

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paclitaxel-Teva, 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml kontsentraati sisaldab 6 mg paklitakseeli.

5 ml viaal sisaldab 30 mg paklitakseeli.

16,7 ml viaal sisaldab 100 mg paklitakseeli.

25 ml viaal sisaldab 150 mg paklitakseeli.

50 ml viaal sisaldab 300 mg paklitakseeli.

INN. *Paclitaxelum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Veevaba etanool: 396 mg/ml

Makrogoolglütserool-ritsinoleaat: 527 mg/ml

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

Selge, värvitu või kergelt kollakas viskoosne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Paclitaxel-Teva on näidustatud täiskasvanutele.

Munasarja kartsinoom

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

Metastaatilise munasarja kartsinoomi teise rea kemoteraapia, kui esimese rea ravi platinapreparaatidega ebaõnnestub.

Rinnanäärme kartsinoom

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

Lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärme kartsinoomi esmane ravi kombinatsioonis antratsükliiniga patsientidel, kellele antratsükliinravi sobib või kombinatsioonis trastuzumabiga patsientidel, kellel on immuunohistokeemiliselt kindlaks määratud HER-2 (inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptori) 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 patsientidele, kellel kirurgilist ja/või kiiritusravi ei saa teostada.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

AIDS-iga seotud kaugelearenenud 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

Enne Paclitaxel-Teva-ravi tuleb läbi viia premedikatsioon kortikosteroididega, antihistamiinikumidega ja H₂-retseptorite antagonistidega, nt järgnevalt

Ravim	Annus	Manustamisaeg enne Paclitaxel-Teva't
deksametasoon	20 mg peroraalselt* või IV	Peroraalselt manustatuna ligikaudu 12 ja 6 tundi või IV manustamise korral: 30 kuni 60 minutit
difenhüdramiin**	50 mg IV	30...60 minutit
tsimetidiin või ranitidiin	300 mg IV 50 mg IV	30...60 minutit

*8...20 mg Kaposi sarkoomi (KS) patsientidele

** või võrdväärne antihistamiinikum, nt kloorfeniramiin 10 mg IV

Raskete ülitundlikkusreaktsioonide puhuks peavad koheselt olema kättesaadavad sobivad toetavad ravimid.

Paclitaxel-Teva't tuleb manustada läbi mikropoorse membraaniga filtri, mille pooride suurus ≤ 0,22 mikromeetrit (vt lõik 6.6).

Munasarja kartsinoomi esimese rea kemoterapia

Kuigi teostatakse uuringuid ka teiste raviskeemidega, on soovitatavaks raviskeemiks paklitakseel kombinatsioonis tsisplatiiniga. Vastavalt infusiooni kestusele on soovitatavad kaks paklitakseeli annust: paklitakseel manustatuna intravenoosselt annuses 175 mg/m² 3 tunni jooksul, millele järgneb tsisplatiin annuses 75 mg/m² igal kolmandal nädalal või paklitakseel manustatuna 135 mg/m² 24-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m², kuuridevaheline intervall on 3 nädalat (vt lõik 5.1).

Munasarja kartsinoomi teise rea kemoterapia

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

Rinnanäärme kartsinoomi adjuvantravi

Paklitakseeli soovitatav annus on 175 mg/m² manustatuna 3 tunni jooksul, iga kolme nädala järel (nelja kuurina), millele järgneb AC-ravi.

Rinnanäärme kartsinoomi esimese rea kemoterapia

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).

Samaaegsel manustamisel koos trastuzumabiga on paklitakseeli soovitatav annus 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 trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõttest).

Rinnanäärme kartsinoomi teise rea kemoteraapia

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

Kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi ravi

Paklitakseeli soovitatav 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 ravi

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

Järgnevad paklitakseeli annused tuleks manustada vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele. Paklitakseeli järgnevaid annuseid ei tohi manustada enne, kui neutrofiilide arv on $\geq 1000/\text{mm}^3$ ja trombotsüütide arv $\geq 75000/\text{mm}^3$. Patsientidele, kellel esineb raske neutropeenia (neutrofiilide arv $< 500/\text{mm}^3$ 7 päeva või kauem), raske perifeerne neuropaatia või mukosiit (3. aste või raskem), tuleb järgnevate ravikuuride ajal manustada 25% väiksemaid annuseid kuni 75 mg/m² (vt lõik 4.4).

Annuste kohandamine ravi ajal

Metastaseerunud rinnanäärme kartsinoom, munasarjavähk ja mitteväikerakk-kopsuvähk

Paklitakseeli ravikuure ei tohi korrata kuni neutrofiilide arv on vähemalt 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv vähemalt 100000 rakku/mm³. Patsientidele, kellel esineb ravi ajal paklitakseeliga raske neutropeenia (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm³ ühe nädala jooksul või kauem) või raske perifeerne neuropaatia, tuleb järgnevate paklitakseeli ravikuuride ajal manustada 20% väiksemaid annuseid (mitteväikerakk-kopsuvähi ja munasarjavähi esimese rea ravi) või 25% väiksemaid annuseid (metastaseerunud rinnanäärme kartsinoom ja munasarjavähk). Patsientidel, kellel esineb ravi ajal paklitakseeliga mukosiit (2. aste või raskem), tuleb järgnevate paklitakseeli ravikuuride ajal manustada 25% väiksemaid annuseid.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Annuse muudatuste soovitamiseks kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele on andmed puudulikud (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsiente ei tohiks paklitakseeliga ravida.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud ja annustamise soovitamiseks on andmed puudulikud.

Lapsed

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

Manustamisviis

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Infusioonilahuse kontsentratsioon tuleb enne kasutamist lahjendada (vt lõik 6.6) ja seda tohib manustada ainult intravenoosselt.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine, eriti makrogoolglütserool-riitsinoleadi, suhtes (vt lõik 4.4).

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid.

Rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).

Patsiendid neutrofiilide arvu algväärtusega $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ KS patsientidel).

KS-patsiendid, kellel esinevad kaasuvad tõsised, ravile allumatud infektsioonid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Paclitaxel-Teva sisaldab makrogoolglütserool-ritsinoleaati, mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Paclitaxel-Teva't tohib manustada vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamises kogenud arsti järelevalve all. Kuna on olemas risk raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks, peavad olema käepärast vastavad toetavad abivahendid.

Kuna esineb ekstravasatsiooni võimalus, on soovitatav ravimi manustamise ajal infusioonikohta hoolikalt jälgida võimaliku infiltreerumise suhtes.

Ravile peab plaaniliselt eelnema premedikatsioon kortikosteroididega, antihistamiinikumidega ja H_2 -retseptorite antagonistidega, et ära hoida raskeid ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.2).

Kombinatsioonravi korral manustatakse Paclitaxel-Teva't enne tsisplatiini manustamist (vt lõik 4.5).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Adekvaatselt läbiviidud premedikatsiooni järgselt on raskeid ülitundlikkusreaktsioone (bronhodilataatorit vajav düspnoe ja ravi vajav hüpotensioon, angioödeem ning generaliseerunud urtikaaria) täheldatud $< 1\%$ paklitakseeli saanud patsientidel. Need reaktsioonid on tõenäoliselt histamiin-vahendatud. Raskete ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb Paclitaxel-Teva infusioon otsekohe katkestada ning alustada põhjalikku sümptomaatilist ravi; patsiendile ei tohi ravimit enam manustada.

Kerged sümptomid, nagu punetus või nahareaktsioon, ei nõua ravi katkestamist.

