

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 6 mg paklitakselia.

Yksi 5 ml injektiopullo sisältää 30 mg paklitakselia

Yksi 16,7 ml injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia

Yksi 25 ml injektiopullo sisältää 150 mg paklitakselia

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 300 mg paklitakselia

Yksi 100 ml injektiopullo sisältää 600 mg paklitakselia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Makrogoliglyserolirisiinioleaatti, 530 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, hieman kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

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

Monoterapiassa paklitakseli on indisoitu metastasoituneen rintasyövän hoidossa potilaille, joilla antrasykliiniä sisältävä standardihoito ei ole ollut riittävän tehokas tai joille se ei ole sopinut.

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

Lääkevalmiste	Annos	Annostelu ennen paklitakselia
deksametasoni	20 mg suun kautta* tai laskimoon	Suun kautta: noin 12 ja 6 tuntia, tai laskimoon: 30–60 minuuttia
difenhydramiini**	50 mg laskimoon	30–60 minuuttia
simetidiini tai ranitidiini	300 mg laskimoon 50 mg laskimoon	30–60 minuuttia

* 8–20 mg Kaposin sarkooma -potilaille

** tai vastaava antihistamiini, esim. klorfeniramiini

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Seuraavat paklitakseliannokset tulee annostella potilaan yksilöllisen sietokyvyn mukaan.

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

Pediatriset potilaat:

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

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

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

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

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

Luuydinsuppressio (erityisesti neutropenia) on annosta rajoittava toksisuus. Veren kuvan tiheä seuranta tulee aloittaa. Potilaille ei saa antaa uutta hoitokuuria ennen kuin neutrofiiliarvo on $\geq 1500/\text{mm}^3$ (KS-potilailla $\geq 1000/\text{mm}^3$) ja trombosyyttiarvo $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ (KS-potilailla $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$). KS-potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa suurin osa potilaista sai granulosityttikasvupesäkettä stimuloivaa tekijää (G-CSF).

Vaikeita sydämen johtumishäiriöitä on raportoitu harvoin, kun paklitakselia on annettu monoterapiana. Jos potilaalla kehittyi merkittäviä johtumishäiriöitä paklitakselin annostelun yhteydessä, hänen tulee saada asianmukaista hoitoa ja olla jatkuvassa sydänvalvonnassa seuraavien paklitakselihoitojen aikana. Hypotensiota, hypertensiota ja bradykardiaa on havaittu paklitakselihoitojen aikana; potilaat ovat kuitenkin tavallisesti oireettomia eivätkä yleensä tarvitse hoitoa. Yleistilan tiheää seuranta suositellaan, erityisesti ensimmäisen tunnin aikana paklitakseli-infuusion aloittamisesta. Vakavia kardiovaskulaaritapahtumia havaittiin ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla useammin kuin rinta- tai munasarjasyöpöpotilailla. Yksi paklitakseliin liittyvä sydämen vajaatoimintatapaus havaittiin AIDSia ja Kaposin sarkoomaa sairastavia potilaita koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa.

Kun paklitakselia käytetään yhdistelmähoitona doksorubisiinin tai trastutsumabin kanssa metastasoituneen rintasyövän aloitushoitona, tulee huomio kohdistaa sydämen toiminnan seuraamiseen. Potilaille, joille paklitakselihoito tällaisella yhdistelmällä ajatellaan sopivan, tulee ennen hoidon aloittamista määrittää sydämen toiminta lähtötilanteessa; tähän kuuluvat tautihistoria, kliininen tutkimus, EKG sekä ultraäänitutkimus ja/tai Multiple Gated Acquisition (MUGA)-tutkimus. Sydämen toimintaa tulee seurata edelleen hoidon aikana (esim. 3 kuukauden välein). Seuranta voi auttaa tunnistamaan potilaat, joille kehittyi sydämen toimintahäiriö, ja hoitavien lääkäreiden tulee huolellisesti arvioida annostellun antrasykliinin kumulatiivinen annos (mg/m^2), kun he päättävät kammiofunktion arviointitiheydestä. Kun testi osoittaa sydämen toiminnan huonontumista, myös oireetonta huonontumista, hoitavien lääkäreiden on huolellisesti arvioitava jatkettavan hoidon kliininen hyöty ja verrattava sitä sydänvaurion syntymisen mahdollisuuteen, mahdollisesti palautumaton vaurio mukaan lukien. Jos hoidon antamista jatketaan, sydämen toiminnan seuraamista täytyy tihentää (esim. 1-2 syklin välein). Ks. lisätietoja Herceptin[®]:in tai doksorubisiinin valmisteyhteenvedosta.

