

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra 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

Yksi 100 ml injektiopullo sisältää 600 mg paklitakselia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Makrogoliglyserolirisiniioleatti, 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: Paklitakseli on yhdessä sisplatiinin kanssa indisoitu munasarjasyövän hoitoon ensilinjan sytostaattihoidona potilaille, joilla on pitkälle edennyt munasarjasyöpä tai potilaille, joilla on ensimmäisen laparotomian jälkeen jäännöstuumori (> 1 cm).

Paklitakseli on indisoitu metastasoituneen munasarjasyövän toisen linjan sytostaattihoidon, kun aiempi platinaa sisältänyt standardihoito on ollut riittämätön.

Rintasyöpä: Liitännäishoidossa paklitakseli on indisoitu imusolmukepositiivisten potilaiden rintasyövän hoitoon antrasykliini-syklofosfamidi-(AC)-hoidon jälkeen. Paklitakselin liitännäishoitoa tulee pitää laajennetun AC-hoidon vaihtoehtona.

Paklitakseli 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 paklitakseli 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: Paklitakseli yhdessä sisplatiinin kanssa käytetään ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa potilailla, joille kuratiivistavoitteinen leikkaus ja/tai sädehoito eivät tule kysymykseen.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma: Paklitakseli 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. Yhteenveto relevanteista tutkimuksista on esitetty kohdassa 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Paklitakselia saa antaa vain syöpätauteihin erikoistuneen lääkärin valvonnassa sytotoksisten aineiden annosteluun erikoistuneissa yksiköissä (ks. kohta 6.6).

Ennen paklitakselihoiton aloittamista tulee kaikkien potilaiden saada esilääkityksenä kortikosteroidia, antihistamiinia ja H₂-salpaajaa, esim. seuraavasti.

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

Lääkevalmiste	Annos	Annostelu ennen paklitakselia
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

Paklitakseli-infuusiokonsentraatti täytyy laimentaa ennen käyttöä (ks. kohta 6.6) ja se voidaan antaa vain laskimoon.

Paklitakseli tulee annostella “in-line” -suodattimen kautta, jonka huokoskoko on $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (ks. kohta 6.6).

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

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

Rintasывän liitännäiske moterapia: Paklitakselin suositusannos on 175 mg/m², joka annetaan 3 tunnin infuusiona laskimoon AC-hoidon jälkeen, ja hoito toistetaan 3 viikon välein.

Rintasывän ensilinjan kemoterapia: Doksorubisiin (50 mg/m²) kanssa yhdessä käytettäessä paklitakseli tulee annostella 24 tunnin kuluttua doksorubisiin jälkeen. Paklitakselin suositusannos on 220 mg/m² laskimoon 3 tuntia kestävä infuusiona, ja hoito toistetaan 3 viikon välein (ks. kohdat 4.5

ja 5.1). Kun paklitakselia 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). Paklitakseli-infuusio voidaan aloittaa ensimmäistä trastutsumabiannosta seuraavana päivänä tai välittömästi sitä seuraavien trastutsumabiannosten jälkeen, jos sitä edeltävä trastutsumabiannos oli hyvin siedetty (ks. trastutsumabin annostelun yksityiskohtaisia tietoja Herceptin[®]:in valmisteyhteenvedosta).

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

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) hoito: Paklitakselin 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: Paklitakselin suositusannos on 100 mg/m² annosteltuna laskimoon 3 tunnin infuusiona joka toinen viikko.

Seuraavat paklitakseliannokset tulee annostella potilaan yksilöllisen sietokyvyn mukaan.

Paklitakselia ei saa annostella uudelleen ennen kuin neutrofiiliarvo on $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ KS-potilailla) ja verihiutaletaso on $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ KS-potilailla). Vakavaa neutropeniaa (neutrofiiliarvo $< 500/\text{mm}^3$ ≥ 7 päivän ajan) tai perifeeristä neuropatiaa sairastavien potilaiden annoksen tulee seuraavilla hoitokerroilla olla 20 % (KS-potilailla 25 %) tätä pienempi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat:

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

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.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, erityisesti makroglyserolirisiiniioleaatille (polyoksietyloitu risiiniöljy) (ks. kohta 4.4).

Paklitakselia ei saa käyttää potilailla, joilla lähtötilanteen neutrofiiliarvo on $< 1500/\text{mm}^3$ (KS-potilailla $< 1000/\text{mm}^3$).

Paklitakseli on myös vasta-aiheinen sellaisilla KS-potilailla, joilla on samanaikaisia vakavia infektioita, jotka eivät ole hallinnassa.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Paklitakseli tulee annostella vain syövän hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa. Koska merkittäviä yliherkkyysreaktioita saattaa esiintyä, asianmukainen valmius tukihoidon antamiseen tulee olla saatavilla.

Ekstravasaation mahdollisuuden vuoksi on suositeltavaa tarkkailla infuusiokohtaa huolellisesti lääkkeen annon aikana mahdollisen infiltraation varalta. Potilaiden tulee saada esilääkityksenä kortikosteroidia, antihistamiinia ja H₂-antagonistia (ks. kohta 4.2).

Jos käytetään yhdistelmähoitoa, tulee paklitakseli antaa ennen sisplatiinia (ks. kohta 4.5).

Voimakkaita yliherkkyyksireaktioita, 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 yliherkkyyksireaktiossa tulee välittömästi keskeyttää paklitakseli-infuusio ja aloittaa oireenmukainen hoito, eikä lääkettä saa antaa potilaalle uudestaan.

Luuydinsuppressio (erityisesti neutropenia) on annosta rajoittava toksisuus. Verenkuvaan tiheä seuranta tulee aloittaa. Potilaille ei saa antaa uutta hoitokuuria ennen kuin neutrofiiliarvo on $\geq 1500/\text{mm}^3$ (KS-potilailla $\geq 1000/\text{mm}^3$) ja trombosyyttiarvo $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ (KS-potilailla $\geq 75\,000/\text{mm}^3$). 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 paklitakselin annostelun yhteydessä, hänen tulee saada asianmukaista hoitoa ja olla jatkuvassa sydänvalvonnassa seuraavien paklitakselihoitojen aikana. Hypotensiota, hypertensiota ja bradykardiaa on havaittu paklitakselihoitojen aikana; potilaat ovat kuitenkin tavallisesti oireettomia eivätkä yleensä tarvitse hoitoa. Yleistilan tiheätä seuranta suositellaan, erityisesti ensimmäisen tunnin aikana paklitakseli-infuusion aloittamisesta. Vakavia kardiovaskulaaritapahtumia havaittiin ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla useammin kuin rintai- tai munasarjasyöpäpotilailla. Yksi paklitakseliin liittyvä sydämen vajaatoimintatapaus havaittiin AIDSia ja Kaposin sarkoomaa sairastavia potilaita koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa.

Kun paklitakselia käytetään yhdistelmähoitona doksorubisiin tai trastutsumabin kanssa metastasoituneen rintasyövän aloitushoitona, tulee huomio kohdistaa sydämen toiminnan seuraamiseen. Potilaille, joille paklitakselihoito 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 lääkäreiden 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 doksorubisiin 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 paklitakselihoitokurien aikana. Kun ei-pienisoluista 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.

Paklitakselin valtimonsisäistä annostelua tulee välttää erityisen tarkasti, sillä paikallista siedettävyyttä tutkivissa eläinkokeissa on havaittu vakavia kudoksetyypin valtimonsisäisen annostelun jälkeen.

Paklitakseli yhdistettynä keuhkojen sädehoitoon, riippumatta hoitojen kronologisesta järjestyksestä, voi myötävaikuttaa interstitiaalipneumoniitin kehittymiseen.

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa olla toksisuuden, erityisesti 3–4-asteen luuydinsuppression, lisääntynyt riski. Ei ole olemassa näyttöä siitä, että paklitakselin toksisuus lisääntyisi, kun sitä annetaan 3 tunnin infuusiona lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Kun paklitakselia annetaan pitkäkestoisempina 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.

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. Paklitakselin on monissa kokeellisissa malleissa osoitettu olevan teratogeeninen, embryotoksinen ja mutageeninen.

Siksi, sukukypsässä iässä olevien seksuaalisesti aktiivisten nais- ja miespotilaiden ja/tai heidän kumppaniensa tulee käyttää ehkäisyä paklitakselihoidon ajan ja 6 kuukautta sen jälkeen (ks. kohta 4.6). Hormonaalinen ehkäisy on vasta-aiheista potilailla, joilla on hormonireseptoripositiivisia tuumoreita.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 393 mg alkoholia (etanolia) per 1 ml, joka vastaa 39,3 % w/v. Alkoholimäärä 52,5 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa 515,8 ml:aa olutta tai 206,3 ml:aa viiniä.

Haitallista alkoholisteille. Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja korkean riskiryhmän potilailla, kuten maksasairautta tai epilepsiaa sairastavilla. Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti yli 3 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä

Yksi 52,5 ml:n annos tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanoliastituksen 295 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 50 mg/100 ml.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, erityisesti pienille lapsille, joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittymätön.

Munasarjasyövän ensilinjan kemoterapiassa suositellaan paklitakselin annostelemista ennen sisplatiinia. Kun paklitakselia annetaan ennen sisplatiinia, paklitakselin turvallisuusprofiili on yhdenmukainen monoterapiakäytössä raportoidun profiilin kanssa. Kun paklitakselia annettiin sisplatiinin jälkeen, potilailla esiintyi vakavampaa luuydinsuppressiota ja noin 20 %:n vähenemistä paklitakselin puhdistumassa. Paklitakseli- ja sisplatiinihoitoa saaneilla potilailla saattaa olla

munuaisten vajaatoiminnan lisääntynyt riski verrattuna pelkästään sisplatiinia saaneisiin gynekologista syöpää sairastaviin potilaisiin.

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

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

Simetidiini-esilääkitys ei vaikuta paklitakselin puhdistumaan.

Samanaikaista monilääkitystä käytävillä KS-potilailla tehtyjen tutkimusten perusteella paklitakselin systeeminen puhdistuma oli merkittävästi 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Paklitakselin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoja. Paklitakselin epäillään aiheuttavan vakavia syntymävaurioita, kun sitä annostellaan raskauden aikana. Paklitakseli on osoittautunut sekä alkio- että sikiötoksiseksi kaniinilla, ja hedelmällisyyttä heikentäväksi rotalla. Kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet, paklitakseli saattaa vahingoittaa sikiötä, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille. Sen vuoksi paklitakselia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Sukukypsässä iässä olevien naisten ei myöskään tule käyttää paklitakselia elleivät he käytä tehokasta ehkäisyä, ja ellei äidin kliininen tila edellytä paklitakselihoitoa.