Esimeste ravitsükli jooksul tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Raskete ülitundlikkusreaktsioonide puhuks peavad koheselt olema kättesaadavad sobivad toetavad ravimid.

Vereloome

Luuüdi supressioon (peamiselt neutropeenia) on annust limiteeriv toksilisus. Näidustatud on sage verevalemi hindamine. Ravi ei tohi uuesti läbi viia enne, kui neutrofiilide arv on $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ KS patsientidel) ning trombotsüütide arv $\geq 100000/\text{mm}^3$ ($\geq 75000/\text{mm}^3$ KS patsientidel). KS kliinilises uuringus manustati enamikele patsientidele granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF).

Raske neutropeeniaga patsientidel (< 500 rakku/ mm^3 7 päeva jooksul või kauem) paklitakseeli ravikuuri ajal või neutropeenilise sepsisega patsientidel, tuleb paklitakseeli annust järgnevate paklitakseeli ravikuuride ajaks vähendada (vt lõik 4.2).

Mukosiit

Paklitakseeli soovitatava annuse ja manustamisskeemi juures esineb aeg-ajalt mõõdukat kuni rasket mukosiiti. Kui ravi jätkatakse siiski mõõdukate kuni raskete reaktsioonide korral, tuleb paklitakseeli annust järgnevate paklitakseeli ravikuuride ajaks vähendada (vt lõik 4.2). KS patsientidel esineb harva rasket mukosiiti. Raske reaktsiooni tekkimisel tuleb paklitakseeli annust vähendada 25% võrra.

Südame juhtehäired ja rütmihäired

Paklitakseeli monoterapia korral on harva teatatud rasketest südame juhtehäiretest. Paklitakseeli

manustamise ajal on täheldatud kergeid muutusi elektrokardiogrammis. Südametöö monitooring ei ole vajalik, välja arvatud tõsiste juhtehäirete või rütmihäiretega patsientidel. Kui patsientidel kujunevad Paclitaxel-Teva ravi foonil välja rasked juhtehäired või rütmihäired, tuleb rakendada vastavat ravi ning kogu edasine Paclitaxel-Teva ravikuur viiakse läbi pidevalt südametööd monitoorides. Paklitakseeli manustamise ajal on täheldatud hüpotensiooni, hüpertensiooni ja bradükardiat; patsientidel ei esine tavaliselt kliinilisi sümptomeid ja üldjuhul nad ei vaja ravi. Lisaks on paklitakseeli uuringutes metastaseerunud rinnanäärme kartsinoomi ja munasarjavähiga patsientidel täheldatud tahhükardiat, palpitatsioone ja minestust. Seetõttu on soovitatav sageli, eriti Paclitaxel-Teva infusiooni esimese tunni jooksul, hinnata patsiendi elulisi funktsioone. Raskeid kardiovaskulaarseid nähtusid on kirjeldatud sagedamini mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kui rinnanäärme- või munasarja kartsinoomiga patsientidel.

Metastaseerunud rinnanäärme kartsinoomi ja munasarjavähi uuringutes täheldati kahel patsiendil 4. staadiumi südame paispuudulikkust. AIDS-KS kliinilises uuringus on paklitakseeli raviga seoses kirjeldatud ühte südamepuudulikkuse juhtu.

Kui metastaseerunud rinnanäärmevähi esmases ravis manustatakse Paclitaxel-Teva't kombinatsioonis doksorubitsiini või trastuzumabiga, tuleb tähelepanelikult jälgida südame funktsiooni. Patsientidel, kellele on planeeritud kombinatsioonravi koos nimetatud ravimite ja Paclitaxel-Teva'ga, on vajalik enne ravi läbi viia esmane kardioloogiline uuring, sh anamnees, läbivaatus, EKG, ehokardiograafia ja/või mitmeväraviline radionukleiidangiograafiline skaneerimine (MUGA). Südame funktsiooni peab edaspidise ravi käigus hindama (nt iga kolme kuu tagant). Pidev jälgimine aitab kindlaks teha patsiente, kellel kujuneb kardiaalne düsfunktsioon ning raviarstid peaksid ventrikulaarse funktsiooni hindamise sageduse üle otsustades tähelepanu pöörama ka manustatud antratsükliini kumulatiivsele annusele (mg/m^2). Kui uuringud viitavad (kasvõi asümptomaatilisele) südamefunktsiooni halvenemisele, peaksid raviarstid hoolikalt kaaluma edaspidisest ravist tuleneva kliinilise kasu ja südamekahjustuse (sh võimaliku pöördumatu kahjustuse) tekkevõimaluse suhet. Kui ravi otsustatakse siiski jätkata, peab südame funktsiooni jälgimine toimuma sagedamini (nt iga 1...2 tsükli järel). Täpsustavad andmed vt trastuzumabi või doksorubitsiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Neuropaatia

Kuigi perifeerne neuropaatia esineb sageli, kujunevad rasked sümptomid harva. Rasketel juhtudel soovitatakse järgmiste ravikuuride ajaks vähendada Paclitaxel-Teva annust 20% võrra (25% KS patsientidel). Rasket neurotoksilisust esines sagedamini mitteväikerakk-kopsuvähiga ja munasarjavähiga patsientidel, kes olid läbinud esmavaliku kemoterapia paklitakseeli 3-tunnise infusiooniga kombinatsioonis tsisplatiiniga, võrreldes patsientidega, kes said kas paklitakseeli monoterapiana või tsüklofosfamiidi, millele järgnes tsisplatiin.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib olla suurenenud risk toksilisuse, eriti III-IV astme müelosupressiooni kujunemiseks. Ei ole tõendeid, et risk paklitakseeli toksilisuse kujunemiseks oleks tõusnud kerge maksakahjustusega patsientidel, kes saavad ravimit 3-tunnise infusioonina. Kui paklitakseeli manustatakse pikaajalise infusioonina, võib mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel kujuneda suurenenud müelosupressioon. Raskekujulise müelosupressiooni kujunemise suhtes peab patsiente hoolikalt jälgima (vt lõik 4.2). Annuse muudatuste soovitamiseks kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele on andmed puudulikud (vt lõik 5.2). Ei ole andmeid ravimi kasutamise kohta raske kolestaasiga patsientidel. Raske maksakahjustusega patsiente ei tohiks paklitakseeliga ravida.

Seedetrakt

Pseudomembranoosset koliidist on teatatud harva, sh patsientidel, kes ei saanud samaaegselt ravi antibiootikumidega. Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb seda silmas pidada juhtudel, kus raske või kauakestev kõhulahtisus tekib ravi ajal paklitakseeliga või vahetult pärast ravi lõppu.

Muud

Kuna Paclitaxel-Teva sisaldab etanooli (396 mg/ml), peab silmas pidama võimalikke kesknärvisüsteemi ja muid toimeid.

Paclitaxel-Teva sisaldab makrogoolglütserool-ritsinoleaati, mis võib tekitada raskeid allergilisi reaktsioone.

Tuleb vältida paklitakseeli intraarteriaalset manustamist, kuna paikse taluvuse hindamiseks tehtud loomkatsetes täheldati intraarteriaalse manustamise järgselt raskeid kooreaktsioone.

Paclitaxel-Teva, eriti kombinatsioonis kopsu kiiritusraviga, võib soodustada interstitsiaalse pneumoonia kujunemist, sõltumata sellest, millises järjekorras need ravid läbi viidi.

