# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paclitaxel Pfizer 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 6 mg paklitakselia.

5 ml:n injektiopullo sisältää 30 mg paklitakselia.
16,7 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia.
25 ml:n injektiopullo sisältää 150 mg paklitakselia.
50 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg paklitakselia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: etanoli 393 mg/ml, makrogoliglyserolirisiinioleaatti (polyoksietyloitu risiiniöljy) 527 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä viskoosi liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Paklitakseli on indisoitu metastasoituneen munasarjasyövän toisen linjan sytostaattihoitoon, kun aiempi platinayhdistettä sisältävä standardihoito on ollut riittämätön.

*Rintasyöpä:*
Liitännäishoidossa paklitakseli on indisoitu imusolmukepositiivisten potilaiden rintasyövän hoitoon antrasykliini-syklofosfamidi-(AC)-hoidon jälkeen. Paklitakselin liitännäishoitoa tulee pitää pidennetyn 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 määrityksen mukaan yli-ilmentynyt tasolla 3+ ja joille antrasykliinihoito ei sovi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

*Pitkälle edennyt ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC):*
Paclitaxel Pfizer yhdessä sisplatiinin kanssa on tarkoitettu ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon potilaille, joille kuratiivistavoitteinen leikkaus ja/tai sädehoito eivät tule kysymykseen.

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

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus
Esilääkitys: Kaikille potilaille annetaan esilääkityksenä ennen paklitakselia kortikosteroideja, antihistamiineja ja $H_2$-salpaajia. Näin vältetään vakavat yliherkkyysreaktiot. Esilääkitys voi olla esim. seuraavanlainen:

Taulukko 1: Esilääkityksen aikataulu

| **Lääke** | **Annos** | **Anto ennen paklitakselia** |
|---|---|---|
| deksametasoni | 20 mg suun kautta* tai i.v.** | suun kautta: noin 12 ja 6 tuntia laskimoon: 30–60 min |
| difenhydramiini*** | 50 mg i.v. | 30–60 min |
| simetidiini<br>tai<br>ranitidiini | 300 mg i.v.<br><br>50 mg i.v. | 30–60 min |

* 8–20 mg KS-potilaille
** laskimoon
*** tai vastaava antihistamiini, esim. kloorifeniramiini 10 mg i.v. 30–60 min ennen paklitakseli-infuusiota

Paklitakseli infusoidaan in-line-suodattimen läpi, jonka huokoskoko on ≤ 0,22 µm.

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

*Munasarjasyövän ensilinjan hoito:* Vaikka muita lääkitysohjelmia tutkitaan parhaillaan, suositellaan paklitakselin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa.

Infuusion keston mukaan paklitakselille suositellaan kahta eri annostusvaihtoehtoa: paklitakselia annetaan 175 mg/m$^2$ laskimoon 3 tunnin kestoisena infuusiona ja sen jälkeen sisplatiinia 75 mg/m$^2$ kolmen viikon välein annettuina tai paklitakselia annetaan 135 mg/m$^2$ laskimoon 24 tunnin infuusiona ja sen jälkeen sisplatiinia 75 mg/m$^2$, hoito toistetaan kolmen viikon välein (ks. kohta 5.1).

*Munasarjasyövän toisen linjan hoito:* Suositeltu paklitakseliannos on 175 mg/m$^2$ annettuna laskimoinfuusiona kolmen tunnin ajan ja hoito toistetaan kolmen viikon välein.

*Rintasyövän liitännäishoito:* Suositeltu paklitakseliannos on 175 mg/m² kolmen tunnin laskimoinfuusiona kolmen viikon välein yhteensä neljä kuuria, AC-hoidon jälkeen.

*Rintasyövän ensilinjan hoito:* Jos paklitakselia annetaan yhdessä doksorubisiinin (50 mg/m²) kanssa, se tulisi antaa 24 tuntia doksorubisiinin jälkeen. Suositeltu paklitakseliannos on 220 mg/m² kolmen tunnin laskimoinfuusiona kolmen viikon välein (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Trastutsumabiin yhdistettynä suositeltu paklitakseliannos on 175 mg/m² kolmen tunnin laskimoinfuusiona, ja hoito toistetaan kolmen viikon välein. Paklitakseli-infuusio voidaan aloittaa ensimmäisen trastutsumabiannoksen jälkeisenä päivänä tai heti myöhempien trastutsumabiannosten jälkeen, mikäli edellinen trastutsumabiannos oli hyvin siedetty.

*Rintasyövän toisen linjan hoito:* Suositeltu paklitakseliannos on 175 mg/m² kolmen tunnin aikana, ja hoito toistetaan kolmen viikon välein.

*Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito:* Suositeltu paklitakseliannos on 175 mg/m$^2$ annettuna kolmen tunnin aikana, minkä jälkeen potilaalle annetaan sisplatiinia 80 mg/m$^2$. Hoito toistetaan kolmen viikon välein.

*AIDSiin liittyvän KS:n hoito:* Suositeltu paklitakseliannos on 100 mg/m² kolmen tunnin laskimoinfuusiona kahden viikon välein.

*Annoksen sovitus:* Seuraavat paklitakseliannokset sovitetaan yksilöllisesti potilaan sietokyvyn mukaan. Uutta hoitokuuria ei tule antaa, ennen kuin neutrofiilien määrä on ≥ 1,5 x $10^9$/l (KS-potilailla ≥ 1,0 x $10^9$/l) ja verihiutaletaso ≥ 100 x $10^9$/l (KS-potilailla ≥ 75 x $10^9$/l).

Jos potilaalla on vaikea neutropenia (neutrofiilien määrä < 0,5 x $10^9$/l vähintään 7 päivän ajan) tai vaikea perifeerinen neuropatia, suositellaan annostuksen pienentämistä 20 %:lla (KS-potilailla 25 %:lla) (ks. kohta 4.4).

*Maksan vajaatoiminta:* Käytettävissä ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin suositella annostusmuutoksia potilailla, jotka sairastavat lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei saa antaa paklitakselia.

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

Antotapa
*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*
Infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava ennen käyttöä (ks. kohta 6.6) ja se annetaan vain laskimoon.

## 4.3 Vasta-aiheet

Paklitakseli on kontraindisoitu potilaille, joilla on vaikea yliherkkyys paklitakselille, makrogoliglyserolirisiinioleaatille (polyoksietyloidulle risiiniöljylle) (ks. kohta 4.4) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Paklitakseli on kontraindisoitu imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

Paklitakselia ei saa antaa potilaille, joilla neutrofiilien lähtöarvo on < 1,5 x $10^9$/l (KS-potilailla < 1,0 x $10^9$/l) tai verihiutaletaso < 100 x $10^9$/l (KS-potilailla < 75 x $10^9$/l).

Paklitakselia ei myöskään pidä antaa KS-potilaille, joilla on samanaikaisia vakavia infektioita, jotka eivät ole hallinnassa.

Paklitakselia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Paklitakselia tulee käyttää vain syövän kemoterapiaan perehtyneen lääkärin valvonnassa. Koska merkittäviä yliherkkyysreaktioita voi esiintyä, asianmukainen valmius tukihoidon antamiseen tulee olla saatavilla.

Koska ekstravasaatio on mahdollinen, infuusiokohtaa kehotetaan seuraamaan tarkoin lääkkeen annon aikana mahdollisen infiltraation havaitsemiseksi.

Potilaille on annettava esilääkityksenä kortikosteroidia, antihistamiinia ja $H_2$-salpaajaa (ks. kohta 4.2).

Yhdistelmähoidossa paklitakseli annetaan ennen sisplatiinihoitoa (ks. kohta 4.5).