Sukukypsässä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä paklitakselihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Paklitakselihoitoa saaneita miehiä tulee neuvoa olemaan siittämättä lasta hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Imetys

Paklitakseli on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä, erittykö paklitakseli ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet paklitakselin kulkeutuvan emon maitoon (ks. kohta 5.3). Imetys tulee keskeyttää hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Paklitakseli aiheutti hedelmättömyyttä urosrotilla (ks. kohta 5.3). Tämän merkitystä ihmisille ei tunneta. Miespotilaiden on pyydettävä neuvoa sperman kylmäsäilytyksestä ennen paklitakselihoitoa korjautumattoman hedelmättömyyden mahdollisuuden vuoksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Paklitaxselin vaikutuksesta ajo- tai koneidenkäyttökykyyn ei ole näyttöä. On kuitenkin huomattava, että valmiste sisältää alkoholia (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

Ajo- tai koneidenkäyttökyky saattaa olla alentunut tämän lääkevalmisteen sisältämän alkoholipitoisuuden vuoksi.

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 paklitaxselilla. 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 paklitaxselihoitoa saavilla munasarjasyöpä-, rintasyöpä- ja keuhkosityöpöpotilailla. Ikä ei selvästi vaikuttanut mihinkään havaittuun toksisuuteen.

Vaikea yliherkkyysreaktio, 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 yliherkkyysreaktioita. Nämä lievät reaktiot, lähinnä punoitus ja ihottuma, eivät vaatineet hoitotoimenpiteitä eivätkä estäneet paklitaxselihoidon jatkamista.

Useimmin esiintyvä merkitsevä haittavaikutus oli **luuydinsuppressio**. Vakavaa neutropeniaa (< 500 solua/mm³) esiintyi 28 %:lla potilaista, mutta siihen ei liittynyt kuume-episodeja. Vain 1 %:lla potilaista oli vakavaa neutropeniaa \geq 7 päivän ajan.

Trombosytopeniaa raportoitiin 11 %:lla potilaista. Kolmella prosentilla potilaista verihitulearvo saavutti alimman tason < 50 000/mm³ 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 kestävää 175 mg/m² -infuusiota (85 %:lla oli neurotoksisuutta, 15 %:lla se oli vakavaa) verrattuna 24 tunnin kuluessa annettavaan 135 mg/m² -infuusioon (25 %:lla oli perifeeristä neuropatiaa, 3 %:lla se oli vakavaa) kun paklitaxseli liitettiin sisplatiiniin. Vakavat neurotoksisuustapaukset lisääntyivät selvästi ei-pienisoluista keuhkosityöpää ja munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, joita hoidettiin paklitaxselilla 3 tunnin ajan ja sen jälkeen sisplatiinilla. Perifeeristä neuropatiaa voi esiintyä ensimmäisen hoitokuurin jälkeen ja se voi pahentua paklitaxselialtistumisen kasvun myötä. Perifeerinen neuropatia oli paklitaxselihoidon lopettamisen syynä muutamassa tapauksessa. Lisäksi on osoitettu, että perifeeriset neuropatiat voivat jatkua yli 6 kuukauden ajan paklitaxselin lopettamisen jälkeen. Sensoriset oireet ovat tavallisesti parantuneet tai hävinneet useiden kuukausien kuluessa paklitaxselihoidon lopettamisen jälkeen. Taustalla olevat aikaisempien hoitojen aiheuttamat neuropatiat eivät ole paklitaxselihoidon vasta-aiheita.

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

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, nk. ”recall”-ilmiötä aikaisemmassa ekstravasaatiopaikassa on harvoin raportoitu sen jälkeen, kun paklitaxselia on annettu toiseen kohtaan. Ekstravasaation aiheuttamiin reaktioihin ei toistaiseksi ole spesifistä hoitoa.

Joissakin tapauksissa pistoskohdan reaktioita on esiintynyt pitkäkestoisen infuusion aikana tai 7-10 päivän kuluttua pistoksen saamisesta.

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

Disseminoituneesta intravaskulaarisesta koagulaatiosta (DIC) on ilmoitettu, usein liittyen sepsikseen tai monielinhäiriöön.

Alla olevassa taulukossa on lueteltu paklitakseliin liittyvät haittavaikutukset, kun se on yksin annettu metastasoituneen syövän hoito-ohjelmassa 3 tunnin pituisena infuusiona (kliinisessä tutkimuksessa hoidetut 812 potilasta) ja myyntiluvan saamisen jälkeisen kokemuksen mukaiset haittavaikutukset. Viimeksi mainitut voivat liittyä paklitakseliin hoidosta riippumatta.

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).

Haittavaikutukset on lueteltu kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot:	Hyvin yleinen: infektio (pääasiassa virtsa- ja hengitystieinfektiot), myös raportoituja kuolemaan johtaneita tapauksia Melko harvinainen: septinen sokki Harvinainen*: sepsis, vatsakalvotulehdus, pneumonia
Veri ja imukudos:	Hyvin yleinen: luuydinsuppressio, neutropenia, anemia, trombosytopenia, leukopenia, verenvuoto Harvinainen*: kuumeinen neutropenia Hyvin harvinainen*: akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä Tuntematon*: disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio
Immuunijärjestelmä:	Hyvin yleinen: lievät yliherkkyysoireyhtymät (pääasiassa punastuminen ja ihottuma) Melko harvinainen: vakavat, hoitoa edellyttävät yliherkkyysoireyhtymät (esim. hypotensio, angioneuroottinen edeema, hengitysvaikeudet, yleistynyt nokkosihottuma, kylmänväreet, selkäkipu, rintakipu, takykardia, vatsakipu, kipu raajoissa, diaforeesi ja hypertensio) Harvinainen*: anafylaktiset reaktiot Hyvin harvinainen*: anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus:	Hyvin harvinainen*: ruokahaluttomuus Tuntematon*: tuumorilyysioireyhtymä
Psyykkiset häiriöt:	Hyvin harvinainen*: sekavuustila
Hermosto:	Hyvin yleinen: neurotoksisuus (pääasiassa: perifeerinen neuropatia*)

	<p>Harvinainen*: motorinen neuropatia (seurauksena vähäinen distaalinen heikkous)</p> <p>Hyvin harvinainen*: grand mal -kohtaukset, autonominen neuropatia (seurauksena paralyyttinen ileus ja ortostaattinen hypotensio), enkefalopatia, kouristukset, heitehuimaus, ataksia, päänsärky</p>
Silmät:	<p>Hyvin harvinainen*: optikushermo- ja/tai näköhäiriöt (välkepäivi), erityisesti potilailla, joiden annokset ovat olleet suositeltua suurempia</p> <p>Tuntematon*: Makulaarinen ödeema, fotopsia, lasiaiskellujat</p>
Kuulo ja tasapainoelin:	Hyvin harvinainen*: kuulon menetys, ototoksisuus, tinnitus, vertigo
Sydän:	<p>Yleinen: bradykardia</p> <p>Melko harvinainen: sydäninfarkti, eteis-kammiokatkos ja pyörtyminen, kardiomyopatia, asymptomattinen kammiotakykardia, takykardiaa, johon liittyy bigeminiä</p> <p>Harvinainen: sydämen vajaatoiminta</p> <p>Hyvin harvinainen*: eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia</p>
Verisuonisto:	<p>Hyvin yleinen: hypotensio</p> <p>Melko harvinainen: tromboosi, hypertensio, tromboflebiitti</p> <p>Hyvin harvinainen*: sokki</p> <p>Tuntematon*: flebiitti</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:	<p>Harvinainen*: hengitysvajaus, keuhkoembolia, keuhkofibroosi, interstitiaalipneumonia, dyspnea, pleuraalinen effuusio</p> <p>Hyvin harvinainen*: yskä</p>
Ruoansulatuselimistö:	<p>Hyvin yleinen: ripuli, oksentelu, pahoinvointi, limakalvotulehdus</p> <p>Harvinainen*: suolitukos, suolen perforaatio, iskeeminen koliitti, haimatulehdus</p> <p>Hyvin harvinainen*: suoliliepeen tromboosi, pseudomembranoottinen koliitti, neutropeeninen koliitti, askites, esofagiitti, ummetus</p>
Maksa ja sappi:	Hyvin harvinainen*: maksanekroosi, maksan enkefalopatia (joihin molempiin on liittynyt kuolemaan johtaneita tapauksia)
Iho ja ihonalainen kudos:	<p>Hyvin yleinen: alopesia</p> <p>Yleinen: ohimenevät ja lievät kynsi- ja ihomuutokset</p> <p>Harvinainen*: pruritus, ihottuma, eryteema</p> <p>Hyvin harvinainen*: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, nokkosihottuma, onykolyysi (hoitoa saavien potilaiden tulee suojata kätensä ja jalkansa auringolta)</p> <p>Tuntematon*: skleroderma, palmoplantaarisen erytrodysesiesian oireyhtymä</p>
Luusto, lihakset ja sidekudos:	Hyvin yleinen: artralgia, myalgia

	Tuntematon*: systeeminen lupus erythematosus
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*: kuume, dehydraatio, astenia, edeema, huonovointisuus
Tutkimukset:	Yleinen: ASAT (SGOT)-tasojen vakava nousu, alkalifosfataasitason vakava nousu Melko harvinainen: bilirubiinitason vakava nousu Harvinainen*: veren kreatiinipitoisuuden nousu

*Kuten raportoitu paklitakselin markkinoille tulon jälkeen.

Voi jatkua yli 6 kuukauden ajan paklitakselin lopettamisen jälkeen.

Adjuvanttihoito-ohjelmassa AC:n jälkeen paklitakselia saaneilla rintasyöpöpotilailla esiintyi neurosensorista toksisuutta, yliherkkyysreaktioita, artralgiaa/myalgiaa, anemiaa, infektioita, kuumetta, pahoinvointia/oksentea 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 doksorubisiiniiin (paklitakseli + doksorubisiini: 267 potilasta), ja toisessa trastutsumabiin liittämistä (suunniteltu alaryhmäanalyysi paklitakseli + trastutsumabi: 188 potilasta), sekä pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän 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 yliherkkyttä useammin ja vakavampina tapauksina sellaisilla potilailla, joita hoidettiin paklitakselilla ja sen jälkeen sisplatiinilla, kuin niillä potilailla, joita hoidettiin syklofosfamidilla ja sen jälkeen sisplatiinilla. Luuydinsuppression esiintyminen ei ollut niin yleistä eikä niin vakavaa kolmen tunnin paklitakseli-infuusiota saaneilla, jotka sen jälkeen saivat sisplatiinia, kuin niillä, jotka saivat syklofosfamidia ja sen jälkeen sisplatiinia.

Kun paklitakselia (220 mg/m²) annosteltiin metastasoituneen rintasyövän ensilinjan kemoterapiana 3 tuntia kestäväenä infuusiona 24 tuntia doksorubisiiniiin (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, syklofosfamidi 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 kestäväenä 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-monoterapian 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 (< 500 solua/ mm^3). 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 episodaa (2,8 %), jotka liittyivät lääkevalmisteeseen ja johtivat kuolemaan.

Trombosytopeniaa havaittiin 50 %:lla potilaista ja 9 %:lla se oli vakavaa ($< 50\,000$ solua/ mm^3). Vain 14 %:lla potilaista verihütaletaso vähintään kerran hoidon aikana laski $< 75\,000$ solua/ mm^3 . 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Paklitakselin yliannostukselle ei tiedetä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla huolellisesti. Hoidon tulee kohdistua pääasiallisiin ennakoitavissa oleviin toksisuuksiin, joita ovat luuydinsuppressio, perifeerinen neurotoksisuus ja limakalvotulehdus.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla yliannostukseen saattaa liittyä akuutti alkoholimyrkytys.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Paklitakseli on mikrotubuluksiin vaikuttava aine, 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.

