

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pacligen 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 6 mg paklitakselia.

Jokainen 5 ml injektiopullo sisältää 30 mg paklitakselia.

Jokainen 16,7 ml injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia.

Jokainen 25 ml injektiopullo sisältää 150 mg paklitakselia.

Jokainen 50 ml injektiopullo sisältää 300 mg paklitakselia.

Jokainen 100 ml injektiopullo sisältää 600 mg paklitakselia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Vedetön etanoli (401,7 mg/ml),

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

* 8–20 mg, jos käyttöaiheena on Kaposin sarkooma

** tai vastaava antihistamiini, esim. kloorifenamiini

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

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

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

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

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

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

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

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

Maksan vajaatoimintapotilailla voi olla tavallista suurempi toksisuusriski, etenkin asteen 3/4 luuydin-suppression riski. Paklitakselin toksisuuden ei ole osoitettu olevan tavallista voimakkaampaa, kun lääke annetaan 3 tuntia kestävässä infuusiona potilaille, joilla on lieviä maksatoiminnan poikkeavuuksia. Kun paklitakseli annetaan pidempänä infuusiona, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa esiintyä tavallista enemmän luuydin-suppressiota. Potilaita tulee seurata tarkoin voimakkaan luuydin-suppression varalta (ks. kohta 4.2). Tietojen puutteellisuuden vuoksi ei voida antaa suosituksia annostuksen muuttamisesta potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 5.2).

Valmisteen käytöstä potilailla, joilla on lähtötilanteessa vaikea kolestaasi, ei ole tietoja. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei pidä antaa paklitakselihoitoa.

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

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

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

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

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

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

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

Pacligen-valmiste sisältää makrogoliglyserolirisiniioleaattia ja etanolia

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 401,7 mg etanolia per ml. Alkoholimäärä 1 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 10 ml:aa olutta tai 4 ml:aa viiniä.

Koska Pacligen 6 mg/ml sisältää etanolia (401,7 mg/ml), mahdolliset keskushermosto- ja muut vaikutukset on otettava huomioon.

Haitallinen alkoholismista kärsiville.

Yksi 396 mg:n annos tätä lääkevalmistetta annettuna aikuiselle, joka painaa 70 kg, johtaa 379 mg/kg:n etanolialtistukseen per annos, mikä voi aiheuttaa veren alkoholipitoisuuden nousun noin tasolle 63 ml/100 ml.

Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml. Koska tätä lääkevalmistettä annetaan tavallisesti hitaasti 3 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttua muiden lääkkeiden vaikutusta (ks. kohta 4.5).

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.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi heikentää ajokykyäsi tai kykyäsi käyttää koneita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

Simetidiiniesilääkitys ei vaikuta paklitakselin puhdistumaan.

Kaposin sarkoomaa sairastaneilla ja samanaikaisesti useita muita lääkkeitä käyttäneillä potilailla saadut tutkimustulokset viittaavat siihen, että paklitakselin systeeminen puhdistuma pieni merkittävästi nelfinaviirin ja ritonaviirin käytön yhteydessä, mutta ei indinaviirin käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksista muiden proteaasineestäjien kanssa on vain rajallisesti tietoa. Tästä syystä paklitakselin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti myös proteaasineestäjiä.

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, erityisesti pienille lapsille, joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittämätön (ks. Kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja paklitakselin käytöstä raskaana oleville naisille. Paklitakselin on osoitettu olevan alkio- ja sikiötoksinen kanilla ja rotalla ja heikentävän hedelmällisyyttä rotalla. Kuten muutkin solunsalpaajat, myös paklitakseli voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Siksi paklitakselia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Paklitakselihoitoa saavia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee kehottaa käyttämään ehkäisyä ja ilmoittamaan välittömästi lääkärille, jos raskaus alkaa.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pacligen 6 mg/ml -valmiste ei ole osoitettu vaikuttavan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Tulee kuitenkin huomata, että valmiste sisältää alkoholia (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infektiot:

Hyvin yleiset: infektiot (lähinnä virtsatie- tai ylähengitystieinfektiot), joiden on joissakin tapauksissa ilmoitettu johtaneen kuolemaan
Melko harvinaiset: septinen sokki
*Harvinaiset**: sepsis, peritoniitti, keuhkokuume

Veri ja imukudos:

Hyvin yleiset: luuydinsuppressio, neutropenia, anemia, trombosytopenia, leukopenia, verenvuoto
*Harvinaiset**: kuumeinen neutropenia
*Hyvin harvinaiset**: akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä
Tuntematon: disseminoituneesta intravaskulaarisesta koagulaatiosta (DIC) on ilmoitettu, usein liittyen sepsikseen tai monielinräiriöön

Immuunijärjestelmä:

Hyvin yleiset: vähäiset yliherkkyysoireet (lähinnä

	<p>kuumat aallot ja ihottuma) <i>Melko harvinaiset:</i> merkittävät, hoitoa vaativat yliherkkyysoireet (esim. hypotensio, angioödeema, hengitysvaikeudet, yleistynyt nokkosihottuma, vilunväreet, selkäkipu, rintakipu, takykardia, vatsakipu, raajakipu, voimakas hikoilu ja hypertensio) <i>Harvinaiset*:</i> anafylaktiset reaktiot <i>Hyvin harvinaiset*:</i> anafylaktinen sokki</p>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus:	<p><i>Hyvin harvinaiset*:</i> ruokahaluttomuus <i>Tunteeton:</i> Tuumorilyysioireyhtymä* <i>Hyvin harvinaiset*:</i> sekavuustila</p>
Psyykkiset häiriöt:	
Hermosto:	<p><i>Hyvin yleiset:</i> neurotoksisuus (lähinnä perifeerinen neuropatia***) <i>Harvinaiset*:</i> motorinen neuropatia (ja sen aiheuttama vähäinen distaaliosien heikkous) <i>Hyvin harvinaiset*:</i> toonis-klooniset kouristuskohtaukset, autonominen neuropatia (joka johtaa paralyyttiseen ileukseen ja ortostaattiseen hypotoniaan), enkefalopatia, kouristukset, huimaus, ataksia, päänsärky</p>
Silmät:	<p><i>Hyvin harvinaiset*:</i> näköhermon ja/tai näön häiriöt (välähdykset, näkökenttäpuutokset), etenkin potilailla, jotka ovat saaneet suositusannokset ylittäviä annoksia <i>Tunteeton:</i> Makulaarinen ödeema*, fotopsia*, lasiaiskellujat*</p>
Kuulo ja tasapainoelin:	<p><i>Hyvin harvinaiset*:</i> kuulon heikkeneminen, ototoksisuus, tinnitus, kierto huimaus</p>
Sydän:	<p><i>Yleiset:</i> bradykardia <i>Melko harvinaiset:</i> sydäninfarkti, AV-katkos ja synkopee, kardiomyopatia, oireeton kammiotakykardia, takykardia, johon liittyy bigeminiä <i>Harvinaiset:</i> Sydämen vajaatoiminta* <i>Hyvin harvinaiset*:</i> eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia</p>
Verisuonisto:	<p><i>Hyvin yleiset:</i> hypotensio <i>Melko harvinaiset:</i> tromboosi, hypertensio, tromboflebiitti <i>Hyvin harvinaiset*:</i> sokki <i>Tunteeton:</i> Laskimotulehdus*</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:	<p><i>Harvinaiset*:</i> hengitysvajaus, keuhkoembolia, keuhkofibroosi, interstitiaalinen pneumonia, hengenahdistus, pleuraeffuusio <i>Hyvin harvinaiset*:</i> yskä</p>
Ruoansulatuselimistö:	<p><i>Hyvin yleiset:</i> ripuli, oksentelu, pahoinvointi, mukosiitti</p>

	<p><i>Harvinaiset*</i>: suolitukkeuma, suolen perforaatio, iskeeminen koliitti, haimatulehdus</p> <p><i>Hyvin harvinaiset*</i>: mesenteriumin tromboosi, pseudomembranoottinen koliitti, neutropeeninen koliitti, askites, ruokatorvitulehdus, ummetus</p>
Maksa ja sappi:	<p><i>Hyvin harvinaiset*</i>: maksanekroosi, hepaattinen enkefalopatia (molempien on ilmoitettu johtaneen joissakin tapauksissa kuolemaan)</p>
Iho ja ihonalainen kudokset:	<p><i>Hyvin yleiset</i>: hiustenlähtö**</p> <p><i>Yleiset</i>: ohimenevät, lievät kynsi- ja ihomuutokset</p> <p><i>Harvinaiset*</i>: kutina, ihottuma, punoitus</p> <p><i>Hyvin harvinaiset*</i>: Stevens–Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, nokkosihottuma, kynsien irtoaminen (hoitoa saavien potilaiden tulee suojata kätänsä ja jalkansa auringolta)</p> <p><i>Tuntematon*</i>: Skleroderma, Palmoplantaarisen erytrodysestesian oireyhtymä</p>
Luusto, lihakset ja sidekudos:	<p><i>Hyvin harvinaiset</i>: nivelkipu, lihaskipu</p> <p><i>Tuntematon</i>: Systeminen lupus erythematosus*</p>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	<p><i>Yleiset</i>: pistoskohdan reaktiot (mm. paikallinen turvotus, kipu, punoitus, kovettuma; ekstravasaatio voi johtaa selluliittiin, ihon fibroosiin ja ihonekroosiin)</p> <p><i>Harvinaiset*</i>: kuume, nestehukka, astenia, turvotus, huonovointisuus</p>
Tutkimukset:	<p><i>Yleiset</i>: ASAT- ja AFOS-arvojen vaikea kohoaminen</p> <p><i>Melko harvinaiset</i>: bilirubiiniarvojen vaikea kohoaminen</p> <p><i>Harvinaiset*</i>: veren kreatiinipitoisuuden suureneminen</p>

