

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paclitaxel Actavis, 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 6 mg paklitakseeli.

Üks 5 ml viaal sisaldab 30 mg paklitakseeli.

Üks 16,7 ml viaal sisaldab 100 mg paklitakseeli.

Üks 25 ml viaal sisaldab 150 mg paklitakseeli.

Üks 50 ml viaal sisaldab 300 mg paklitakseeli.

INN. *Paclitaxelum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

makrogoolglütseroolriitsinolaat (527 mg/ml) ja veevaba etanool (385 mg/ml).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge värvitu kuni kahvatu kollakas kergelt viskoosne lahus, pH 3,3...4,3 ja osmolaarsus > 4000 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Munasarja kartsinoom

Kaugelearenenud või esialgse laparotoomia järgselt residuaalse (>1 cm) munasarja kartsinoomi esimese rea kemoterapia kombinatsioonis tsisplatiiniga.

Metastaatilise munasarja kartsinoomi teise rea kemoterapia, kui esimese rea ravi plaatinapreparaatidega ebaõnnestub.

Rinnanäärme kartsinoom

Lümfisõlmedesse metastaseerunud rinnanäärme kartsinoomi adjuvantravi antratsükliin- ja tsüklofosfamiidravi (AC) järgselt. Adjuvantravi paklitakseeliga käsitletakse kui alternatiivset pikendust AC ravile.

Lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärme kartsinoomi esmane ravi kombinatsioonis antratsükliiniga patsientidel, kellele antratsükliinravi sobib või kombinatsioonis trastuzumabiga patsientidel, kellel on immunohistokeemiliselt kindlaks määratud HER-2 üleekspressioon 3+ tasemel ja kellele antratsükliinravi ei sobi (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Metastaatilise rinnanäärme kartsinoomi monoterapia patsientidel, kellel standardravi antratsükliiniga ei ole andnud soovitud tulemusi või kellele see ei sobi.

Kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk

Paklitakseel kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks patsientidel, kellel kirurgilist ja/või kiiritusravi ei saa teostada.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

AIDS-iga seotud kauglearenenud Kaposi sarkoomi ravi patsientidel, kellel on varem liposomaalne antratsükliinravi ebaõnnestunud.

Viimati nimetatud näidustusel on ravimi efektiivsuse kohta andmed piiratud; kokkuvõtte olulistest uuringutest on toodud lõigus 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kõikidele patsientidele tuleb enne paklitakseel-ravi teha premedikatsioon, mis koosneb kortikosteroididest, antihistamiinikumidest ja H₂-retseptorite antagonistidest, nt järgnevalt:

Ravim	Annus	Manustamine enne paklitakseeli
deksametasoon	20 mg suukaudu* või i.v.	Suukaudselt ligikaudu 12 ja 6 tundi või i.v 30...60 min varem
difenhüdramiin**	50 mg i.v.	30...60 minutit
tsimetidiin või ranitidiin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30...60 minutit

*8...20 mg Kaposi sarkoomiga patsientidele

**või ekvivalentne antihistamiinikum, nt kloorfeniramiin

Paklitakseeli tuleb manustada läbi filtriga infusioonisüsteemi, mille membraani avad on ≤0,22 mikromeetrit (vt lõik 6.6).

Munasarja kartsinoomi esimese rea kemoteraapia

Kuigi praegu uuritakse paklitakseeli alternatiivseid manustamisskeeme, on soovitatav kasutada paklitakseeli ja tsisplatiini kombinatsioonravi. Sõltuvalt infusiooni kestusest soovitatakse paklitakseeli kahte erinevat annustamisviisi: 175 mg/m² paklitakseeli manustatakse intravenoosse infusioonina 3 tunni jooksul, seejärel manustatakse 75 mg/m² tsisplatiini ja ravi korratakse kolmenädalaste intervallidega või 135 mg/m² paklitakseeli manustatakse intravenoosse infusioonina 24 tunni jooksul, seejärel manustatakse 75 mg/m² tsisplatiini ja ravi korratakse kolmenädalaste intervallidega (vt lõik 5.1).

Munasarja kartsinoomi teise rea kemoteraapia

Soovitatav annus - 175 mg/m² paklitakseeli manustatakse intravenoosse infusioonina 3 tunni jooksul kolmenädalaste intervallidega ravikuuride vahel.

Rinnanäärme kartsinoomi adjuvantravi

Paklitakseeli soovitatav annus on 175 mg/m² 3 tunni jooksul 3-nädalaste intervallidega 4 ravitsükliina, millele järgneb antratsükliinravi (AC).

Rinnanäärme kartsinoomi esimese rea kemoteraapia

Samaaegsel manustamisel koos doksorubitsiiniga (50 mg/m²) tuleks paklitakseeli manustada 24 tundi pärast doksorubitsiini. Paklitakseeli soovitatav annus on 220 mg/m², manustatuna intravenoosselt 3 tunni jooksul 3-nädalase intervalliga ravikuuride vahel (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Paklitakseeli soovitatav annus kasutamisel kombinatsioonis trastuzumabiga on 175 mg/m² manustatuna intravenoosselt 3 tunni jooksul 3-nädalase intervalliga ravikuuride vahel (vt lõik 5.1). Paklitakseeli infusiooni võib alustada järgmisel päeval pärast trastuzumabi esimest annust või vahetult

pärast trastuzumabi järgmisi annuseid, kui trastuzumabi eelnev annus oli hästi talutav (trastuzumabi täpsemat annustamist vt Herceptin'i ravimi omaduste kokkuvõttest).

Rinnanäärme kartsinoomi teise rea kemoterapia

Paklitakseeli soovitatav annus on 175 mg/m² manustatuna 3 tunni jooksul. Manustamiskordade vaheline intervall on 3 nädalat.

Kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) ravi

Soovitatav paklitakseeli annus on 175 mg/m² manustatuna 3 tunni jooksul, millele järgneb tsisplatiin annuses 80 mg/m². Manustamiskordade vaheline intervall on 3 nädalat.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomi (KS) ravi

Soovitatav paklitakseeli annus on 100 mg/m² manustatuna 3-tunnise intravenoosse infusioonina iga 2 nädala järel.

Paklitakseeli järgnevad annused tuleb manustada vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele. Paklitakseeli järgmist annust ei tohi manustada enne, kui neutrofiilide arv on $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ KS patsientidel) ja trombotsüütide arv $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ KS patsientidel). Patsientidel, kellel tekib raske neutropeenia (neutrofiilide arv $< 500/\text{mm}^3$ 7 või enama päeva vältel) või raske perifeerne neuropaatia, tuleb järgnevate kuuride annust vähendada 20% (KS patsientidel 25%) (vt lõik 4.4).

Maksafunktsioonihäirega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni langusega patsientidele manustamiseks ei ole annustamise soovituselt piisavalt andmeid (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Raske maksafunktsiooni häirega patsientidele paklitakseeli ei manustata.

Lapsed

Paklitakseeli ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Ravimiparaadi lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes, eriti makrogoolglütseroolriitsinolaadi (polüoksüülkastooröli) suhtes (vt lõik 4.4).

Imetamine (vt lõik 4.6).

Patsientidel, kelle neutrofiilide väärtus on $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ KS patsientidel).

Kaposi sarkoomi patsientidel samaaegsete tõsiste kontrollimatute infektsioonide korral.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Paklitakseeli tuleb manustada tsütotoksiliste vähivastaste ravimite kasutamises kogenud arsti järelevalve all. Kuna võivad tekkida rasked ülitundlikkusreaktsioonid, siis peavad vastavad toetavad ravivahendid olema kättesaadavad.