*Merkittäviä yliherkkyysreaktioita*, 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 luultavasti histamiinivälitteisiä. Vaikeassa yliherkkyysreaktiossa paklitakseli-infuusio on heti keskeytettävä ja aloitettava oireenmukainen hoito. Potilaalle ei saa antaa valmistetta uudestaan. Yksi valmisteen apuaineista, makrogoliglyserolirisiinioleaatti (polyoksyylirisiiniöljy), saattaa aiheuttaa tällaisia reaktioita.

*Luuydinsuppressio* (erityisesti neutropenia) on annosta rajoittava haittavaikutus. Veriarvoja on seurattava tiheästi. Potilaalle ei tulisi antaa uutta hoitokuuria, ennen kuin neutrofiiliarvo on $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l (KS-potilailla $\geq 1{,}0 \times 10^9$/l) ja trombosyyttiarvo $\geq 100 \times 10^9$/l (KS-potilailla $\geq 75 \times 10^9$/l). KS-potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa suurin osa potilaista sai granulosyyttikasvupesäkettä stimuloivaa tekijää (G-CSF).

*Vaikeita sydämen johtumishäiriöitä* on ilmoitettu harvoin liittyen paklitakselimonoterapiaan. Jos potilaalle kehittyy merkittäviä johtumishäiriöitä paklitakselihoidon aikana, tilaa on hoidettava asianmukaisesti ja potilaan on oltava jatkuvassa sydänvalvonnassa jatkossa annettavan paklitakselihoidon aikana.

Hypotensiota, hypertensiota ja bradykardiaa on havaittu paklitakselihoidon aikana; potilaat ovat tavallisesti oireettomia eivätkä yleensä tarvitse hoitoa. Yleistilan tiheätä seurantaa suositellaan, erityisesti ensimmäisen tunnin aikana paklitakseli-infuusion aloittamisesta. Vakavia sydän- ja verisuonitapahtumia havaittiin useammin ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla kuin rinta- tai munasarjasyöpäpotilailla. Yksi paklitakseliin liittyvä sydämen vajaatoimintatapaus havaittiin AIDSia ja Kaposin sarkoomaa sairastavia potilaita koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa.

Sydämen toimintaa on tarkkailtava, kun paklitakselia annetaan yhdessä doksorubisiinin tai trastutsumabin kanssa metastasoituneen rintasyövän aloitushoitona. Mikäli harkitaan paklitakselin antamista tällaisina yhdistelmähoitoina, potilaan sydämen toiminta on arvioitava ennen hoidon aloittamista; tähän kuuluvat tautihistoria, kliininen tutkimus, EKG sekä ultraäänitutkimus ja/tai Multiple Gated Acquisition (MUGA)-tutkimus). Sydämen toimintaa on seurattava myös hoidon aikana (esim. kolmen kuukauden välein). Seuranta voi auttaa tunnistamaan potilaat, joille voi kehittyä sydämen vajaatoiminta, ja hoitavien lääkäreiden on arvioitava tarkoin kumulatiivinen antrasykliiniannos (mg/m²), kun he päättävät kammiofunktion arviointitiheydestä. Jos tutkimukset viittaavat sydämen toiminnan heikkenemiseen, vaikka se olisi oireetontakin, hoitavien lääkärien on huolellisesti arvioitava jatkettavan hoidon kliininen hyöty ja verrattava sitä sydänvaurion syntymisen mahdollisuuteen, mahdollisesti palautumaton vaurio mukaan lukien. Jos hoitoa jatketaan, sydämen toimintaa on seurattava tiheämmin (esim. 1–2 kuurin välein). Ks. lisätietoja trastutsumabin tai doksorubisiinin valmisteyhteenvedoista

*Perifeerinen neuropatia*: Vaikka perifeeristä neuropatiaa esiintyy usein, vaikeita oireita kehittyy harvoin. Vaikeissa tapauksissa suositellaan jatkossa paklitakseliannoksen pienentämistä 20 %:lla (KS-potilailla 25 %:lla). Paklitakseli-sisplatiini-yhdistelmähoitoa

saaneilla ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla vaikean neurotoksisuuden ilmaantuvuus oli suurempi kuin pelkkää paklitakselia saaneilla. Ensilinjan hoitoa saaneilla munasarjasyöpäpotilailla, jotka saivat kolmen tunnin paklitakseli-infuusion ja sisplatiinin yhdistelmähoidon, vaikean neurotoksisuuden ilmaantuvuus oli suurempi kuin yhdistelmähoitoa syklofosfamidilla ja sisplatiinilla saaneilla potilailla.

*Maksan vajaatoiminta:* Maksan vajaatoiminta saattaa lisätä toksisten vaikutusten, erityisesti III–IV asteen luuydinsuppression, vaaraa. Ei ole havaittu viitteitä siitä, että paklitakselin toksisuus lisääntyisi, kun sitä annetaan 3 tunnin infuusiona lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea kolestaasi lähtötilanteessa. Pitempiaikaiseen paklitakseli-infuusioon voi liittyä luuydinsuppression lisääntymistä potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin huomattavan luuydinsuppression varalta (ks. kohta 4.2). Tiedot ovat riittämättömät, jotta lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille voitaisiin suositella annosmuutoksia (ks. kohta 5.2). Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei saa antaa paklitakselia.

*Etanoli*: Tämä lääkevalmiste sisältää 49,7 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enintään 21 g per keskimääräinen annos, mikä vastaa 740 ml 3,5 tilavuusprosenttista olutta, 190 ml 14 tilavuusprosenttista viiniä per annos. Tämä voi olla haitallinen alkoholismissa. Otettava myös huomioon harkittaessa valmisteen käyttöä lapsilla ja suuren riskin ryhmissä kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia. Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta.

*Valtimonsisäinen anto*: Paklitakselin valtimonsisäistä annostelua tulee välttää erityisen tarkasti. Eläinkokeissa, joissa on tutkittu valmisteen paikallista siedettävyyttä, on havaittu vaikeita kudosreaktioita valtimonsisäisen annon jälkeen.

*Pseudomembranoottista koliittia* on raportoitu harvoin myös potilailla, jotka eivät ole saaneet samanaikaisesti antibioottihoitoa. Tämä reaktio on otettava huomioon paklitakselihoidon aikana tai pian sen jälkeen ilmenevien vakavien tai pitkäkestoisten ripulitapausten erotusdiagnostiikassa.

Keuhkojen sädehoidon ja paklitakselin yhdistelmä, hoitojärjestyksestä riippumatta, saattaa myötävaikuttaa interstitiaalipneumoniitin kehittymiseen.

Paklitakselin on monissa kokeellisissa malleissa osoitettu olevan teratogeeninen, embryotoksinen ja mutageeninen. Siksi hedelmällisessä iässä olevien naisten ja miesten ja/tai heidän kumppaniensa tulee käyttää ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen jälkeen (ks. kohta 4.6). Koska paklitakseli saattaa aiheuttaa korjautumatonta hedelmättömyyttä, miespotilaita kehotetaan neuvottelemaan sperman ottamisesta talteen ennen hoitoa.

Vaikea mukosiitti on harvinainen KS-potilailla. Jos vaikeita reaktioita esiintyy, paklitakseliannosta on pienennettävä 25 %.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Simetidiini-esilääkitys ei vaikuta paklitakselin puhdistumaan.