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

*** Voi jatkua yli 6 kuukauden ajan paklitakselin lopettamisen jälkeen.

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

Yhdistelmähoito

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

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

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

Kun paklitakselia annettiin 3 tuntia kestäväenä infuusiona yhdessä trastutsumabin kanssa etäpesäkkeisen rintasyövän ensilinjan hoitona, seuraavia tapahtumia ilmoitettiin useammin kuin pelkkää paklitakselia käytettäessä (riippumatta siitä, johtuivatko nämä tapahtumat paklitakselistä tai trastutsumabista): sydämen vajaatoiminta (8 % paklitakseli-trastutsumabiryhmässä ja 1 % paklitakseli-ryhmässä), infektiot (46 % ja 27 %), vilunväreet (42 % ja 4 %), kuume (47 % ja 23 %), yskä (42 % ja 22 %), ihottuma (39 % ja 18 %), nivelkipu (37 % ja 21 %), takykardia (12 % ja 4 %), ripuli (45 % ja 30 %), hypertensio (11 % ja 3 %), nenäverenvuoto (18 % ja 4 %), akne (11 % ja 3 %), herpes simplex (12 % ja 3 %), tapaturmat (13 % ja 3 %), unettomuus (25 % ja 13 %), nuha (22 % ja 5 %), sinuiitti (21 % ja 7 %) ja pistoskohdan reaktiot (7 % ja 1 %). Jotkin esiintymistiheyksien eroista voivat johtua siitä, että paklitakseli/trastutsumabihoito kesti pidempään ja siihen kuului enemmän hoitokertoja kuin pelkkään paklitakselihoitoon. Vaikeita tapahtumia ilmoitettiin suurin piirtein usein paklitakseli/trastutsumabihoitoa ja pelkkää paklitakselihoitoa käytettäessä.

Lisäksi on osoitettu, että perifeeriset neuropatiat voivat jatkua yli 6 kuukauden ajan paklitakselin lopettamisen jälkeen.

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

Sädepneumoniittia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti sädehoitoa.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma

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

Veri ja imukudos: luuydinsuppressio oli tärkein annosta rajoittava toksisuus. Hematologisen toksisuuden tärkein muoto on neutropenia. Ensimmäisen hoitojakson aikana vaikeaa neutropeniaa

(< 500 solua/mm³) esiintyi 20 %:lla potilaista. Koko hoitoaikana vaikeaa neutropeniaa esiintyi 39 %:lla potilaista. Neutropenia kesti yli 7 päivän ajan 41 %:lla potilaista ja 30–35 vrk ajan 8 %:lla potilaista. Se lievittyi kaikilla seuratuilla potilailla 35 päivän kuluessa. Asteen 4 neutropeniaa, joka kesti vähintään 7 päivää, esiintyi 22 %:lla.

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

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Munasarjasyöpä

Paklitakselin turvallisuutta ja tehoa munasarjasyövän ensilinjan hoitona arvioitiin kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (vertailuhoitona syklofosfamidi, 750 mg/m², ja sisplatiini, 75 mg/m²). Intergrup-tutkimuksessa (BMS CA139-209) yli 650 potilasta, joilla oli

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

Rintasyöpä

Rintasyövän liittämissä hoitoa koskeneessa tutkimuksessa 3 121 potilasta, joilla oli imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä, sai ensin neljä jaksoa doksorubiini- ja syklofosfamidihoitoa ja sen jälkeen joko paklitakselihoitoa tai ei lainkaan syövän kemoterapiaa (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Seuranta-ajan mediaani oli 69 kk. Yleisesti ottaen paklitakseli vähensi taudin uusiutumisen riskiä merkitsevästi (18 %, p = 0,0014) verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain AC-hoitoa. Se pienensi merkitsevästi myös kuoleman riskiä (19 %, p = 0,0044) verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain AC-hoitoa. Retrospektiiviset analyysit osoittavat, että kaikissa alaryhmissä saavutettiin paremmat hoitotulokset. Potilailla, joiden syöpä oli hormonireseptorinegatiivinen tai hormonireseptoristatuksesta tuntematon, taudin uusiutumisen riski pieneni 28 % (95 % luottamusväli 0,59–0,86). Potilailla, joiden syöpä oli hormonireseptoripositivinen, taudin uusiutumisen riski pieneni 9 % (95 % luottamusväli 0,78–1,07). Tutkimusasetelmassa ei kuitenkaan arvioitu yli 4 hoitojakson pituisen AC-hoidon vaikutusta. Tästä syystä tämän tutkimuksen perusteella ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että havaitut vaikutukset voisivat johtua osittain hoitoryhmien saaman lääkehoidon pituuserosta (AC-hoito, 4 hoitojaksoa; AC-hoito ja paklitakseli, 8 hoitojaksoa). Tästä syystä paklitakselihoito tulee katsoa AC-hoidon jatkamisen vaihtoehtoksi.

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

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

- Ensimmäisessä tutkimuksessa (BMS CA139-278) doksorubiinin bolusannosta (50 mg/m²), jonka jälkeen annettiin 24 tunnin kuluttua 220 mg/m² paklitakselia 3 tuntia kestävästä infuusiosta (AT-ryhmä), verrattiin tavanomaiseen FAC-hoitoon (5-fluorourasiili 500 mg/m², doksorubiini 50 mg/m², syklofosfamidi 500 mg/m²). Molempia hoitoja annettiin 3 viikon välein 8 hoitojakson ajan. Tähän satunnaistettuun tutkimukseen otettiin 267 potilasta, joilla oli etäpesäkkeinen rintasyöpä ja jotka joko eivät olleet saaneet aiemmin lainkaan kemoterapiaa tai olivat saaneet vain muuta kuin antrasykliinihoitoa sisältävää kemoterapiaa liittämissä hoitoina. Tulokset osoittivat, että aika taudin etenemiseen oli AT-ryhmässä merkitsevästi pidempi kuin FAC-ryhmässä (8,2 kk ja 6,2 kk; p = 0,029). Elinajan mediaani oli paklitakseli/doksorubiini-ryhmässä pidempi kuin FAC-ryhmässä (23,0 kk ja 18,3 kk; p = 0,004). AT-ryhmässä 44 % ja FAC-ryhmässä 48 % potilaista sai vielä myöhempää kemoterapiaa, johon kuului taksaaneja 7 %:lla AT-ryhmän potilaista ja 50 %:lla FAC-ryhmän potilaista. Myös kokonaisvaste prosentti oli AT-ryhmässä merkitsevästi suurempi kuin FAC-ryhmässä (68 % ja 55 %). Täydellinen vaste saavutettiin 19 %:lla paklitakseli/doksorubiini-ryhmän potilaista ja 8 %:lla FAC-ryhmän

potilaista. Kaikki tehokkuustulokset on vahvistettu sokkoutetun riippumattoman arvioinnin avulla.

- Toisessa avaintutkimuksessa arvioitiin paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta tutkimuksen HO648g alaryhmäanalyysissä (etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavat potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet antrasykliiniliitännäishoitoa). Trastutsumabin ja paklitakselin yhdistelmän tehoa ei ole osoitettu potilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa antrasykliiniliitännäishoitoa. Trastutsumabin (4 mg/kg aloitusannos, sitten 2 mg/kg kerran viikossa) ja 3 tuntia kestäneen, 3 viikon välein annetun paklitakseli-infuusion (175 mg/m²) tehoa verrattiin pelkän 3 tuntia kestäneen, 3 viikon välein annetun paklitakseli-infuusion (175 mg/m²) tehoon. Tutkimukseen osallistui 188 potilasta, joiden etäpesäkkeinen rintasyöpä yli-ilmensi HER2:ta (immunohistokemiallinen tulos ++ tai +++) ja jotka olivat saaneet aiemmin antrasykliinejä. Paklitakselia annettiin 3 viikon välein vähintään 6 hoitajakson ajan, kun taas trastutsumabi annettiin kerran viikossa taudin etenemiseen saakka. Tutkimus osoitti, että paklitakseli/trastutsumabiyhdistelmähoidolla saatiin merkitsevästi paremmat tulokset kuin pelkällä paklitakselilla taudin etenemiseen kuluneen ajan suhteen (6,9 kk ja 3,0 kk), vasteprosentin suhteen (41 % ja 17 %) ja hoitovasteen keston suhteen (10,5 kk ja 4,5 kk). Tärkein paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmän käyttöön liittynyt haittavaikutus olivat sydämen toimintahäiriöt (ks. kohta 4.8).

Pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Paklitakselin (175 mg/m²) ja sen jälkeen annettavan sisplatiinin (80 mg/m²) käyttöä pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa on arvioitu kahdessa vaiheen III tutkimuksessa (367 potilasta sai paklitakselia sisältävää hoitoa). Molemmat tutkimukset olivat satunnaistettuja. Toisessa vertailuhoitona oli sisplatiini (100 mg/m²) ja toisessa teniposidi (100 mg/m²), jonka jälkeen annettiin sisplatiinia (80 mg/m²). 367 potilasta sai vertailuhoitoja. Molemmissa tutkimuksissa saatiin samanlaisia tuloksia. Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolleisuus, jonka suhteen paklitakselia sisältäneen hoidon ja vertailuhoidon välillä ei ollut merkitsevää eroa (elinajan mediaanit 8,1 kk ja 9,5 kk paklitakselia sisältänyttä hoitoa käytettäessä ja 8,6 kk ja 9,9 kk vertailuhoitoa käytettäessä). Hoitojen välillä ei ollut merkitsevää eroa myöskään taudin etenemiseen kuluneen ajan suhteen. Kliinisten vasteprosenttien välillä oli merkitsevä ero paklitakselin hyväksi. Elämänlaatua koskevat tulokset viittaavat siihen, että paklitakselia sisältäviin hoitoihin liittyi vähemmän ruokahaluttomuutta, ja osoittavat selvästi, että paklitakselia sisältäviin hoitoihin liittyi enemmän perifeeristä neuropatiaa (p < 0,008).

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma

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

5.2 Farmakokineetiikka

Laskimoon annetun paklitakselin pitoisuudet plasmassa pienenevät kaksivaiheisesti.

Paklitakselin farmakokineetiikkaa selvitettiin 3 tunnin infuusion jälkeen (annos 135 mg/m²) ja 24 tunnin infuusion jälkeen (annos 175 mg/m²). Arvioidun terminaalisen puoliintumisaajan keskiarvot vaihtelivat välillä 3,0–52,7 h, ja ilman tilamalleja lasketut kokonaispuhdistuman keskiarvot vaihtelivat välillä 11,6–24,0 l/h·m². Kokonaispuhdistuma vaikutti pienenevän, kun paklitakselin pitoisuus

plasmassa suureni. Vakaan tilan jakaantumistilavuuden keskiarvo vaihteli välillä 198–688 l/m², mikä viittaa siihen, että lääke jakautuu voimakkaasti ekstravaskulaariseen tilaan ja/tai sitoutuu voimakkaasti kudoksiin. 3 tunnin infuusiota käytettäessä farmakokinetiikka muuttuu ei-lineaariseksi annoksen suurentuessa. Kun annosta suurennettiin 30 % eli tasolta 135 mg/m² tasolle 175 mg/m², C_{max}-arvot suurenvat 75 % ja AUC_{0→∞}-arvot 81 %.

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

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

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

Paklitakselin eliminaatiota ihmisellä ei ole selvitetty täysin. Kumulatiivisesti keskimäärin 1,3–12,6 % annoksesta on erittynyt muuttumattomana virtsaan, mikä viittaa siihen, että lääke eliminoituu suuressä määrin jotakin muuta kautta kuin munuaisteitse. Paklitakselin eliminaatio saattaa tapahtua lähinnä maksametabolian ja sappiteitse tapahtuvan eliminaation kautta. Paklitakselin metabolia vaikuttaa olevan pääasiassa CYP450-entsyymivälitteistä. Radioaktiivisesti merkityn paklitakselin annon jälkeen keskimäärin 26 % radioaktiivisuudesta erittyi 6 α -hydroksipaklitakselinä ulosteeseen, 2 % 3'-p-hydroksipaklitakselinä ulosteeseen ja 6 % 6 α -3'-p-dihydroksipaklitakselinä ulosteeseen. Näiden hydroksyloituneiden metaboliittien muodostus tapahtuu CYP2C8-välitteisesti (6 α -hydroksi-paklitakseli), CYP3A4-välitteisesti (3'-p-hydroksipaklitakseli) ja sekä CYP2C8- että CYP3A4-välitteisesti (6 α -3'-p-dihydroksipaklitakseli). Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta 3 tunnin infuusiona annetun paklitakselin eliminaatioon ei ole tutkittu muodollisesti. Kun yksi hemodialyysipotilas sai 3 tunnin paklitakseli-infuusion (annos 135 mg/m²), farmakokineettiset parametrit olivat samaa luokkaa kuin potilailla, jotka eivät saa dialyysihoitoa.

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli, vedetön

Polyoksyylirisiniöljy (makrogoliglyserolirisiniioleatti)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo: 3 vuotta

Pakkauksen avaamisen jälkeen ennen laimennusta

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

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

Laimennuksen jälkeen

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

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

6.4 Säilytys

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

Laimennetut liuokset, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkauskoot:

1, 5, 10 tai 20 injektiopulloa, joissa on kussakin 30 mg paklitakselia.

1, 5, 10 tai 20 injektiopulloa, joissa on kussakin 100 mg paklitakselia.

1, 5, 10 tai 20 injektiopulloa, joissa on kussakin 150 mg paklitakselia.

1, 5, 10 tai 20 injektiopulloa, joissa on kussakin 300 mg paklitakselia.

1, 5, 10 tai 20 injektiopulloa, joissa on kussakin 600 mg paklitakselia.

1, 5 tai 10 injektiopulloa on saatavana pakkauksessa, jossa voi olla muovisuojus (Onco-Safe tai suojakalvo). Onco-Safe tai suojakalvo ei joudu kosketuksiin lääkevalmisteen kanssa, vaan suojaa valmistetta kuljetuksen aikana, mikä lisää hoito- ja apteekkihenkilöstön turvallisuutta.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely

Kuten kaikkia syöpälääkkeitä käsiteltäessä, paklitakselin käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta.

Raskaana tai hedelmällisessä iässä olevat naiset eivät saa käsitellä solunsalpaajia.

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

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

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

Valmistelu laskimoon antamista varten

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

Käyttövalmiin infuusionesteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 5–25 °C lämpötilassa enintään 51 tunnin ajan, jos se on laimennettu 5 % glukoosi-injektioneesteellä, 0,9 % natriumkloridi-injektioneesteellä. Mikrobiologisista syistä tuote tulee käyttää välittömästi. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, käytön aikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Valmistetta säilytetään normaalisti kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennettu liuos on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

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

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

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

Jätteiden käsittely

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

22522

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.01.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.03.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pacligen 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 6 mg paklitaxel

Varje injektionsflaska 5 ml innehåller 30 mg paklitaxel

Varje injektionsflaska 16,7 ml innehåller 100 mg paklitaxel

Varje injektionsflaska 25 ml innehåller 150 mg paklitaxel

Varje injektionsflaska 50 ml innehåller 300 mg paklitaxel

Varje injektionsflaska 100 ml innehåller 600 mg paklitaxel

Hjälpämnen med känd effekt:

Vattenfri etanol (401,7 mg/ml),

polyoxyetylerad ricinolja (macrogolglycerolricinoleat) (522,4 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Pacligen 6 mg/ml är en klar, färglös till svagt gul, viskös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ovarialcancer: För första linjens behandling av ovarialcancer är Pacligen 6 mg/ml indicerat för patienter med avancerad sjukdom eller residualsjukdom (>1 cm) efter initial laparotomi, i kombination med cisplatin.

För andra linjens behandling av ovarialcancer är Pacligen 6 mg/ml indicerat för behandling av metastaserande sjukdom då standardbehandling med platina-läkemedel sviktat.

Bröstcancer: I adjuvant behandlingssituation är Pacligen 6 mg/ml indicerat för behandling av patienter med lymfknutepositiv bröstcancer efter behandling med antracyclin och cyklofosamid (AC-terapi). Adjuvant behandling med Pacligen 6 mg/ml bör ses som ett alternativ till förlängd AC-terapi.

Pacligen 6 mg/ml är indicerat för initial behandling av lokalt, avancerad eller metastaserande bröstcancer antingen i kombination med ett antracyclin hos patienter för vilka antracyclinbehandling är lämplig, eller i kombination med trastuzumab hos patienter som överuttrycker HER-2 på 3+ -nivå enligt immunhistokemisk bestämning, och för vilka antracyclinbehandling inte är lämplig (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pacligen 6 mg/ml är indicerat som monoterapi för behandling av metastaserande bröstcancer då standardbehandling innehållande antracyclin inte har lyckats, eller inte är lämplig.