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

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

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa olla toksisuuden, erityisesti 3–4-asteen luuydinsuppression, lisääntynyt riski. Ei ole olemassa näyttöä siitä, että paklitakselin toksisuus lisääntyisi, kun sitä annetaan 3 tunnin infuusiona lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Kun paklitakselia annetaan pitkäkestoisempina infuusiona, saatetaan havaita luuydinsuppression lisääntymistä kohtalaista tai vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Potilaita tulee seurata huolellisesti vakavan luuydinsuppression kehittymisen varalta (ks. kohta 4.2). Tietoa ei ole riittävästi saatavilla, jotta voitaisiin suositella annostuksen muuttamista lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

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

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu joitakin tapauksia, myös tapauksia joissa potilailla ei ollut samanaikaista antibioottilääkitystä. Tämä reaktio tulee huomioida paklitakselihoidon aikana tai pian sen jälkeen ilmenevien vaikeiden tai pitkäkestoisten ripulitapausten erotusdiagnoosissa. Paklitakselin on monissa kokeellisissa malleissa osoitettu olevan teratogeeninen, embryotoksinen ja mutageeninen.

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

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

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

Simetidiini-esilääkitys ei vaikuta paklitakselin puhdistumaan.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

Trombosytopeniaa raportoitiin 11 %:lla potilaista. Kolmella prosentilla potilaista verihiutalearvo saavutti alimman tason < 50 000/mm³ vähintään kerran tutkimuksen aikana. **Anemia** todettiin 64 %:lla potilaista, mutta se oli vakavaa (Hb < 5 mmol/l) vain 6 %:lla potilaista. Anemian esiintyvyys ja vaikeusaste riippuvat hemoglobiinin lähtöarvosta.

Neurotoksisuus, pääasiassa **perifeerinen neuropatia**, näytti olevan yleisempää ja vakavampaa silloin, kun käytetään 3 tuntia kestävästä 175 mg/m² -infuusiosta (85 %:lla oli neurotoksisuutta, 15 %:lla se oli vakavaa) verrattuna 24 tunnin kuluessa annettavaan 135 mg/m² -infuusioon (25 %:lla oli perifeeristä neuropatiaa, 3 %:lla se oli vakavaa) kun paklitaxseli liitettiin sisplatiiniin. Vakavat neurotoksisuustapaukset lisääntyivät selvästi ei-pienisoluista keuhkosityöpää ja munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, joita hoidettiin paklitaxselilla 3 tunnin ajan ja sen jälkeen sisplatiinilla. Perifeeristä neuropatiaa voi esiintyä ensimmäisen hoitokuurin jälkeen ja se voi pahentua paklitaxselialtistumisen kasvun myötä. Perifeerinen neuropatia oli paklitaxselihoidon lopettamisen syynä muutamassa tapauksessa. Lisäksi on osoitettu, että perifeeriset neuropatiat voivat jatkua yli 6 kuukauden ajan paklitaxselin lopettamisen jälkeen. Sensoriset oireet ovat tavallisesti parantuneet tai hävinneet useiden kuukausien kuluessa paklitaxselihoidon lopettamisen jälkeen. Taustalla olevat aikaisempien hoitojen aiheuttamat neuropatiat eivät ole paklitaxselihoidon vasta-aiheita.