*Sisplatiini:* Paklitakseli suositellaan annettavaksi *ennen* sisplatiinia. Kun paklitakselia annetaan ennen sisplatiinia, paklitakselin turvallisuusprofiili on samankaltainen kuin mitä on raportoitu paklitakselia yksinään käytettäessä. Kun paklitakselia annettiin sisplatiinin *jälkeen*, potilailla esiintyi voimakkaampaa myelosuppressiota ja paklitakselin puhdistuma oli n. 20 % pienempi. Gynekologisissa syövissä paklitakselin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon saattaa liittyä suurempi munuaisten vajaatoiminnan vaara kuin pelkkään sisplatiinihoitoon.

*Doksorubisiini:* Metastasoituneen rintasyövän aloitushoidossa paklitakseli tulisi antaa 24 tuntia doksorubisiinin jälkeen, koska doksorubisiinin ja sen aktiivisten metaboliittien eliminoituminen saattaa hidastua, jos paklitakseli ja doksorubisiini annetaan lähekkäin (ks. kohta 5.2).

*Maksassa metaboloituvat lääkeaineet:*
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, simetidini, ritonaviiri, sakvinaviiri, indinaviiri ja nelfinaviiri), koska paklitakselin toksisuus saattaa lisääntyä suuresta paklitakselialtistuksesta johtuen. Paklitakselin antamista samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan joko CYP2C8- tai CYP3A4-entsyymiä (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, efavirentsi, nevirapiini) ei suositella, koska teho saattaa heikentyä liittyvästä alhaisemmasta paklitakselialtistuksesta johtuen.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

*Raskaus*
Paklitakselin on osoitettu olevan kaniinilla sekä alkiotoksinen että sikiötoksinen (ks. myös kohta 5.3).

Paklitakselin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoja. Muiden sytostaattien tavoin paklitakseli voi vahingoittaa sikiötä.

Paclitaxel Pfizer 6 mg/ml infuusiokonsentraattia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila vaadi paklitakselihoitoa.

Paklitakselia saavia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava välttämään raskaaksi tulemista ja kertomaan heti hoitavalle lääkärille, jos raskaus alkaa. Hedelmällisessä iässä olevien nais- ja miespotilaiden ja/tai heidän kumppaniensa on käytettävä raskauden ehkäisyä vähintään 6 kuukauden ajan paklitakselihoidon jälkeen.

*Imetys*
Ei tiedetä, erittyykö paklitakseli äidinmaitoon. Paklitakselia ei saa käyttää imetyksen aikana. Imettäminen on keskeytettävä hoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

*Hedelmällisyys*
Paklitakselin on osoitettu heikentävän rotan hedelmällisyyttä (ks. myös kohta 5.3).

Miespotilaiden on pyydettävä neuvoja siemennesteen pakastamiseksi talteen ennen paklitakselihoitoa, koska hoito saattaa aiheuttaa hedelmättömyyttä.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tämä lääkevalmiste sisältää alkoholia, jolla saattaa olla haitallinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Ellei toisin mainita, seuraavat tiedot viittaavat 812 potilaan tietokantaan valmisteen yleisestä turvallisuudesta. Nämä potilaat saivat kliinisissä tutkimuksissa paklitakselia ainoana lääkkeenä kiinteiden kasvainten hoitoon. Koska KS-potilaat ovat hyvin spesifinen ryhmä, tämän kohdan lopussa on erillinen kappale, jossa esitellään 107 KS-potilaan kliinisen tutkimuksen tuloksia.

Ellei toisin mainita, haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste ovat yleisesti ottaen samankaltaiset paklitakselia saavilla munasarja- ja rintasyöpäpotilailla sekä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla. Mikään havaituista toksisista vaikutuksista ei ollut selkeästi sidoksissa ikään.

Yleisin merkitsevä haittavaikutus oli **luuydinsuppressio**. Vaikeaa neutropeniaa ($< 0,5 \times 10^9$/l) esiintyi 28 %:lla potilaista, mutta siihen ei liittynyt kuumeilua. Vain 1 %:lla potilaista oli vaikeaa neutropeniaa vähintään 7 päivän ajan. Trombosytopeniaa raportoitiin 11 %:lla potilaista. Kolmella prosentilla trombosyyttiarvo oli alimmillaan $< 50 \times 10^9$/l vähintään kerran tutkimuksen aikana. Anemiaa tavattiin 64 %:lla potilaista, mutta vaikeaa anemiaa (Hb < 81 g/l) vain 6 %:lla. Anemian esiintyvyys ja vaikeusaste riippuvat hemoglobiinin lähtöarvosta.

**Neurotoksisuutta**, pääasiassa **perifeeristä neuropatiaa**, näytti esiintyvän useammin ja vaikea-asteisempana, kun paklitakselia annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa 175 mg/m$^2$ kolmen tunnin infuusiona (85 % neurotoksisuus; 15 % vaikea-asteinen neurotoksisuus) verrattuna annostukseen 135 mg/m$^2$ 24 tunnin infuusiona (25 % perifeerinen neuropatia; 3 % vaikea-asteinen). Ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla ja munasarjasyöpäpotilailla, jotka saivat paklitakselia 3 tunnin ajan ja sen jälkeen sisplatiinia, näytti esiintyvän enemmän vaikeaa neurotoksisuutta. Perifeeristä neuropatiaa voi esiintyä ensimmäisen kuurin jälkeen ja se voi paheta paklitakselialtistuksen jatkuessa. Paklitakselihoito oli keskeytettävä perifeerisen neuropatian vuoksi muutamassa tapauksessa. Tunto-oireet ovat yleensä lievittyneet tai hävinneet usean kuukauden kuluttua paklitakselihoidon lopettamisesta. Aikaisemmasta hoidosta johtuvat neuropatiat eivät ole paklitakselihoidon kontraindikaatioita.

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

**Merkittävä yliherkkyysreaktio**, joka voi johtaa kuolemaan (hoitoa vaativa hypotensio, angioedeema, bronkodilataattorihoitoa vaativa hengitysvaikeus tai yleistynyt urtikaria) todettiin kahdella (< 1 %) potilaalla. Yhteensä 34 % potilaista (17 % kaikista kuureista) sai vähäisiä yliherkkyysreaktioita. Nämä lievät reaktiot, lähinnä punoitus ja ihottuma, eivät vaatineet hoitotoimenpiteitä eivätkä estäneet paklitakselihoidon jatkamista.

**Injektiokohdan reaktiot** laskimonsisäisen annon aikana voivat aiheuttaa paikallista turvotusta, kipua, punoitusta ja kovettumia. Ekstravasaatio voi joissakin tapauksissa aiheuttaa selluliittia. Ihon rikkoutumista ja/tai kesimistä on raportoitu, joskus ekstravasaatioon liittyneenä. Myös ihon värimuutoksia voi esiintyä. Joskus harvoin ihoreaktio on ilmaantunut uudelleen aikaisempaan ekstravasaatiokohtaan, kun paklitakselia on annettu toiseen paikkaan. Ekstravasaatioreaktioiden spesifistä hoitoa ei toistaiseksi tunneta.

Injektiokohdan reaktiot ilmaantuivat joissakin tapauksissa pitkäkestoisen infuusion aikana tai viivästyneesti viikon – 10 päivän jälkeen.