On näidatud, et paklitakseel on teratogeense, embrüotoksilise ja mutageense toimega paljudes eksperimentaalsetes süsteemides. Seetõttu peavad fertiilses eas naissoost ja meessoost patsiendid ja/või nende partnerid kasutama kontratseptiive vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu paklitakseeliga. KS patsientidel esineb harva *rasket mukosiiti*. Raske reaktsiooni tekkimisel tuleb paklitakseeli annust vähendada 25% võrra.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ametlikke ravimi kliinilisi koostoimeuuringuid ei ole paklitakseeliga läbi viidud.

Paklitakseeli kliirensit ei mõjuta premedikatsioon tsimetidiiniga.

Soovitav raviskeem munasarja kartsinoomi esimese rea kemoterapias näeb ette paklitakseeli manustamise enne tsisplatiini. Paklitakseeli manustamisel enne tsisplatiini on kõrvaltoimete esinemine kooskõlas kõrvaltoimete monoteraapia korral. Paklitakseeli manustamisel pärast tsisplatiini esines patsientidel raskem müelosupressioon ja paklitakseeli kliirens vähenes ligikaudu 20%. Paklitakseeli ja tsisplatiiniga ravitud patsientidel võib olla suurenenud risk neerupuudulikkuse tekkeks võrreldes tsisplatiini monoteraapiaga günekoloogiliste kasvujate korral.

Paklitakseeli tuleks metastaatilise rinnanäärmevähi esimeses ravis manustada 24 tundi pärast doksorubitsiini, kuna paklitakseeli ja doksorubitsiini manustamisel lühikese intervalliga võib doksorubitsiini ja selle aktiivsete metaboliitide eliminatsioon pidurduda (vt lõik 5.2).

Paklitakseeli metabolismi katalüüsivad osaliselt tsütokroom P450 isoensüümid CYP2C8 ja CYP3A4. Seega tuleb farmakokineetilise ravimite koostoime uuringu puudumisel olla ettevaatlik paklitakseeli manustamisel samaaegselt ravimitega, mis teadaolevalt inhibibeerivad kas CYP2C8-t või CYP3A4 (nt ketokonasool ja teised seenevastased imidasoolid, erütromütsiin, fluoksetiin, gemfibrosiil, klopidoogreel, tsimetidiin, ritonaviir, sakvinaaviir, indinaviir ja nelfinaviir), sest paklitakseeli kontsentratsiooni tõustes võib paklitakseeli toksilisus suurenedada. Paklitakseeli samaaegne manustamine ravimitega, mis teadaolevalt indutseerivad CYP2C8-t või CYP3A4 (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, efavirens, nevirapiin) ei ole soovitatav, sest paklitakseeli kontsentratsiooni vähenemine võib halvendada ravimi efektiivsust.

Uuringud KS patsientidel, kes võtsid samaaegselt paklitakseeli ja mitut muud ravimit, lubavad oletada, et paklitakseeli süsteemne kliirens oli oluliselt aeglasem nelfinaviiri ja ritonaviiri juuresolekul ($p < 0,05$), kuid seda ei mõjutanud indinaviir. Teiste proteaasi inhibiitoritega koostoimete kohta on andmed veel puudulikud. Seega tuleb paklitakseeli manustada ettevaatusega patsientidele, kes saavad samaaegselt ravi proteaasi inhibiitoritega.

Ravimi annuse 220 mg/m^2 manustamise (täiskasvanule kehakaaluga 70 kg) tulemusel on etanooli plasmakontsentratsioon 373 mg/kg , mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemist ligikaudu 60 mg 100 ml-s.

Kuna ravimit manustatakse tavaliselt aeglaselt 3 tunni jooksul, võib alkoholi toime olla vähene.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Paklitakseeli intravenoosne annus 0,6 mg/kg ööpäevas põhjustas rottidel reproduktsoonitoksilisust ja toksilisi toimeid loote arengule. Paklitakseelil on täheldatud embrüotoksilist ja fetotoksilist toimet küülikutel, rottidel väheneb fertiilsus.

Ei ole piisavalt andmeid paklitakseeli kasutamise kohta rasedatel naistel. Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib Paclitaxel-Teva põhjustada loote kahjustusi. Seetõttu ei tohi paklitakseeli raseduse ajal kasutada, välja arvatud selge vajaduse korral. Naistele tuleb soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, et vältida rasestumist Paclitaxel-Teva-ravi ajal ning rasestumisel teatada sellest viivitamatult raviarstile.

Imetamine

Ei ole teada, kas paklitakseel eritub inimese rinnapiima. Paclitaxel-Teva on vastunäidustatud imetamise ajal. Ravi ajaks tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Infertiilsuse võimaluse tõttu peavad meespatsiendid enne ravi alustamist paklitakseeliga pöörduma konsultatsioonile sperma krüokonserveerimise suhtes.

Fertiilses eas naised ja mehed peavad kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist paklitakseeliga kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Paclitaxel-Teva ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Tuleb siiski silmas pidada, et ravim sisaldab alkoholi (vt lõigud 4.4 ja 6.1).

4.8 Kõrvaltoimed

Kui ei ole teisiti märgitud, põhinevad järgnevad andmed üldisele ohutusuuringu andmebaasile, mis sisaldab andmeid 812 soliidtuumoritega patsiendi kohta, kellel viidi kliiniliste uuringute raames läbi paklitakseeli monoterapia. Kuna KS populatsioon on väga spetsiifiline, käsitleb kliinilist uuringut 107 KS patsiendil eraldi peatükk selle lõigu lõpus.

Kõrvaltoimete avaldumise sagedus ja raskusaste on patsientidel, kes saavad ravi paklitakseeliga munasarja või rinnanäärme kartsinoomi või mitteväikerakk-kopsuvähi raviks, tavaliselt sarnased (kui ei ole teisiti märgitud). Mitte ükski kirjeldatud kõrvaltoimetest ei sõltu selgelt patsiendi vanusest.

Kõige sagedamini esinev raske kõrvaltoime oli **luuüdi supressioon**. Raske neutropeenia (< 500 rakku/mm³) esines 28% patsientidest, kuid see ei olnud seotud palavikuga kulgevate episoodidega. Ainult 1% patsientidest esines raske neutropeenia kestusega 7 päeva või kauem. **Trombotsütopeeniast** teatati 11% patsientidest. 3% patsientidest oli trombotsüütide arv < 50000 /mm³ vähemalt üks kord uuringu jooksul. **Aneemiat** täheldati 64% patsientidest, kuid raske aneemia (Hb < 5 mmol/l) esines vaid 6% patsientidest. Aneemia esinemissagedus ja raskusaste on seotud hemoglobiini algväärtusega.

Neurotoksilisus, peamiselt **perifeerne neuropaatia**, esines paklitakseeli kombineerimisel tsisplatiiniga sagedamini ja oli kliiniliselt raskema kuluga 3-tunnise 175 mg/m² infusiooni korral (85% neurotoksilisus, 15% raske vorm) kui 135 mg/m² manustamisel 24 tunni jooksul (25% perifeerne neuropaatia, 3% raske vorm). Mitteväikerakk-kopsuvähi ja munasarjavähi patsientide ravis paklitakseeliga 3 tunni jooksul, millele järgnes tsisplatiin, esines raskete neurotoksilisuse juhtude ilmne tõus. Perifeerne neuropaatia võib esineda esimese ravikuuri järgselt ning võib süveneda edasisel paklitakseeli manustamise jätkamisel. Lisaks on tõestatud, et perifeersed neuropaatiad võivad kesta kauem kui 6 kuud pärast ravi katkestamist paklitakseeliga. Mõnedel juhtudel oli perifeerne neuropaatia paklitakseeli ravi katkestamise põhjuseks. Sensoorsed sümptomid paranesisid või taandusid

üldjuhul mõne kuu jooksul pärast paklitakseeli ravi lõppu. Ravielselt esinev neuropaatia, mis tuleneb eelmistest ravidest, ei ole ravile paklitakseeliga vastunäidustuseks.