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

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

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

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

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

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

Alla olevien haittavaikutusten esiintyvyys on määritetty seuraavalla tavalla:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ – $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on lueteltu kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

	Tuntematon*: systeeminen lupus erythematosus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	Yleinen: injektioipaikan reaktiot (ml. paikallinen edeema, kipu, eryteema, kovettuminen, ekstravasaatio voi joskus aiheuttaa ihonalaisen sidekudoksen bakteeritulehduksen sekä ihon arpikudosmuodostusta ja nekroosia) Harvinainen*: kuume, dehydraatio, astenia, edeema, huonovointisuus
Tutkimukset:	Yleinen: ASAT (SGOT)-tasojen vakava nousu, alkaliinifosfataasitason vakava nousu Melko harvinainen: bilirubiinitason vakava nousu Harvinainen*: veren kreatiniinipitoisuuden nousu

*Kuten raportoitu paklitaxelin markkinoille tulon jälkeen.

Voi jatkua yli 6 kuukauden ajan paklitaxelin lopettamisen jälkeen.

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

Yhdistelmähoito

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

Kolmen tunnin infuusiona annosteltuna munasarjasyövän kemoterapian ensilinjan hoidossa raportoitiin neurotoksisuutta, artralgiaa/myalgiaa ja yliherkkyyttä useammin ja vakavampina tapauksina sellaisilla potilailla, joita hoidettiin paklitaxelilla ja sen jälkeen sisplatiinilla, kuin niillä potilailla, joita hoidettiin syklofosamidilla ja sen jälkeen sisplatiinilla. Luuydinsuppression esiintyminen ei ollut niin yleistä eikä niin vakavaa kolmen tunnin paklitaxeli-infuusiota saaneilla, jotka sen jälkeen saivat sisplatiinia, kuin niillä, jotka saivat syklofosamidia ja sen jälkeen sisplatiinia.

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

Kun metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidossa paklitaxelia annosteltiin 3 tuntia kestävässä infuusiona trastutsumabiin kombinoituna, raportoitiin seuraavia tapahtumia (riippumatta suhteesta paklitaxeliin tai trastutsumabiin) useammin kuin paklitaxeli-monoterapiassa: sydämen vajaatoiminta (8 % vs. 1 %), infektio (46 % vs. 27 %), kylmänväreet (42 % vs. 4 %), kuume (47 % vs. 23 %), yskä (42 % vs. 22 %), ihottuma (39 % vs. 18 %), artralgia (37 % vs. 21 %), takykardia (12 % vs. 4 %), ripuli (45 % vs. 30 %), hypertensio (11 % vs. 3 %), nenäverenvuoto (18 % vs. 4 %), akne (11 % vs. 3 %), herpes simplex (12 % vs. 3 %), satunnainen vamma (13 % vs. 3 %), unettomuus (25 % vs. 13 %), allerginen nuha (22 % vs. 5 %), sinuiitti (21 % vs. 7 %) ja antopaikan reaktio (7 % vs. 1 %). Jotkut

näistä yleisyyseroista saattavat johtua paklitakseli/trastutsumabi-yhdistelmähoidon vs. paklitakseli-monoterapian hoitokertojen ja hoidon keston lisääntymisestä. Vakavia tapahtumia raportoitiin paklitakseli/trastutsumabi-hoidossa ja paklitakseli-monoterapiassa saman verran.

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

Sädepneumoniittia on raportoitu samanaikaista sädehoitoa saavilla potilailla.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma

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

Veri ja imukudos: luuydinsuppressio oli suurin annosta rajoittava toksisuus. Neutropenia on tärkein hematologinen toksisuus. Ensimmäisen hoitokuurin aikana 20 %:lla potilaista esiintyi vakavaa neutropeniaa (< 500 solua/ mm^3). Koko hoitoajan kuluessa vakavaa neutropeniaa havaittiin 39 %:lla potilaista. Neutropeniaa esiintyi yli 7 vrk ajan 41 %:lla ja 30–35 vrk ajan 8 %:lla potilaista. Se parani 35 päivän kuluessa kaikilla seurannassa olleilla potilailla. Vähintään 7 vrk kestänyttä asteen 4 neutropeniaa esiintyi 22 %:lla potilaista.

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

Trombosytopeniaa havaittiin 50 %:lla potilaista ja 9 %:lla se oli vakavaa ($< 50\,000$ solua/ mm^3). Vain 14 %:lla potilaista verihütaletaso vähintään kerran hoidon aikana laski $< 75\,000$ solua/ mm^3 . Paklitakseliin liittyviä verenvuototapauksia raportoitiin alle 3 %:lla potilaista, mutta tapaukset olivat paikallisia.