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

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

Alla olevassa taulukossa luetellaan vaikeusasteesta riippumatta kaikki haittavaikutukset, joita on esiintynyt, kun paklitakselia on annettu ainoana lääkkeenä kolmen tunnin infuusiona metastasoituneen sairauden hoitoon (812 potilaalle kliinisissä tutkimuksissa), ja joita on raportoitu paklitakselin markkinoille tulon jälkeen*.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset (≥ 1/10), yleiset (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000).

| | |
|---|---|
| **Infektiot:** | Hyvin yleiset: infektio (pääasiassa virtsatie- ja ylähengitystieinfektioita), joiden on raportoitu joissakin tapauksissa johtaneen kuolemaan<br><br>Melko harvinaiset: septinen sokki<br><br>Harvinaiset*: pneumonia, peritoniitti, sepsis<br><br>Hyvin harvinaiset*: pseudomembranoottinen koliitti |
| **Veri ja imukudos:** | Hyvin yleiset: luuydinsuppressio, neutropenia, anemia, trombosytopenia, leukopenia, verenvuoto<br><br>Harvinaiset*: kuumeinen neutropenia<br><br>Hyvin harvinaiset*: akuutti myelooinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä<br><br>Tuntematon: Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC) |
| **Immuunijärjestelmä:** | Hyvin yleiset: lievät yliherkkyysreaktiot (pääasiassa punoitus ja ihottuma)<br><br>Melko harvinaiset: merkittävät hoitoa vaativat yliherkkyysreaktiot (esim. hypotensio, angioneuroottinen edeema, hengitysvaikeudet, yleistynyt urtikaria, vilunväristykset, selkäkipu, rintakipu, takykardia, vatsakipu, raajakipu, runsas hikoilu ja hypertensio)<br><br>Harvinaiset*: anafylaktiset reaktiot<br><br>Hyvin harvinaiset*: anafylaktinen sokki<br><br>Tuntematon*: bronkospasmi |
| **Aineenvaihdunta ja ravitsemus:** | Harvinaiset*: kuivuminen<br><br>Hyvin harvinaiset*: ruokahaluttomuus<br><br>Tuntematon*: tuumorinhajoamisoireyhtymä |
| **Psyykkiset häiriöt:** | Hyvin harvinaiset*: sekavuustila |
| **Hermosto:** | Hyvin yleiset: neurotoksisuus (pääasiassa: perifeerinen neuropatia)<br><br>Harvinaiset*: motorinen neuropatia (ja siihen liittyvä lievä distaalinen heikkous) |

| | |
|---|---|
| | Hyvin harvinaiset*: autonominen neuropatia (joka johtaa suolen lamaantumiseen ja ortostaattiseen hypotensioon), grand mal -kohtaukset, kouristukset, enkefalopatia, huimaus, päänsärky, ataksia |
| **Silmät:** | Hyvin harvinaiset*: näköhermo- ja/tai näkökenttämuutokset (scotoma scintillans), erityisesti tapauksissa, joissa suositeltu annostus on ylitetty<br><br>Tuntematon*: makulaturvotus, fotopsia, lasiaiskellujat |
| **Kuulo ja tasapainoelin:** | Hyvin harvinaiset*: ototoksisuus, kuulon heikkeneminen, korvien soiminen, kiertohuimaus |
| **Sydän:** | Yleiset: bradykardia<br><br>Melko harvinaiset: kardiomyopatia, oireeton kammiotakykardia, bigeminustakykardia, AV-katkos ja pyörtyminen, sydäninfarkti<br><br>Harvinaiset: sydämen vajaatoiminta<br><br>Hyvin harvinaiset*: eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia |
| **Verisuonisto:** | Hyvin yleiset: hypotensio<br><br>Melko harvinaiset: hypertensio, tromboosi, tromboflebiitti<br><br>Hyvin harvinaiset*: sokki<br><br>Tuntematon*: flebiitti |
| **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:** | Harvinaiset*: hengenahdistus, pleuranestekertymä, interstitiaalipneumonia, keuhkofibroosi, keuhkoembolia, hengitysvajaus<br><br>Hyvin harvinaiset*: yskä |
| **Ruoansulatuselimistö:** | Hyvin yleiset: pahoinvointi, oksentelu, ripuli<br><br>Harvinaiset*: suolitukos, suolen puhkeaminen, iskeeminen koliitti, haimatulehdus<br><br>Hyvin harvinaiset*: mesenteerinen tromboosi, neutropeeninen koliitti, ruokatorvitulehdus, ummetus, askites |

| | |
|---|---|
| **Maksa ja sappi:** | Hyvin harvinaiset*: maksakuolio, hepaattinen enkefalopatia (joiden kummankin on raportoitu johtaneen kuolemaan) |
| **Iho ja ihonalainen kudos:** | Hyvin yleiset: hiustenlähtö<br><br>Yleiset: ohimenevät ja lievät kynsi- ja ihomuutokset<br><br>Harvinaiset*: kutina, ihottuma, punoitus<br><br>Hyvin harvinaiset*: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, eksfoliatiivinen dermatiitti, urtikaria, kynsien irtoaminen (potilaiden on hoidon aikana suojattava kädet ja jalat auringonvalolta) |
| **Luusto, lihakset ja sidekudos:** | Hyvin yleiset: nivelsärky, lihassärky<br><br>Tuntematon*: SLE-tauti, skleroderma |
| **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:** | Hyvin yleiset: limakalvotulehdus<br><br>Yleiset: injektiokohdan reaktiot (myös paikallinen turvotus, kipu, punoitus, kovettuminen; joissakin tapauksissa ekstravasaatio voi johtaa selluliittiin, ihofibroosiin ja ihonekroosiin)<br><br>Harvinaiset*: heikkous, kuume, turvotus, huonovointisuus |
| **Tutkimukset:** | Yleiset: vaikea ASAT-tasojen nousu, vaikea alkalisen fosfataasin nousu<br><br>Melko harvinaiset: vaikea bilirubiiniarvon nousu<br><br>Harvinaiset*: veren kreatiniiniarvon nousu |

Neurosensorisia haittavaikutuksia, yliherkkyysreaktioita, artralgiaa/myalgiaa, anemiaa, infektioita, kuumetta, pahoinvointia/oksentelua ja ripulia esiintyi enemmän niillä rintasyöpäpotilailla, jotka saivat paklitakselia liitännäishoitona AC-hoidon jälkeen, kuin pelkkää AC-hoitoa saaneilla potilailla. Nämä vaikutukset olivat kuitenkin yhtä yleisiä kuin annettaessa paklitakselia yksinään, kuten edellä on todettu.

Yhdistelmähoito

Seuraavat tiedot viittaavat kahteen laajaan tutkimukseen munasarjasyövän ensilinjan solunsalpaajahoidosta (paklitakseli + sisplatiini: yli 1050 potilasta); kahteen faasin III tutkimukseen metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidosta: toisessa tutkittiin yhdistelmähoitoa doksorubisiinin kanssa (paklitakseli + doksorubisiini: 267 potilasta) ja toisessa yhdistelmähoitoa trastutsumabin kanssa (suunniteltu alaryhmäanalyysi paklitakseli + trastutsumabi: 188 potilasta) sekä kahteen faasin III tutkimukseen pitkälle edenneen ei-

pienisoluisen keuhkosyövän hoidosta (paklitakseli + sisplatiini: yli 360 potilasta) (ks. kohta 5.1).

Kun munasarjasyöpäpotilaat saivat ensilinjan hoitoa kolmen tunnin infuusiona, neurotoksisuus, artralgia/myalgia ja yliherkkyysreaktiot olivat yleisempiä ja vaikea-asteisempia potilailla, jotka saivat paklitakselia ja sen jälkeen sisplatiinia, kuin potilailla, jotka saivat syklofosfamidia ja sen jälkeen sisplatiinia. Luuydinsuppressiota näytti esiintyvän harvemmin ja lieväasteisempana potilailla, jotka saivat paklitakselia kolmen tunnin infuusiona ja sen jälkeen sisplatiinia, kuin potilailla, jotka saivat syklofosfamidia ja sen jälkeen sisplatiinia.

Metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidossa neutropenia, anemia, perifeerinen neuropatia, artralgia/myalgia, yleinen heikkous, kuume ja ripuli olivat yleisempiä ja vaikea-asteisempia potilailla, jotka saivat paklitakselia (220 mg/m²) kolmen tunnin infuusiona 24 tunnin kuluttua doksorubisiiniannoksesta (50 mg/m²) kuin potilailla, jotka saivat standardia FAC-hoitoa (5-FU 500 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m², syklofosfamidi 500 mg/m²). Pahoinvointia ja oksentelua esiintyi harvemmin ja lievempänä paklitakseli (220 mg/m²) / doksorubisiini (50 mg/m²) -hoitoa kuin standardia FAC-hoitoa annettaessa. Kortikosteroidien käytöllä on saattanut olla osuutta pahoinvoinnin ja oksentelun vähenemisessä ja lievittymisessä paklitakseli/doksorubisiinihaarassa.

Kun paklitakselia annettiin kolmen tunnin infuusiona yhdessä trastutsumabin kanssa metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoitona, seuraavia tapahtumia (riippumatta niiden yhteydestä paklitakseliin tai trastutsumabiin) esiintyi useammin kuin annettaessa paklitakselia yksinään: sydämen vajaatoiminta (8 % yhdistelmähoidon ja 1 % pelkän paklitakselin aikana), infektio (46 % ja 27 %), vilunväristykset (42 % ja 4 %), kuume (47 % ja 23 %), yskä (42 % ja 22 %), ihottuma (39 % ja 18 %), artralgia (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 injektiokohdan reaktiot (7 % ja 1 %). Jotkut näistä eroista oireiden esiintyvyydessä voivat johtua paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoitojen suuremmasta määrästä ja pitemmästä kestosta pelkkään paklitakselihoitoon verrattuna. Vaikeita tapahtumia raportoitiin yhtä usein paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoidon kuin pelkän paklitakselihoidonkin yhteydessä.

**Sydämen supistumisen häiriöitä** (vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen ≥ 20 %) esiintyi 15 prosentilla potilaista, joille annettiin doksorubisiinia yhdessä paklitakselin kanssa metastasoituneen rintasyövän hoitoon, kun niitä standardin FAC-hoidon aikana esiintyi 10 prosentilla potilaista. **Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa** todettiin < 1 prosentilla potilaista sekä paklitakseli/doksorubisiinihaarassa että FAC-haarassa. Kun trastutsumabia annettiin yhdessä paklitakselin kanssa potilaille, jotka olivat aikaisemmin saaneet antrasykliinejä, **sydämen vajaatoimintaa** esiintyi yleisemmin ja vaikea-asteisempana (NYHA-luokka I/II 10 %; NYHA-luokka III/IV 2 %) kuin pelkkää paklitakselia annettaessa (NYHA-luokka I/II 0 %; NYHA-luokka III/IV 1 %), ja siihen on harvoin liittynyt kuolemantapauksia (ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto). Näitä harvinaisia tapauksia lukuun ottamatta kaikki potilaat reagoivat asianmukaiseen lääkehoitoon.

**Sädepneumoniittia** on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti sädehoitoa.

<u>AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma</u>

Hematologisia ja maksaan liittyviä vaikutuksia (ks. alla) lukuun ottamatta haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste on KS-potilailla yleisesti samanlainen kuin potilailla, jotka saavat paklitakselihoitoa ainoana lääkkeenä muiden kiinteiden kasvaimien hoitoon. Nämä havainnot perustuvat 107 potilasta käsittävään kliiniseen tutkimukseen KS-potilailla.

**Veri ja imukudos:** Luuydinsuppressio oli suurin annosta rajoittava toksisuus. Neutropenia on

tärkein hematologinen toksisuus. Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiileja (< 0,5 x $10^9$/l) esiintyi ensimmäisen kuurin aikana 20 prosentilla potilaista. Koko hoitoajan kuluessa vaikeaa neutropeniaa esiintyi 39 prosentilla potilaista. Neutropenia kesti yli 7 vuorokautta 41 prosentilla ja 30–35 vuorokautta 8 prosentilla potilaista. Se korjaantui 35 vuorokauden kuluessa kaikissa seuratuissa tapauksissa. Vähintään 7 vuorokautta kestänyttä 4. asteen neutropeniaa esiintyi 22 prosentilla potilaista.

Paklitakselihoitoon liittynyttä neutropeenista kuumetta esiintyi 14 prosentilla potilaista ja 1,3 prosentissa hoitosykleistä. Paklitakselihoidon aikana esiintyi kolme (2,8 %) kuolemaan johtanutta sepsistapausta, jotka liittyivät lääkevalmisteeseen.

Trombosytopenia todettiin 50 prosentilla potilaista, ja 9 prosentilla se oli vaikea (< 50 x $10^9$/l). Vain 14 prosentilla trombosyyttiarvo oli < 75 x $10^9$/l vähintään kerran hoidon aikana. Paklitakseliin liittyneitä verenvuototapauksia raportoitiin alle 3 prosentilla potilaista, mutta tapaukset olivat paikallisia.

Anemiaa (Hb < 110 g/l) tavattiin 61 prosentilla potilaista, ja se oli vaikeaa (Hb < 80 g/l) 10 prosentilla potilaista. Punasolusiirtoa tarvitsi 21 % potilaista.

**Maksa ja sappi:** Niistä potilaista (> 50 % sai proteaasinestäjiä), joiden maksan toiminta oli normaali tutkimuksen alkaessa, 28 prosentilla todettiin bilirubiinin, 43 prosentilla alkalisen fosfataasin ja 44 prosentilla ASAT-arvon nousu. Nousu oli vaikea-asteinen 1 prosentissa tapauksista kunkin parametrin osalta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 antidoottia.

Potilaan tilaa on yliannoksen yhteydessä seurattava tarkoin. Hoito tulee suunnata pääasiallisesti odotettavissa oleviin haittavaikutuksiin, joita ovat luuydinsuppressio, perifeerinen neurotoksisuus ja limakalvotulehdukset.

Pediatristen potilaiden yliannokseen saattaa liittyä akuutti etanolimyrkytys.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat/taksaanit

ATC-koodi: L01C D01

Vaikutusmekanismi
Paklitakseli on antimikrotubulusaine, joka edistää mikrotubulusten muodostusta

tubuliinidimeereistä ja stabiloi mikrotubuluksia estämällä depolymerisaatiota. Tämä stabiloituminen estää mikrotubulusverkoston normaalia dynaamista uudelleenjärjestäytymistä, joka on oleellisen elintärkeissä solutoiminnan interfaasi- ja mitoosivaiheissa. Lisäksi paklitakseli aiheuttaa epänormaalien mikrotubuluskimppujen muodostumista koko solusyklin aikana ja useiden mikrotubulushaarojen muodostumisen mitoosin aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus

Munasarjasyövän ensilinjan hoidossa paklitakselin turvallisuutta ja tehokkuutta arvioitiin kahdessa laajassa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (verrattuna syklofosfamidin 750 mg/$m^2$ ja sisplatiinin 75 mg/$m^2$ yhdistelmään).