Avancerad icke-småcellig lungcancer: Pacligen 6 mg/ml är i kombination med cisplatin indicerat för behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos patienter för vilka potentiellt kurativ kirurgi och/eller strålbehandling ej är aktuell.

AIDS-relaterat Kaposi sarkom: Pacligen 6 mg/ml är indicerat för behandling av patienter med avancerat AIDS-relaterat Kaposi sarkom (KS) och hos vilka tidigare behandling med liposomalt antracyclin har sviktat.

Effektdata för denna indikation är begränsade. En sammanfattning av relevanta studier finns i avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Pacligen 6 mg/ml skall endast administreras under överinseende av en kvalificerad onkolog på kliniker specialiserade på administrering av cytotoxiska ämnen (se avsnitt 6.6).

Före behandling med Pacligen 6 mg/ml ska samtliga patienter premedicineras med kortikosteroider, antihistaminer och H₂-antagonister, t.ex. enligt följande:

Läkemedel	Dosering	Administrering före Pacligen 6 mg/ml
dexametason	20 mg peroralt* eller iv	Vid peroral administrering: cirka 12 och 6 timmar; Vid iv administrering: 30-60 minuter
difenhydramin**	50 mg iv	30-60 minuter
cimetidin eller ranitidin	300 mg iv 50 mg iv	30-60 minuter

*8–20 mg, om indikationen är Kaposi sarkom

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

För instruktioner om spädning av produkten före administrering se avsnitt 6.6. Pacligen 6 mg/ml ska administreras intravenöst genom ett ”in-line-filter” med en porstorlek $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (se avsnitt 6.6).

Första linjens behandling av ovarialcancer: Även om andra doseringsregimer är under utredning rekommenderas en kombinationsregim av Pacligen 6 mg/ml och cisplatin. Beroende på infusionstid rekommenderas två olika doseringar av paklitaxel: paklitaxel 175 mg/m² administrerat intravenöst under 3 timmar, följt av cisplatin 75 mg/m², med 3 veckors behandlingsfritt intervall eller paklitaxel 135 mg/m² som 24-timmarsinfusion, följt av cisplatin 75 mg/m², med 3 veckors behandlingsfritt intervall (se avsnitt 5.1).

Andra linjens behandling av ovarialcancer: Den rekommenderade dosen av paklitaxel är 175 mg/m² givet som intravenös infusion under 3 timmar, med tre veckors behandlingsfritt intervall.

Adjuvant kemoterapi vid bröstcancer: Den rekommenderade dosen av paklitaxel är 175 mg/m² administrerat som 3-timmarsinfusion var 3:e vecka i fyra cykler, efter AC-terapi.

Första linjens behandling av bröstcancer: Vid kombinationsbehandling med doxorubicin (50 mg/m²) bör Pacligen 6 mg/ml ges 24 timmar efter doxorubicin. Den rekommenderade dosen av paklitaxel är 220 mg/m² administrerat intravenöst under 3 timmar, med 3 veckors behandlingsfritt intervall (se avsnitt 4.5 och 5.1).

I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av paklitaxel 175 mg/m² administrerat intravenöst under 3 timmar, med 3 veckors behandlingsfritt intervall (se avsnitt 5.1). Infusionen av Pacligen 6 mg/ml kan ges 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 produktresumé för trastuzumab).

Andra linjens behandling av bröstcancer: Den rekommenderade dosen av paklitaxel är 175 mg/m² givet som intravenös infusion under 3 timmar, med tre veckors behandlingsfritt intervall.

Behandling av avancerad NSCLC: Rekommenderad dos av paklitaxel är 175 mg/m² administrerat som 3-timmarsinfusion, följt av cisplatin 80 mg/m², med 3 veckors behandlingsfritt intervall.

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

Efterföljande doser av Pacligen 6 mg/ml bör administreras utifrån patientens individuella tolerans.

Ny Pacligen 6 mg/ml behandlingskur ska inte ges förrän antalet neutrofila granulocyter är $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ (hos KS-patienter, $\geq 1\,000/\text{mm}^3$) och trombocytantalet är $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ (hos KS-patienter, $\geq 75\,000/\text{mm}^3$). Patienter som får svår neutropeni (neutrofila $< 500/\text{mm}^3$ under 1 vecka eller längre) eller svår perifer neuropati bör ges en 20% lägre dos (hos KS-patienter, 25%) i efterföljande behandlingskurer (se avsnitt 4.4).

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

Pediatrik population: Pacligen rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, i synnerhet macrogolglycerolricinoleat (se avsnitt 4.4).

Paklitaxel skall ej ges till patienter vars neutrofilantal före behandling är mindre än $1\,500/\text{mm}^3$ (hos KS-patienter, mindre än $1\,000/\text{mm}^3$).

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion skall inte behandlas med paklitaxel (se avsnitt 4.4).

Paklitaxel är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.6).

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

4.4 Varningar och försiktighet

Pacligen 6 mg/ml bör administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av cytostatika-behandling. Eftersom kraftiga överkänslighetsreaktioner kan inträffa bör lämplig akututrustning finnas tillgänglig.

Eftersom det finns risk för extravasal administrering är det tillrådligt att noga övervaka infusionsstället avseende eventuell infiltrering av vävnaden under pågående infusion.

Patienten skall premediceras med kortikosteroider, antihistaminer och H₂-antagonister (se avsnitt 4.2).

Vid kombinationsbehandling skall Pacligen 6 mg/ml ges före cisplatin (se avsnitt 4.5).

Kraftiga överkänslighetsreaktioner med dyspné och hypotension som kräver behandling samt angioödem och generaliserad urtikaria har inträffat hos mindre än 1 % av patienter som behandlats med paklitaxel efter adekvat premedicinering. Dessa reaktioner är sannolikt histaminmedierade. Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner bör infusion av Pacligen 6 mg/ml avbrytas omedelbart, symtomatisk behandling insättas och behandling med läkemedlet icke upprepas hos patienten.

Benmärgshämning (framförallt neutropeni) är den dosbegränsande toxiciteten. Blodbilden bör kontrolleras frekvent. Patienter bör inte ges en ny behandlingskur förrän antalet neutrofila är $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ (hos KS-patienter, $\geq 1\,000/\text{mm}^3$) och trombocytantalet är $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ (hos KS-patienter, $\geq 75\,000/\text{mm}^3$). I KS-studien erhöll flertalet patienter behandling med G-CSF (granulocyte colony stimulating factor).

Patienter med nedsatt leverfunktion kan löpa större risk för toxicitet, speciellt myelosuppression av grad 3/4. Det finns inga belägg för att toxiciteten hos paklitaxel, givet som 3-timmarsinfusion, skulle vara högre hos patienter med lindrig grad av leverfunktionsnedsättning. När Pacligen infunderas över längre tid till patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning kan ökad myelosuppression eventuellt ses. Patienterna bör övervakas noggrant med avseende på utveckling av djup myelosuppression (se avsnitt 4.2). De data som finns är otillräckliga för att kunna rekommendera en annan dosering till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Data saknas beträffande patienter med svår kolestas i utgångsläget. Paklitaxel skall inte ges till patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Allvarliga hjärtretledningsrubbingar har rapporterats i sällsynta fall med paklitaxel som monoterapi. Om patienten utvecklar påtagliga retledningsrubbingar bör lämplig behandling ges och kontinuerlig hjärtövervakning utföras vid efterföljande behandlingar med paklitaxel. Hypotension, hypertension och bradykardi har observerats under administrering av paklitaxel; patienterna är vanligen asymtomatiska och kräver generellt ingen behandling. Kontinuerlig uppsikt över allmäntillståndet, i synnerhet under infusionens första timme, rekommenderas. Allvarliga kardio-vaskulära 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 vid AIDS-relaterat KS.

När Pacligen 6 mg/ml används i kombination med doxorubicin eller trastuzumab för initial behandling av metastaserande bröstcancer bör uppmärksamhet riktas på övervakning av hjärtfunktionen. För patienter som anses lämpliga för dessa kombinationsbehandlingar bör en bedömning av kardiell status göras före behandling, inkluderande sjukhistoria, läkarundersökning, EKG, ultraljuds- och/eller MUGA-undersökning. Hjärtfunktionen bör vidare följas under behandlingen (t.ex. var 3:e månad). Uppföljningen kan medverka till att identifiera patienter som utvecklar kardiell dysfunktion och behandlade läkare bör noggrant bedöma den kumulativa dosen (mg/m^2) av administrerat antracyklin vid beslut angående frekvensen av ventrikelfunktionsundersökning. När testet indikerar försämring av hjärtfunktionen, även asymtomatisk, bör behandlande läkare noggrant överväga den terapeutiska nyttan av fortsatt behandling mot risken för hjärtskada, inklusive eventuell irreversibel skada. Om ytterligare behandling ges, bör uppföljning av hjärtfunktionen göras mera frekvent (t.ex. varjevarannan behandlingscykel). För ytterligare information, se produktresumé för trastuzumab eller doxorubicin.