Tulenevalt võimalikust ekstravasatsiooni riskist on soovituslik ravimi manustamise ajal infusioonikohta tähelepanelikult jälgida võimaliku infiltreerumise suhtes. Patsientidele tuleb premedikatsiooniks manustada kortikosteroide, antihistamiinikume ja H₂-antagoniste (vt lõik 4.2). Kombinatsioonravi korral tuleb paklitakseel manustada enne tsisplatiini (vt lõik 4.5).

Rasket ülitundlikkusreaktsioonid, mida iseloomustab düspnoe ja hüpotensioon, mis vajavad ravi, angioödeem ja generaliseerunud urtikaaria, tekib <1% patsientidest, kes saavad paklitakseeli pärast adekvaatset premedikatsiooni. Need reaktsioonid on ilmselt histamiini poolt vahendatavad. Rasket ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb paklitakseeli infusioon koheselt lõpetada, alustada sümptomaatilise raviga ja patsiendile ei tohi ravimit enam manustada.

Luüdi supressioon (eelkõige neutropeenia) on annusega piirduv toksilisus. Tuleb rakendada sagedast verepildi jälgimist. Patsienti ei tohi uuesti ravida enne, kui neutrofiilide arv tõuseb $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ KS patsientidel) ja trombotsüütide arv $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ KS patsientidel).

KS kliinilistes uuringutes manustati enamusele patsientidele granulotsüütide arvu stimuleerivat faktorit (G-CSF).

Harva on paklitakseeli manustamise järgselt teatatud *rasketest südame juhtehäiretest*.

Kui patsiendil tekib paklitakseeli manustamise ajal oluline juhtehäire, tuleb rakendada vastavat ravi ja järgneva ravi ajal jälgida pidevalt südametegevust. Paklitakseeli manustamise ajal on täheldatud hüpotensiooni, hüpertensiooni ja bradükardiat; patsiendid on tavaliselt asümptomaatilised ja üldjuhul ravi ei vaja. Soovitav on sage eluliste näitajate jälgimine, eriti esimese paklitakseel-infusioonitunni jooksul. Raskeid kardiovaskulaarseid kõrvanähte täheldati kauglearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidel sagedamini kui rinnanäärme ja munasarja kartsinoomi puhul.

AIDS-ga seotud KS-iga patsientidel läbiviidud kliinilistes uuringutes on üksikutel juhtudel esinenud südamepuudulikkust.

Kui metastaatilise rinnanäärmevähi esimeses ravis kasutatakse paklitakseeli kombinatsioonis doksorubitsiini või trastuzumabiga, tuleb tähelepanelikult jälgida südame tööd. Kui patsient on sellise kombinatsioonravi jaoks sobiv kandidaat, tuleb enne ravi läbi viia põhilised kardioloogilised uuringud, sh anamnees, patsiendi läbivaatus, elektrokardiogramm (EKG), ehokardiogramm ja/või MUGA (*multigated acquisition*) skanneering. Südame funktsioone tuleb jälgida kogu ravi jooksul (nt iga 3 kuu järel). Taoline monitoorimine aitab avastada patsiente, kellel tekivad südame funktsioonihäired ning raviarst saab ventrikulaarse funktsiooni hindamise sageduse alusel hoolikalt määrata manustatava antratsükliini kumulatiivse annuse (mg/m^2). Kui analüüsid näitavad, et patsiendil ilmneb südamefunktsiooni halvenemine, isegi kui see jääb asümptomaatiliseks, peab arst hoolikalt kaaluma ravist saadava kasu ja potentsiaalse kardiaalse riski suhet, k.a pöördumatu kahjustuse teket. Kui ravimit manustatakse edasi, peab südamefunktsiooni jälgimine olema sagedasem (nt iga 1...2 tsükli järel). Täiendavaks informatsiooniks vt Herceptin'i või doksorubitsiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kuigi *perifeerne neuropaatia* tekib sageli, on rasket sümptomite ilmnemine harvaesinev. Rasketel juhtudel on soovitatav vähendada annust 20% võrra (25% võrra KS patsientidel) kõikidel järgnevatel paklitakseeli ravikuuridel. Mitteväikerakk-kopsuvähiga ning munasarjavähi patsientidel, keda raviti esimese rea raviga, tekitas paklitakseeli 3-tunnine infusioon kombineerituna tsisplatiiniga rasket neurotoksilisust sagedamini, kui mõlemal ravimil (paklitakseel ja tsüklofosfamiid) kombinatsioon tsisplatiiniga.

Maksafunktsiooni häire: sellistel patsientidel on suurenenud risk toksilisuseks, eriti 3...4 astme müelosupressiooniks. Puuduvad tõendid, et paklitakseeli toksilisus suureneks, kui seda manustada 3-tunnise infusioonina patsientidele, kellel on kergelt häirunud maksafunktsioon. Raskekujulise kolestaasiga patsientide ravi kohta andmed puuduvad. Kui paklitakseeli manustatakse pikaajalise infusioonina, siis võib mõõduka kuni raske maksapuudulikkusega patsientidel täheldada suurenenud müelosupressiooni. Patsiente tuleb jälgida täpselt raskekujulise müelosupressiooni arengu suhtes (vt lõik 4.2). Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häire korral on annuse muutmise soovitamiseks andmed puudulikud (vt lõik 5.2).

Puuduvad andmed raske kolestaasiga patsientidele manustamise kohta. Paklitakseeli ei ole soovitatav kasutada raske maksafunktsiooni häirega patsientidel.

Kuna Paclitaxel Actavis sisaldab *etanooli* (385 mg/ml), tuleks arvestada võimalikke KNS-i ja muude toimetega.

Tuleb vältida paklitakseeli *intra-arteriaalsel* manustamist, sest loomkatsetes, kus uuriti paikset talumust, tekkisid intra-arteriaalsel manustamisel rasked koereaktsioonid.

Pseudomembranoosset koliiti on esinenud harva, k.a juhud samaaegselt antibiootikumravi mittesaanud patsientidel. Seda reaktsiooni tuleb võtta arvesse paklitakseeliravi ajal või kohe pärast ravi tekkiva raske või püsiva diarröa diferentsiaaldiagnoosis.

Kopsupiirkonna kiiritusravi kombineerituna paklitakseeliga võib sõltumata ravi järjekorrast soodustada *interstiitsiaalse pneumoniidi* teket.

Hormoon-retseptor positiivse kasvaja korral on hormonaalne kontratseptsioon vastunäidustatud.

KS patsientidel esineb *rasket mukosiiti* harva. Raskete kõrvaltoimete ilmnemisel tuleb paklitakseeli annust vähendada 25%.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Premedikatsioon tsimetidiiniga ei mõjuta paklitakseeli kliirensit.

Paklitakseeli on munasarjavähi esimese rea preparaadina soovitatav manustada *enne* tsisplatiini. Eelneval tsisplatiini manustamisel vastab paklitakseeli ohutusprofiil monoteeraapia puhul saadud näitajatele. Paklitakseeli manustamine *pärast* tsisplatiinravi põhjustab tugevama müelosupressiooni ja paklitakseeli kliirensi languse ligikaudu 20%. Patsientidel, keda ravitakse paklitakseeli ja tsisplatiiniga, võib olla suurenenud risk neerupuudulikkuse tekkeks, võrreldes tsisplatiini monoteeraapiaga günekoloogiliste pahaloomuliste kasvujate korral.

Paklitakseeli tuleb metastaatilise rinnanäärmevähi esimeses ravis manustada 24 tundi pärast doksorubiitsiini, kuna paklitakseeli ja doksorubiitsiini manustamisel lühikese intervalliga võib doksorubiitsiini ja tema aktiivsete metaboliitide eliminatsioon väheneda (vt lõik 5.2).