Intergroup-tutkimuksessa (B-MS CA 139-209) yli 650 potilaalle, joilla oli $II_{b-c}$, III tai IV asteen primaarinen munasarjasyöpä, annettiin enintään 9 paklitakselihoitokuuria (175 mg/$m^2$ 3 tunnin aikana) tai vertailuhoitoa. Toisessa laajassa tutkimuksessa (GOG 111/B-MS CA139-022) annettiin enintään 6 paklitakselihoitokuuria (135 mg/$m^2$, 24 tunnin infuusiona) yhdistettynä sisplatiiniin (75 mg/$m^2$) tai vertailuhoitoa yli 400 potilaalle, joilla oli III tai IV asteen primaarinen munasarjasyöpä ja > 1 cm:n jäännöstuumori levinneisyysmäärityslaparotomiassa tai etäällä sijaitsevia metastaaseja. Vaikka hoitoja ei verrattu suoraan, molemmissa tutkimuksissa paklitakselia ja sisplatiinia saaneilla potilailla oli merkitsevästi suurempi vasteprosentti, taudin eteneminen alkoi myöhemmin ja elossaoloaika oli pitempi kuin standardihoitoa saaneilla potilailla. Pitkälle edennyttä munasarjasyöpää sairastaneilla potilailla, jotka saivat 3 tunnin infuusiona paklitakselia/sisplatiinia, esiintyi enemmän neurotoksisuutta, artralgiaa/myalgiaa mutta vähemmän myelosuppressiota kuin potilailla, jotka saivat syklofosfamidia/sisplatiinia.

Rintasyövän liitännäishoidossa 3121 potilaalle, joilla oli imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä, annettiin joko paklitakselia liitännäishoitona tai ei lainkaan solunsalpaajahoitoa neljän doksorubisiini- ja syklofosfamidikuurin jälkeen (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Seuranta-ajan pituus oli keskimäärin 69 kuukautta (mediaani). Paklitakselia saaneilla potilailla uusiutumisriski pieneni merkitsevästi, 18 %, pelkkää AC-hoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna (p = 0,0014) ja kuolleisuusriski pieneni merkitsevästi, 19 %, pelkkää AC-hoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna (p = 0,0044). Retrospektiivisissä analyyseissä suotuisa vaikutus tulee esiin kaikissa potilaiden alaryhmissä. Potilailla, joilla oli hormonireseptorinegatiivinen kasvain tai reseptoristatus oli tuntematon, syövän uusiutumisriski pieneni 28 % (95 %:n luottamusväli: 0,59–0,86). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli hormonireseptoripositiivinen kasvain, uusiutumisriski pieneni 9 % (95 %:n luottamusväli: 0,78–1,07). Tässä koeasetelmassa ei kuitenkaan tutkittu yli 4 kuuria kestävän pitkäkestoisen AC-hoidon tehoa. Pelkästään tämän tutkimuksen perusteella ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että havaitut vaikutukset saattoivat johtua osittain solunsalpaajahoidon erilaisesta kestosta näissä kahdessa tutkimushaarassa (AC: 4 kuuria; AC + paklitakseli: 8 kuuria). Siksi liitännäishoitoa paklitakselilla tulisi pitää AC-hoidon pidentämisen vaihtoehtona.

Samanlaista tutkimusasetelmaa noudattaneessa toisessa laajassa kliinisessä imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän liitännäishoitotutkimuksessa 3060 potilasta jaettiin satunnaistetusti kahteen ryhmään, joista vain toiselle ryhmälle annettiin neljän AC-kuurin jälkeen neljä paklitakselikuuria suurempaa 225 mg/m²:n annosta käyttäen (NSABP B-28, BMS CA139-270). Keskimäärin 64 kuukautta (mediaani) kestäneen seurannan aikana syövän uusiutumisriski pieneni paklitakselia saaneilla potilailla merkitsevästi, 17 %, pelkkää AC-hoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna (p = 0,006). Paklitakselihoitoa saaneilla kuolleisuusriski pieneni 7 % (95 %:n luottamusväli: 0,78–1,12). Kaikissa alaryhmäanalyyseissä tulos oli parempi paklitakselihaarassa. Tässä tutkimuksessa potilailla, joilla oli hormonireseptoripositiivinen kasvain, syövän uusiutumisriski pieneni 23 % (95 %:n luottamusväli: 0,6–0,92). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli reseptorinegatiivinen kasvain, uusiutumisriski pieneni 10 % (95 %:n luottamusväli: 0,7–1,11).

Paklitakselin tehoa ja turvallisuutta metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidossa arvioitiin kahdessa keskeisessä faasin III satunnaistetussa, kontrolloidussa ja avoimessa tutkimuksessa.

Ensimmäisessä tutkimuksessa (BMS CA139-278) verrattiin doksorubisiinin bolusannosta (50 mg/m²) ja 24 tuntia sen jälkeen annetun paklitakselin (220 mg/m² kolmen tunnin infuusiona) yhdistelmää (AT) standardiin FAC-hoitoon (5-FU 500 mg/m², doksorubisiini 50 mg/m², syklofosfamidi 500 mg/m²), kun molempia annettiin kolmen viikon välein yhteensä kahdeksan kuuria. Tähän satunnaistettuun tutkimukseen otettiin 267 potilasta, joilla oli metastasoitunut rintasyöpä ja jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet solunsalpaajia tai olivat saaneet vain ei-antrasykliinipohjaista liitännäishoitoa. Tulokset osoittivat, että aika ennen taudin etenemistä oli merkitsevästi ($p = 0,029$) pitempi AT-hoitoa saaneessa ryhmässä (8,2 kuukautta) kuin FAC-ryhmässä (6,2 kuukautta). Elossaoloajan mediaani oli paklitakseli/doksorubisiiniryhmässä pitempi (23,0 kuukautta) kuin FAC-ryhmässä (18,3 kuukautta; $p = 0,004$). AT-haarassa 44 % ja FAC-haarassa 48 % potilaista sai myöhemmin toista solunsalpaajahoitoa, johon AT-haarassa sisältyi taksaaneja 7 prosentilla potilaista ja FAC-haarassa 50 prosentilla potilaista. Myös kokonaishoitovaste oli merkitsevästi suurempi AT-haarassa (68 %) kuin FAC-haarassa (55 %). Täydellinen vaste todettiin paklitakseli/doksorubisiinihaarassa 19 prosentilla ja FAC-haarassa 8 prosentilla potilaista. Riippumaton sokkoutettu katsaus on vahvistanut myöhemmin kaikki tehoa koskevat tulokset.

Paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin toisen keskeisen tutkimuksen HO648g suunnitellussa alaryhmäanalyysissä (metastasoitunutta rintasyöpää sairastavat potilaat, jotka olivat aikaisemmin saaneet antrasykliinejä liitännäishoitona). Trastutsumabihoidon tehoa yhdistelmähoitona paklitakselin kanssa ei ole osoitettu potilailla, jotka eivät aikaisemmin saaneet antrasykliinejä liitännäishoitona. Trastutsumabin (4 mg/kg kyllästysannoksena ja sen jälkeen 2 mg/kg viikoittain) ja paklitakselin (175 mg/m² kolmen tunnin infuusiona kolmen viikon välein) yhdistelmähoitoa verrattiin pelkkään paklitakseliin (175 mg/m² kolmen tunnin infuusiona kolmen viikon välein) 188 potilaalla, joilla oli HER2-proteiinia yli-ilmentävä (2+ tai 3+ immunohistokemiallisessa määrityksessä) metastasoitunut rintasyöpä ja jotka olivat saaneet aikaisemmin antrasykliinejä. Paklitakselia annettiin kolmen viikon välein vähintään kuusi kuuria, mutta trastutsumabia annettiin viikoittain taudin etenemiseen asti. Tutkimus osoitti, että paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoidolla saavutettu hyöty oli merkitsevä verrattuna pelkkään paklitakseliin, kun kriteereinä käytettiin aikaa ennen taudin etenemistä (yhdistelmähoidolla 6,9 kuukautta ja paklitakselilla yksinään 3,0 kuukautta), hoitovastetta 41 % ja 17 %) ja vasteen kestoa (10,5 kuukautta ja 4,5 kuukautta). Paklitakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoidon merkittävin toksinen vaikutus oli sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa paklitakselin 175 mg/m$^2$ ja sisplatiinin 80 mg/m$^2$ (paklitakselin jälkeen annettuna) yhdistelmähoitoa on selvitetty kahdessa faasin III tutkimuksessa (367 paklitakselihoitoa saanutta potilasta). Molemmat tutkimukset olivat satunnaistettuja. Toisessa tutkimuksessa vertailuryhmä sai sisplatiinia (100 mg/m$^2$) ja toisessa teniposidia 100 mg/m$^2$ ja sen jälkeen sisplatiinia 80 mg/m$^2$ (vertailuryhmässä 367 potilasta). Kummankin tutkimuksen tulokset olivat samanlaiset. Paklitakselia sisältävän hoidon ja vertailuhoidon välillä ei ollut merkitsevää eroa ensisijaisena päätetapahtumana olevan kuolleisuuden suhteen (mediaanit elossaoloajat paklitakselia saaneissa ryhmissä 8,1 ja 9,5 kuukautta ja vertailuryhmissä 8,6 ja 9,9 kuukautta). Samoin taudin etenemiseen kuluvassa ajassa ei ollut hoitojen välillä merkitsevää eroa. Kliinisen vasteen suhteen hyöty oli merkitsevä. Elämänlautututkimuksen tulokset viittaavat paklitakselia sisältävän yhdistelmähoidon aiheuttavan vähemmän ruokahaluttomuutta, mutta osoittavat myös sen aiheuttavan enemmän perifeeristä neuropatiaa ($p < 0,008$).