Munasarjasyöpä

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 merkittävästi 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 edennyttä munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat kolmen tunnin infuusiona paklitakselia ja sen jälkeen sisplatiinia, verrattuna syklofosfamidi/sisplatiini-yhdistelmähoitoa saaneisiin potilaisiin.

Rintasyöpä

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 uusiutumiskäsi kaiken kaikkiaan laski merkittävästi 18 %, verrattuna potilaisiin, jotka saivat AC:tä yksistään (p = 0,0014), ja kuolleisuusriski laski merkittävästi 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 uusiutumiskäsi laski 28 % (95 %

CI: 0,59–0,86). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli hormonireseptoriposiitivisia kasvaimia, sairauden uusiutumiseriski 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). Paklitakseli-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-hoitajakson jälkeen neljä paklitakselihoitajaksoa, joissa käytettiin suurempaa, 225 mg/m² annosta (NSABP B-28, BMS CA139-270). Keskimääräinen seuranta-aika oli 64 kuukautta ja paklitakselia saaneilla potilailla sairauden uusiutumiseriski 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 uusiutumiseriski laski 23 % potilailla, joilla oli hormonireseptoriposiitivinen tuumori (95 % CI: 0,6–0,92); potilaiden alaryhmässä, jossa potilailla oli hormonireseptorinegatiivinen tuumori, sairauden uusiutumiseriski 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 hoitajaksona. Tähän satunnaistettuun 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 alaryhmäanalyyysin 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 määrityksen mukaan 2+ tai 3+) ja jotka olivat aikaisemmin saaneet antrasykliinihoitoa. Paklitakselia annosteltiin kolmen viikon välein vähintään kuuden hoitajakson 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 edennyttä ei-pienisoluisen keuhkosityöpää

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa paklitakselin 175 mg/m² ja sen jälkeen annetun sisplatiinin 80 mg/m² yhdistelmää on arvioitu kahdessa vaiheen III tutkimuksessa (367 potilaan hoito-ohjelmaan kuului paklitakseli). Molemmat tutkimukset olivat satunnaistettuja. Toisessa tutkimuksessa vertailuryhmä sai sisplatiinia 100 mg/m² ja toisessa teniposidia 100 mg/m² ja sen jälkeen sisplatiinia 80 mg/m² 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 paklitakseliyhdyksissä 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. Elämänlaatu tutkimusta koskevat tulokset viittaavat paklitakselia sisältävän yhdistelmähoidon aiheuttavan vähemmän ruokahaluttomuutta, mutta osoittavat sen aiheuttavan selvästi enemmän perifeeristä neuropatiaa ($p < 0,008$).

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma

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 resistentillä potilailla. Yli 50 % hoitovasteista olivat selvät ensimmäisten 3 syklin jälkeen. Liposomaalisille antrasykliineille resistentillä 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 elossaoloaika ei voitu laskea, mutta alempi 95 % raja oli 617 vuorokautta ydinpotilailla.

5.2 Farmakokineetiikka

Laskimoon annon jälkeen paklitakselin pitoisuus plasmassa pienenee kaksivaiheisesti.

Paklitakselin farmakokineetiikka määritettiin kolmen tunnin ja 24 tunnin infuusioiden jälkeen annosten ollessa 135 ja 175 mg/m². Keskimääräinen terminaalisen puoliintumisaika 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 paklitakseli-pitoisuuden suuretessa. 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 farmakokineetiikkaan. Kun annosta suurennettiin 30 % eli 135 mg:sta/m² 175 mg:aan/m², nousi C_{max} 75 % ja $AUC_{0-\infty}$ 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 paklitakseli-altistuksen 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. Maksametabolialla 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, CYP3A4:n ja sekä CYP2C8:n että CYP3A4: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 paklitakseliä 3 tunnin infuusiona.

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

Paclitaxel Fresenius Kabi -valmisteen käytöstä yhdessä muiden hoitojen kanssa, ks. tietoja sisplatiinin, doksorubisiinin tai trastuzumabin valmisteyhteenvedoista näiden lääkevalmisteiden käytöstä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Paklitakselin karsinogeenista potentiaalia ei ole tutkittu. Farmakodynaamiseen toimintamekanismiin perustuen ja julkaistun kirjallisuuden perusteella paklitakseli on kliinisinä annoksina annosteltuna kuitenkin karsinogeeninen ja genotoksinen aine. Paklitakselin on sekä *in vitro*- että *in vivo* -nisäkäskoejärjestelmissä osoitettu olevan mutageeninen.

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

Uroksen sukuelimiin kohdistuvia haittavaikutuksia todettiin pienillä annoksilla, ja uroksen sekä naaraan hedelmällisyyden heikkenemistä todettiin toksisilla annoksilla. Alkio- ja sikiötoksisuutta osoittivat kohdunsisäinen kuolleisuus, lisääntyneet resorptiot ja lisääntyneet sikiökuolemat, joita havaittiin emolle toksisilla annoksilla rotilla ja kaniineilla. Kaniineilla todettiin teratogeenisiä vaikutuksia emolle toksisia annoksia pienemmillä annoksilla. Imettävien rottien maidossa havaittiin paklitakselin vähäistä erittymistä. Paklitakseli ei ollut mutageeninen, mutta se aiheutti kromosomipoikkeavuuksia sekä *in vitro* että *in vivo*. Paklitakselin karsinogeenista potentiaalia ei ole tutkittu. Histopatologisissa tutkimuksissa todettiin viivästyneitä neurotoksisia vaikutuksia toistuvien annosten jälkeen, ja näyttöä palautumisesta ei ollut tai se oli vähäistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli, vedetön
Makrogoliglyserolirisiniioleaatit
Sitruunahappo, vedetön (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Polyoksietyloitu risiiniöljy (makrogoliglyserolirisiniioleaatit) voi aikaansaada DEHP:n [di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatti] liukenemista muovitetuista polyvinyylilokloridi-(PVC) pakkauksista sellaisilla tasoilla, jotka nousevat ajan ja pitoisuuden mukaan. Sen takia paklitakseli -liuosten valmistamisessa, säilyttämisessä ja annostelussa tulee käyttää välineitä, jotka eivät sisällä PVC:tä.

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

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

Infuusiota varten valmistetun liuoksen 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 tai 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 injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Tyypin I lasista valmistetut injektio pullo t (joissa klorobutyyli- tai bromobutyylikumikorkki alumiinisinetillä ja muovisella repäisykorkilla) 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 injektio pullo a.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely:

Kaikkien antineoplastisten aineiden tavoin paklitakselin 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.

Jos avaamattomia injektiopulloja säilytetään kylmässä, saattaa muodostua sakka, joka häviää ravistamalla tai ravistamatta kun valmiste saavuttaa huoneen lämpötilan. Se ei vaikuta valmisteeseen laatuun. Jos liuos pysyy sameana tai jos siinä havaitaan liukenematonta sakkaa, injektiopullo on hävitettävä.

Injektiopullojen sisällön osoitettu säilyvän mikrobiologisesti, kemiallisesti ja fysikaalisesti 28 vuorokautta 25 °C:ssa kun valmistetta on vedetty ruiskuun neulalla useita kertoja. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

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.

Laskimoinfuusion valmistus:

Ennen infuusiota paklitakseli on aseptista tekniikkaa käyttämällä laimennettava 5 %:lla glukoosiliuksella, 0,9 %:lla natriumkloridiliuksella, Ringerin liuksella joka sisältää 5 % glukoosia tai 5 %:lla glukoosiliuksella /0,9 %:lla natriumkloridiliuksella niin että lopullinen pitoisuus on 0,3–1,2 mg/ml.

Infuusiota varten valmistetun liuksen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 25 °C asteessa 24 tuntia, kun laimentamiseen on käytetty 5 % glukoosiliuosta, 0,9 % natriumkloridiliuosta, Ringerin liuosta joka sisältää 5 % glukoosia, ja 5 % glukoosiliuosta/0,9 % natriumkloridiliuosta.

Valmiste on mikrobiologisista syistä käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja ovat normaalisti korkeintaan 24 tuntia 2–8 °C:n asteessa, ellei valmistaminen/laimentaminen ole tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

Laimentamisen jälkeen liuos on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

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

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

Muovitetuista PVC-infuusiopusseista, siirtolaiteista ja muista lääketieteellisistä välineistä tapahtuvan liukenemisen aiheuttaman potilaan DEHP [di(2-etyyliheksyyli)ftalaatti] -altistuksen vähentämiseksi tulee laimennetut paklitakseliliuokset säilyttää PVC:tä sisältämättömissä pulloissa (lasi, polypropeeni) tai muovipusseissa (polypropeeni, polyolefiini) ja antaa polyeteenipinnoitettua siirtoletkua pitkin. Merkittävää DEHP:n liukenemistä ei ole aiheutunut, kun on käytetty suodattimia (esim. IVEX-2[®]), joissa on lyhyt PVC-muovinen meno- ja tuloletku (ks. kohta 6.2).

Paklitakseli -infuusioliuksen valmistamisessa käytettävä suojaus

1. Suojakaappia sekä suojakäsineitä ja suojatakia tulee käyttää. Jos suojakaappia ei ole käytettävissä, tulee käyttää suunaamaria ja suojalaseja.

2. Tätä valmistetta eivät saa käsitellä raskaana olevat naiset tai naiset, jotka saattavat tulla raskaaksi.
3. Avatut pakkaukset, esim. injektio- ja infuusiopullot sekä käytetyt kanyylit, ruiskut, katetrit, letkut ja jäljellä olevat sytostaattiset aineet on käsiteltävä vaarallisina jätteinä ja ne on hävitettävä VAARALLISIA JÄTTEITÄ koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.
4. Noudata seuraavia ohjeita roiskeiden sattuessa: suojavaatetusta on käytettävä - rikkoutunut lasi on kerättävä ja laitettava VAARALLISTEN JÄTTEIDEN säiliöön - kontaminoituneet pinnat on huuhdeltava perusteellisesti runsaalla määrällä kylmää vettä - huuhdellut pinnat tulee sen jälkeen pyyhkiä huolellisesti ja pyyhkimiseen käytetyt materiaalit on hävitettävä VAARALLISINA JÄTTEINÄ.
5. Jos paklitaxseliliuosta joutuu iholle, ihoalue on huuhdeltava runsaalla määrällä juoksevaa vettä ja pestävä sen jälkeen saippualla ja vedellä. Mikäli kontaktia limakalvoihin tapahtuu, pese kontaktialue perusteellisesti vedellä. Jos sinulla esiintyy mitä tahansa vaivoja, ota yhteys lääkäriin.
6. Jos paklitaxseliliuosta joutuu silmiin, pese silmät huolellisesti runsaalla määrällä kylmää vettä. Ota välittömästi yhteys silmätautien erikoislääkäriin.

Hävittäminen:

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
75174 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24712

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.4.2009/13.1.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.9.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 6 mg paklitaxel.