Paklitakseeli metabolismi katalüüsivad osaliselt tsütokroom P450 isoensüümid CYP2C8 ja 3A4 (vt lõik 5.2). Kliinilised uuringud on näidanud, et CYP2C8-vahendatud paklitakseeli muundamine 6 α -hüdrosüpaklitakseeliks on peamine metabolismi tee inimestel. Samaaegne ketokonasooli, teadaolevalt tugeva CYP3A4 inhibiitori manustamine ei inhibeeri patsientidel paklitakseeli eliminatsiooni; järelikult võib mõlemat ravimit ilma annust muutmata koos manustada. Lisaandmed võimalikest ravimite vastastikustest toimetest paklitakseeli ja teiste CYP3A4 substraatide/inhibiitorite vahel on piiratud. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik manustades paklitakseeli samaaegselt teadaolevate CYP2C8 või 3A4 inhibiitoritega (nt erütromütsiin, fluoksetiin, gemfibrosiil) või indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, efavirens, nevirapiin).

Läbiviidud uuringud KS patsientidega, kes kasutavad mitmeid ravimeid üheaegselt, on leitud, et paklitakseeli süsteemi kliirens on nelfinaviiri või ritonaviiri kasutamisel tunduvalt langenud, kuid indinaviiri korral mitte. Info koostoimete kohta teiste proteaasi inhibiitoritega on puudulik. Järelikult tuleks paklitakseeli kasutada ettevaatusega patsientide puhul, kes saavad samaaegselt proteaasi inhibiitoreid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

On näidatud, et paklitakseel vähendab rottide fertiilsust.

Viljatuse võimaluse tõttu peaksid meespatsiendid enne ravi paklitakseeliga konsulteerima sperma krüokonserveerimise osas.

Rasedus

Paklitakseeli kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad adekvaatsed andmed. Näidatud on paklitakseeli embrüo- ja fetotoksilisust küülikutel. Nagu teised tsütotoksilised ravimid, võib paklitakseel rasedatele naistele manustades põhjustada lootekahjustusi. Seega ei tohi paklitakseeli ilma selge vajaduseta raseduse ajal kasutada. Fertiilses eas naised tuleb nõustada, et nad peavad ravi ajal paklitakseeliga vältima rasestumist ning rasestumisel kohe informeerima raviarsti. Fertiilses eas mees- ja naispatsiendid ja/või nende partnerid peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid meetmeid vähemalt 6 kuud pärast paklitakseel-ravi lõppu.

Imetamine

Paklitakseel on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ei ole teada, kas paklitakseel eritub inimese rinnapiima. Ravi ajaks paklitakseeliga tuleb rinnaga toitmine katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Paklitakseeli kasutamisel ei ole täheldatud mõju autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele. Tuleb siiski mees pidada, et kasutatav preparaat sisaldab etanooli (vt lõigud 4.4 ja 6.1). Ravimis sisalduv alkohol võib vähendada autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kui ei ole teisiti märgitud, viitavad järgnevalt toodud andmed ohutuse andmebaasile, kus 812 soliidtuumori diagnoosiga patsienti raviti kliinilistes uuringutes paklitakseeli monoteeraapiaga. Kuna KS populatsioon on väga spetsiifiline, on eraldi peatükis selle lõigu lõpus käsitletud 107 patsiendil läbiviidud kliiniliste uuringute tulemusi.

Kui ei ole teisiti märgitud, on kõrvaltoimete avaldumise sagedus ja raskusaste paklitakseeli annustamisel munasarja-, rinnanäärmevähi ja mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele üldiselt sarnased. Ükski kirjeldatud toksilistest toimetest ei ole spetsiifiliselt seotud vanusega.

Raske ülitundlikkusreaktsioon (defineeritakse kui ravi vajav hüpotensioon, angioödem, respiratoorne distress, mis vajab bronhodilataatorravi, või generaliseerunud urtikaaria) võimaliku fataalse lõppega tekkis kahel patsiendil (< 1%). Kergem ülitundlikkusreaktsioon tekkis kokku 34% patsientidest (17% kõigist ravikuuridest). Need kergemad reaktsioonid seisnesid põhiliselt nahaõhetuses ja -lööbes ning ei vajanud ravi ega takistanud paklitakseel-ravi jätkamist.

Kõige sagedasem kõrvaltoime oli *luuüdi supressioon*. Raske neutropeenia (< 500 rakku/mm³) tekkis 28% patsientidest, kuid see ei olnud seotud febrilsete episoodidega. Ainult 1% patsientidest oli raske neutropeenia kestusega 7 või enam päeva. Trombotsütopeeniast teatati 11% patsientidest. 3%-l patsientidest oli trombotsüütide arv madalaimal tasemel < 50 000/mm³ vähemalt ühel korral uuringu jooksul. Aneemia esines 64% patsientidest, kuid see oli raske (Hgb < 5 mmol/l) ainult 6% patsientidest. Aneemia sagedus ja raskus on seotud hemoglobiini algväärtusega.

Neurotoksilisus, peamiselt *perifeerne neuropaatia*, tekkis sagedamini ja oli raskem 175 mg/m² paklitakseeli manustamisel 3-tunnise infusioonina koos tsisplatiiniga (neurotoksilisus 85%, raske vorm 15%), võrreldes 135 mg/m² paklitakseeli manustamisega 24-tunnise infusioonina (perifeerne neuropaatia 25%, raske vorm 3%). Mitteväikerakk-kopsuvähi ja munasarjavähi patsientidel, kes said paklitakseeli 3 tunnise infusiooni jooksul koos sellele järgneva tsisplatiiniga, avaldus neurotoksilisus tunduvalt sagedamini. Perifeerne neuropaatia võib tekkida esimese ravikuuri järel ja võib süveneda paklitakseeli manustamise jätkamisel. Perifeerse neuropaatia tõttu tuli mõnedel juhtudel ravi lõpetada. Sensorised sümptomid olid tavaliselt leevendunud või kadunud mõned kuud pärast ravi lõpetamist paklitakseeliga. Varasema ravi tagajärjel tekkinud neuropaatiad ei ole vastunäidustuseks ravile paklitakseeliga.

Artralgia või *müalgia* tekkisid 60% patsientidest ja olid raskekujulised 13% patsientidest.

Manustamiskoha reaktsioonid, mis on seotud intravenoosse manustamisega, olid paikne turse, valu, nahapunetus ja induratsioon ning samuti võib ekstravasatsioon vahel tekitada tselluliiti. Kirjeldatud on

ägedat nahalöövet ja/või naha kestendust, mis vahel on seotud ekstravasatsiooniga. Võib tekkida nahavärvuse muutus. Üksikjuhtudel on kirjeldatud nahareaktsioonide taastekkimist varasema ekstravasatsiooni kohas pärast paklitakseeli teise kohta manustamist, nn "tagasikutsumise fenomen". Ekstravasatsiooni reaktsioonide puhul spetsiifiline ravi puudub.

Mõnel juhul avaldus süstekoha reaktsioon pikaajalise infusiooni ajal või lükkus edasi nädala kuni 10 päeva võrra.