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

Maksa ja sappi: Potilaista, joilla lähtötilanteessa oli normaali maksan toiminta (> 50 % potilaista sai proteaasin estäjiä), 28 %:lla, 43 %:lla ja 44 %:lla esiintyi bilirubiinitason sekä alkaliinifosfaatin ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden (AST, SGOT) nousua. Kunkin parametrin kohdalla nousut olivat vakavia 1 %:ssa tapauksista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

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

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla yliannostukseen saattaa liittyä akuutti alkoholimyrkytys.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Munasarjasyöpä

Munasarjasyövän ensilinjan kemoterapiassa paklitakselin tehokkuutta ja turvallisuutta on arvioitu kahdessa laajassa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (vs. syklofosfamidin 750 mg/m² ja sisplatiinin 75 mg/m² yhdistelmä). Intergroup-tutkimuksessa (BMS CA139-209) yli 650 potilasta, joilla oli II_{b-c}, III tai IV asteen primaarinen munasarjasyöpä, sai joko enintään 9 hoitajaksoa, johon kuului paklitakseli (175 mg/m² 3 tunnissa) ja sen jälkeen annettu sisplatiini (75 mg/m²) tai vertailuhoito. Toisessa laajassa tutkimuksessa (GOG-111/BMS CA139-022) arvioitiin enintään 6 hoitajaksoa, johon kuului joko paklitakseli (135 mg/m² 24 tunnin kuluessa) ja sen jälkeen sisplatiini (75 mg/m²) tai vertailuhoito yli 400 potilaalla, joilla oli III/IV asteen primaarinen munasarjasyöpä ja yli 1 cm:n jäännöstuumori laparotomian jälkeen, tai distaalisia metastaaseja. Vaikka näitä paklitakselin kahta eri annostusohjelmaa ei verrattaisikaan toisiinsa suoraan, kummassakin tutkimuksessa paklitakselia yhdessä sisplatiinin kanssa saaneilla potilailla oli merkitsevästi suurempi vasteen taso sekä pidempi aika taudin etenemiseen ja pidempi elossaoloaika kuin standardihoitoa saaneilla. Neurotoksisuus ja nivel-/lihaskipu olivat yleisempiä ja luuydinsuppressio harvinaisempaa niillä pitkälle edennyttä munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat kolmen tunnin infuusiona paklitakselia ja sen jälkeen sisplatiinia, verrattuna syklofosfamidi/sisplatiini-yhdistelmähoitoa saaneisiin potilaisiin.

Rintasyöpä

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

CI: 0,59–0,86). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli hormonireseptoriposiitivisia kasvaimia, sairauden uusiutumiskiriski laski 9 % (95 % CI: 0,78–1,07).

Tällä tutkimusmallilla ei kuitenkaan tutkittu yli 4 syklin pidentyneen AC-hoidon vaikutusta. Yksin tähän tutkimukseen nojaten ei voida sulkea pois sitä, että havaitut vaikutukset voisivat osaksi olla seurausta kemoterapian keston eroavuudesta näissä kahdessa hoitoryhmässä (AC 4 sykliä; AC + paklitakseli 8 sykliä). Paklitakseli-liitännäishoitoa tulee sen takia pitää AC-hoidon pidentämisen vaihtoehtona.