En 5 ml injektionsflaska innehåller 30 mg paklitaxel.

En 16,7 ml injektionsflaska innehåller 100 mg paklitaxel.

En 25 ml injektionsflaska innehåller 150 mg paklitaxel.

En 50 ml injektionsflaska innehåller 300 mg paklitaxel.

En 100 ml injektionsflaska innehåller 600 mg paklitaxel.

Hjälpämnen med känd effekt:

Etanol, vattenfri, 393 mg/ml (49,7 % (v/v))

Makrogolglycerol-ricinoleat, 530 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, svagt gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ovarialcancer: Som första linjens kemoterapi av ovarialcancer är paklitaxel indicerat för behandling av patienter med avancerad ovarialcancer eller med residualsjukdom (> 1 cm) efter initial laparotomi, i kombination med cisplatin.

Som andra linjens kemoterapi av ovarialcancer är paklitaxel indicerat för behandling av metastaserande cancer i ovarium efter att platinainnehållande standardterapi sviktat.

Bröstcancer: I adjuvant behandlingssituation är paklitaxel indicerat för behandling av patienter med lymfknutepositiv bröstcancer efter behandling med antracyclin och cyklofosamid (AC-behandling). Adjuvant behandling med paklitaxel ska ses som ett alternativ till förlängd AC-behandling.

Paklitaxel är indicerat för initial behandling av lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer antingen i kombination med en antracyclin hos patienter för vilka antracyclinbehandling är lämplig, eller i kombination med trastuzumab hos patienter som överuttrycker HER-2 (human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2) på 3+-nivå enligt immunhistokemisk bestämning och för vilka antracyclinbehandling inte är lämplig (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Som monoterapi är paklitaxel indicerat för behandling av metastaserande bröstcancer hos patienter i fall då antracyclininnehållande behandling sviktat, eller hos patienter som inte är lämpliga för sådan standardbehandling.

Avancerad icke-småcellig lungcancer: Paklitaxel i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos patienter vilka inte är lämpliga för potentiellt kurativ kirurgi och/eller strålbehandling.

AIDS-relaterat Kaposis sarkom: Paklitaxel är indicerat för behandling av patienter med avancerat AIDS-relaterat Kaposis sarkom (KS) hos vilka tidigare behandling med liposomalt antracyclin har sviktat.

Begränsade effektivitetsdata stöder denna indikation. En sammanfattning av relevanta studier redovisas i avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Paklitaxel ska endast administreras under överinseende av erfaren onkolog vid enheter med specialistkompetens i administrering av cytostatiska läkemedel (se avsnitt 6.6).

Före behandling med paklitaxel ska alla patienter premedicineras med kortikosteroider, antihistaminer och H₂-antagonister, t.ex. enligt nedan:

Paklitaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning, måste spädas före användning (se avsnitt 6.6) och får endast administreras intravenöst.

Läkemedel	Dos	Administrering före paklitaxel
dexametason	20 mg peroralt* eller i.v.	Vid peroral administrering: cirka 12 och 6 timmar, eller för i.v.-administrering: 30 till 60 min
difenhydramini**	50 mg i.v.	30 till 60 min
cimetidin eller ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 till 60 min

* 8–20 mg till KS-patienter

** eller ett motsvarande antihistamin, t.ex. klorfeniramin

Paklitaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning, måste spädas före användning (se avsnitt 6.6) och får endast administreras intravenöst.

Paklitaxel ska administreras via ett in-line-filter med ett mikropormembran på $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (se avsnitt 6.6).

Första linjens kemoterapi av ovarialcancer: Även om andra doseringsregimer är under utredning, rekommenderas en kombinationsbehandling med paklitaxel och cisplatin. Beroende på infusionstid rekommenderas två dosalternativ av paklitaxel: paklitaxel 175 mg/m² administrerat intravenöst under 3 timmar följt av cisplatin med en dos på 75 mg/m² var tredje vecka, eller paklitaxel 135 mg/m² som en 24-timmarsinfusion följt av cisplatin 75 mg/m², med 3 veckors intervall mellan behandlingstillfällena (se avsnitt 5.1).

Andra linjens kemoterapi av ovarialcancer: Den rekommenderade dosen paklitaxel är 175 mg/m² som administreras som infusion under 3 timmar med 3 veckors intervall mellan behandlingstillfällena.

Adjuvant kemoterapi vid bröstcancer: Den rekommenderade dosen paklitaxel är 175 mg/m² som administreras som intravenös infusion under 3 timmar var 3:e vecka vid fyra behandlingstillfällen, efter AC-behandling.

Första linjens kemoterapi vid bröstcancer: Vid användning i kombination med doxorubicin (50 mg/m²) ska paklitaxel ges 24 timmar efter doxorubicin. Den rekommenderade dosen paklitaxel är

220 mg/m² administrerat intravenöst som infusion under 3 timmar med 3 veckors intervall mellan behandlingstillfällena (se avsnitt 4.5 och 5.1). I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen paklitaxel 175 mg/m² administrerat intravenöst som infusion under 3 timmar med 3 veckors intervall mellan behandlingstillfällena (se avsnitt 5.1). Infusionen av paklitaxel kan startas dagen efter den första dosen av trastuzumab eller omedelbart efter de påföljande doserna av trastuzumab, om den föregående dosen av trastuzumab tolererades väl (beträffande ytterligare information om doseringen av trastuzumab, se produktresumén för Herceptin®).

Andra linjens kemoterapi av bröstcancer: Den rekommenderade dosen paklitaxel är 175 mg/m² som administreras som intravenös infusion under 3 timmar med 3 veckors intervall mellan behandlingstillfällena.

Behandling av avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC): Den rekommenderade dosen av paklitaxel är 175 mg/m² som administreras som intravenös infusion under 3 timmar, följt av cisplatin 80 mg/m², med 3 veckors intervall mellan behandlingstillfällena.

Behandling av AIDS-relaterat KS: Den rekommenderade dosen av paklitaxel är 100 mg/m² administrerat som en 3-timmars intravenös infusion varannan vecka.

Efterföljande doser av paklitaxel ska administreras utifrån patientens individuella tolerans.

Paklitaxel ska inte ges igen förrän neutrofilantalet är $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ för KS-patienter) och trombocytantalet är $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ för KS-patienter). Patienter som drabbas av svår neutropeni (neutrofilantal $< 500/\text{mm}^3$ i en vecka eller mer) eller svår perifer neuropati ska erhålla en dosreduktion på 20 % för efterföljande behandlingstillfällen (25 % för KS-patienter) (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population:

Säkerheten och effektiviteten hos barn (under 18 år) har inte fastställts. Paklitaxel rekommenderas därför inte till barn.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

De data som finns är otillräckliga för att man ska kunna rekommendera en annan dosering till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion ska inte behandlas med paklitaxel.

Administreringssätt

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1, i synnerhet makrogolglycerol-ricinoleat (polyoxyetylerad ricinolja) (se avsnitt 4.4).

Paklitaxel ska inte ges till patienter vars neutrofilantal före behandling är $< 1\,500/\text{mm}^3$ ($< 1\,000/\text{mm}^3$ för KS-patienter).

Vid behandling av KS är paklitaxel även kontraindicerat till patienter med samtidigt pågående allvarliga, okontrollerade infektioner.

Paklitaxel är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Paklitaxel ska endast administreras under övervakning av läkare med erfarenhet av användning av kemoterapeutiska medel mot cancer. Eftersom signifikanta överkänslighetsreaktioner kan inträffa, ska lämplig akututrustning finnas tillgänglig.

Med tanke på risken för extravasering ska man noga övervaka infusionsstället för eventuell infiltration under läkemedelsadministrering. Patienten ska förbehandlas med kortikosteroider, antihistaminer och H₂-antagonister (se avsnitt 4.2).

Paklitaxel ska ges före cisplatin vid kombinationsbehandling (se avsnitt 4.5).

Signifikanta överkänslighetsreaktioner som kännetecknas av dyspné och hypotoni som kräver behandling, angioödem och generaliserad urtikaria har inträffat hos < 1 % av patienter som behandlats med paklitaxel efter adekvat premedicinering. Dessa reaktioner är troligtvis histaminmedierade. Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner ska infusion av paklitaxel avbrytas omedelbart, symtomatisk behandling inledas och patienten ska inte utsättas för läkemedlet igen.

Benmärgshämning (framför allt neutropeni) är den dosbegränsande toxiciteten. Blodbilden ska övervakas frekvent. Patienter ska inte behandlas igen förrän neutrofilantalet återhämtat sig till $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ för KS-patienter) och trombocytantalet har återhämtat sig till $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ för KS-patienter). I den kliniska KS-studien erhöll flertalet patienter G-CSF (granulocyte colony stimulating factor).

Allvarliga hjärtretledningsrubbningar har rapporterats i sällsynta fall med paklitaxel som monoterapi. Om patienten utvecklar påtagliga retledningsrubbningar under tillförsel av paklitaxel, ska lämplig behandling ges och kontinuerlig hjärtövervakning utföras vid efterföljande behandling med paklitaxel. Hypotoni, hypertoni och bradykardi har observerats under administrering av paklitaxel. Patienterna är vanligen asymtomatiska och behöver i allmänhet ingen behandling. Frekvent övervakning av vitala tecken rekommenderas, i synnerhet under paklitaxel-infusionens första timme. Allvarliga kardiovaskulära händelser observerades oftare hos patienter med NSCLC än hos patienter med bröst- eller ovarialcancer. Ett fall av hjärtsvikt relaterat till paklitaxel sågs i den kliniska studien av AIDS-KS.

När paklitaxel används i kombination med doxorubicin eller trastuzumab för initial behandling av metastaserande bröstcancer ska uppmärksamhet riktas mot övervakning av hjärtfunktionen. För patienter som anses lämpliga för paklitaxel i dessa kombinationer ska en bedömning av kardiell status göras före behandling, inkluderande sjukdomshistoria, kroppsundersökning, EKG, ekokardiogram och/eller MUGA-undersökning (Multiple Gated Acquisition). Hjärtfunktionen ska vidare övervakas under behandlingen (t.ex. var tredje månad). Uppföljningen kan medverka till att identifiera patienter som utvecklar kardiell dysfunktion och behandlande läkare ska noggrant bedöma den kumulativa dosen (mg/m^2) av administrerat antracyclin vid beslut angående frekvensen av ventrikelfunktionsundersökning. När testet tyder på försämrad hjärtfunktion, även asymtomatisk, ska behandlande läkare noggrant överväga den terapeutiska nyttan av fortsatt behandling mot risken för hjärtskada, inklusive eventuell irreversibel skada. Om ytterligare behandling ges, ska uppföljning av hjärtfunktionen göras mera frekvent (t.ex. varje–varannan cykel). För ytterligare information, se produktresumén för Herceptin® eller doxorubicin.

Trots att **perifer neuropati** ofta förekommer, är utveckling av allvarliga symtom ovanlig. I allvarliga fall rekommenderas en dosreduktion på 20 % (25 % för KS-patienter) vid alla följande paklitaxel-behandlingstillfällen. Hos NSCLC-patienter och hos patienter som erhöll första linjens behandling av ovarialcancer resulterade administrering av paklitaxel som 3-timmarsinfusion i kombination med cisplatin i en högre förekomst av svår neurotoxicitet jämfört med både paklitaxel som monoterapi och cyklofosamid följt av cisplatin.