Järgnevas tabelis on tugevusest sõltumata ära toodud kõrvaltoimed, mis tekkisid paklitakseeli ühekordsel manustamisel 3-tunnise infusioonina metastaatiliste protsesside ravi uuringutes (812 kliinilistes uuringutes ravi saanud patsienti) või registreeriti paklitakseeli turuletulekujärgsel vaatlusel*.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud allpool, kasutades järgmist rühmitust:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 10\ 000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Väga sage:</i> infektsioon (põhiliselt kuseteede ja ülemiste hingamisteede põletikud), registreeritud letaalse lõppega juhte <i>Aeg-ajalt:</i> septiline šokk <i>Harv:</i> pneumoonia*, peritoniit*, sepsis*
Vere ja lümfisüsteemi häired	<i>Väga sage:</i> luuüdi supressioon, neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, veritsemine <i>Harv:</i> febriilne neutropeenia* <i>Väga harv:</i> äge müeloidleukeemia*, müelodüsplastiline sündroom*
Immuunsüsteemi häired	<i>Väga sage:</i> kerged ülitundlikkusreaktsioonid (peamiselt nahaõhetus ja nahalööve) <i>Aeg-ajalt:</i> rasked, ravi vajavad ülitundlikkusreaktsioonid (nt hüpotensioon, angioödem, respiratoorne distress, generaliseerunud urtikaaria, külmavärinad, seljavalu, valu rinnus, tahhükardia, kõhuvalu, valu kätes-jalgades, diafoores ja hüpertensioon) <i>Harv:</i> anafülaktilised reaktsioonid* <i>Väga harv:</i> anafülaktiline šokk*
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Väga harv:</i> anoreksia* <i>Teadmata:</i> tuumorilahustussündroom*
Psühhiaatrilised häired	<i>Väga harv:</i> segasussesisund*
Närvisüsteemi häired	<i>Väga sage:</i> neurotoksilisus (peamiselt perifeerne neuropaatia) <i>Harv:</i> motoorne neuropaatia (millest tuleneb teatav distaalne nõrkus)* <i>Väga harv:</i> <i>grand mal</i> tüüpi krambid*, autonoomne neuropaatia (mille tulemuseks on paralüütiline iileus ja ortostaatiline hüpotensioon)*, entsefalopaatia*, krambid*, pearinglus*, ataksia*, peavalu*
Silma kahjustused	<i>Väga harv:</i> nägemisnärv ja/või nägemiskahjustus (nägemisväljatamend)*, eriti soovituslikust suurema annuse manustamisel <i>Teadmata:</i> makulaarödem*, fotopsia*, klaaskehahõljumid*

Kõrva ja labürindi kahjustused	<i>Väga harv:</i> kuulmislangus*, ototoksilisus*, tinnitus, vertiigo*
Südame häired	<i>Sage:</i> bradükardia <i>Aeg-ajalt:</i> müokardiinfarkt, AV-blokaad ja süngoop, kardiomüopaatia, asüptomaatiline ventrikulaarne tahhükardia, tahhükardia bigemiiniaga <i>Harv:</i> südamepuudulikkus <i>Väga harv:</i> kodade virvendus*, supraventrikulaarne tahhükardia*
Vaskulaarsed häired	<i>Väga sage:</i> hüpotensioon <i>Aeg-ajalt:</i> tromboos, hüpertensioon, tromboflebiit <i>Väga harv:</i> šokk* <i>Teadmata:</i> flebiit*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Harv:</i> hingamispuudulikkus*, kopsuarteri emboolia*, kopsufibroos*, interstitsiaalne pneumoonia*, düspnoe*, pleuraefusioon* <i>Väga harv:</i> köha*
Seedetrakti häired	<i>Väga sage:</i> kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, limaskestapõletik <i>Harv:</i> sooleobstruktsioon*, sooleperforatsioon*, isheemiline koliit*, pankreatiit* <i>Väga harv:</i> mesenteriaalveeni tromboos*, pseudomembranoosne koliit*, neutropeeniline koliit*, astsiit*, ösofagiit*, kõhukinnisus*
Maksa ja sapiteede häired	<i>Väga harv:</i> maksanekroos*, hepaatiline entsefalopaatia* (mõlemal juhul registreeritud letaalse lõppega juhte)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Väga sage:</i> alopeetsia <i>Sage:</i> mööduvad ja kerged küünte ja naha muutused <i>Harv:</i> sügelus*, lööve, punetus* <i>Väga harv:</i> Stevensi-Johnsoni sündroom*, epidermise nekrolüüs*, multiformne erüteem*, eksfoliatiivne dermatiit*, urtikaaria*, küünte irdumine* (patsiendid peavad ravi ajal käsi ja jalgu päikese eest kaitsma) <i>Teadmata:</i> skleroderma*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	<i>Väga sage:</i> liigesvalu, lihasvalu <i>Teadmata:</i> süsteemne erütematoosne luupus*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Sage:</i> süstekoha reaktsioonid (sh lokaalne turse, valu, erüteem, induratsioon, vahel võib ekstravasatsioon põhjustada tselluliiti, naha fibroos ja naha nekroos) <i>Harv:</i> palavik*, dehüdratsioon*, astenia*, tursed*, halb enesetunne*
Uuringud	<i>Sage:</i> AST (SGOT) aktiivsuse märkimisväärne tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse märkimisväärne tõus <i>Aeg-ajalt:</i> bilirubiini taseme märkimisväärne tõus <i>Harv:</i> kreatiniini aktiivsuse tõus veres*

Rinnanäärmevähiga patsientidel, kes said paklitakseeli adjuvantravina AC ravi järgselt, esines rohkem neurosensorset toksilisust, ülitundlikkusreaktsioone, liiges-/lihasvalu, aneemiat, infektsioone, palavikku, iiveldust/oksendamist ja kõhulahtisust, kui neil, kes said ainult AC ravi. Vaatamata sellele oli kõrvaltoimete esinemissagedus samasugune nagu paklitakseeli kasutamisel monoterapiana, nagu kirjeldatud eespool.

Kombineeritud ravi

Järgnevad väited põhinevad kahel suuremal uuringul, mis on läbi viidud munasarja kartsinoomi esmavaliku keemiaravi (paklitakseel + tsisplatiin: üle 1050 patsiendi) kohta; kaks 3. faasi uuringut metastaatilise rinnanäärmevähi esmavaliku ravi: üks kombinatsioonis doksorubitsiiniga (paklitakseel + doksorubitsiin: 267 patsienti), teine kombinatsioonis trastuzumabiga (paklitakseel + trastuzumab: 188 patsienti plaanilisel ala-grupianalüüsil) ja kahel kaugelearenenud NSCLC ravi (paklitakseel + tsisplatiin: üle 360 patsiendi) 3. faasi uuringul (vt lõik 5.1).

Kui esimese rea kemoterapias manustati munasarjavähi puhul 3-tunnilise infusioonina paklitakseeli, millele järgnes tsisplatiin, esines neurotoksilisust, artralgiat/müalgiat ja ülitundlikkust tunduvalt sagedamini ja raskekujulisemalt, kui patsientidel, keda raviti tsüklofosfamiidiga, millele järgnes tsisplatiin. Paklitakseeli 3-tunnise infusiooni järel, mille järgnes tsisplatiin, tundub müelosupressioon olevat vähem sage võrreldes raviskeemiga tsüklofosfamiid – tsisplatiin.

Metastaatilise rinnanäärmevähi esimese rea kemoterapia korral teatati sagedamini ja raskema kuluga neutropeenia, aneemia, perifeerse neuropaatia, aralgia/müalgia, asteenia, palaviku ja kõhulahtisuse tekkest, kui paklitakseeli (220 mg/m²) manustati 3-tunnise infusioonina 24 tundi pärast doksorubitsiini (50 mg/m²), võrreldes standardse FAC-raviga (5-FU 500 mg/m², doksorubitsiin 50 mg/m², tsüklofosfamiid 500 mg/m²). Iiveldus ja oksendamine esinesid harvem ja olid kergema kuluga paklitakseeli (220 mg/m²) / doksorubitsiini (50 mg/m²) ravirežiimi korral võrreldes standardse FAC-ravirežiimiga. Kortikosteroidide manustamine võis vähendada iivelduse ja oksendamise esinemist ja kergendada selle kulgu paklitakseeli /doksorubitsiini ravirühmas.