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

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

Toisessa keskeisessä tutkimuksessa arvioitiin paklitakselin ja Herceptin[®]:in yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta tutkimuksen HO648g suunnitellun alaryhmäanalyysin avulla (metastasoitunutta rintasyöpää sairastavat potilaat, jotka aikaisemmin saivat antrasykliini-liitännäishoitoa). Herceptin[®]:in ja paklitakselin yhdistelmän tehokkuutta potilailla, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet antrasykliini-liitännäishoitoa, ei ole todistettu. Trastutsumabin (4 mg/kg:n aloitusannos ja sitten viikoittainen 2 mg/kg -annos) ja paklitakselin 3 tunnin infuusion (175 mg/m²) yhdistelmähoitoa annettuna kolmen viikon välein verrattiin 3 tunnin infuusiona annettuun paklitakseli-monoterapiaan (175 mg/m²) annettuna kolmen viikon välein 188 potilaalle, jotka sairastivat metastasoitunutta rintasyöpää jossa kasvaimen HER2-geeni oli yli-ilmentynyt (taso immunohistokemiallisen määrityksen mukaan 2+ tai 3+) ja jotka olivat aikaisemmin saaneet antrasykliinihoitoa. Paklitakseliä annosteltiin kolmen viikon välein vähintään kuuden hoitojakson ajan kun taas trastutsumabiä annettiin viikoittain taudin etenemiseen saakka. Tutkimus osoitti, että paklitakseli/trastutsumabi-yhdistelmä oli merkitsevästi parempi etenemiseen kuluvan ajan (6,9 vs. 3,0 kk), hoitovasteen (41 % vs. 17 %) ja hoitovasteen keston (10,5 vs. 4,5 kk) suhteen kuin paklitakseli yksinään. Paklitakseli/trastutsumabi-yhdistelmän kliinisesti tärkein toksisuus oli sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

Pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosityöpä

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

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma

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

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annon jälkeen paklitakselin pitoisuus plasmassa pienenee kaksivaiheisesti.

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

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

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

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

Paklitakselin jakaantumista ihmisellä ei ole täysin selvitetty. Muuttumattoman lääkeaineen kumulatiivinen erittyminen virtsaan on keskimäärin 1,3–12,6 % annoksesta, mikä viittaa siihen, että

eliminoituminen tapahtuu pääasiassa muuten kuin munuaisten kautta. Maksametabolialla ja sappiteitse tapahtuva puhdistuma lienevät pääasialliset paklitakselin poistumismekanismit. Paklitakseli metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymien vaikutuksesta. Radioleimatusta paklitakseliannoksesta keskimäärin 26 % erittyi ulosteeseen 6 α -hydroksipaklitakselinä, 2 % 3'-p-hydroksipaklitakselinä ja 6 % 6 α -3'-p-dihydroksipaklitakselinä. Nämä hydroksiloituneet metaboliitit muodostuvat CYP2C8:n, CYP3A4:n ja sekä CYP2C8:n että CYP3A4:n vaikutuksesta. Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta paklitakselin eliminaatioon kolmen tunnin infuusion jälkeen ei ole muodollisesti tutkittu. Hemodialyysissä olevan potilaan farmakokineettiset parametrit olivat samaa luokkaa kuin ei-dialyysipotilailla annettaessa 135 mg/m² paklitakselia 3 tunnin infuusiona.

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta

Avaamisen jälkeen ennen laimentamista

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

Laimentamisen jälkeen

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

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

Laimennettu liuos on vain kertakäyttöä varten.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkaukset sisältävät 1 tai 5 lasista injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely:

Kaikkien antineoplastisten aineiden tavoin paklitakselin käsittelyssä tulee noudattaa varovaisuutta. Laimentamisen tulee tapahtua aseptisissä olosuhteissa koulutetun henkilökunnan toimesta tähän tarkoitukseen varatulla alueella. Asianmukaisia suojakäsineitä tulee käyttää. Aineen joutumista iholle ja limakalvoille tulee varoa. Jos ainetta joutuu iholle, iho tulee pestä saippualla ja vedellä. Paikallisen altistuksen jälkeen on havaittu kihelmöintiä, kirvelyä ja punoitusta. Jos ainetta joutuu limakalvolle, tulee alue huuhdella perusteellisesti vedellä. Aineen henkeen inhaloinnin on raportoitu aiheuttaneen hengenahdistusta, rintakipua, kirvelyä nielussa ja pahoinvointia.

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

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

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

Laskimoinfuusion valmistus:

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

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

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

Laimentamisen jälkeen liuos on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

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

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

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

Paklitakseli -infuusioliuoksen valmistamisessa käytettävä suojaus

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

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

Hävittäminen:

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
75174 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24712

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.4.2009/13.1.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.12.2020