Trots att *perifer neuropati* ofta förekommer är utveckling av allvarliga symptom ovanlig. Vid allvarliga fall rekommenderas dosreduktion med 20 % (25 % hos KS-patienter) vid samtliga efterföljande paklitaxelkurer. Administrering av paklitaxel i kombination med cisplatin till NSCLC-patienter och till patienter som erhöll första linjens behandling av ovarialcancer som 3-timmarsinfusion resulterade i en högre förekomst av svår neurotoxicitet än både paklitaxel som monoterapi och cyklofosfamid följt av cisplatin.

Intraarteriell administrering av paklitaxel bör undvikas, eftersom 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*.

Pseudomembranös kolit har rapporterats sällsynt, inklusive sådana fall där patienten inte har erhållit samtidig behandling med antibiotika. Denna reaktion skall övervägas i differentialdiagnosen hos fall av svår eller långvarig diarré som uppträder under eller kort efter behandling med paklitaxel.

Hos KS-patienter är *svår mukositis* sällsynt. Om svår reaktion uppträder bör paklitaxel-dosen reduceras med 25 %.

Pacligen innehåller makroglycerolricinoleat och etanol

Detta läkemedel innehåller makroglycerolricinoleat som kan ge allvarliga allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller 401,7 mg etanol per ml. Mängden i 1 ml av detta läkemedel motsvara 10 ml öl eller 4 ml vin.

Eftersom Pacligen 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller etanol (401,7 mg/ml), bör eventuella CNS-effekter samt andra effekter beaktas.

Skadligt för personer lider av alkoholism.

En dos av 396 mg av detta läkemedel som ges till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 379 mg/kg/dos etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 63 mg/100 ml.

Som jämförelse, för en vuxen som dricker ett glass vin eller 500 ml öl, är alkoholkoncentrationen i blodet troligtvis ungefär 50 mg/100 ml. Eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt under 3 timmar, kan effekten av alkohol vara lägre.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel (se afsnitt 4.5).

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.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan försämra din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den rekommenderade administreringsregimen för paklitaxel vid första linjens behandling av ovarialcancer är att paklitaxel ges före cisplatin. När paklitaxel ges före cisplatin överensstämmer biverkningsprofilen med vad som rapporterats för paklitaxel givet som enda läkemedel. När paklitaxel gavs efter cisplatin uppvisade patienterna en mera uttalad myelosuppression och en minskning av clearance för paklitaxel med ca 20 %. Patienter behandlade 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 tidsmellanrum, bör 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, bör 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 med KS-patienter som samtidigt behandlades med ett flertal andra läkemedel antyder att systemiskt clearance av paklitaxel var väsentligt lägre i närvaro av nelfinavir och ritonavir, men inte med indinavir. Informationen om eventuella interaktioner med andra proteas-hämmare är otillräcklig. Följaktligen bör paklitaxel administreras med försiktighet till patienter som samtidigt behandlas med proteashämmare.

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 (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data saknas beträffande behandling av gravida kvinnor med paklitaxel. Paklitaxel har påvisats vara såväl embryotoxiskt som fetotoxiskt hos kanin och kunna minska fertiliteten hos råtta. Liksom andra cytostatika kan paklitaxel skada fostret vid administrering till gravida kvinnor. Paklitaxel ska därför inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Kvinnor i fertil ålder bör rekommenderas att undvika graviditet under behandling med paklitaxel och att omedelbart meddela behandlande läkare om graviditet inträffar.

Amning

Paklitaxel är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3). Uppgift saknas huruvida paklitaxel passerar över i modersmjölk. Amning bör avbrytas under pågående behandling.

Fertilitet

Kvinnor och män i fertil ålder samt deras partner skall använda effektiva preventivmetoder i minst 6 månader efter avslutad behandling med paklitaxel. Män bör söka råd om nedfrysning av sperma före behandling med paklitaxel eftersom risk för sterilitet föreligger.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pacligen 6 mg/ml har inte påvisats ha någon inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det bör dock noteras att preparatet innehåller etanol (se avsnitt 4.4 och 6.1).

4.8 Biverkningar

Såvida inte annat anges, hänför sig nedanstående diskussion till en databas omfattande 812 patienter med solida tumörer behandlade med paklitaxel som monoterapi i kliniska prövningar. 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, såvida annat inte anges, i allmänhet likartad mellan patienter som erhåller behandling med paklitaxel vid ovarialcancer, bröstcancer eller NSCLC. Inget klart samband mellan observerad toxicitet och patientens ålder har kunnat ses.

Svår överkänslighetsreaktion (definierad som behandlingskrävande hypotension, angioödem, andningssvårigheter som krävt bronkodilaterande terapi, respektive generaliserad urtikaria) med risk för dödligt förlopp förekom hos 2 (< 1%) patienter. Trettiofyra procent av patienterna (17 % av samtliga kurer) utvecklade lätta överkänslighetsreaktioner. Dessa lätta reaktioner, i huvudsak flush och utslag, krävde ingen behandling och utgjorde inget hinder för fortsatt behandling med paklitaxel.

Den vanligaste biverkningen av klinisk betydelse var *benmärgsdepression*. Allvarlig neutropeni (< 500 celler/mm³) förekom hos 28 % av patienterna, men var ej förknippat med febrila episoder. Svår neutropeni som varade 7 dagar eller längre förekom endast hos 1 %. Trombocytopeni sågs hos 11 % av patienterna. Tre procent av patienterna hade ett nadirtal < 50 000 celler/mm³ vid minst ett tillfälle

under pågående studie. Anemi sågs hos 64 % av patienterna. Den var allvarlig (Hb < 5 mmol/l) hos endast 6 % av patienterna. Frekvensen och svårighetsgraden av anemi är relaterad till utgångsvärdet för Hb.

Neurotoxicitet, huvudsakligen *perifer neuropati*, föreföll vara mera frekvent och allvarlig 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 behandlade med paklitaxel som 3-timmarsinfusion följt av cisplatin förefaller förekomsten av svår neurotoxicitet vara förhöjd. Perifer neuropati kan förekomma efter första kuren och kan förvärras med tilltagande exponering för paklitaxel. Perifer neuropati föranledde utsättande av paklitaxel -behandlingen hos några patienter. I allmänhet har de sensoriska symtomen förbättrats eller försvunnit inom några månader efter utsättande av paklitaxel. Befintliga neuropatier som orsakats av tidigare behandlingar utgör inte kontraindikation för behandling med 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. Extravaskulär administrering kan i enstaka fall förorsaka cellulit. Hudömsning och/eller fjällning har rapporterats, ibland i samband med extravasering. Missfärgning av huden kan också förekomma. Enstaka rapporter föreligger om återkomst av hudreaktion vid lokaliseringen för tidigare extravasering när paklitaxel administreras på annat ställe. Någon specifik behandling för reaktionerna vid extravaskulär administrering finns ej för närvarande. I en del fall uppstod reaktioner vid injektionsstället först under en längre infusion eller var fördröjda mellan 7 till 10 dagar.

Nedanstående tabell anger biverkningar oberoende av svårighetsgrad förknippade med administrering av paklitaxel i monoterapi som 3-timmarsinfusion vid metastaserande sjukdom för 812 patienter behandlade i kliniska prövningar samt biverkningar rapporterade efter marknadsföringen* av paklitaxel. De senare kan tillskrivas paklitaxel oavsett behandlingsregim.

Frekvensen av nedanstående biverkningar är angiven enligt konventionen: mycket vanliga (> 1/10); vanliga (> 1/100, < 1/10); mindre vanliga (> 1/1000, < 1/100); sällsynta (> 1/10000; < 1/1000); mycket sällsynta (< 1/10000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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 myeloisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom
Ingen känd frekvens: Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multipel organsvikt har rapporterats.