Artralgia või **müalgia** esines 60% patsientidest ning oli raske kliinilise kuluga 13% patsientidest.

Raske ülitundlikkusreaktsioon võimaliku letaalse lõppega (defineeritakse kui ravi vajav hüpotensioon, angioödem, respiratoorne distress, mis vajab ravi bronhodilataatoriga või generaliseerunud urtikaaria) esines kahel patsiendil (< 1%). 34% patsientidest (17% kõikidest ravikuuridest) esines kergemaid ülitundlikkusreaktsioone. Need kerged reaktsioonid, peamiselt punetus ja lööve, ei vajanud ravi ega ravi katkestamist paklitakseeliga.

Süstekoha reaktsioonid intravenoosel manustamisel võivad põhjustada lokaalset turset, valulikkust, erüteemi ja induratsiooni; vahel võib ekstravasatsioon põhjustada tselluliiti. On kirjeldatud naha ketendamist ja/või mahakoorumist, mõnikord seoses ekstravasatsiooniga. Võib esineda ka naha värvikaotust. Harva on kirjeldatud nahareaktsioonide taasteket kohal, kus eelnevalt on esinenud ekstravasatsioon, paklitakseeli manustamisel mõnda teise kohta, nn „tagasilöögi fenomen“. Spetsiifiline ravi ekstravasatsiooni reaktsioonidele seni puudub.

Mõnedel juhtudel algas süstekoha reaktsioon pikaajalise infusiooni ajal või hilinemisega nädala kuni 10 päeva pärast.

On esinenud **dissemineeritud intravaskulaarset koagulatsiooni (DIK)**, sageli seoses sepsise või hulgielundipuudulikkusega.

Alopeetsiat täheldati 87%-l patsientidest ja see algas äkki. Enamikul patsientidest, kellel tekib alopeetsia, tekib eeldatavalt märgatav juuste väljalangemine $\geq 50\%$.

Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, sõltumata nende raskusastmest, paklitakseeli manustamisel monoterapiana 3-tunnise infusioonina metastaatilise protsessi puhul (286 patsienti, keda raviti paklitakseeli kliinilistes uuringutes ja 812 patsienti, keda raviti teistes kliinilistes uuringutes) ning kõrvaltoimed turuletulekujärgsest kogemusest*. Viimaseid võib omistada paklitakseelile sõltumata raviskeemist.

Allpool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedused on defineeritud, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100, < 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000, < 1/100$); harv ($\geq 1/10000, < 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid:	<i>Väga sage:</i> infektsioon (peamiselt kuseteede ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, sh <i>herpes simplex</i> , suu kandidoos, farüngiit, riniit), on teatatud letaalse lõppega juhtudest <i>Sage:</i> gripisündroom <i>Aeg-ajalt:</i> raske infektsioon, septiline šokk <i>Harv*:</i> sepsis, pneumoonia, peritoniit
Vere ja lümfisüsteemi häired:	<i>Väga sage:</i> müelosupressioon, raske neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, raske leukopeenia, veritsus <i>Sage:</i> febrilne neutropeenia <i>Aeg-ajalt:</i> raske aneemia <i>Harv*:</i> febrilne neutropeenia <i>Väga harv*:</i> äge müeloidne leukeemia, müelodüsplastiline sündroom
Immuunsüsteemi häired:	<i>Väga sage:</i> kerged ülitundlikkusreaktsioonid (peamiselt punetus ja lööve) <i>Aeg-ajalt:</i> (hilinenud) ülitundlikkus, rasked ülitundlikkusreaktsioonid, mis vajavad ravi (nt hüpotensioon, angioneurootiline turse, respiratoorne distress, generaliseerunud urtikaaria, külmavärinad, seljavalu, valu rinnus, tahhükardia, kõhuvalu, valu jäsemetes, liigne higistamine ja hüpertensioon)

	<p><i>Harv*</i>: anafülaktilised reaktsioonid <i>Väga harv*</i>: anafülaktiline šokk (sh letaalne ülitundlikkus)</p>
Ainevahetus- ja toitumishäired:	<p><i>Väga sage*</i>: anoreksia <i>Aeg-ajalt</i>: kehakaalu tõus, kehakaalu langus <i>Teadmata*</i>: kasvaja lagunemise sündroom</p>
Psühhiaatrilised häired:	<p><i>Väga harv*</i>: segasusseisund</p>
Närvisüsteemi häired:	<p><i>Väga sage</i>: neuropaatia (peamiselt perifeerne neuropaatia, mis võib kesta kauem kui 6 kuud pärast ravi katkestamist paklitakseeliga), paresteesia, unisus <i>Sage</i>: depressioon, raske neuropaatia (peamiselt perifeerne), närvilisus, unetus, ebanormaalsed mõtted, hüpokineesia, ebanormaalne kõnnak, hüpesteesia, maitsetundlikkuse muutused <i>Harv*</i>: motoorne neuropaatia (kaasuva kerge distaalse nõrkusega) <i>Väga harv*</i>: autonoomne neuropaatia (põhjustab paralüütilise iileuse ja ortostaatilise hüpotensiooni), <i>grand mal</i> krambid, konvulsioonid, äge entsefalopaatia, pearinglus, ataksia, peavalu</p>
Silma kahjustused:	<p><i>Aeg-ajalt</i>: silmade kuivus, amblüopia, muutus nägemisväljas <i>Väga harv*</i>: nägemisnärv kahjustus ja/või nägemishäired (vilkuv skotoom), eriti patsientidel, kellele on manustatud soovitatutest suuremaid annuseid <i>Teadmata*</i>: maakula turse, fotopsia, klaaskeha hägusus</p>
Kõrva ja labürindi kahjustused:	<p><i>Väga harv*</i>: ototoksilisus, kuulmislangus, tinnitus, vertiigo</p>
Südame häired:	<p><i>Sage</i>: bradükardia, tahhükardia, palpitatsioonid, minestus <i>Aeg-ajalt</i>: südame paispuudulikkus, müokardi infarkt, AV blokaad ja minestus, kardiomiopaatia, asüptomaatiline ventrikulaarne tahhükardia, tahhükardia koos bigemiiniaga <i>Harv</i>: südamepuudulikkus <i>Väga harv*</i>: kodade virvendus, supraventrikulaarne tahhükardia</p>
Vaskulaarsed häired:	<p><i>Väga sage</i>: hüpotensioon <i>Sage</i>: vasodilatatsioon (nahaõhetus) <i>Aeg-ajalt</i>: tromboos, hüpertensioon, tromboflebiit <i>Väga harv*</i>: šokk <i>Teadmata</i>: flebiit</p>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:	<p><i>Sage</i>: ninaverejooks <i>Harv*</i>: hingamispuudulikkus, kopsu embolism, kopsufibroos, interstitsiaalne pneumoonia, düspnoe, pleura efusioon <i>Väga harv*</i>: köha, pulmonaalne hüpertensioon</p>
Seedetrakti häired:	<p><i>Väga sage</i>: kõhulahtisus, oksendamise, iiveldus, limaskesta põletik, stomatiit, kõhuvalu <i>Sage</i>: suukuivus, haavandid suus, veriroe, düspepsia <i>Harv*</i>: soole obstruktsioon, soole perforatsioon, isheemiline koliit, äge pankreatiit <i>Väga harv*</i>: mesenteriaalne tromboos, pseudomembranoosne koliit, neutropeeniline koliit, nekrotiseeriv enterokoliit, astsiit, ösofagiit, kõhukinnisus</p>
Maksa ja sapiteede häired:	<p><i>Väga harv*</i>: maksanekroos, hepaatiline entsefalopaatia (mõlemate puhul on teatatud letaalse lõppega juhtudest)</p>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused:	<p><i>Väga sage</i>: alopeetsia <i>Sage</i>: ajutised ja kerged küünte ja naha muutused, kuiv nahk, akne <i>Aeg-ajalt</i>: muutused küünte pigmentatsioonis või küünevalli värvuse kadu <i>Harv*</i>: kihelus, lööve, erüteem <i>Väga harv*</i>: Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, urtikaaria, onühhholüüs (ravi saavad patsiendid peaksid käsi ja jalgu päikese eest kaitsma), follikuliit</p>