Ei-vertailevassa tutkimuksessa selvitettiin paklitakselin tehoa ja turvallisuutta AIDSiin liittyvän Kaposin sarkooman hoidossa. Potilailla oli pitkälle edennyt Kaposin sarkooma, ja he olivat saaneet aikaisemmin systeemistä solunsalpaajahoitoa. Primaarinen tulosmuuttuja oli

paras tuumorivaste. Näistä 107 potilaasta 63:n katsottiin olevan resistenttejä liposomaalisille antrasykliineille. Tämän alaryhmän katsotaan muodostavan tehonarviopopulaation. Liposomaalisille antrasykliineille resistenttien potilaiden kokonaishoitovaste (täydellinen/osittainen vaste) oli 15 kuurin jälkeen 57 % (luottamusväli 44–70 %). Yli 50 % hoitovasteista oli havaittavissa jo kolmen ensimmäisen kuurin jälkeen. Liposomaalisille antrasykliineille resistentissä ryhmässä vasteprosentit olivat vertailukelpoiset potilailla, jotka eivät olleet koskaan saaneet proteaasinestäjiä (55,6 %), ja niillä, jotka saivat proteaasinestäjiä vähintään 2 kuukautta ennen paklitakselihoitoa (60,9 %). Tehonarviopopulaatiossa aika ennen taudin etenemistä oli 468 vuorokautta (mediaani) (95 %:n luottamusväli 257-NE). Elossaoloajan mediaania ei voitu laskea, mutta luottamusvälin alaraja oli 617 vuorokautta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Laskimoon annon jälkeen paklitakselin pitoisuus plasmassa pienenee kaksivaiheisesti.

Paklitakselin farmakokinetiikka määriteltiin 3 ja 24 tunnin infuusioiden jälkeen annoksilla 135 ja 175 mg/m$^2$. Keskimääräinen puoliintumisaika oli 3,0–52,7 tuntia ja aitioiden ulkopuolisen (non-compartmental) kokonaispuhdistuman keskiarvo oli 11,6–24,0 l/h/m$^2$. Kokonaispuhdistuma näytti vähenevän plasmapitoisuuden suuretessa. Vakaan tilan jakautumistilavuuden keskiarvo oli 198–688 l/m$^2$, mikä viittaa laajaan ekstravaskulaariseen jakautumiseen ja/tai kudokseen sitoutumiseen. Kolmen tunnin infuusion yhteydessä annosten nostaminen aiheuttaa ei-lineaarisen farmakokinetiikan. Kun annos suureni 30 %:lla 135 mg:sta/m$^2$ 175 mg:aan/m$^2$, $C_{max}$ nousi 75 % ja $AUC_{0-\infty}$ nousi 81 %.

Systeemisen paklitakselialtistuksen vaihtelu samalla potilaalla oli hyvin vähäistä. Usean hoitokuurin yhteydessä ei todettu viitteitä paklitakselin kumuloitumisesta.

Jakautuminen
*In vitro* -tutkimukset seerumin proteiineihin sitoutumisesta osoittavat, että 89–98 % paklitakselista on proteiiniin sitoutunut. Simetidiinin, ranitidiinin, deksametasonin tai difenhydramiinin ei todettu vaikuttavan paklitakselin proteiineihin sitoutumiseen.

Biotransformaatio ja eliminaatio
Paklitakselin jakautumista ja metaboliaa ihmisellä ei ole täysin selvitetty. Muuttumattoman lääkeaineen kumulatiivinen erittyminen virtsaan on ollut keskimäärin 1,3–12,6 % annoksesta, mikä viittaa laajaan nonrenaaliseen puhdistumaan. Maksa-aineenvaihdunta ja sappiteitse tapahtuva puhdistuma lienevät tärkeimmät paklitakselin poistumismekanismit. Paklitakseli metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymin vaikutuksesta. Radioaktiivisesti merkitystä paklitakseliannoksesta erittyi ulosteeseen keskimäärin 26 % 6α-hydroksipaklitakselina, 2 % 3'p-dihydroksipaklitakselina ja 6 % 6α-3'-p-hydroksipaklitakselina. 6α-hydroksipaklitakseli muodostuu CYP2C8:n vaikutuksesta, 3'p-hydroksipaklitakseli CYP3A4:n ja 6α-3’p-hydroksipaklitakseli CYP2C8:n ja CYP3A4:n vaikutuksesta. Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta paklitakselin eliminaatioon kolmen tunnin infuusion jälkeen ei ole tutkittu. Hemodialyysissä olevan potilaan farmakokineettiset parametrit olivat samaa luokkaa kuin ei-dialyysipotilailla annettaessa 135 mg/m$^2$ paklitakselia kolmen tunnin infuusiona.

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

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa paklitakselia ja doksorubisiinia annettiin samanaikaisesti, doksorubisiinin ja sen metaboliittien jakautuminen ja eliminoituminen hidastuivat. Doksorubisiinin kokonaispitoisuus plasmassa oli 30 % suurempi, kun paklitakseli annettiin

heti doksorubisiinin jälkeen sen sijaan, että lääkkeiden annon välinen aika olisi ollut 24 tuntia.

Kun paklitakselia annetaan yhdistelmähoitona, sisplatiinin, doksorubisiinin tai trastutsumabin käyttösuositukset on tarkistettava näiden lääkkeiden valmisteyhteenvedoista.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Paklitakselin antaminen ennen parittelua tai sen aikana heikensi naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyttä. Lisäksi paklitakseli heikensi hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä sekä lisäsi alkio- ja sikiötoksisuutta.

Paklitakselin karsinogeenista potentiaalia ei ole tutkittu. Farmakodynaamisen vaikutusmekanismin perusteella paklitakseli voi kuitenkin olla karsinogeeninen ja genotoksinen aine. Paklitakselin on todettu olevan mutageeninen sekä *in vitro* että *in vivo* nisäkäskoejärjestelmissä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Makrogoliglyserolirisiinioleaatti (polyoksietyloitu risiiniöljy)
Etanoli, vedetön
Sitruunahappo, vedetön

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Makrogoliglyserolirisiinioleaatti (polyoksietyloitu risiiniöljy) voi aiheuttaa di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin (DEHP) liukenemisen muovitetuista polyvinyylikloridi (PVC) -infuusiopusseista suhteessa aikaan ja pitoisuuteen. Siksi paklitakselin valmistamisessa, säilyttämisessä ja annostelussa tulee käyttää välineitä, jotka eivät sisällä PVC:tä. Sallittuja materiaaleja ovat esimerkiksi lasi, polypropeeni tai polyolefiini.