Immunsystemet:

Mycket vanlig: Lättare överkänslighetsreaktioner (huvudsakligen flush och hudutslag)
Mindre vanlig: Behandlingskrävande svår överkänslighetsreaktion (t ex hypotension, angioneurotiskt ödem, andningssvårigheter, generaliserad urtikaria, frossa, ryggsmärtor,

	bröstsmärtor, takykardi, buksmärtor, smärtor i extremiteterna, riklig svettning och hypertension) <i>Sällsynt*</i> : Anafylaktisk reaktion <i>Mycket sällsynt*</i> : Anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition:	<i>Mycket sällsynta*</i> : Anorexi <i>Ingen känd frekvens</i> : Tumörlyssyndrom*
Psykiska störningar:	<i>Mycket sällsynta*</i> : Konfusionstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet:	<i>Mycket vanliga</i> : Neurotoxicitet (huvudsakligen perifer neuropati***) <i>Sällsynta*</i> : Motorisk neuropati (med lättare distal svaghet) <i>Mycket sällsynta*</i> : Grandmal-anfall, autonom neuropati (med paralytisk ileus och ortostatisk hypotension som följd), encefalopati, konvulsioner, yrsel, ataxi, huvudvärk
Ögon:	<i>Mycket sällsynta*</i> : Synnervspåverkan och/eller synstörningar (flimmerskotom), speciellt hos patienter som erhållit högre doser än de rekommenderade <i>Ingen känd frekvens</i> : Makulaödem*, fotopsi*, glaskroppsgrumlingar*
Öron och balansorgan:	<i>Mycket sällsynta*</i> : Hörsselförlust, ototoxicitet, tinnitus, yrsel
Hjärtat:	<i>Vanliga</i> : Bradykardi <i>Mindre vanlig</i> : Myokardinfarkt, AV-block och synkope, kardiomyopati, asymtomatisk ventrikulär takykardi, takykardi med bigemini, <i>Sällsynta</i> : Hjärtsvikt <i>Mycket sällsynta*</i> : Förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi
Blodkärl:	<i>Mycket vanliga</i> : Hypotension <i>Mindre vanliga</i> : trombos, hypertension tromboflebit <i>Mycket sällsynta*</i> : Chock <i>Ingen känd frekvens</i> : Flebit*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Sällsynta*</i> : Andningssvikt, lungemboli, lungfibros, interstitiell pneumoni, dyspné, pleurautgjutning <i>Mycket sällsynta*</i> : Hosta
Magtarmkanalen:	<i>Mycket vanliga</i> : Diarré, kräkningar, illamående, mukositt <i>Sällsynta*</i> : Tarmobstruktion, tarmperforation, ischemisk kolit, pankreatit <i>Mycket sällsynta*</i> : mesenterialventrombos, pseudomembranös kolit, neutropen kolit, ascites, esofagit, förstoppning
Lever och gallvägar:	<i>Mycket sällsynta*</i> : Levernekros,

	leverencefalopati (båda med rapporterade fall av dödlig utgång)
Hud och subkutan vävnad:	<p><i>Mycket vanliga:</i> Alopeci**</p> <p><i>Vanlig:</i> Övergående lätta nagel- och hudförändringar</p> <p><i>Sällsynta*:</i> pruritus, hudutslag, rodnad</p> <p><i>Mycket sällsynta*:</i> Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrolys, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, urtikaria, oncholy (patienterna bör använda solskydd på händer och fötter under behandlingen)</p> <p><i>Ingen känd frekvens*:</i> Sklerodermi, Palmoplantar erythrodysestesisyndrom</p>
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	<p><i>Mycket vanliga:</i> Artralgi, myalgi</p> <p><i>Ingen känd frekvens:</i> Systemisk lupus erythematosus*</p>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	<p><i>Vanliga:</i> Reaktionen vid injektionsstället (lokalisert ödem, smärta, rodnad, induration, i enstaka fall kan extravasering ge upphov till cellulit, hudfibros och hudnekros)</p> <p><i>Sällsynta*:</i> Pyrexia, dehydrering, asteni, ödem, sjukdomskänsla</p>
Undersökningar:	<p><i>Vanliga:</i> Kraftig ökning av ASAT (SGOT), kraftig ökning av alkaliska fosfataser</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Kraftig ökning av bilirubin</p> <p><i>Sällsynta*:</i> Ökning av blodkreatinin</p>

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

***Kan kvarvara längre än sex månader efter avslutat paklitaxelanvändande.

Bröstcancerpatienter som erhöll paklitaxel som adjuvant behandling efter AC-terapi fick mera neurosensorisk toxicitet, överkänslighetsreaktioner, artralgi/myalgi, anemi, infektion, feber, illamående/kräkning och diarré än patienter som erhöll enbart AC-terapi. 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 kliniska studier avseende första linjens behandling av ovarialcancer (paklitaxel+ cisplatin; flera än 1050 patienter), två fas III-studier vid första linjens behandling av metastaserande bröstcancer: en avseende kombination med doxorubicin (paklitaxel+ doxorubicin: 267 patienter), samt en annan studie avseende kombination med trastuzumab (planerad subgruppsanalys paklitaxel + trastuzumab; 188 patienter) och två fas III -studier avseende behandling av avancerad NSCLC (paklitaxel + cisplatin; flera än 360 patienter) (se avsnitt 5.1).

Vid administrering som 3-timmarsinfusion i första linjens behandling av ovarialcancer rapporterades neurotoxicitet, artralgi/myalgi och överkänslighetsreaktioner mera frekvent och som svårare hos patienter behandlade med paklitaxel efterföljt av cisplatin än hos patienter behandlade med cyklofosamid följt av cisplatin. Myelosuppression föreföll vara mindre frekvent och svår 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 av 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, cyklofosfamid 500 mg/m²). Illamående och kräkningar föreföll vara mindre frekvent och svåra 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 hos patienter med metastaserande bröstcancer rapporterades följande händelser (oavsett samband med paklitaxel eller trastuzumab) mera frekvent än med paklitaxel som monoterapi: Hjärtsvikt (8 % respektive 1 %), infektion (46 % respektive 27 %), köldrysningar (42 % respektive 4 %), feber (47 % respektive 23 %), hosta (42 % respektive 22 %), hudutslag (39 % respektive 18 %), artralgi (37 % respektive 21 %), takykardi (12 % respektive 4 %), diarré (45 % respektive 30 %), hypertoni (11 % respektive 3 %), näsblödningar (18 % respektive 4 %), akne (11 % respektive 3 %), herpes simplex (12 % respektive 3 %), olycksfallsskada (13 % respektive 3 %), insomningssvårigheter (25 % respektive 13 %), rinit (22 % respektive 5 %), sinusit (21 % respektive 7 %) och reaktion vid injektionsstället (7 % respektive 1 %). Vissa av dessa frekvenskillnader kan vara beroende på det större antalet behandlingar och behandlingens duration med paklitaxel/trastuzumab-kombinationen jämfört med paklitaxel som monoterapi. Allvarliga händelser rapporterades i likartad frekvens för paklitaxel/trastuzumab och paklitaxel som monoterapi.

Dessutom har det visats att perifera neuropatier kan kvarvara längre än sex månader efter avslutat paklitaxelanvändande.

När doxorubicin gavs i kombination med paklitaxel vid metastaserande bröstcancer observerades *kardiella kontraktionsabnormaliteter* (≥ 20 % reduktion i vänsterkammarejektionsfraktionen) hos 15 % respektive 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 behandlade med enbart paklitaxel (NYHA Class I/II 10 % respektive 0 %; NYHA Class III/IV 2 % respektive 1 %) och har i sällsynta fall associerats med dödsfall (se produktresumé för trastuzumab). Med undantag av dessa sällsynta fall svarade patienterna på lämplig medicinsk behandling.

Strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig strålbehandling.

AIDS-relaterad Kaposi sarkom

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

Blodet och lymfsystemet: Benmärgshämning var den huvudsakligen dosbegränsande toxiciteten. Neutropeni är den mest betydelsefulla hematologiska toxiciteten. Under den första behandlingscykeln uppstod svår neutropeni (< 500 celler/mm³) hos 20 % av patienterna. Under hela behandlingsperioden observerades svår neutropeni hos 39 % av patienterna. Neutropenin hade en duration av > 7 dagar hos 41 % av patienterna och 30–35 dagar hos 8 % av patienterna. Återhämtning ägde rum inom 35 dagar hos alla patienter som följdes upp. Förekomsten av grad 4 neutropeni med duration ≥ 7 dagar var 22 %.

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

Trombocytopeni observerades hos 50 % av patienterna, och var allvarlig ($< 50\,000$ celler/mm³) hos 9 %. Endast 14 % fick en nedgång i trombocyter till $< 75\,000$ celler/mm³ åtminstone en gång under behandlingsperioden. Blödningsepisoder relaterade till paklitaxel rapporterades hos < 3 % av patienterna, men blödningarna var lokaliserade.

Anemi (Hb < 11 g/dl) observerades hos 61 % av patienterna, och var allvarlig (Hb < 8 g/dl) hos 10 %. Erytrocyttransfusioner erfordrades hos 21 % av patienterna.

Lever och gallvägar: Bland patienter (> 50 % under behandling med proteashämmare) med normal leverfunktion i utgångsläget fick 28 %, 43 % och 44 % förhöjningar av bilirubin, alkaliska fosfataser respektive ASAT (SGOT). För var och en av dessa parametrar var förhöjningarna allvarliga hos 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. I händelse av överdosering skall patienten monitoreras noggrant. Behandlingen skall inriktas på de primära förväntade toxiciteterna vilka innefattar bencmrgshämning, perifer neurotoxicitet och mukositt.

Överdoser hos barn kan vara associerade till akut etanoltoxicitet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel (taxaner), ATC-kod: L01CD01.

Paklitaxel är ett antimikrotubulärt medel som främjar bildningen av mikrotubuli från tubulindimerer och stabiliserar mikrotubuli genom att förhindra depolymerisation. Denna stabilisering medför hämning av den normala dynamiska omorganisationen av det mikrotubulära nätverket som krävs för viktiga vitala interfase- och mitotiska funktioner i cellen. Dessutom inducerar paklitaxel bildandet av onormala grupperingar eller buntar i mikrotubuli under hela cellcykeln och multipla stjärnformiga buntar av mikrotubuli under mitosen.