	<i>Teadmata:</i> skleroderma, palmaar-plantaarne erütrodüsessteesia sündroom*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:	<i>Väga sage:</i> artralgia, müalgia <i>Sage:</i> luuvalu, jalgade krampid, müasteenia, seljavalu <i>Teadmata:</i> süsteemne erütematoosne luupus
Neerude ja kuseteede häired:	<i>Sage:</i> düsuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	<i>Väga sage:</i> asteenia, valu, turse, sh perifeerne ja näo turse <i>Sage:</i> kerge süstekoha reaktsioon (sh lokaliseerunud turse, valu, erüteem, kõvastumine, hellus, naha värvuse kadu või turse, aeg-ajalt ekstravasatsioon, mis võib põhjustada tselluliiti ja naha fibroosi ja nekroosi), valu rinnus, külmavärinad <i>Harv*:</i> püreksia, dehüdratsioon, asteenia, turse, vaevused
Uuringud:	<i>Sage:</i> märkimisväärne transaminaaside aktiivsuse tõus ASAT (SGOT), märkimisväärne alkaalse fosfataasi tõus <i>Aeg-ajalt:</i> märkimisväärne bilirubiini tõus <i>Harv*:</i> vere kreatiniini sisalduse tõus

* Teatati paklitakseeli turuletulekujärgses järelevalves.

Rinnanäärmevähiga patsientidel, kes said paklitakseeli adjuvantravina pärast AC-ravi, esines rohkem neurosensorset toksilisust, ülitundlikkusreaktsioone, liiges- ja lihasvalu, aneemiat, infektsioone, palavikku, iiveldust/oksendamist ning kõhulahtisust kui patsientidel, kes said ainult AC-ravi. Nende nähtude esinemissagedus oli aga kooskõlas paklitakseeli monoterapia korral täheldatuga (toodud ülal).

Kombinatsioonravi

Järgnevad väited põhinevad kahel suuremal uuringul munasarja kartsinoomi esimese rea kemoterapias (paklitakseel + tsisplatiin: üle 1050 patsiendi), kahel III faasi uuringul metastaseerunud rinnanäärme kartsinoomi esimese rea ravis: ühel juhul uuriti kombinatsioonravi doksorubitsiiniga (paklitakseel + doksorubitsiin: 267 patsienti) ja teisel juhul uuriti kombinatsioonravi trastuzumabiga (paklitakseel + trastuzumab: 188 patsienti plaanilisel alagrupianalüüsil) ning kahel III faasi kliinilisel uuringul kaugelarenenud mitte-väikerakulise kopsu kartsinoomi ravis (paklitakseel + tsisplatiin: üle 360 patsiendi) (vt lõik 5.1).

Manustatuna 3-tunnise infusioonina munasarjavähi esimese rea kemoterapias esines neurotoksilisust, artralgiat/müalgiaid ja ülitundlikkust sagedamini ning raskemal kujul patsientidel, kes said ravi paklitakseeliga, millele järgnes tsisplatiin, võrreldes patsientidega, kellele manustati tsüklofosfamidi, millele järgnes tsisplatiin. Müelosupressiooni esines harvemini ja see oli kergema kuluga patsientidel, kellele manustati paklitakseeli 3-tunnise infusioonina, millele järgnes tsisplatiin, võrreldes patsientidega, kellele manustati tsüklofosfamidi, millele järgnes tsisplatiini manustamine.

Metastaatilise rinnanäärmevähi esimese rea kemoterapia korral täheldati neutropeeniat, aneemiat, perifeerset neuropaatiat, liigesvalu/lihasvalu, asteeniat, palavikku ning kõhulahtisust sagedamini ja raskemalt väljendunult juhul, kui paklitakseeli (220 mg/m²) manustati 3-tunnise infusioonina 24 tundi pärast doksorubitsiini (50 mg/m²) manustamist võrrelduna standardse FAC-raviga (5-fluorouratsiili 500 mg/m², doksorubitsiini 50 mg/m², tsüklofosfamidi 500 mg/m²). Iiveldus ja oksendamine ilmnesis harvem ning olid kergema kuluga raviskeemi puhul, kus manustati paklitakseeli (220 mg/m²) ning doksorubitsiini (50 mg/m²) võrrelduna standardse FAC-raviskeemiga. Paklitakseel/doksorubitsiini ravirühmas täheldatud iivelduse ja oksendamise madalama esinemissageduse ning kergema kulu seisukohalt võis oluliseks osutada ka kortikosteroidide kasutamine.

Paklitakseeli manustamisel 3-tunnise infusioonina kombinatsioonis trastuzumabiga metastaseerunud rinnanäärmevähi esimese rea ravis täheldati järgmisi kõrvaltoimeid (sõltumata paklitakseeli või trastuzumabi suhtest) sagedamini kui paklitakseeli monoterapia korral: südamepuudulikkus (8% vs 1%), infektsioon (46% vs 27%), külmavärinad (42% vs 4%), palavik (47% vs 23%), kõha (42% vs

22%), lööve (39% vs 18%), artralgia (37% vs 21%), tahhükardia (12% vs 4%), kõhulahtisus (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%), nohu (22% vs 5%), sinusiit (21% vs 7%) ja süstekoha reaktsioon (7% vs 1%). Mõned nendest sageduse erinevustest võivad olla seotud paklitakseel/trastuzumab kombinatsioonravi saanud patsientide suurema arvu ja pikema ravi kestusega võrreldes paklitakseeli monoterapiaga. Rasked kõrvaltoimed esinesid paklitakseel/trastuzumab-ravi ja paklitakseeli monoterapiat korral sarnasel määral.

Müokardi kontraktsioonihäireid (vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni langus $\geq 20\%$) täheldati 15%-l metastaseerunud rinnanäärmevähiga patsientidest, kes said kombinatsioonravi paklitakseeli ja doksorubitsiiniga, võrrelduna 10%-ga standardset FAC-raviskeemi saanud patsientide hulgas. **Südame paispuudulikkus** ilmnes $< 1\%$ juhtudest nii paklitakseel/doksorubitsiini kui standardse FAC-raviskeemi korral.

Paklitakseeli manustamisel kombinatsioonis trastuzumabiga patsientidele, keda oli eelnevalt ravitud antratsükliinidega, täheldati **kardiaalse düsfunktsiooni** sagenemist ning süvenemist võrreldes patsientidega, keda raviti vaid paklitakseeliga (NYHA klass I/II 10% vs 0%; NYHA klass III/IV 2% vs 1%). See oli harva fataalne (vt trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõtet). Kõigil neil harvadel juhtudel allusid need patsiendid vastavale ravile.