### 6.3 Kestoaika

2 vuotta (myyntipakkauksessa)

Valmiste säilyy laimentamisen jälkeen kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina

| **Laimennin** | **Tavoitepitoisuus** | **Säilytysolosuhteet** | **Aika** |
|---|---|---|---|
| 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioneste | 0,3 mg/ml ja 1,2 mg/ml | 2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna infuusiopusseissa (polyolefiini), jotka eivät sisällä PVC:tä | 28 vuorokautta |
| 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosi-infuusioneste | 0,3 mg/ml ja 1,2 mg/ml | 2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna infuusiopusseissa (polyolefiini), jotka eivät sisällä PVC:tä | 14 vuorokautta |
| 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi- | 0,3 mg/ml ja 1,2 mg/ml | 25 °C:n lämpötilassa normaaleissa valaistusolosuhteissa | 72 tuntia |

| | | | |
|---|---|---|---|
| infuusioneste | | infuusiopusseissa (polyolefiini), jotka eivät sisällä PVC:tä | |
| 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosi-infuusioneste | 0,3 mg/ml ja 1,2 mg/ml | 25 °C:n lämpötilassa normaaleissa valaistusolosuhteissa infuusiopusseissa (polyolefiini), jotka eivät sisällä PVC:tä | 72 tuntia |
| 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosi-infuusioneste ja 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioneste | 0,3 mg/ml ja 1,2 mg/ml | 25 °C:n lämpötilassa normaaleissa valaistusolosuhteissa infuusiopusseissa (polyolefiini), jotka eivät sisällä PVC:tä | 72 tuntia |
| 50 mg/ml (5%) gluukosia sisältävä Ringerin liuos | 0,3 mg/ml ja 1,2 mg/ml | 25 °C:n lämpötilassa normaaleissa valaistusolosuhteissa infuusiopusseissa (polyolefiini), jotka eivät sisällä PVC:tä | 72 tuntia |

Vaikka valmiste sisältää etanolia, se ei takaa valmisteen mikrobiologista säilyvyyttä. Mikrobiologiselta kannalta laimennettu valmiste olisi käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimentaminen ole tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

Ensimmäisen käyttökerran ja toistuvien kumitulpan lävistysten ja paklitakseliaspiraatioiden jälkeen käyttämättömän infuusiokonsentraatin on osoitettu säilyvän mikrobiologisesti, kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina alle 25 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna enintään 28 vuorokauden ajan. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## 6.4 Säilytys

Myyntipakkauksessa: Säilytä alle 25 °C. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Jäätyminen ei vaikuta haitallisesti valmisteeseen. Jääkaapissa säilytettäessä valmiste voi saostua, mutta saostuma liukenee huoneenlämmössä ravistamatta tai kevyesti ravistaen. Jos liuos pysyy sameana tai jos siinä havaitaan liukenemattomia saostumia, valmiste on hävitettävä.

Säilytys ensimmäisen käyttökerran tai laimennuksen jälkeen, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas tyypin I lasinen injektiopullo (5 ml, 16,7 ml, 25 ml ja 50 ml), jossa elastomeeritulppa. Injektiopullot toimitetaan yksittäispakattuina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

*Käsittely:* Kaikkien antineoplastisten aineiden tavoin myös paklitakselin käytössä on noudatettava varovaisuutta. Laimentamisen on tapahduttava aseptisissa olosuhteissa koulutetun henkilökunnan toimesta tähän tarkoitukseen varatulla alueella. Asianmukaisia suojakäsineitä on käytettävä. Aineen joutumista kosketuksiin ihon ja limakalvojen kanssa on varottava.

Jos ainetta joutuu iholle, iho on välittömästi pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla. Paikallisen altistuksen seurauksena on havaittu kihelmöintiä, polttavaa tunnetta ja punaisuutta. Jos ainetta joutuu limakalvolle, se huuhdotaan perusteellisesti vedellä. Inhalaation jälkeen on raportoitu hengenahdistusta, rintakipuja, polttava tunne nielussa ja pahoinvointia.

*Infuusionesteen valmistus:* Infuusiokonsentraatin laimentamisen yhteydessä ei pidä käyttää sytostaattiannosteluneulaa tai vastaavaa, koska se voi aiheuttaa injektiopullon tulpan sisäänpainumisen ja steriiliyden menetyksen.

Ennen infuusiota paklitakseli laimennetaan käyttövalmiiksi infuusioliuokseksi (0,3−1,2 mg/ml) aseptista tekniikkaa noudattaen seuraaviin infuusionesteisiin:

- natriumkloridi-infuusioneste 9 mg/ml (0,9 %)
- glukoosi-infuusioneste 50 mg/ml (5 %)
- infuusioneste, jossa glukoosia 50 mg/ml ja natriumkloridia 9 mg/ml
- Ringerin liuos, joka sisältää glukoosia 50 mg/ml

Laimennettu infuusioliuos on tarkoitettu käytettäväksi vain yhdellä käyttökerralla.

Käyttövalmiin infuusioliuoksen säilyvyys, ks. kohta 6.3.

Käyttövalmis infuusioliuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista hiukkasten tai värjäytymisen varalta.

Valmistuksen aikana liuos voi näyttää samealta, mikä johtuu vehikkelistä, eikä se poistu suodattamalla. Sameus ei vaikuta valmisteen tehoon. Liuos tulee antaa mikrohuokoisen kalvon omaavan in-line-suodattimen läpi, jossa huokoskoko on ≤ 0,22 µm. Merkittävää tehon heikkenemistä ei ole havaittu, kun liuoksen antoa on simuloitu in-line-suodattimellisen (≤ 0,22 µm) siirtoletkun läpi.

Sakkautumista paklitakseli-infuusion aikana, yleensä 24 tunnin infuusion loppuvaiheilla, on raportoitu harvoissa tapauksissa. Sakkautumisriskin pienentämiseksi paklitakseli tulee käyttää mahdollisimman pian laimennuksen jälkeen ja liiallista ravistelua tai heiluttelua tulee välttää. Infuusion annon aikana liuoksen ulkonäköä tulee tarkkailla säännöllisesti ja jos sakkautumista ilmenee, infuusion anto tulee lopettaa.

Jotta minimoitaisiin potilaan altistus DEHP:lle, jota saattaa liueta PVC-muovisista infuusiopusseista, siirtolaitteista tai muista välineistä, laimennetut paklitakseliliuokset tulee säilyttää pulloissa, jotka eivät sisällä PVC:tä (lasi, polypropeeni) tai muovipusseissa, jotka eivät sisällä PVC:tä (polypropeeni, polyolefiini) ja antaa polyeteenipinnoitettuja siirtolaitteita käyttäen. PVC:llä muovitetun, lyhyen sisään- ja/tai ulostuloletkun omaavien suodatinlaitteiden käyttäminen ei ole aiheuttanut DEHP:n merkittävää liukenemista.

*Hävittäminen:* Kaikki paklitakselin valmistukseen, annosteluun, infusointiin tai muuhun käsittelyyn käytettävät tarvikkeet on pantava asianmukaiseen turvasäiliöön ja hävitettävä sytotoksisten aineiden käsittelystä säädetyllä tavalla.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer PFE Finland Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

18880

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.6.2004

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.6.2017