Intraarteriell administrering av paklitaxel ska undvikas, då djurstudier med avseende på lokal tolerans påvisat svåra vävnadsreaktioner vid intraarteriell tillförsel.

Paklitaxel i kombination med strålbehandling av lungorna, oavsett behandlingssekvens, kan eventuellt bidra till utveckling av *interstitiell pneumonit*.

Patienter med nedsatt leverfunktion kan löpa större risk för toxicitet, speciellt myelosuppression av grad 3-4. Det finns inget belägg för att toxiciteten för paklitaxel ökar när det ges som en 3-timmarsinfusion till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. När paklitaxel ges som en infusion över längre tid, kan ökad myelosuppression ses hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Patienterna ska övervakas noggrant med avseende på utveckling av djup myelosuppression (se avsnitt 4.2). De data som finns är otillräckliga för att man ska kunna rekommendera en annan dosering till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Det finns inga tillgängliga uppgifter om patienter med svår kolestas vid behandlingsstart. Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion ska inte behandlas med paklitaxel.

Pseudomembranös kolit har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som inte erhållit samtidig antibiotikabehandling. Denna reaktion ska tas i beaktande i differentialdiagnosen av fall med svår eller ihållande diarré som uppträder under eller kort efter behandling med paklitaxel.

Paklitaxel har påvisats vara teratogent, embryotoxiskt och mutagent i ett flertal försöksmodeller. Sexuellt aktiva kvinnliga och manliga patienter i fertil ålder, och/eller deras partners, ska därför använda preventivmedel under behandling och upp till 6 månader efter behandling med paklitaxel (se avsnitt 4.6). Hormonbaserade preventivmetoder är kontraindicerade vid hormonreceptorpositiva tumörer.

Hos KS-patienter är *svår mukositis* sällsynt. Om svåra reaktioner uppträder ska paklitaxeldosen reduceras med 25 %.

Detta läkemedel innehåller 393 mg alkohol (etanol) i varje 1 ml motsvarande 39,3 % w/v. Mängden i 52,5 ml av detta läkemedel motsvarar 515,8 ml öl eller 206,3 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism. Hänsyn till detta ska tas för barn och högriskgrupper som t.ex. patienter med leversjukdom eller epilepsi. Eftersom detta läkemedel normalt ges långsamt under 3 timmar kan effekten av alkohol vara lägre.

En dos på 52,5 ml av detta läkemedel som ges till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 295 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 50 mg/100 ml.

Detta läkemedel innehåller makrogolglycerol-ricinoleat, vilket kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol, kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos yngre barn med låg eller outvecklad metaboliseringsförmåga.

Den rekommenderade administreringsregimen för paklitaxel vid första linjens kemoterapi av ovarialcancer är att paklitaxel ges före cisplatin. När paklitaxel ges före cisplatin överensstämmer säkerhetsprofilen för paklitaxel med vad som rapporterats för användning som monoterapi. När paklitaxel gavs efter cisplatin uppvisade patienterna en mera uttalad myelosuppression och en cirka 20-procentig minskning av clearance för paklitaxel. Patienter som behandlas med paklitaxel och cisplatin kan ha en ökad risk för njursvikt, jämfört med enbart cisplatin vid gynekologisk cancer.

Eftersom eliminationen av doxorubicin och dess aktiva metaboliter kan vara reducerad då paklitaxel och doxorubicin ges med kort tids mellanrum, ska paklitaxel för initial behandling av metastaserande bröstcancer ges 24 timmar efter doxorubicin (se avsnitt 5.2).

Paklitaxels metabolism katalyseras delvis av cytokrom P450 isoenzymer CYP2C8 och CYP3A4. I avsaknad av en PK-läkemedelsinteraktionsstudie, ska försiktighet därför iaktas vid samtidig administrering av paklitaxel och läkemedel som är kända för att hämma antingen CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. ketokonazol och andra imidazol-antimykotika, erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopido­grel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir och nelfinavir) eftersom toxiciteten hos paklitaxel kan ökas på grund av högre paklitaxel-exponering. Samtidig administrering av paklitaxel och läkemedel som är kända för att inducera antingen CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) rekommenderas inte eftersom effekten kan äventyras på grund av lägre paklitaxel-exponeringar.

Clearance för paklitaxel påverkas inte av premedicinering med cimetidin.

Studier utförda på KS-patienter, som samtidigt behandlades med ett flertal läkemedel, tyder på att systemisk clearance av paklitaxel var signifikant lägre i kombination med nelfinavir och ritonavir, men inte med indinavir. Det finns inte tillräcklig information om interaktioner med andra proteashämmare. Följaktligen ska försiktighet iaktas då paklitaxel ges till patienter som samtidigt behandlas med proteashämmare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Informationen är mycket begränsad beträffande behandling av gravida kvinnor med paklitaxel. Behandling med paklitaxel under graviditet anses kunna ge svåra fosterskador. Paklitaxel har påvisats vara såväl embryotoxiskt som fetotoxiskt hos kanin, och kunna minska fertiliteten hos råtta. Liksom andra cytostatika kan paklitaxel skada fostret och ska därför inte användas vid graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Paklitaxel ska heller inte ges till kvinnor i fertil ålder som inte använder ett effektivt preventivmedel, annat än om kvinnans tillstånd fordrar paklitaxelbehandling.

Kvinnor som kan bli gravida ska använda ett effektivt preventivmedel under behandling med paklitaxel samt sex månader efter avslutad behandling.

Män som behandlas med paklitaxel ska undvika att göra sin kvinnliga partner gravid under behandlingen samt sex månader efter avslutad behandling.

Amning

Paklitaxel är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Uppgifter saknas huruvida paklitaxel passerar över i bröstmjolk. Djurstudier har visat att paklitaxel utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Under behandlingsperioden ska amning avbrytas.

Fertilitet

Paklitaxel has visats orsaka infertilitet hos hanråttor (se avsnitt 5.3). Det är inte känt huruvida detta också gäller för människa. Män ska undersöka möjligheten att frysförvara sperma innan paklitaxelbehandling på grund av risken för irreversibel infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paklitaxel har inte befunnits påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det ska dock noteras att preparatet innehåller alkohol (se avsnitten 4.4 och 6.1).

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan vara nedsatt på grund av alkoholhalten i detta läkemedel.

4.8 Biverkningar

Om inte annat anges hänför sig nedanstående diskussion till en databas över total säkerhet omfattande 812 patienter med solida tumörer, vilka behandlats med paklitaxel som monoterapi i kliniska studier. Eftersom KS-populationen är mycket specifik, finns ett speciellt kapitel baserat på en klinisk studie med 107 patienter i slutet av detta avsnitt.

Frekvensen och svårighetsgraden av biverkningarna är, om inget annat anges, i allmänhet likartad mellan patienter som erhåller paklitaxel för behandling av ovarialcancer, bröstcancer eller NSCLC. Ingen av de iakttagna toxiska effekterna var tydligt påverkade av ålder.

Svår överkänslighetsreaktion med risk för dödlig utgång (definierad som behandlingskrävande hypotoni, angioödem, andningssvårigheter som krävt bronkodilaterande behandling, respektive generaliserad urtikaria) förekom hos två (< 1 %) patienter. Sammanlagt 34 % av patienterna (17 % av samtliga behandlingar) utvecklade lätta överkänslighetsreaktioner. Dessa lätta reaktioner, i huvudsak rodnad och utslag, krävde ingen behandling och utgjorde inget hinder för fortsatt behandling med paklitaxel.

Den vanligaste signifikanta biverkningen var **benmärgshämning**. Allvarlig neutropeni (< 500 celler/mm³) inträffade hos 28 % av patienterna, men förknippades inte med feberepisoder. Endast 1 % av patienterna hade allvarlig neutropeni i ≥ 7 dagar.

Trombocytopeni rapporterades hos 11 % av patienterna. Tre procent av patienterna hade ett nadirtal för trombocyter på < 50 000/mm³ vid minst ett tillfälle under studien. **Anemi** sågs hos 64 % av patienterna, men den var allvarlig (Hb < 5 mmol/l) endast hos 6 % av patienterna. Anemins frekvens och svårighetsgrad beror på hemoglobinstatus vid behandlingsstart.

Neurotoxicitet, huvudsakligen **perifer neuropati**, föreföll vara mera frekvent och svårare vid 175 mg/m² som 3-timmarsinfusion (85 % neurotoxicitet, 15 % svår) än vid 135 mg/m² som 24-timmarsinfusion (25 % perifer neuropati, 3 % svår) när paklitaxel kombinerades med cisplatin. Hos patienter med NSCLC och patienter med ovarialcancer som behandlades med paklitaxel under 3 timmar följt av cisplatin är förekomsten av svår neurotoxicitet tydligt förhöjd. Perifer neuropati kan förekomma efter första behandlingstillfället och kan förvärras med tilltagande exponering för paklitaxel. Perifer neuropati var orsak till att paklitaxel sattes ut i ett par fall. Dessutom har det visats att perifera neuropatier kan kvarvara längre än sex månader efter avslutad paklitaxelanvändning. Sensoriska symtom har vanligtvis förbättrats eller försvunnit inom flera månader efter utsättande av paklitaxel. Befintliga neuropatier som orsakats av tidigare behandlingar är inte någon kontraindikation för paklitaxel.

Artralgi eller myalgi drabbade 60 % av patienterna och var svår hos 13 % av patienterna.

Reaktioner vid injektionsstället under intravenös administrering kan förorsaka lokalt ödem, smärta, erytem och induration. Extravasering kan förorsaka cellulit. Hudömsning och/eller fjällning har rapporterats, ibland i samband med extravasering. Även missfärgning av huden kan förekomma. Recidiv av hudreaktioner vid stället för tidigare extravasering har rapporterats i sällsynta fall efter administrering av paklitaxel vid ett annat ställe, d.v.s. "recall". Det finns för närvarande ingen känd specifik behandling för reaktioner vid extravasering.

I en del fall uppstod reaktionen vid injektionsstället antingen under en förlängd infusion eller inom 7-10 dagar efter injektionen.

Alopeci observerades hos 87 % av patienterna och hade en abrupt debut. Uttalat håravfall ≥ 50 % förväntas för de flesta patienter som drabbas av alopeci.

Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multipel organsvikt har rapporterats.

I nedanstående tabell anges biverkningar som förknippas med administrering av paklitaxel-monoterapi som 3-timmarsinfusion vid metastaserande sjukdom (812 patienter behandlade i kliniska studier) och biverkningar inrapporterade efter marknadsgodkännande. De senare kan tillskrivas paklitaxel oavsett behandlingsregim.

Frekvensen av de biverkningar som anges nedan definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar anges inom respektive grupp enligt fallande svårighetsgrad.