Kaheksas avaldatud kliinilises uuringus (8 III faasi uuringut), millesse oli haaratud 4735 kaugelarenenud munasarjavähiga patsienti ja kaheteistkümnes avaldatud kliinilises uuringus (üks suur II faasi ja üksteist III faasi uuringut), millesse oli haaratud 4315 mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kes said paklitakseeli ja platiinat sisaldavat ravimit hõlmavat raviskeemi, täheldati sarnaseid kõrvaltoimeid kui paklitakseeli monoterapiat korral. Lisaks esines väga harva iileust, muutuseid kreatiniini kliirensis, ebanormaalsel elektrolüütide taset (nt hüponatreemia, hüpomagneesemia), hüperglükeemiat, kõha ja pneumooniat.

Patsientidel, kes said samaaegselt kiiritusravi ja/või gemtsitabiini, on teatatud **kiirituspneumoniidist**.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

Kliinilises uuringus 107 patsiendil, keda raviti teise rea kemoterapias paklitakseeliga annuses 100 mg/m^2 manustatuna 3-tunnise infusioonina oli kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste (v.a hematoloogilised ja maksaga seotud kõrvaltoimed, vt allpool) KS patsientidel ning patsientidel, kes said paklitakseeli monoterapiat teiste soliidtuumorite tõttu, üldiselt sarnane.

Vere ja lümfisüsteemi häired: lümfotsüütide arv oli peamine annust limiteeriv toksilisuse näitaja.

Neutropeenia on kõige olulisem hematoloogilise toksilisuse ilming. Esimese ravikuuri ajal ilmnes raske neutropeenia ($< 500 \text{ rakku/mm}^3$) 20% patsientidest. Kogu ravikuuri jooksul ilmnes raske neutropeenia 39% patsientidest. Neutropeenia esines kauem kui 7 päeva 41% patsientidest ning 30...35 päeva jooksul 8% patsientidest. See möödus 35 päeva jooksul kõigil jälgitud patsientidel. 4. astme neutropeenia, mis kestis 7 päeva või kauem, esinemissagedus oli 22%.

Paklitakseeliga seotud neutropeeniline palavik esines 14% patsientidest ja 1,3% ravikuuridest. Paklitakseeli manustamise ajal esines 3 septilist episoodi (2,8%), mis olid seotud ravimiga ning osutusid fataalseks.

Trombotsütopeenia esines 50% patsientidest, 9%-l oli see raske ($< 50000 \text{ rakku/mm}^3$). Vaid 14% langes trombotsüütide arv $< 75000 \text{ rakku/mm}^3$ vähemalt üks kord kogu ravi ajal. Paklitakseeli raviga seotud veritsust esines $< 3\%$ patsientidest, kuid hemorraagilised episoodid olid lokaalsed.

Aneemia ($\text{Hb} < 11 \text{ g/dl}$) esines 61% patsientidest ning raskeid juhte ($\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$) oli 10%. Punaliblede ülekandeid vajas 21% patsientidest.

Maksa ja sapiteede häired: patsientidest ($>50\%$ said ravi proteaasi inhibiitoritega), kellel olid ravi alustades maksafunktsiooni näitajad normi piires, olid bilirubiini, alkaalse fosfataasi ja ASAT (SGOT) väärtused tõusnud vastavalt 28%, 43% ja 44%. Kõigi kolme parameetri puhul olid muutused 1%

juhtudest rasked.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvat hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Paclitaxel-Teva üleannustamise puhul ei ole antidooti teada. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida. Ravi tuleb suunata põhilistele oodatavatele toksilisuse sümptomitele, milleks on luuüdi supressioon, perifeerne neuropaatia ja mukosiit.

Üleannus lastel võib olla seotud ägeda etanooli toksilisusega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained / taksaanid, ATC-kood: L01CD01.

Toimemehhanism

Paklitakseel on mikrotoobulitevastane aine, mis soodustab mikrotoobulite moodustumist tubuliini dimeeridest ja depolümeerisatsiooni vältides stabiliseerib mikrotoobuleid. Stabilisatsiooni tulemusena pärsitakse mikrotoobulitest võrgustiku normaalne dünaamiline reorganiseerumine, mis on vajalik raku interfaasis ja raku mitootilistes funktsioonides. Lisaks indutseerib paklitakseel kogu rakutsükli vältel ebanormalseid mikrotoobulite kogumikke ja mitoosifaasis astritaoliste mikrotoobulite teket.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Paklitakseeli efektiivsust ja ohutust munasarja kartsinoomi esimese rea kemoterapias hinnati kahes ulatuslikus kontrollitud, randomiseeritud kliinilises uuringus (vs tsüklofosfamiid 750 mg/m²/ tsisplatiin 75 mg/m²). *Intergroup*-uuringus (BMS CA139-209) said üle 650 patsiendi munasarjavähi II_{b-c}, III või IV staadiumis maksimaalselt 9 ravikuuri paklitakseeliga (175 mg/m² 3 tunni jooksul), millele järgnes tsisplatiin (75 mg/m²) või kontroll. Teises suures kliinilises uuringus (GOG-111/B-MS CA139-022) uuriti maksimaalselt 6 ravikuuri kas paklitakseeliga (135 mg/m² 24 tunni jooksul), millele järgnes tsisplatiin (75 mg/m²) või kontrolliga üle 400 patsiendil III ja IV staadiumi primaarse munasarjavähiga, kellel oli > 1 cm residuaalne kasvaja pärast laparatoomiat või kaugmetastaasid. Kuigi kahte erinevat paklitakseeli manustamisskeemi ei võrreldud otseselt üksteisega, oli mõlemas uuringus oluliselt parem efekt paklitakseeli ja tsisplatiini kombinatsioonil: haigus progresseerus aeglasemalt ja elulemus oli võrreldes standardraviga pikem. Kaugelearenenud munasarjavähiga patsientidel, kellele manustati 3-tunnilise infusioonina paklitakseeli/tsisplatiini täheldati enam neurotoksilisust, artralgiat/müalgiaid, kuid vähem müelosupressiooni, võrreldes patsientidega, kes said tsüklofosfamiidi/tsisplatiini.

Rinnanäärme kartsinoomi adjuvantravi: 3121 regionaalsetesse lümfisõlmedesse metastaseerunud rinnanäärme kartsinoomiga patsienti said, pärast nelja doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga läbiviidud ravikuuri, kas ravi paklitakseeliga (adjuvantravina) või ei rakendatud neil mingisugust kemoterapiat (CALGB 9344, BMS CA 139...223). Keskmine jälgimisperiood oli 69 kuud. Üldiselt oli paklitakseeliga ravi saanud patsientidel haiguse kordumise risk märkimisväärselt (18% võrra) väiksem kui patsientidel, kes said ainult AC-ravi (p=0,0014). Samuti oli paklitakseeliga ravi saanud patsientide hulgas märkimisväärselt (19% võrra) väiksem suremus, võrrelduna patsientidega, kes said ainult AC-ravi (p=0,0044). Retrospektiivsed analüüsid näitavad, et ravi oli efektiivne kõigis patsientide alagruppides. Patsientidel, kellel esines hormoonretseptor-negatiivne või hormoonretseptor-teadmata kasvaja, vähenes haiguse kordumise risk 28% võrra (95% CI: 0,59...0,86). Hormoonretseptor-positiivsete kasvajate korral vähenes haiguse kordumise risk 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 kemoteraapia erinevast kestusest kummaski uurimisgrupis (AC-ravi 4 tsükli; AC-ravi + paklitakseeli ravi 8 tsükli). Seetõttu tuleks paklitakseeliga teostatavat adjuvantravi vaadata kui alternatiivi AC-jätkuravile. Teises sarnase disainiga ulatuslikus kliinilises uuringus rakendati regionaalsetesse lümfisõlmedesse metastaseerunud rinnanäärmevähiga patsientidel samuti adjuvantravi. 3060 patsienti said pärast nelja AC-ravi kuuri randomiseeritud kas neli tsükli paklitakseeli ravi suuremas annuses – 225 mg/m² või ei rakendatud neil mingisugust kemoteraapiat (NSABP B-28, BMS CA139...270). Keskmine jälgimisperiod oli 64 kuud. Selleks ajaks oli paklitakseeliga ravi saanud patsientidel haiguse kordumiseks märkimisväärselt (17% võrra) väiksem risk kui patsientidel, kes said ainult AC-ravi (p=0,006). Ravi paklitakseeliga seostati ka 7% võrra vähenenud suremuse riskiga (95% CI: 0,78...1,12). Kõik spetsiifilised analüüsid viitasid samuti paklitakseeli suuremale efektiivsusele. Selles uuringus vähenes hormoonretseptor-positiivse kasvajaga patsientidel haiguse kordumise risk 23% võrra (95% CI: 0,6...0,92). Hormoonretseptor-negatiivse kasvajaga patsientidel vähenes haiguse kordumise risk 10% võrra (95% CI: 0,7...1,11).