Ovarialcancer

Vid första linjens behandling av ovarialcancer har effekt och säkerhet hos paklitaxel utvärderats i två stora randomiserade och kontrollerade (mot cyklofosamid 750 mg/m^2 + cisplatin 75 mg/m^2) studier. I Intergroup-studien (BMS CA139-209) erhö11 över 650 patienter med stadium I1b-c, III eller IV av primär ovarialcancer maximalt 9 behandlingar med paklitaxel (175 mg/m^2 under 3 timmar) följt av cisplatin (75 mg/m^2) eller jämförelseterapi. Den andra större studien (GOG-111/BMS CA139-022) utvärderade maximalt 6 behandlingar med antingen paklitaxel (135 mg/m^2 under 24 timmar) följt av cisplatin (75 mg/m^2) eller jämförelseterapi hos över 400 patienter med primär ovarialcancer i stadium III eller IV, med residualsjukdom > 1 cm efter genomgången laparotomi eller distala metastaser. Även om de två olika doseringsregimerna inte jämfördes direkt med varandra hade patienter behandlade med paklitaxel i kombination med cisplatin i bägge dessa studier signifikant högre andel terapivar, längre tid till progression och längre överlevnadstid i jämförelse med standardterapi. Ökad neurotoxicitet och artralgi/myalgi, men minskad myelosuppression sågs hos patienter med avancerad

ovariälcancer vilka erhöill paklitaxel som 3-timmarsinfusion följt av cisplatin, jämfört med patienter som erhöill cyklofosfamid + cisplatin.

Bröstcancer

Vid adjuvant behandling av bröstcancer blev 3121 patienter med lymfknutepositiv bröstcancer behandlade med adjuvant paklitaxel-terapi eller ingen kemoterapi efter fyra behandlingscykler av doxorubicin och cyklofosfamid (CALGB 9344, BMS CA139-223). Medianuppföljningen var 69 månader. Totalt sett hade paklitaxel-patienterna en signifikant reduktion på 18 % av risken för sjukdomsåterfall jämfört med patienter som erhöill enbart AC-terapi ($p = 0,0014$) och en signifikant reduktion på 19 % av risken för död ($p = 0,0044$) jämfört med patienter som erhöill enbart AC-terapi. Retrospektiva analyser visar klinisk nytta i alla undergrupper av patienter. Hos patienter med hormonreceptornegativa/okända tumörer var riskreduktionen för sjukdomsåterfall 28 % (95 % KI: 0,59–0,86). I undergruppen av patienter med hormonreceptorpositiv tumör var riskreduktionen för sjukdomsåterfall 9 % (95 % KI: 0,78–1,07). Studiens design undersökte emellertid inte effekten av förlängd AC-terapi utöver 4 cykler. Det kan på grundval av enbart denna studie inte uteslutas att den observerade effekten delvis kan bero på skillnaden i duration av kemoterapi mellan de två grupperna (AC i fyra cykler; AC + paklitaxel i 8 cykler). Därför bör adjuvant behandling med paklitaxel ses som ett alternativ till förlängd AC-terapi.

I en annan stor klinisk studie vid adjuvant lymfkörtelpositiv bröstcancer med liknande design blev 3060 patienter randomiserade till att erhålla eller inte erhålla fyra cykler av paklitaxel med en högre dosering av 225 mg/m² efter fyra cykler av AC (NSABP B-28, BMS CA139–270). Vid en medianuppföljning av 64 månader hade paklitaxel-patienterna en signifikant reduktion på 17 % av risken för sjukdomsåterfall relativt enbart AC-behandlade patienter ($p = 0,006$); behandling med paklitaxel förknippades med en riskreduktion för död på 7 % (95 % KI: 0,78–1,12). Alla undergruppsanalyser var i paklitaxel-gruppens favör. I denna studie hade patienter med hormonreceptorpositiv tumör en riskreduktion för sjukdomsåterfall på 23 % (95 % KI: 0,6–0,92); hos undergruppen patienter med hormonreceptornegativ tumör var riskreduktionen för sjukdomsåterfall 10 % (95 % KI: 0,7–1,11).

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

- I den första studien (BMS CA139-278) jämfördes kombinationen av 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 i åtta cykler. 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 erhöill AT jämfört med dem som erhöill FAC (8,2 jämfört med 6,2 månader; $p = 0,029$). Medianöverlevnaden med paklitaxel + doxorubicin var överlägsen den med FAC (23,0 jämfört med 18,3 månader; $p = 0,004$). I AT- och FAC-grupperna erhöill 44 % respektive 48 % kemoterapi under uppföljningsperioden, denna innehöll taxaner i 7 % respektive 50 % av fallen. Andelen terapisvar var också signifikant högre i AT-gruppen jämfört med FAC-gruppen (68 % respektive 55 %). Komplet remission sågs hos 19 % av paklitaxel + doxorubicinbehandlade patienter jämfört med 8 % av de FAC-behandlade. Alla effektdata har bekräftats i en blindad oberoende granskning.
- I den andra pivotala studien utvärderades effekt och säkerhet av kombinationen paklitaxel och trastuzumab i en planerad subgruppsanalys (patienter med metastaserande bröstcancer som tidigare erhållit adjuvant behandling med antracykliner) av studien HO648g. Effekten av trastuzumab i kombination med paklitaxel hos patienter som inte erhållit tidigare adjuvant behandling med antracykliner har ej visats. Kombinationen av trastuzumab (4 mg/kg mättningsdos, 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 i en grupp om 188 patienter med metastaserande bröstcancer som överuttrycker HER2 (2+ eller 3+ såsom bestämt med immunhistologi), och som tidigare erhållit behandling med antracykliner. Paklitaxel administrerades var tredje vecka i minst sex behandlingar emedan trastuzumab gavs en gång i veckan till sjukdomsprogression. Studien visade en

signifikant fördel för paklitaxel/trastuzumab-kombinationen med avseende på tid till progression (6,9 respektive 3,0 månader), terapisvar (41 % respektive 17 %) durationen av terapivaret (10,5 respektive 4,5 månader) jämfört med paklitaxel som monoterapi. Den kliniskt mest betydelsefulla 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 -studier (367 patienter behandlades med regimer innehållande paklitaxel). Båda studierna var randomiserade; en hade cisplatin 100 mg/m² som jämförelseterapi, den andra hade teniposid 100 mg/m² följt av cisplatin 80 mg/m² som jämförelseterapi (367 patienter fick jämförelseterapi). Resultaten av dessa studier var likartade. För den primära parametern mortalitet var det ingen signifikant skillnad mellan regimen innehållande paklitaxel och jämförelseterapi (medianen för överlevnadstid var för regimen med paklitaxel 8,1 respektive 9,5 månader och för jämförelseterapierna 8,6 respektive 9,9 månader). Likaså var det ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Beträffande frekvensen av klinisk respons sågs en signifikant skillnad till fördel för paklitaxel. Resultaten med avseende på livskvalitet antyder en fördel för regimen med paklitaxel beträffande aptitförlust och visar tydligt att regimen innehållande paklitaxel är underlägsen beträffande perifer neuropati (p < 0,008).

AIDS-relaterad Kaposi sarkom

Effekt och säkerhet av paklitaxel vid behandling av AIDS-relaterat KS undersöktes i en icke jämförande studie hos patienter med avancerad KS och som tidigare erhållit systemisk kemoterapi. Primärt effektmått var bästa tumörrespons. Av de 107 patienterna bedömdes 63 som resistent mot liposomalt antracyclin. Denna undergrupp anses utgöra den egentliga populationen för utvärdering av effekten. Andelen terapisvar (komplett eller partiell remission) efter 15 behandlingscykler var 57 % (KI 44–73 %) hos patienter med resistens mot liposomalt antracyclin. Över 50 % av terapivaren kunde konstateras efter de 3 första behandlingscyklerna. Hos patienter med resistens mot liposomalt antracyclin var andelen terapisvar 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 %). Medianen för tid till progression i effektpopulationen var 468 dagar (95 % KI 257-NE). Medianen för överlevnad kunde inte beräknas, men den nedre 95 %-gränsen var 617 dagar i effektpopulationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering sjunker plasmakoncentrationen av paklitaxel bifasiskt.

Paklitaxels farmakokinetik bestämdes efter 3- respektive 24-timmarsinfusioner vid doseringarna 135 och 175 mg/m². Den terminala halveringstiden låg i intervallet 3,0–52,7 timmar. Totalt kropps Clearance (icke-kompartimentella) låg i intervallet 11,6–24,0 liter/timme/m². En minskning av totalclearance iaktogs vid högre plasmakoncentrationer av paklitaxel. Medelvärde för distributionsvolymen vid steady-state var 198–688 l/m², vilket tyder på en stor extravasal distribution och/eller vävnadsbindning. Vid 3-timmarsinfusion ger ökande doser icke-linjär farmakokinetik. Med en 30-procentig ökning av dosen från 135 mg/m² till 175 mg/m² ökade C_{max} och AUC_{0→∞} -värdena med 75 % respektive 81 %.