Infektioner och infestationer	Mycket vanliga: infektioner (huvudsakligen urinvägs- och övre luftvägsinfektioner), med rapporterade fall av dödlig utgång Mindre vanliga: septisk chock Sällsynta*: sepsis, peritonit, pneumoni
Blodet och lymfsystemet:	Mycket vanliga: myelosuppression, neutropeni, anemi, trombocytopeni, leukopeni, blödningar Sällsynta*: febril neutropeni Mycket sällsynta*: akut myelisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom Ingen känd frekvens*: disseminerad intravaskulär koagulation
Immunsystemet:	Mycket vanliga: lättare överkänslighetsreaktioner (huvudsakligen rodnad och hudutslag) Mindre vanliga: behandlingskrävande svåra överkänslighetsreaktioner (t.ex. hypotoni, angioneurotiskt ödem, andningssvårigheter, generaliserad urtikaria, frossa, ryggsmärtor, bröstsmärtor, takykardi, buksmärter, smärtor i extremiteterna, riklig svettning och hypertoni) Sällsynta*: anafylaktiska reaktioner Mycket sällsynta*: anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition:	Mycket sällsynta*: anorexi Ingen känd frekvens: tumörlyssyndrom*
Psykiska störningar:	Mycket sällsynta*: förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga: neurotoxicitet (huvudsakligen perifer neuropati#) Sällsynta*: motorisk neuropati (med lättare distal svaghet) Mycket sällsynta*: grand mal-anfall, autonom neuropati (med paralytisk ileus och ortostatisk hypotension som följd), encefalopati, konvulsioner, yrsel, ataxi, huvudvärk
Ögon:	Mycket sällsynta*: synnervspåverkan och/eller synstörningar

	(flimmerskotom), särskilt hos patienter som erhållit högre doser än de rekommenderade Ingen känd frekvens: makulärt ödem, fotopsi, fläckar i synfältet
Öron och balansorgan:	Mycket sällsynta*: hörselörlust, ototoxicitet, tinnitus, svindel
Hjärtat:	Vanliga: bradykardi Mindre vanliga: myokardinfarkt, AV-blockad och synkope, kardiomyopati, asymtomatisk ventrikulär takykardi, takykardi med bigemini Sällsynta: hjärtsvikt Mycket sällsynta*: förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi
Blodkärl:	Mycket vanliga: hypotoni Mindre vanliga: trombos, hypertension, tromboflebit Mycket sällsynta*: chock Ingen känd frekvens*: flebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:	Sällsynta*: andningssvikt, lungemboli, lungfibros, interstitiell pneumoni, dyspné, pleurautgjutning Mycket sällsynta*: hosta
Magtarmkanalen:	Mycket vanliga: diarré, kräkningar, illamående, mukositt Sällsynta*: tarmobstruktion, tarmperforation, ischemisk kolit, pankreatit Mycket sällsynta*: mesenteritrombos, pseudomembranös kolit, neutropen kolit, ascites, esofagit, förstoppning
Lever och gallvägar:	Mycket sällsynta*: levernekros, leverencefalopati (båda med rapporterade fall med dödlig utgång)
Hud och subkutan vävnad:	Mycket vanliga: alopeci Vanliga: övergående lätta nagel- och hudförändringar Sällsynta*: pruritus, hudutslag, rodnad Mycket sällsynta*: Steven-Johnsons syndrom, epidermal nekrolys, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, urtikaria, onycholys (patienterna ska använda solskydd på händer och fötter under behandlingen) Ingen känd frekvens*: sklerodermi, palmoplantar erytrodysestesisyndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	Mycket vanliga: artralgi, myalgi Ingen känd frekvens*: systemisk lupus erythematosus
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	Vanliga: reaktioner vid injektionsstället (lokaliserat ödem, smärta, rodnad, induration, i enstaka fall kan extravasering ge upphov till cellulit, hudfibros och hudnekros) Sällsynta*: pyrexia, uttorkning, asteni, ödem, sjukdomskänsla
Undersökningar:	Vanliga: kraftig ökning av ASAT (SGOT) och alkaliska fosfataser Mindre vanliga: kraftig ökning av bilirubin

	Sällsynta*: ökning av serumkreatinin
--	--------------------------------------

*Enligt rapportering efter marknadsintroduktion av paklitaxel.

#Kan kvarvara längre än sex månader efter avslutad paklitaxelanvändning.

Bröstcancerpatienter som erhöll paklitaxel som adjuvant behandling efter AC-behandling fick mer neurosensorisk toxicitet, överkänslighetsreaktioner, artralgi/myalgi, anemi, infektioner, feber, illamående/kräkning och diarré än patienter som erhöll enbart AC. Frekvensen av dessa händelser var emellertid i överensstämmelse med användning av paklitaxel som monoterapi, enligt redogörelsen ovan.

Kombinationsbehandling

Nedanstående diskussion hänför sig till två stora prövningar avseende första linjens kemoterapi av ovarialcancer (paklitaxel + cisplatin: fler än 1 050 patienter), två fas III-prövningar avseende första linjens behandling av metastaserande bröstcancer: en där man undersökte kombinationen med doxorubicin (paklitaxel + doxorubicin: 267 patienter) och en annan där man undersökte kombinationen med trastuzumab (planerad subgruppsanalys paklitaxel + trastuzumab: 188 patienter) samt två fas III-prövningar avseende behandling av avancerad NSCLC (paklitaxel + cisplatin: fler än 360 patienter) (se avsnitt 5.1).

Vid administrering som 3-timmarsinfusion i första linjens kemoterapi av ovarialcancer rapporterades neurotoxicitet, artralgi/myalgi och överkänslighetsreaktioner mera frekvent och som svårare hos patienter som behandlades med paklitaxel följt av cisplatin än hos patienter som behandlades med cyklofosamid följt av cisplatin. Myelosuppression föreföll vara mindre frekvent och mindre allvarlig med paklitaxel som 3-timmarsinfusion följt av cisplatin jämfört med cyklofosamid följt av cisplatin.

Vid första linjens kemoterapi för metastaserande bröstcancer rapporterades neutropeni, anemi, perifer neuropati, artralgi/myalgi, asteni, feber och diarré mera frekvent och med högre svårighetsgrad när paklitaxel (220 mg/m²) gavs som 3-timmarsinfusion 24 timmar efter doxorubicin (50 mg/m²) jämfört med standardterapi med FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m²). Illamående och kräkningar föreföll vara mindre frekventa och lindrigare efter dosering av paklitaxel (220 mg/m²)/doxorubicin (50 mg/m²) jämfört med standardregimen FAC. Användningen av kortikosteroider kan ha bidragit till den lägre frekvensen och svårighetsgraden av illamående och kräkningar i paklitaxel/doxorubicin-gruppen.

När paklitaxel administrerades som 3-timmarsinfusion i kombination med trastuzumab som första linjens behandling av patienter med metastaserande bröstcancer rapporterades följande händelser (oavsett samband med paklitaxel eller trastuzumab) mera frekvent än när paklitaxel gavs som monoterapi: hjärtsvikt (8 % mot 1 %), infektion (46 % mot 27 %), frossbrytningar (42 % mot 4 %), feber (47 % mot 23 %), hosta (42 % mot 22 %), utslag (39 % mot 18 %), artralgi (37 % mot 21 %), takykardi (12 % mot 4 %), diarré (45 % mot 30 %), hypertoni (11 % mot 3 %), näsblödning (18 % mot 4 %), akne (11 % mot 3 %), herpes simplex (12 % mot 3 %), olycksfallsskada (13 % mot 3 %), sömnlöshet (25 % mot 13 %), rinit (22 % mot 5 %), sinuit (21 % mot 7 %) och reaktion vid injektionsstället (7 % mot 1 %). Vissa av dessa frekvensskillnader kan bero på det större antalet behandlingar och behandlingarnas längre duration med paklitaxel/trastuzumab -kombinationen jämfört med paklitaxel som monoterapi. Allvarliga händelser rapporterades i likartad frekvens för paklitaxel/trastuzumab och paklitaxel som monoterapi.

När doxorubicin gavs i kombination med paklitaxel vid metastaserande bröstcancer observerades **hjärtkontraktionsstörningar** (≥ 20 % reduktion i vänsterkammarejektionsfraktionen) hos 15 % av patienterna jämfört med 10 % med standardregimen FAC. **Kongestiv hjärtsvikt** sågs hos < 1 % i både paklitaxel/doxorubicin- och standard-FAC-grupperna. Administrering av trastuzumab i kombination med paklitaxel till patienter som tidigare behandlats med antracykliner resulterade i ökad frekvens och svårighetsgrad av **kardiell dysfunktion** jämfört med patienter som behandlades med enbart paklitaxel (NYHA-klass I/II 10 % mot 0 %; NYHA-klass III/IV 2 % mot 1 %) och har i sällsynta fall förknippats

med dödsfall (se produktresumé för trastuzumab). Med undantag av dessa sällsynta fall svarade patienterna på lämplig medicinsk behandling.

Strålningspneumoni har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig strålbehandling.

AIDS-relaterat Kaposi sarkom

Med undantag av hematologiska och hepatiska biverkningar (se nedan) är biverkningarnas frekvens och svårighetsgrad generellt likartade hos KS-patienter och patienter som behandlats med paklitaxel som monoterapi för andra solida tumörer, baserat på en klinisk studie med 107 patienter.

Blodet och lymfsystemet: benmärgshämning var den främsta dosbegränsande toxiciteten. Neutropeni är den mest betydelsefulla hematologiska toxiciteten. Under det första behandlingstillfället förekom svår neutropeni (< 500 celler/ mm^3) hos 20 % av patienterna. Under hela behandlingsperioden observerades svår neutropeni hos 39 % av patienterna. Neutropeni förekom i > 7 dagar hos 41 % och i 30–35 dagar hos 8 % av patienterna. Återhämtning ägde rum inom 35 dagar hos alla patienter som följdes upp. Förekomsten av neutropeni grad 4 som varade ≥ 7 dagar var 22 %.

Febril neutropeni relaterad till paklitaxel rapporterades hos 14 % av patienterna och i 1,3 % av behandlingscyklerna. Under administrering av paklitaxel förekom 3 fall av sepsis (2,8 %) med dödlig utgång som kunde relateras till läkemedlet.

Trombocytopeni observerades hos 50 % av patienterna och var allvarlig ($< 50\,000$ celler/ mm^3) hos 9 %. Endast 14 % fick en nedgång i antalet trombocyter till $< 75\,000$ celler/ mm^3 åtminstone en gång under behandlingen. Blödningsepisoder relaterade till paklitaxel rapporterades hos < 3 % av patienterna, men blödningarna var lokala.

Anemi (Hb < 110 g/l) observerades hos 61 % av patienterna och var allvarlig (Hb < 80 g/l) hos 10 %. Erytrocyttransfusioner erfordrades hos 21 % av patienterna.

Lever och gallvägar: bland patienter (> 50 % under behandling med proteashämmare) med normal leverfunktion vid behandlingsstart fick 28 %, 43 % och 44 % förhöjningar av bilirubin, alkalisk fosfatase respektive ASAT (SGOT). För var och en av dessa parametrar var förhöjningarna allvarliga i 1 % av fallen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Antidot mot överdosering med paklitaxel saknas. Om överdosering inträffar ska patienten kontrolleras noga. Behandlingen ska inriktas på de primära komplikationer som kan förväntas vid överdosering, d.v.s. benmärgshämning, perifer neurotoxicitet och mukositis.