Kui paklitakseeli manustati 3-tunnilise infusioonina kombinatsioonis trastuzumabiga esmavaliku ravis metastaatilise rinnanäärmevähi patsientidel, teatati järgmistest kõrvaltoimetest (hoolimata seosest paklitakseeli või trastuzumabiga) sagedamini kui paklitakseeli monoterapiaga puhul: südamepuudulikkus (8% vs 1%), infektsioonid (46% vs 27%), külmavärinad (42% vs 4%), palavik (47% vs 23%), kõha (42% vs 22%), lööve (39% vs 18%), aralgia (37% vs 21%), tahhükardia (12% vs 4%), diarröa (45% vs 30%), hüpertoonia (11% vs 3%); ninaverejooks (18% vs 4%), akne (11% vs 3%), herpes simplex (12% vs 3%), juhuslik vigastus (13% vs 3%), unetus (25% vs 13%), riniit (22% vs 5%), sinusiit (21% vs 7%) ja süstekoha reaktsioonid (7% vs 1%). Mõned neist esinemissageduste erinevustest on põhjustatud paklitakseeli/trastuzumabi kombineeritud ravi pikkuse ja juhtumite arvu suurenemisest paklitakseeli monoterapiaga võrreldes. Rasketest nähtudest nendele ravimitele teatati samades vahemikes.

Doksorubitsiini manustamisel kombinatsioonis paklitakseeliga metastaatilise rinnanäärmevähi raviks ilmnesid 15% patsientidel võrreldes 10%-ga standardse FAC-ravirežiimiga *müokardi kontraktsioonihäired* ($\geq 20\%$ langenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon). *Südame paispuudulikkus* ilmnes <1% juhtudest nii paklitakseeli/doksorubitsiini kui ka standardse FAC-ravirežiimi korral. Trastuzumabi ja paklitakseeli kombinatsiooni manustamine patsientidele, keda varem raviti antratsükliinidega, põhjustas võrreldes ainult paklitakseeli manustamisega *südame funktsioonihäirete* esinemissageduse ja raskusastme tõusu (NYHA klass I/II 10% vs 0%; NYHA klass III/IV 2% vs 1%) ning seda seostati harva letaalse lõppega (vt trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõte). Neil kõigil harvadel juhtudel reageerisid patsiendid vastavale ravile.

Kiirituspneumoniiti on esinenud samaaegselt radioterapiat saavatel patsientidel.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

Kliinilisest uuringust, milles osales 107 patsienti, võib täheldada, et kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste olid üldiselt sarnased Kaposi sarkoomiga patsientide ja soliidtuumoritega patsientide vahel, keda raviti paklitakseeliga, välja arvatud hematoloogilised ning maksaga seotud kõrvaltoimed (vt allpool).

Vere ja lümfisüsteemi häired: Luuüdi supressioon oli peamine annust limiteeriv toksilisuse. Neutropeenia on olulisem hematoloogilise toksilisuse näitaja. Esimese ravikuuri ajal tekkis raske neutropeenia (<500 rakku/mm³) 20% patsientidest. Kogu ravi kestel tekkis neutropeenia 39%-l

patsientidel. Üle 7-päevase kestusega neutropeenia esines 41% patsientidel ja 30...35 päevase kestusega 8%-l. Kõigil jälgitud patsientidel lahenes see 35 päevaga. Neljanda astme neutropeenia kestusega ≥ 7 päeva intsidente oli 22%.

Paklitakseeliga seotud neutropeeniat kaasuva palavikuga esines 14%-l patsientidest ja 1,3%-l ravitsüklistest. Paklitakseeli manustamisel esines 3 septilist episoodi (2,8%), mis olid fataalse kuluga.

Trombotsütopeeniat esines 50%-l patsientidest, 9%-l oli see raske (< 50000 rakku/mm³). Ainult 14%-l langes erütrotsüütide hulk alla 75000 rakku/mm³ vähemalt korra ravi jooksul. Paklitakseeliga seotud veritsemist esines alla 3%-l patsientidest, kuid hemorraagilised episoodid olid lokaliseeritavad.

Aneemiat (Hb < 11 g/dl) täheldati 61%-l patsientidest, raskel kujul (Hgb < 8 g/dl) 10%-l patsientidest. Punaliblede transfusiooni vajas 21% patsientidest.

Maksa ja sapiteede häired: normaalse maksafunktsiooniga patsientidel ($> 50\%$ proteaasi inhibiitoritel) esines bilirubiini, alkaalse fosfataasi ja AST (SGOT) tõus vastavalt 28%, 43% ja 44%. Kõigi kolme parameetri puhul oli 1%-l tegemist raske juhtumiga.

4.9 Üleannustamine

Paklitakseeli üleannustamise korral puudub antidoot. Peamised üleannustamise tüsistused on luuüdi supressioon, perifeerne neurotoksilisus ja mukosiit. Üleannustamisel tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida. Ravi tuleb suunata peamistele eeldatavatele mürgistusnähtudele.

Lapsed

Üleannustamist lastel võib seostada etanoolist tingitud ägeda mürgistusega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: taimsed alkaloidid ja teised looduslikud ained, taksaanid, ATC-kood: L01CD01

Paklitakseel on uudne mikrotoobulite vastane aine, mis soodustab mikrotoobulite ühinemist tubuliini dimeerideks ja stabiliseerib mikrotoobuleid, vältides depolümerisatsiooni. See stabiilsus inhibeerib mikrotoobulite võrgustiku dünaamilist reorganiseerimist, mis on vajalik interfaasis oleva aktiivse raku mitootiliste rakufunktsioonide jaoks. Lisaks indutseerib paklitakseel mikrotoobulite ebanormaalsete ridade või kimpude teket rakutsükli jooksul ja mitmeharuliste mikrotoobulite teket mitoosi ajal.

Paklitakseeli ohutust ja tõhusust munasarjavähi esimese rea kemoterapias hinnati kahes suures randomiseeritud kontrollitud uuringus (võrreldes skeemiga 750 mg/m² tsüklofosfamiidi + 75 mg/m² tsisplatiini). Gruppidevahelises uuringus (BMS CA 139-209), mis hõlmas üle 650 patsiendi IIB-c, III või IV staadiumi primaarse munasarjakasvajaga, kes said maksimaalselt 9 ravikuuri paklitakseeliga (175 mg/m² 3 tunni jooksul), millele järgnes tsisplatiin (75 mg/m²) või kontrollravi. Teises suures uuringus (GOG 111/B-MS CA 139-022) manustati maksimaalselt 6 ravikuuri paklitakseeliga (135 mg/m² 24-tunnise infusiooniga) koos järgneva tsisplatiiniga või kontrollravimit; uuring hõlmas üle 400 III või IV staadiumi primaarse munasarjavähiga patsiendi, kellel oli laparotoomia järgselt > 1 cm suurune residuaaltuumor või kaugmetastaasid. Kuigi paklitakseeli kahte raviskeemi omavahel otseselt ei võrreldud, esines mõlemas uuringus paklitakseeli ja tsisplatiini kombinatsiooni saanud patsientidel märkimisväärselt parem ravivastus, pikem progresseerumisaeg ja pikem elulemuse aeg võrreldes standardraviga. Kaugelearenenud munasarjavähiga patsientidel, kes said 3-tunniseid paklitakseeli/tsisplatiini infusioone, ilmnis neurotoksilisus sagedamini, kuid müelosupressioon harvemini kui tsüklofosfamiidi/tsisplatiini kasutamise puhul.

