun nesteeseen ylikyllästymiseen. Paclitaxel Fresenius Kabi tulee saostumisriskin vähentämiseksi käyttää laimentamisen jälkeen mahdollisimman pian ja ylimääräistä ravistamista tai heiluttamista tulee välttää. Infuusiosiirtolaitteet tulee huuhdella huolellisesti ennen käyttöä. Infuusioneste tulee infuusion aikana tarkastaa säännöllisesti ja infuusio tulee keskeyttää, jos saostumista ilmaantuu.

Muovitetuista PVC-infuusiopusseista, siirtolaitteista ja muista lääketieteellisistä välineistä tapahtuvan liukenemisen aiheuttaman potilaan DEHP [di(2-etyyliheksyyli)ftalaatti] -altistuksen vähentämiseksi tulee laimennetut Paclitaxel Fresenius Kabi -liuokset säilyttää PVC:tä sisältämättömissä pulloissa (lasi, polypropeeni) tai muovipusseissa (polypropeeni, polyolefiini) ja antaa polyeteenipinnoitettua siirtoletkua pitkin. Merkitsevää DEHP:n liukenemistä ei ole aiheutunut, kun on käytetty suodattimia (esim. IVEX-2[®]), joissa on lyhyt PVC-muovinen meno- ja tuloletku.

Ks. tietoja kesto-ajasta myös kohdasta 6.3.

Hävittäminen:

Käyttämättä jäänyt tuote tai jäte ja kaikki Paclitaxel Fresenius Kabin valmistamiseen, antamiseen tai muuhun käsittelyyn käytetyt tarvikkeet tulee hävittää sytotoksisten aineiden käsittelystä säädettyjen paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
75174 Uppsala, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24712

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.4.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.12.2009