Pediatrik population

Överdosis hos pediatrika patienter kan medföra akut etanoltoxicitet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel (Övriga växtalkaloider och naturprodukter, taxaner).

ATC-kod: L01C D01.

Paklitaxel är ett antimikrotubulärt medel som främjar sammansättningen av mikrotubuli från tubulindimerer och stabiliserar mikrotubuli genom att förhindra depolymerisation. Denna stabilitet medför en hämning av den normala dynamiska reorganisationen av det mikrotubulära nätverk som är väsentligt för livsnödvändiga cellulära funktioner i såväl interfase som mitos. Dessutom inducerar paklitaxel bildandet av onormala grupperingar eller knippen av mikrotubuli under hela cellcykeln och multipla aster av mikrotubuli under mitos.

Ovarialcancer

Vid första linjens behandling av ovarialcancer utvärderades säkerheten och effektiviteten hos paklitaxel i två större randomiserade, kontrollerade prövningar (mot cyklofosamid 750 mg/m² och cisplatin 75 mg/m²). I Intergroup-prövningen (BMS CA139-209) erhöll över 650 patienter med primär ovarialcancer i stadium II_{b-c}, III eller IV maximalt 9 behandlingskuror med paklitaxel (175 mg/m² under 3 timmar) följt av cisplatin (75 mg/m²) eller kontrollbehandling. I den andra större prövningen (GOG-111/BMS CA139-022) utvärderades maximalt 6 kuror med antingen paklitaxel (135 mg/m² under 24 timmar) följt av cisplatin (75 mg/m²) eller kontrollbehandling hos över 400 patienter med primär ovarialcancer i stadium III eller IV med en > 1 cm residualtumör efter genomgången laparotomi eller med distala metastaser. Även om de två olika doseringsregimerna av paklitaxel inte jämfördes direkt med varandra, hade patienter som behandlades med paklitaxel i kombination med cisplatin i bägge dessa prövningar signifikant högre andel terapi-svar, längre tid till progression och längre överlevnadstid i jämförelse med standardterapi. Ökad neurotoxicitet och artralgi/myalgi, men minskad myelosuppression sågs hos patienter med avancerad ovarialcancer vilka erhöll paklitaxel som 3-timmarsinfusion följt av cisplatin jämfört med patienter som erhöll cyklofosamid/cisplatin som kombinationsbehandling.

Bröstcancer

Vid adjuvant behandling av bröstcancer behandlades 3 121 patienter med lymfknutepositiv bröstcancer med adjuvant paklitaxelbehandling eller ingen kemoterapi efter fyra behandlingskuror med doxorubicin och cyklofosamid (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Medianuppföljningen var 69 månader. Totalt sett hade paklitaxelpatienterna en signifikant reduktion på 18 % av risken för sjukdomsåterfall jämfört med patienter som erhöll enbart AC-behandling (p = 0,0014) och en signifikant reduktion på 19 % av risken för dödsfall (p = 0,0044) jämfört med patienter som erhöll enbart AC. Retrospektiva analyser visar fördelar i alla patientundergrupper. Hos patienter med hormonreceptornegativa/okända tumörer var riskreduktionen för sjukdomsåterfall 28 % (95 % CI: 0,59–0,86). I patientsubgruppen med hormonreceptornegativa/okända tumörer var riskreduktionen för sjukdomsåterfall 9 % (95 % CI: 0,78–1,07).

I studiens design ingick emellertid inte någon undersökning av effekten av förlängd AC-behandling utöver 4 cykler. Det kan på grundval av enbart denna studie inte uteslutas att de observerade effekterna delvis kan bero på skillnaden i duration av kemoterapi mellan de två grupperna (AC i 4 cykler, AC + paklitaxel i 8 cykler). Adjuvant behandling med paklitaxel ska därför ses som ett alternativ till förlängd AC-behandling.

I en andra stor klinisk studie av adjuvant lymfknutepositiv bröstcancer med liknande design randomiserades 3 060 patienter till att erhålla eller inte erhålla fyra cykler av paklitaxel med en högre dosering på 225 mg/m² efter fyra behandlingstillfällen med AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Vid en medianuppföljning på 64 månader hade paklitaxelpatienterna en reduktion på 17 % av risken för sjukdomsåterfall jämfört med patienter som erhöll enbart AC (p = 0,006). Paklitaxelbehandling förknippades med en riskreduktion för dödsfall på 7 % (95 % CI: 0,78–1,12). Alla subgruppsanalyser

var till fördel för paklitaxelgruppen. I denna studie hade patienter med hormonreceptorpositiv tumör en riskreduktion för sjukdomsåterfall på 23 % (95 % CI: 0,6–0,92). I patientsubgruppen med hormonreceptornegativ tumör var riskreduktionen för sjukdomsåterfall 10 % (95 % CI: 0,7–1,11).

Vid första linjens behandling av metastaserande bröstcancer utvärderades effektivitet och säkerhet för paklitaxel i två pivotala, randomiserade, kontrollerade, öppna fas III-prövningar.

I den första studien (BMS CA139-278) jämfördes kombinationen av en bolusdos doxorubicin (50 mg/m²) följt av paklitaxel 24 timmar senare (220 mg/m² som 3-timmarsinfusion) (AT) med standardregimen FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m²), båda givna var tredje vecka vid åtta behandlingstillfällen. I denna randomiserade studie deltog 267 patienter med metastaserande bröstcancer som antingen inte hade erhållit någon kemoterapi tidigare eller endast icke-antracyklininnehållande kemoterapi i adjuvant behandlingssituation. Resultaten visade en signifikant skillnad i tid till progression för patienter som erhöll AT jämfört med dem som erhöll FAC (8,2 respektive 6,2 månader; p = 0,029). Medianöverlevnaden var till fördel för paklitaxel/doxorubicin jämfört med FAC (23,0 respektive 18,3 månader; p = 0,004). I AT- och FAC-behandlingsgruppen erhöll 44 % respektive 48 % uppföljande kemoterapi innehållande taxaner i 7 % respektive 50 % av fallen. Den totala svarsfrekvensen var även signifikant högre i AT-gruppen jämfört med FAC-gruppen (68 % respektive 55 %). Fullständiga svar sågs hos 19 % av paklitaxel/doxorubicin -patientgruppen jämfört med 8 % av FAC-patientgruppen. Alla effektivitetsresultat har i efterhand bekräftats i en blindad oberoende granskning.

I den andra pivotala studien utvärderades effektivitet och säkerhet för kombinationen paklitaxel och Herceptin® i en planerad subgruppsanalys (patienter med metastaserande bröstcancer som tidigare erhållit adjuvant behandling med antracykliner) av studien HO648g. Effektiviteten för Herceptin® i kombination med paklitaxel hos patienter som inte erhållit tidigare adjuvant behandling med antracykliner har inte påvisats. Kombinationen av trastuzumab (4 mg/kg som initialdos, sedan 2 mg/kg per vecka) och paklitaxel (175 mg/m²) i 3-timmarsinfusion var tredje vecka jämfördes med paklitaxel (175 mg/m²) som monoterapi i 3-timmarsinfusion var tredje vecka till 188 patienter med metastaserande bröstcancer som överuttryckte HER2 (2+ eller 3+ enligt bestämning med immunhistokemi) och som tidigare behandlats med antracykliner. Paklitaxel administrerades var tredje vecka i minst sex behandlingar medan trastuzumab gavs en gång i veckan fram till sjukdomsprogression. Studien visade en signifikant fördel för paklitaxel/trastuzumab -kombinationen med avseende på tid till progression (6,9 respektive 3,0 månader), svarsfrekvens (41 % respektive 17 %) och durationen av svaret (10,5 respektive 4,5 månader) jämfört med paklitaxel som monoterapi. Den mest signifikanta toxiciteten som observerades med paklitaxel/trastuzumab-kombinationen var kardiell dysfunktion (se avsnitt 4.8).

Avancerad icke-småcellig lungcancer

För behandling av avancerad NSCLC har paklitaxel 175 mg/m² följt av cisplatin 80 mg/m² utvärderats i två fas III-prövningar (367 patienter behandlades med regimer innehållande paklitaxel). Båda var randomiserade prövningar, en hade cisplatin 100 mg/m² som jämförelsebehandling, den andra hade teniposid 100 mg/m² följt av cisplatin 80 mg/m² som jämförelsebehandling (367 patienter fick jämförelsebehandling). Resultaten var likartade i båda prövningarna. För mortalitet, som var det primära effektmåttet, var det ingen signifikant skillnad mellan regimen innehållande paklitaxel och jämförelsebehandlingen (medianen för överlevnadstid var 8,1 respektive 9,5 månader för regimer innehållande paklitaxel och 8,6 respektive 9,9 månader för jämförelsebehandlingarna). Likaså var det ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Det fanns en signifikant fördel beträffande klinisk svarsfrekvens. Resultaten med avseende på livskvalitet tyder på en fördel för paklitaxelinnehållande regimer när det gäller aptitförlust och visar tydligt att regimer som innehåller paklitaxel är underlägsna beträffande perifer neuropati (p < 0,008).

AIDS-relaterat Kaposi sarkom

Vid behandling av AIDS-relaterat KS undersöktes effektivitet och säkerhet för paklitaxel i en icke jämförande studie av patienter med avancerad KS som tidigare erhållit systemisk kemoterapi. Primärt effektmått var bästa tumörrespons. Av de 107 patienterna bedömdes 63 som resistenta mot liposomala

antracykliner. Denna subgrupp anses utgöra den egentliga populationen för utvärdering av effektiviteten. Den totala svarsfrekvensen (fullständigt/partiellt svar) efter 15 behandlingscykler var 57 % (CI 44–70 %) hos patienter med resistens mot liposomalt antracyklin. Mer än 50 % av svaren kunde konstateras efter de 3 första cyklerna. Hos patienter med resistens mot liposomalt antracyklin var svarsfrekvensen jämförbar mellan patienter som aldrig erhållit behandling med proteashämmare (55,6 %) och patienter som erhöll behandling med någon sådan minst 2 månader före behandlingen med paklitaxel (60,9 %). Mediantiden till progression i den egentliga populationen var 468 dagar (95 % CI 257-NE). Medianöverlevnaden kunde inte beräknas, men den nedre 95 %-gränsen var 617 dagar hos patienter i den egentliga populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering sjunker plasmakoncentrationen av paklitaxel bifasiskt.

Farmakokinetiken för paklitaxel bestämdes efter 3- och 24-timmarsinfusioner vid doser på 135 och 175 mg/m². Uppskattningar av den genomsnittliga terminala halveringstiden varierade från 3,0 till 52,7 timmar och genomsnittliga icke-kompartimentellt härledda värden för totalt kropps Clearance varierade från 11,6 till 24,0 l/timme/m². Totalt kropps Clearance tycktes minska med högre plasmakoncentrationer av paklitaxel. Den genomsnittliga steady state-distributionsvolymen varierade från 198 till 688 l/m², vilket tyder på omfattande extravasal distribution och/eller vävnadsbindning. Med 3-timmarsinfusionen ger ökande doser icke-linjär farmakokinetik. Med en 30-procentig ökning av dosen från 135 mg/m² till 175 mg/m² ökade värdena för C_{max} och AUC_{0-∞} med 75 % respektive 81 %.