Rinnanäärmeartsinoomi adjuvantravi: 3121 regionaalsesse lümfisõlmedesse metastaseerunud rinnanäärmeartsinoomiga patsienti said, pärast nelja doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga läbiviitud ravikuuri, kas paklitakseelravi (adjuvantravina) või ei rakendatud neil mingisugust kemoterapiat (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Ravile järgnenud läbivaatuste kestuse mediaaniks oli 69 kuud. Üldiselt oli paklitakseelravi saanud patsientidel haiguse kordumiseks märkimisväärselt - 18% võrra - väiksem oht kui patsientidel, kes said ainult AC-ravi ($p=0,0014$). Samuti oli paklitakseelravi saanud patsientide hulgas märkimisväärselt -19% võrra - väiksem suremus, võrrelduna patsientidega, kes said ainult AC-ravi ($p=0,0044$). Retrospektiivne analüüs näitas, et ravi oli efektiivne kõigis patsientide alagruppides. Patsientidel, kellel esines hormoonretseptor-negatiivne/teadmata kasvaja, vähenes haiguse kordumise oht 28% võrra (95% CI: 0,59...0,86). Hormoonretseptor-positiivsete kasvajate korral vähenes haiguse kordumise oht 9% võrra (95% CI: 0,78...1,07). Paraku ei käsitletud selles uuringus AC-jätkuravi mõju nelja ravikuuri rakendamise järgselt. Ainult sellest uuringust lähtuvalt ei saa välistada, et täheldatud toimed võisid osaliselt olla tingitud ka kemoterapia erinevast kestusest kummaski uurimisgrupis (AC-ravi 4 tsüklit; AC-ravi + paklitakseelravi 8 tsüklit). Seetõttu tuleks paklitakseeliga teostatavat adjuvantravi vaadata kui alternatiivi AC-jätkuravile.

Teises sarnase disainiga ulatuslikus kliinilises uuringus rakendati regionaalsesse lümfisõlmedesse metastaseerunud rinnanäärmevähiga patsientidel samuti adjuvantravi. 3060 patsienti said pärast nelja AC-ravikuuri randomiseeritud neli tsüklit paklitakseelravi suurtes annustes – 225 mg/m² või ei rakendatud neil mingisugust kemoterapiat (NSABP B-28, BMS CA139-270). Ravile järgnenud läbivaatuste kestuse mediaaniks oli 64 kuud. Selleks ajaks oli paklitakseelravi saanud patsientidel haiguse kordumiseks märkimisväärselt (17% võrra) väiksem oht kui patsientidel, kes said ainult AC-ravi ($p=0,006$). Paklitakseelravi seostati ka 7% võrra vähenenud suremuse ohuga (95% CI: 0,78...1,12). Kõik spetsiifilised analüüsid viitasid samuti paklitakseeli suuremale efektiivsusele. Selles uuringus vähenes hormoonretseptor-positiivse kasvajaga patsientidel haiguse kordumise oht 23% võrra (95% CI: 0,6...0,92). Hormoonretseptor-negatiivse kasvajaga patsientidel vähenes haiguse kordumise oht 10% võrra (95% CI: 0,7...1,11).

Paklitakseeli efektiivsust ja ohutust metastaseerunud rinnanäärmevähi esimeses ravis, hinnati kahes kolmanda faasi randomiseeritud, kontrollitud ning avatud registreerimisuuringus.

Esimeses uuringus (BMS CA139-278) võrreldi kombinatsioonravi, mille käigus manustati patsientidele boolusannusena doksorubitsiini (50 mg/m²) ning 24 tunni pärast paklitakseeli (220 mg/m² 3-tunnise infusioonina) (AT), standardse FAC-ravirežiimiga (5-fluorouratsiili 500 mg/m², doksorubitsiini 50 mg/m², tsüklofosfamiidi 500 mg/m²) – mõlemal juhul manustati ravimeid iga kolme nädala järel kaheksa ravikuurina. Sellesse randomiseeritud uuringusse kaasati 267 metastaatilise rinnanäärmevähiga patsienti, kes ei olnud saanud eelnevalt kemoterapiat või olid saanud ainult antratsükliini mittesisaldavat kemoterapiat adjuvantravina. Tulemused näitasid kasvaja progresseerumise aja osas märkimisväärselt erinevust paklitakseeli/doksorubitsiini (AT) kasuks võrreldes FAC-režiimiga (vastavalt 8,2 vs 6,2 kuud; $p=0,029$). Keskmine elulemus oli parem paklitakseel/doksorubitsiini grupis, võrreldes FAC-ravirežiimiga (23,0 vs 18,3 kuud; $p=0,004$). AT ja FAC-ravigrupis said järgnevalt kemoterapiat vastavalt 44% ja 48% patsientidest, mis sisaldas taksaane vastavalt 7% ja 50%. Üldine ravivastus oli samuti märkimisväärselt parem AT grupis võrreldes FAC-grupiga (68% vs 55%). Täielik ravivastus esines paklitakseel/doksorubitsiini grupis 19%-l patsientidest, võrreldes 8%-ga FAC-grupis. Pimendatud sõltumatu analüüs kinnitas uuringu kõiki tulemusi efektiivsuse osas.

Teises uuringus hinnati paklitakseeli ja Herceptin'i kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust plaanilises alagruppide uuringus (metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid, kes eelnevalt olid saanud adjuvantravina antratsükliini) uuringus HO648g. Herceptin'i ja paklitakseeli kombinatsiooni efektiivsust ei ole tõestatud patsientidel, keda ei ole eelnevalt antratsükliinidega ravitud. Trastuzumabi (algannus 4 mg/kg, järgnevalt 2 mg/kg nädalas) kombinatsioon paklitakseeliga (175 mg/m²) 3-tunnise infusioonina 3 nädala järel on võrreldav ainult paklitakseeli 3-tunnise infusiooniga (175 mg/m²) iga 3 nädala järel 188 metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendil üleekspressiooniga HER2 (2+ või 3+, mõõtes immunohistokeemiliselt), keda oli eelnevalt ravitud antratsükliinidega. Paklitakseeli manustati iga 3 nädala järel vähemalt 6 ravikuuri, samas kui trastuzumabi manustati igal nädalal kuni haiguse progresseerumiseni. Uuringud näitasid paklitakseeli/trastuzumabi kombinatsiooni eelist progressiooni

saabumisel (6,9 vs 3 kuud), vastus (41% vs 17%) ja ravivastuse kestus (10,5 vs 4,5 kuud), võrreldes paklitakseeli monoterapiaga. Paklitakseeli/trastuzumabi põhiline kõrvaltoime oli kardialne düsfunktsioon (vt lõik 4.8).