Efter en intravenös dos av 100 mg/m², given som en 3-timmarsinfusion till 19 patienter med AIDS-relaterat Kaposi sarkom, var medelvärdet för C_{max} 1530 ng/ml (761–2860 ng/ml) och medelvärdet för AUC var 5619 ng·timme/ml (2609–9428 ng·timme/ml). Clearance var 20,6 liter/timme/m² (11–38) och distributionsvolymen var 291 l/m² (121–638). Den terminala halveringstiden för elimination var i genomsnitt 23,7 timmar (12–33).

Intraindividuell variabilitet i systemisk paklitaxel-exponering var minimal. Ingen ackumulering av paklitaxel vid upprepade behandlingar har påvisats.

In vitro-studier av bindningen till humana serumproteiner tyder på en bindingsgrad i intervallet 89–98 %. Närvaron av cimetidin, -ranitidin, dexametason eller difenhydramin påverkade inte proteinbindningsgraden för paklitaxel.

Fördelning och metabolism av paklitaxel hos människa är ofullständigt utredd. Medelvärde för den kumulativa mängden av oförändrat läkemedel som återfinnes i urinen är 1,3–12,6 % av dosen, vilket tyder på ett omfattande icke-renalt clearance. Hepatisk metabolism och biliärt clearance kan vara de huvudsakliga mekanismerna för eliminationen av paklitaxel. Paklitaxel förefaller i huvudsak metaboliseras av cytokrom P450 -enzymerna. Efter administrering av radioaktivt märkt paklitaxel utsöndrades i genomsnitt 26 %, 2 % och 6 % av radioaktiviteten i faeces som 6 α -hydroxypaklitaxel, 3'-p-hydroxypaklitaxel respektive 6 α -3'-p-dihydroxy-paklitaxel. Bildningen av dessa hydroxylerade metaboliter katalyseras av CYP2C8, -3A4 respektive både -2C8 och -3A4. Effekten av nedsatt njur- och leverfunktion på paklitaxels distribution och metabolism efter en 3-timmarsinfusion har inte studerats. De farmakokinetiska parametrar som erhöles från en patient som genomgick hemodialys och som behandlades med paklitaxel 135 mg/m² i en 3-timmarsinfusion 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 paklitaxel i kombination med andra terapier, se produktresuméerna för cisplatin, doxorubicin och trastuzumab angående information om dessa produkter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eventuell karcinogen effekt hos paklitaxel har ej studerats. Mot bakgrund av dess verkningsmekanism är paklitaxel dock ett potentiellt karcinogent och genotoxiskt medel. Paklitaxel har visat sig vara mutagen i de däggdjurssystem som läkemedlet testats, såväl *in vitro* som *in vivo*. Paklitaxel har påvisats vara såväl embryotoxiskt som fetotoxiskt hos kanin och kunna minska fertiliteten hos råtta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol, vattenfri
Polyoxyl ricinolja (macrogolglycerolricinoleat)

6.2 Inkompatibiliteter

Polyoxyetylerad ricinolja (Macrogolglycerolricinoleat) kan förorsaka urlakning av DEHP [di-2-etylhexylftalat] från mjukgjorda infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) och halten av DEHP ökar med tid och koncentration. Därför bör beredning, förvaring och administrering av utspätt paklitaxel ske med utrustning som inte innehåller PVC.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 3 år

Efter öppnande, men före spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har för koncentratet visats för 28 dagar vid temperaturer under 25 °C, efter upprepade nålstick och dosuttag.

Från mikrobiologisk synpunkt kan öppnad injektionsflaska förvaras högst 28 dagar vid temperaturer under 25 °C. Andra hållbarhetstider och förvaringsbetingelser efter öppnandet är på användarens ansvar.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har för infusionslösning efter spädning visats vid temperaturer under 25 °C och 2–8 °C upp till 51 timmar.

Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringstid under användning och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor (typ I-glas) med en fluoropolymerdragerad halobuylgummiprop och vågformad aluminiumkapsel innehållande 30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml, 300 mg/50 ml och 600 mg/100 ml paklitaxel.

Förpackningsstorlekar:

- 1, 5, 10, 20 injektionsflaskor innehållande 30 mg paklitaxel.
- 1, 5, 10, 20 injektionsflaskor innehållande 100 mg paklitaxel.
- 1, 5, 10, 20 injektionsflaskor innehållande 150 mg paklitaxel.
- 1, 5, 10, 20 injektionsflaskor innehållande 300 mg paklitaxel.
- 1, 5, 10, 20 injektionsflaskor innehållande 600 mg paklitaxel.

Förpackningsstorlekarna 1, 5, 10 injektionsflaskor är tillgängliga med eller utan plastskydd (Onco-Safe eller skyddsfolie) i en kartong. Onco-Safe och skyddsfolie är inte i kontakt med läkemedlet och ger ökad säkerhet under transport, vilket ökar säkerheten för apoteks- och sjukvårdspersonal.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering

Försiktighet bör iakttagas vid hantering av paklitaxel liksom med alla cytostatika.

Gravida kvinnor eller kvinnor i fertil ålder bör varnas att de ska undvika att hantera cytotoxiska medel.

Utspädning bör ske aseptiskt av utbildad personal i särskilt avsett utrymme. Adekvata skyddshandskar bör användas. Kontakt med hud och slemhinnor bör undvikas. Om medlet kommer i kontakt med huden bör huden tvättas med tvål och vatten. Efter utvärtes exponering har stickande känsla, sveda och rodnad observerats. Vid kontakt med slemhinnor skall det berörda området sköljas ordentligt med vatten. Efter inhalation har dyspné, bröstsmärta, halssveda och illamående rapporterats.

Om öppnade injektionsflaskor förvaras i kylskåp kan en fällning bildas, som dock löser sig med eller utan lätt omskakning när produkten når rumstemperatur. Detta påverkar inte produktens kvalitet. Om lösningen förblir grumlig eller om en olöslig utfällning kvarstår bör injektionsflaskan kasseras.

Efter upprepade nålstick och dosuttag bibehåller injektionsflaskorna sin mikrobiologiska och kemisk-fysikaliska hållbarhet i upp till 28 dagar vid 25 °C. Andra hållbarhetstider och förvaringsbetingelser efter öppnandet är på användarens ansvar.

Beredning av i.v. infusion

Före infusion skall paklitaxel sterilt koncentrat spädas, med iakttagande av aseptisk teknik, i natriumklorid injektionsvätska 0,9 %, glukos injektionsvätska 5 % eller glukos 5 % med natriumklorid injektionsvätska 0,9 % till en slutlig koncentration i intervallet 0,3–1,2 mg/ml.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har för den färdigberedda infusionslösningen visats vid 5 °C och 25 °C upp till 51 timmar då spädningen gjorts med glukos injektionsvätska 5 %, eller då spädningen gjorts med natriumklorid injektionsvätska 0,9 %.

Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringstid under användning och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

Efter spädning är lösningen endast avsedd för engångsbruk.

Efter beredning kan lösningen vara halvgenomskinlig på grund av vehikeln som används i preparatet och detta går inte bort vid filtreringen. Vid administrering skall ett filter med en porstorlek ej överstigande 0,22 µm användas "in line". Inga nämnvärda förluster i preparatets styrka har noterats efter simulerad administrering av lösningen via infusionsaggregat som försetts med ett in-line filter.

Det föreligger enstaka rapporter om utfällning under infusion av paklitaxel. Detta har då inträffat mot slutet av 24-timmarsinfusion. Även om orsaken till sådan utfällning inte har klarlagts är den troligen förknippad med övermättnings av den beredda lösningen. För att minska utfällningsrisken bör färdigberedd paklitaxelinfusion användas så snart som möjligt efter beredning och onödig vibration eller omskakning undvikas. Infusionsaggregat bör genomsköljas noggrant före bruk. Infusionslösningen bör inspekteras regelbundet under infunderingen och infusionen avbrytas om fällning uppkommer.

För att minimera patientens exponering för mjukgöraren DEHP som kan lösas ut från infusionspåsar, infusionsaggregat eller annan medicinsk utrustning som innehåller PVC bör paklitaxel-lösningar förvaras i flaskor som inte innehåller PVC (glas, polypropylen) eller plastpåsar (polypropylen, polyolefin) och ges via infusionsaggregat invändigt klädda med polyetylen. Användning av filter med korta ingångs- och/eller utgångsslangar av mjukgjord PVC har inte medfört nämnvärd urlakning av DEHP.

Avfallshantering

Samtliga föremål som använts för beredning, administrering eller som på annat sätt kommer i kontakt med paklitaxel bör kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av cytostatika.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22522

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

05.01.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.03.2023