Efter en intravenös dos på 100 mg/m² given som en 3-timmarsinfusion till 19 KS-patienter var medelvärdet för C_{max} 1 530 ng/ml (intervall 761–2 860 ng/ml) och medelvärdet för AUC 5 619 ng.h/ml (intervall 2 609–9 428 ng.h/ml). Clearance var 20,6 l/h/m² (intervall 11–38) och distributionsvolymen var 291 l/m² (intervall 121–638). Den terminala elimineringshalveringstiden var 23,7 timmar (intervall 12–33).

Intrapatientvariabiliteten vid systemisk paklitaxel exponering var minimal. Det fanns inget bevis för ackumulering av paklitaxel vid upprepade behandlingsskurer.

In vitro-studier av bindningen till humana serumproteiner tyder på att 89–98 % av paklitaxel är bundet till proteiner. Närvaron av cimetidin, ranitidin, dexametason eller difenhydramin påverkade inte proteinbindningen av paklitaxel.

Fördelningen av paklitaxel hos människa har inte utretts fullständigt. Medelvärdet för den kumulativa mängden av oförändrat läkemedel i urinen har varierat från 1,3 till 12,6 % av dosen, vilket tyder på omfattande icke-renal clearance. Hepatisk metabolism och galleclearance kan vara de huvudsakliga mekanismerna för eliminering av paklitaxel. Paklitaxel förefaller huvudsakligen metaboliseras genom cytokrom P450-enzymerna. Efter administrering av radioaktivt märkt paklitaxel utsöndrades i genomsnitt 26 % som 6 α -hydroxypaklitaxel, 2 % som 3'-p-hydroxypaklitaxel och 6 % som 6 α -3'-p-dihydroxypaklitaxel i feces. Bildandet av dessa hydroxylerade metaboliter katalyseras av CYP2C8, -CYP3A4 respektive både CYP2C8 och CYP3A4. Effekten av nedsatt njur- eller leverfunktion på elimineringen av paklitaxel efter en 3-timmarsinfusion har inte formellt undersökts. De farmakokinetiska parametrarna som erhöles från en patient som genomgick hemodialys och som behandlades med paklitaxel 135 mg/m² låg inom intervallet för patienter som inte erhöles dialys.

I kliniska prövningar där paklitaxel och doxorubicin gavs samtidigt var fördelningen och eliminationen av doxorubicin och dess metaboliter förlängd. Totalexponeringen i plasma av doxorubicin var 30 % högre när paklitaxel gavs omedelbart efter doxorubicin än då det var ett intervall på 24 timmar mellan läkemedlen.

Vid användning av Paclitaxel Fresenius Kabi i kombination med andra behandlingar, se produktresuméer för cisplatin, doxorubicin eller trastuzumab angående information om användningen av dessa läkemedel.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den karcinogena potentialen hos paklitaxel har inte studerats. Enligt publicerad litteratur är paklitaxel emellertid ett potentiellt karcinogent och genotoxiskt medel vid kliniska doser, mot bakgrund av dess farmakodynamiska verkningsmekanism. Paklitaxel har visat sig vara mutagent såväl *in vitro* som *in vivo* i de däggdjurssystem som testats.

Paklitaxel har påvisats vara såväl embryotoxiskt som fetotoxiskt hos kanin och minska fertiliteten hos råtta

Negativa effekter på manliga reproduktionsorgan sågs vid låga doser, medan minskad manlig och kvinnlig fertilitet sågs vid toxiska doser. Embryo- och fetotoxicitet i form av intrauterin mortalitet, ökat antal resorptioner samt ökad fosterdöd sågs vid doser som var toxiska för honan hos råtta och kanin. Hos kanin sågs teratogena effekter vid doser som låg under den toxiska dosen för honan. Paklitaxel utsöndrades i begränsad mängd i modersmjölk hos digivande råttor. Paklitaxel saknade mutagen effekt, men kromosomavvikelser noterades både *in vitro* och *in vivo*. Paklitaxels karcinogena potential har inte studerats. Fördröjda neurotoxiska effekter, med inga eller ringa tecken på återhämtning, kunde påvisas histopatologiskt efter upprepad dosering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol, vattenfri
Makrogolglycerol-ricinoleat
Citronsyra, vattenfri (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Polyoxyetylerad ricinolja (makrogolglycerol-ricinoleat) kan göra att DEHP (di-(2-etylhexyl)ftalat) urlakas från plastbehållare av polyvinylklorid (PVC) och halten ökar med tid och koncentration. Beredning, förvaring och administrering av paklitaxellösningar ska därför utföras med utrustning som inte innehåller PVC.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
2 år

Efter öppnande, före spädning

Kemisk och fysikalisk bruksstabilitet har påvisats i 28 dagar vid 25 °C efter upprepade nålstick och produktuttag. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden för bruksfärdig produkt ansvarar användaren för.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för beredd lösning för infusion har visats vid 25 °C i 24 timmar vid spädning i 5-procentig glukoslösning, 0,9-procentig natriumkloridlösning, 5-procentig glukoslösning i Ringers lösning och 5-procentig glukoslösning/0,9-procentig natriumkloridlösning.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för den beredda lösningens förvaringstider och förvaringsförhållanden, som normalt inte ska överskrida 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte beredning/spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Efter spädning är lösningen endast avsedd för engångsbruk.

6.4 Särs kilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av typ 1-glas klorbutylgummi- eller bromobutylgummipropp med aluminiumförsegling och flip-off lock i plast innehållande 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg eller 600 mg paklitaxel i 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml respektive 100 ml lösning.

Förpackningar innehållande 1 eller 5 injektionsflaskor av glas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särs kilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering:

Liksom för alla cancermedel ska försiktighet iaktas vid hantering av paklitaxel. Spädning ska utföras under aseptiska förhållanden av utbildad personal i avsett utrymme. Lämpliga skyddshandskar ska användas. Försiktighetsåtgärder ska vidtas så att kontakt med hud och slemhinnor undviks. I händelse av kontakt med huden ska området tvättas med tvål och vatten. Efter utvärtes exponering har stickande känsla, sveda och rodnad observerats. I händelse av kontakt med slemhinnor ska dessa spolats noga med vatten. Efter inandning har dyspné, bröstsmärta, sveda i halsen och illamående rapporterats.

Om öppnade injektionsflaskor förvaras i kylskåp kan en fällning bildas som löses upp igen med liten eller ingen omrörning när rumstemperatur nås. Produktens kvalitet påverkas inte. Om lösningen förblir grumlig eller om olöslig fällning iaktas, ska injektionsflaskan kastas.

Mikrobiologisk, kemisk och fysikalisk bruksstabilitet har påvisats i 28 dagar vid 25 °C efter upprepade nålstick och produktuttag. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden för bruksfärdig produkt ansvarar användaren för.

Anslutning av typen Chemo-Dispensing Pin eller liknande anordningar med kanyl ("spike") ska inte användas, eftersom de kan göra att injektionsflaskans propp förstörs och att lösningens sterilitet förloras.

Beredning för intravenös administration:

Före infusion måste paklitaxel spädas med aseptisk teknik i 5-procentig glukoslösning, 0,9-procentig natriumkloridlösning, 5-procentig glukoslösning i Ringer-lösning eller 5-procentig glukoslösning/0,9-procentig natriumkloridlösning till en slutlig koncentration på 0,3 till 1,2 mg/ml.

Kemisk och fysikalisk stabilitet för beredd lösning för infusion har visats vid 25 °C i 24 timmar vid spädning i 5-procentig glukoslösning, 0,9-procentig natriumkloridlösning, 5-procentig glukoslösning i Ringers lösning och 5-procentig glukoslösning/0,9-procentig natriumkloridlösning.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska lösningen användas omedelbart efter spädning. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för den beredda lösningens förvaring (tid och temperatur), som normalt inte ska överskrida 24 timmar vid 2 till 8 °C såvida inte beredning/spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Efter spädning är lösningen endast avsedd för engångsbruk.

Vid beredning kan lösningarna vara halvgenomskinliga beroende på vehikeln som används i preparatet, vilket inte kan avlägsnas genom filtrering. Paklitaxel ska administreras via ett in-line-filter med ett mikropormembran på $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Inga nämnvärda förluster i styrka har noterats efter simulerad administrering av lösningen via infusionsaggregat med ett in-line-filter.

Det har förekommit enstaka rapporter om utfällning under paklitaxelinfusioner, vanligtvis mot slutet av en 24-timmarsinfusion. Även om orsaken till utfällningen inte har klarlagts, förmodas den hänga samman med övermättnad av den spädda lösningen. För att minska risken för utfällning ska paklitaxel användas så snart som möjligt efter spädning och onödigt omröring, vibration eller skakning ska undvikas. Infusionsaggregaten ska spolas noga före användning. Infusionslösningens utseende ska inspekteras regelbundet under infunderingen och infusionen ska avbrytas om fällning förekommer.

För att minimera patientens exponering för DEHP, som kan lösas ut från infusionspåsar, infusionsaggregat eller annan medicinsk utrustning av plast som innehåller PVC, ska spädda paklitaxellösningar förvaras i flaskor som inte innehåller PVC (glas, polypropen) eller plastpåsar (polypropen, polyolefin) och ges via infusionsaggregat som är invändigt klädda med polyeten. Användning av filteranordningar (t.ex. IVEX-2[®]) som har kort ingångs- och/eller utgångsslang av PVC-plast har inte medfört nämnvärd urlakning av DEHP (se avsnitt 6.2).

Skyddsinformation vid beredning av paklitaxel-infusionsvätska:

1. Dragskåp ska användas och skyddshandskar och skyddskläder bäras. Om dragskåp ej finns tillgängligt ska munskydd och skyddsglasögon bäras.
2. Gravida kvinnor eller kvinnor som kan bli gravida ska ej hantera denna produkt.
3. Öppnade behållare såsom injektions- eller infusionsflaskor samt använda kanyler, sprutor, katetrar, slangar och rester av cytostatika ska betraktas som riskavfall och kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av RISKAVFALL
4. Följ instruktionerna nedan vid spill: skyddskläder ska bäras, trasigt glas ska samlas ihop och placeras i behållaren för RISKAVFALL, kontaminerade ytor ska spolas av med stora mängder kallt vatten, de avspolade ytorna ska sedan torkas grundligt och materialet som använts för torkning ska kasseras som RISKAVFALL.
5. Om paklitaxellösning kommer i kontakt med huden ska området sköljas med stora mängder rinnande vatten och sedan tvättas med tvål och vatten. Vid kontakt med slemhinnor ska det berörda området tvättas grundligt med vatten. Om besvär uppstår, kontakta läkare.
6. Om paklitaxellösning kommer i kontakt med ögonen, tvätta dem noggrant med stora mängder kallt vatten. Kontakta en ögonläkare omedelbart.

Destruktion:

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB

75174 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24712

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2.4.2009/13.1.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.9.2022