Kahes kolmanda faasi uuringus (367 paklitakseelravi saavat patsienti) uuriti 175 mg/m² paklitakseeli ja 80 mg/m² tsisplatiini (manustatakse pärast paklitakseeli) kasutamist väga kaugemale arenenud mitteväikerakk-kopsuvähi ravis. Mõlemad uuringud olid randomiseeritud. Ühes uuringus sai kontrollgrupp tsisplatiini (100 mg/m²) ja teises 100 mg/m² teniposidi, millele järgnes 80 mg/m² tsisplatiini (367 kontrollgrupi patsienti). Uuringute tulemused olid sarnased. Puudusid olulised erinevused paklitakseeli ja kontrollravimite vahel suremuse ja esmase tulemusnäitaja vahel (keskmine elulemus paklitakseeli gruppides oli 8,1 ja 9,5 kuud ja kontrollgruppides 8,6 ja 9,9 kuud). Samuti ei olnud ravimgruppide vahel olulisi erinevusi keskmises haiguse progresseerumiseni kulunud ajas. Kasu oli oluline kliinilise vastuse osas. Elukvaliteedi uuringud näitavad, et paklitakseeli sisaldava kombineeritud ravi puhul oli ravist põhjustatud söögiisu puudus väiksem, kuid samuti näitavad nad, et kombineeritud ravi puhul, mis sisaldas paklitakseeli, oli perifeerse neuropaatia sagedus suurenenud ($p < 0,008$).

Paklitakseeli efektiivsust ja ohutust AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomi ravis uuriti kaugemalearenenud KS patsientidel mitte-võrdlus uuringus, kes olid eelnevalt saanud süsteemset kemoteraapiat. Primaarseks tulemusnäitajaks oli kasvaja suuruse vähenemine. 107 patsiendist 63 olid resistentsed liposomaalsetele antratsükliinidele. See alagrupp moodustab arvatavasti toimepopulatsiooni tuumiku. Üldine efektiivsuse tase (täielik/osaline ravivastus) peale 15 ravitsükli oli 57% (CI 44...70%) liposomaalsetele antratsükliinidele resistentsel patsientidel. Üle 50% ravivastustest saabus peale 3 esimest ravitsükli. Liposomaalsetele antratsükliinidele resistentsete patsientide raviefekt oli võrreldav patsientidega, keda ei olnud eelnevalt ravitud proteaasi inhibiitoritega (55,6%) ning nendega, kes said seda vähemalt 2 kuud enne paklitakseel-ravi (60,9%). Keskmine aeg progresseerumiseni oli 468 päeva (95% CI 257-NE). Keskmine elulemus ei olnud analüüsiv, kuid madalam 95% piir oli 617 päeva.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Intravenoosel manustamisel on paklitakseelil kahefaasiline plasmakontsentratsiooni langus.

Paklitakseeli farmakokineetika määrati 3- ja 24-tunnise infusiooni järgselt annustega 135 ja 175 mg/m². Keskmine terminaalne poolväärtusaeg jäi vahemikku 3,0...52,7 tundi ja keskmine mittekambriline sõltumatu organismi kogukliirensi väärtus jäi vahemikku 11,6...24,0 l/h/m². Organismi kogukliirens vähenes suuremate plasmakontsentratsioonide juures. Tasakaalukontsentratsiooni keskmine jaotusruumala jäi vahemikku 198...688 l/m², mis viitab ulatuslikule ekstravaskulaarsele jaotumisele ja/või kudedega seondumisele. Kolmetunnine infusioon koos annuse suurendamisega andis mittelineaarse farmakokineetika. Kui annus suurenes 30% 135 mg/m²...175 mg/m², suurenesid C_{max} 75% ja AUC_{0-∞} 81%.

100 mg/m² annuse intravenoosse manustamise järgselt 3-tunnise infusioonina 19 KS patsiendile oli keskmine C_{max} 1,530 ng/ml (vahemik 761...2,860 ng/ml) ja keskmine AUC 5,619 ng.h/ml (vahemik 2,609...9,428 ng.h/ml). Kliirens oli 20,6 l/h/m² (vahemik 11...38) ja jaotusruumala oli 291 l/m² (vahemik 121...638). Terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg oli keskmiselt 23,7 tundi (vahemik 12...33).

Leiti, et paklitakseeli süsteemsele ekspositsiooni varieeruvus ühel ja samal patsiendil oli minimaalne. Paklitakseeli kumulatiivse toime seost korduvate ravikuuridega ei leitud.

In vitro uuringud seerumi valkudega seondumisest näitavad, et 89...98% paklitakseelist on seotud valkudega. Tsimetidiin, ranitidiin ja deksametasoon või difenhüdramiin ei mõjutanud paklitakseeli valkudega seondumist.

Paklitakseeli jaotumist ja metabolismi inimesel ei ole täielikult uuritud. Muutumatu ravimi kumulatiivse koguse eritumine uriiniga jääb keskmiselt vahemikku 1,3%...12,6% annusest, mis viitab ulatuslikule mitterenaalsele kliirensile. Paklitakseeli põhilised eliminatsioonimehhanismid on

tõenäoliselt metaboliseerumine maksas ja sapikliirens. Paklitakseel metaboliseerub põhiliselt CYP450 ensüümi toimet. Pärast radioaktiivselt märgistatud paklitakseeli manustamist eritus väljaheitega keskmiselt 26% radioaktiivselt märgistatud paklitakseelist 6 α - hüdropaklitakseelina, 2% 3'p-hüdropaklitakseelina ja 6% 6 α -3'p-hüdropaklitakseelina. 6 α - hüdropaklitakseel moodustub CYP2C8 toimet, 3'p-hüdropaklitakseel CYP3A4 toimet ja 6 α -3'p-hüdropaklitakseel CYP2C8 ja 3A4 toimet. Neeru- ja maksapuudulikkuse toimet paklitakseeli eliminatsioonile pärast 3-tunnist infusiooni ei ole uuritud. Hemodialüüsil olevatel patsientidel olid farmakokineetilised parameetrid sarnased dialüüsi mittedialüüsitud patsientide omadele, kui paklitakseeli manustati 3-tunnise infusioonina annuses 135 mg/m².

Kliinilistes uuringutes, kus paklitakseeli ja doksorubitsiini manustati samaaegselt, pikenesid doksorubitsiini ja tema metaboliitide jaotumine ja eliminatsioon. Doksorubitsiini totaalne plasmakontsentratsioon oli paklitakseeli vahetult järgneval manustamisel 30% kõrgem, võrreldes 24-tunnise manustamisintervalliga.

Kui paklitakseeli tuleb manustada kombinatsioonis teiste ravimitega, vt täiendavalt tsisplatiini, doksorubitsiini ja trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõtteid, et saada informatsiooni nende ravimite kasutamise kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Paklitakseeli kartsinogeenseid omadusi ei ole uuritud. Siiski on paklitakseel oma farmakodünaamilisest toimemehhanismist lähtudes potentsiaalselt kartsinogeenne ja genotoksiline ühend. On näidatud, et paklitakseel on imetajate testsüsteemides mutageenne nii *in vitro* kui *in vivo* uuringutes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba sidrunhape
Makrogoolglütseroolriitsinolaat
Veevaba etanool

6.2 Sobimatus

Polüoksüülkastoõli (makrogoolglütseroolriitsinoleaat) võib põhjustada DEHP [di-(2-etiülheksüül)ftalaadi] vabanemist plastifitseeritud polüvinüülkloriidist (PVC) infusioonikottidest ja DEHP sisaldus suureneb vastavalt ajale ja kontsentratsiooni tõusule. Sellest tulenevalt tuleb paklitakseeli infusioonilahus valmistada, säilitada ja manustada, kasutades PVC-d mittesisaldavaid materjale.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaal enne avamist:
3 aastat.

Pärast avamist enne lahjendamist:
Mikrobioloogiline puhtus on tagatud, kui ravimit pärast esmast avamist säilitada maksimaalselt 28 päeva temperatuuril kuni 25°C. Sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.