Paklitakseeli efektiivsust ja ohutust metastaseerunud rinnanäärmevähi esimese rea ravis hinnati kahes pöördelise tähtsusega III faasi randomiseeritud, kontrollitud ning avatud uuringus. Esimeses uuringus (BMS CA139...278) võrreldi kombinatsioonravi, mille käigus manustati patsiendile boolusannusena doksorubitsiini (50 mg/m²) ning 24 tunni pärast paklitakseeli (220 mg/m² 3-tunnise infusioonina) (AT), standardse FAC-raviskeemiga (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 kemoteraapiat või olid saanud ainult antratsükliini mittesisaldavat kemoteraapiat adjuvantravina. Tulemused näitasid kasvaja progresseerumise aja osas märkimisväärselt erinevust paklitakseeli/doksorubitsiini (AT) kasuks võrreldes FAC-raviskeemiga (vastavalt 8,2 vs 6,2 kuud; p=0,029). Keskmine elulemus oli parem paklitakseel/doksorubitsiin grupis võrreldes FAC-raviskeemiga (23,0 vs 18,3 kuud; p=0,004). AT- ja FAC-ravigrupis said järgnevalt kemoteraapiat vastavalt 44% ja 48% patsientidest, sh taksaane vastavalt 7% ja 50%. Üldine ravivastus oli samuti märkimisväärselt parem AT-grupis võrreldes FAC-grupiga (68% vs 55%). Täielik ravivastus esines paklitakseeli/doksorubitsiini grupis 19%-l patsientidest võrreldes 8%-ga FAC-grupis. Pimendatud sõltumatu analüüs kinnitas uuringu kõiki tulemusi efektiivsuse osas.

Teises pöördelise tähtsusega uuringus HO648g hinnati paklitakseeli ja trastuzumabi kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust planeeritud alagrupi analüüsil (metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid, kes varem olid saanud adjuvantravina antratsükliini). Trastuzumabi efektiivsus kombinatsioonis paklitakseeliga patsientidel, kellele ei ole eelnevalt manustatud antratsükliini, ei ole tõestatud. Trastuzumabi (4 mg/kg löökannusena, seejärel 2 mg/kg nädalas) ja paklitakseeli (175 mg/m²) kombinatsiooni 3-tunnise infusioonina igal kolmandal nädalal võrreldi paklitakseeli monoterapiaga (175 mg/m²) 3-tunnise infusioonina igal kolmandal nädalal 188 metastaseerunud rinnanäärmevähiga patsiendil, kellel üleekspresserus HER2 (2+ või 3+ immunohistokeemiliselt) ning kes olid varem saanud antratsükliin-ravi. Paklitakseeli manustati vähemalt 6 ravikuuri iga 3 nädala järel, trastuzumabi manustati igal nädalal haiguse progresseerudes. Uuring näitas paklitakseeli/trastuzumabi kombinatsiooni olulist eelist pidades silmas progresseerumise aega (6,9 vs 3,0 kuud), ravile allumist (41% vs 17%) ning raviefekti kestust (10,5 vs 4,5 kuud), võrreldes paklitakseeli monoterapiaga. Kõige olulisem kõrvaltoime paklitakseeli/trastuzumabi kombinatsiooni korral oli kardiaalne düsfunktsioon (vt lõik 4.8).

Kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi ravi 175 mg/m² paklitakseeliga, millele järgnes tsisplatiin 80 mg/m², on uuritud kahes III faasi kliinilises uuringus (367 patsienti raviti paklitakseeli sisaldavate raviskeemidega). Mõlemad olid randomiseeritud uuringud. Ühes oli võrdlus tsisplatiiniga annuses 100 mg/m², teises kasutati teniposidi 100 mg/m², millele järgnevalt manustati tsisplatiini 80 mg/m² (367 patsienti said võrdlusravimit). Mõlema uuringu tulemused olid sarnased. Ravimi toimes suremusele ei olnud olulist erinevust paklitakseeliga raviskeemi ning võrreldava raviskeemi vahel (keskmine elulemus 8,1 ja 9,5 kuud paklitakseeliga raviskeemide korral, 8,6 ja 9,9 kuud võrdlusravimi korral). Sarnaselt ei olnud olulist erinevust ka haiguse progresseerumise aja osas erinevate raviskeemide kasutamisel. Oluline

vahe oli kliinilise vastuse osas. Elukvaliteet paranes paklitakseeli sisaldava raviskeemi korral: esines vähem isutust ning perifeerset neuropaatiat ($p < 0,008$).

Paklitakseeli efektiivsust ja ohutust AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomi ravis uuriti kaugelarenenud KS patsientidel mitte-võrdlusuuringus, kes olid eelnevalt saanud süsteemset kemoteraapiat. Primaarseks lõpp-tulemuseks oli kasvaja suuruse vähenemine. 107 patsiendist 63 olid resistentsed liposomaalsetele antratsükliinidele. See alagrupp moodustas populatsiooni, kus tõestati efektiivsust. Üldine efektiivsuse tase (täielik/osaline ravivastus) pärast 15 ravitsükli oli 57% (CI 44...70%) liposomaalsetele antratsükliinidele resistentsel patsientidel. Üle 50% ravivastustest saabus pärast 3 esimest ravitsükli. Liposomaalsetele antratsükliinidele resistentsete patsientide raviefekt oli patsientidel, keda ei olnud eelnevalt ravitud proteaasi inhibiitoritega (55,6%) võrreldav nendega, kes said seda vähemalt 2 kuud enne ravi paklitakseeliga (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

Intravenoosse manustamise järgselt väheneb paklitakseeli plasmakontsentratsioon bifaasiliselt.

Paklitakseeli farmakokineetikat uuriti 3- ja 24-tunnise infusiooni järgselt annuste 135 mg/m² ja 175 mg/m² korral. Hinnanguliselt jäi terminaalne poolväärtusaeg keskmiselt vahemikku 3,0 ... 52,7 tundi ja keskmised organismi totaalse kliirensi väärtused olid vahemikus 11,6 kuni 24,0 l/h/m²; totaalne kliirens vähenes paklitakseeli kõrgemate plasmakontsentratsioonide korral. Keskmine jaotusruumala oli püsiseisundi tingimustes vahemikus 198 ... 688 l/m², mis viitab ulatuslikule ekstravaskulaarsele jaotumisele ja/või seondumisele kudedelega. Kui 3-tunnise infusiooni korral suurendada annuseid, ilmneb mittelineaarne farmakokineetika. Annuse 30% suurendamisel 135 mg/m²-lt kuni 175 mg/m²-ni, suureneb maksimaalne seerumi kontsentratsioon 75% ja AUC 81%.