Pärast lahjendamist:

Valmis infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 7 ööpäeva jooksul temperatuuril 5°C ja 25°C, lahjendatuna 5% glükoosi infusioonilahuses ja Ringeri infusioonilahuses, mis sisaldab 5% glükoosi, ning 14 ööpäeva jooksul, lahjendatuna 0,9% naatriumkloriidi süstelahuses. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Valmislahus on ainult ühekordseks kasutamiseks.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist või lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Klaasviaal (tüüp I) bromobutüülkummist korgiga ja metallkattega (alumiinium) koos polüpropüleenkettaga.

Viaal võib olla pakitud kaitsvasse plastikust ümbrisesse.

Pakendi suurused:

1 x 5 ml viaal (30 mg/ 5 ml)

1 x 16,7 ml viaal (100 mg/ 16,7 ml)

1 x 25 ml viaal (150 mg/ 25 ml)

1 x 50 ml viaal (300 mg/ 50 ml)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Käsitlemine

Sarnaselt teiste antineoplastiliste ravimitega, tuleb Paclitaxel Actavis't käsitseda ettevaatusega.

Ravimit lahjendatakse aseptilistes tingimustes kogenud personali poolt selleks ettenähtud ruumides. Kanda tuleb vastavaid kaitsekindaid. Tuleb kasutada ettevaatusabinõusid, vältimaks kontakti naha ja limaskestadega. Juhul, kui lahus satub nahale, tuleb piirkonda pesta seebi ja veega. Paiksel kokkupuutel on lokaalse reaktsioonina kirjeldatud kihelus- ja põletustunnet ning punetust. Kontaktil limaskestadega tuleb need põhjalikult veega loputada. Inhaleerimisel on kirjeldatud düspnoed, valu rinnus, põletustunnet kurgus ja iiveldust.

Avamata viaalide hoidmisel külmkapis või sügavkülmas võib tekkida sade, mis kaob toatemperatuuril vähese loksutamise või ilma. Toote kvaliteet ei muutu. Kui lahus jääb häguseks või esineb lahustumatu sade, tuleb viaal hävitada.

Mitmekordse nõelasisestuse ja lahuse eemaldamise järgselt säilitab viaal mikroobse, keemilise ja füüsikalise stabiilsuse kuni 28 ööpäevaks hoituna temperatuuril 25°C. Kui lahust ei kasutata ära kohe, vastutab säilitustingimuste ja -aja eest selle kasutaja.

Infusioonilahuse ettevalmistamine

Infusioonilahuse kontsentradi väljatõmbamiseks viaalist ei tohi kasutada nn „kinniseid süsteeme“, nt *Chemo-Dispensing Pin*-tüüpi nõelu või muid sarnaseid vahendeid, sest need võivad põhjustada korgi kahjustumist, mille tagajärjel võib lahus kaotada oma steriilsuse.

Enne infusiooni tuleb Paclitaxel Actavis lahjendada aseptika reeglite kohaselt. Kasutada võib järgmisi infusioonilahuseid: 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahus või 5% glükoosi infusioonilahus või 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahuse ja 5% glükoosi infusioonilahuse segu või Ringeri infusioonilahus, mis sisaldab 5% glükoosi. Lahuse lõppkontsentratsioon on 0,3...1,2 mg/ml.

Valmis infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 7 ööpäeva jooksul temperatuuril 5°C ja 25°C, lahjendatuna 5% glükoosi infusioonilahuses ja Ringeri infusioonilahuses, mis sisaldab 5% glükoosi, ning 14 ööpäeva jooksul, lahjendatuna 0,9% naatriumkloriidi süstelahuses. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Valmislahus on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Valmistamise käigus võib lahuses esineda kerge hägu, mida seostatakse kasutatava lahustiga ning mida ei saa eemaldada filtratsioonil. Et vähendada pretsipitatsiooni riski, tuleks Paclitaxel Actavis infusiooni valmislahus kasutada ära nii kiiresti kui võimalik pärast lahjendamist. Paklitakseeli peab manustama läbi mikropoorse membraaniga filtri, mille pooride suurus on $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Ravimi manustamisega läbi filtri intravenoosse infusioonisüsteemi ei ole kaasnenud ravimi toime olulist vähenemist.

Mõned teated on pretsipitatsiooni tekkimisest paklitakseeli manustamise ajal, kus pretsipitatsioon toimus tavaliselt 24-tunnise infusiooniperioodi lõpuosas. Kuigi pretsipitatsiooni põhjus on ebaselge, arvatakse, et see võib olla seotud lahjendatud lahuse supersaturatsiooniga. Et vähendada pretsipitatsiooni riski, tuleb infusiooni valmislahus kasutada ära nii kiiresti kui võimalik pärast lahjendamist ja vältida tuleb liigset raputamist ja loksutamist. Infusioonivahendid tuleb enne kasutamist põhjalikult läbi loputada. Infusioonilahust tuleb regulaarselt jälgida ja pretsipitaadi tekkimisel tuleb infusioon lõpetada.

Et vähendada plastifitseeritud PVC infusioonikottidest, seadmetest või teistest meditsiinilistest instrumentidest lekkida võiva DEHP toimet patsiendile, tuleb lahjendatud paklitakseeli lahust säilitada PVC-vabades pudelites (klaas, polüpropüleen) või plastik-kottides (polüpropüleen, polüolefiin) ja manustada läbi polüetüleenist infusioonisüsteemide. Lühikeste PVC-kaetud sisse- ja väljavoolu ühendavate filtrite (nt IVEX-2 ®) kasutamine ei ole andnud olulist DEHP vabanemist (vt lõik 6.2).

Paclitaxel Actavis infusioonilahuse valmistamisel kasutatavad kaitsemeetmed

1. Tuleb kasutada kaitseboksi, kus pannakse kätte kaitsekindad ja muu kaitseriietus. Kui kaitseboksi ei ole, lõpetatakse varustuse paigaldamine maski ja kaitseprillide ette panemisega.
2. Rasedad või raseduda võivad naised ei tohi paklitakseeli-lahuseid käsitseda.
3. Avatud pakendeid, nagu viaalid ja infusioonikotid, ning kasutatud nõelu, süstlaid, kateetreid, süsteeme ja tsütostaatikumi jääke tuleb käsitseda kui ohtlikke jäätmeid ning hävitada juhiste järgi, mis vastavalt kohalikele ohtlike ainete käitlemise seadustele on kehtestatud.
4. Kui olete lahust maha ajanud, tehke järgmist:
 - pange kätte kaitsekindad,
 - klaasikillud tuleb korjata kokku ja asetada konteinerisse „ohtlik jäätmematerjal”,
 - saastunud pinnad tuleb loputada põhjalikult ohtra külma veega,
 - loputatud pinnad tuleb seejärel kuivatada hoolikalt ja kuivatamiseks kasutatud materjal tuleb hävitada kui „ohtlik jäätmematerjal”.
5. Kui Paclitaxel Actavis lahus puutub kokku nahaga, tuleb kahjustunud kohta loputada rohke voolava veega ning seejärel pesta seebi ja veega. Kokkupuutel limaskestadega tuleb limaskesta põhjalikult veega loputada. Kui esineb mistahes ebamugavustunne, konsulteerige arstiga.
6. Paclitaxel Actavis kokkupuute korral silmadega loputage silmi väga suure koguse külma veega. Konsulteerige koheselt silmaarstiga.

Hävitamine

Kõik paklitakseeli valmistamiseks või manustamiseks kasutatud või mingil muul moel sellega kokkupuutunud esemed tuleb kõrvaldada vastavalt kohalikele tsütostaatiliste ainete käitlemise seadustele. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBER

572408

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.02.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2013