Imendumine

100 mg/m² annuse intravenoosse manustamise järgselt 3-tunnise infusioonina 19 KS patsiendile oli keskmine C_{max} 1530 ng/ml (vahemik 761...2860 ng/ml) ja keskmine AUC 5619 ng·h/ml (vahemik 2609...9428 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).

Paklitakseeli süsteemsete näitajate varieeruvus ühe patsiendi osas oli minimaalne. Paklitakseeli korduval manustamisel ei ole esinenud tendentsi ravimi kumuleerumisele.

Jaotumine

In vitro uuringud seerumi valkudega seondumisest on näidanud, et 89...98% ravimist seondub plasmavalkudega. Paklitakseeli seondumist valkudega ei mõjutanud tsimetidiini, ranitidiini, deksametasooni või difenhüdramiini juuresolek.

Biotransformatsioon ja eritumine

Paklitakseeli dispositsiooni ei ole inimestel veel täielikult selgitatud. Keskmiselt 1,3...12,6% ravimist eritatakse muutumatu uriiniga, mis viitab ulatuslikule mitte-renaalsele kliirensile. Metabolism maksas ja sapikliirens on peamine paklitakseeli dispositsiooni mehhanism. Paklitakseel metaboliseeritakse peamiselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Pärast radioaktiivselt märgistatud paklitakseeli manustamist eritus keskmiselt 26, 2 ja 6% radioaktiivsusest roojaga vastavalt 6 α -hüdoksüpaklitakseelina, 3'-p- hüdoksüpaklitakseelina ja 6 α -3'-p-dihüdoksüpaklitakseelina. Nende hüdrosüleeritud metaboliitide moodustumist katalüüsivad vastavalt CYP2C8, CYP3A4 ja mõlemad, CYP2C8 ja CYP3A4.

Neeru- või maksafunktsiooni häirete mõju paklitakseeli farmakokineetikale 3-tunnise infusiooni korral ei ole formaalselt uuritud. Ühelt hemodialüüsi saanud patsiendilt, kellele manustati paklitakseeli annuses 135 mg/m² 3-tunnise infusioonina, saadud farmakokineetilised parameetrid jäid samasse vahemikku kui neil patsientidel, kellele ei tehtud dialüüsi.

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

Paklitakseeli kasutamiseks kombinatsioonis teiste ravimitega, tutvuge tsisplatiini või trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõtetega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Paklitakseeli kartsinogeenset potentsiaali ei ole uuritud. Tuginedes paklitakseeli farmakodünaamilistele toimetehhanismidele, on see siiski potentsiaalselt kartsinogeenne ja genotoksiline aine. Paklitakseel on *in vivo* ja *in vitro* testides osutunud imetajatele mutageenseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba etanool (396 mg/ml)

Veevaba sidrunhape

Makrogoolglütserool-ritsinoleaat (527 mg/ml)

6.2 Sobimatus

Makrogoolglütserool-ritsinoleaat võib põhjustada DEHP-i [di-(2-etiülheksüül)ftalaadi] lekkimise plastifitseeritud polüvinüülkloriidist (PVC) mahutitest tasemel, mis suureneb ajaga ja sõltuvalt kontsentratsioonist. Seetõttu tuleb paklitakseeli infusioonilahuse valmistamiseks, säilitamiseks ja manustamiseks kasutada PVC-d mitte sisaldavaid vahendeid.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaal (enne avamist)

2 aastat.

Pärast avamist, enne lahjendamist

Pärast korduvat nõela sisestamist ja eemaldamist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 28 päeva jooksul temperatuuril kuni 25°C.

Mikrobioloogiline puhtus on tagatud, kui infusioonilahuse kontsentrati pärast pakendi esmakordset 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 27 tunni jooksul temperatuuril 25°C, lahjendatuna 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse ning 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse segus või Ringeri infusioonilahuses, mis sisaldab 50 mg/ml (5%) glükoosi.

Valmis infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 14 ööpäeva jooksul temperatuuril 5°C ja 25°C, lahjendatuna 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuses või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses.

Valmis infusioonilahuse kasutusaegne mikrobioloogiline stabiilsus on tõestatud 27 tunni jooksul temperatuuril 25°C, sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitust I tüüpi klaasist viaal, millel on teflonist kattega bromobutüülkummist kork, alumiiniumkate ja plastikust rõhkkork.

5 ml, 16,7 ml, 25 ml ja 50 ml viaalid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitlemine

Sarnaselt teiste kasvjavastaste ainetega tuleb Paclitaxel-Teva't käsitleda ettevaatusega. Rasedad naised ei tohi tsütotoksilisi aineid käsitleda (vt ka lõik 4.6). Ravimit tuleb lahjendada aseptilistes tingimustes kogunud personali poolt selleks ettenähtud ruumides. Kasutada 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, põletavat tunnet kurgus ja iiveldust.

Avamata viaalide hoidmisel külmkapis või sügavkülmas võib tekkida sade, mis kaob toatemperatuurile jõudes kergel liigutamisel või ilma selleta. Toote kvaliteet ei muutu. Kui lahus jääb häguseks või esineb lahustumatu sade, tuleb viaal hävitada.

Pärast korduvat nõela sisseviimist ja lahuse süstlasse tõmbamist säilib viaali sisu mikrobioloogiline, keemiline ja füüsikaline stabiilsus temperatuuril 25°C kuni 28 päeva jooksul. Teiste avatud pakendi säilitamistingimuste ja kõlblikkusaegade eest vastutab kasutaja.

Kasutada ei tohiks nn „*Chemo-Dispensing Pin*“ tüüpi seadmeid ega muid sarnaseid teravikuga vahendeid, sest need võivad põhjustada korgi kahjustumist, mille tagajärjel võib lahus kaotada oma steriilsuse.

Intravenoosse lahuse valmistamine

Enne infusiooni tuleb Paclitaxel-Teva lahjendada aseptika reeglite kohaselt 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahusega või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse ja 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse seguga või Ringeri infusioonilahusega, mis sisaldab 50 mg/ml (5%) glükoosi. Lahuse lõppkontsentratsioon on 0,3...1,2 mg/ml.

Kasutusele võetud valmis infusioonilahuse mikrobioloogilise, keemilise ja füüsikalise stabiilsuse kohta vt lõik 6.3.

Valmistamise ajal võib lahuses esineda kerge hägusus, mida seostatakse kasutatava lahustiga ning mida ei saa eemaldada filtratsioonil. Paclitaxel-Teva't peab manustama läbi mikropoorse membraaniga filtri, mille pooride suurus on $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Ravimi manustamisega läbi filtriga infusioonisüsteemi ei kaasne olulisi ravimikadusid.

Harvadel juhtudel on kirjeldatud pretsipitatsiooni tekkimist paklitakseeli infusioonilahuse manustamise ajal, tavaliselt 24-tunnise infusiooni lõpus. Kuigi pretsipitatsiooni tekkepõhjus ei ole teada, on see tõenäoliselt seotud lahuse üleküllastatusega. Pretsipitatsiooni riski vähendamiseks tuleb Paclitaxel-Teva lahus kasutada ära nii kiiresti kui võimalik pärast lahjendamist ning tuleb vältida liigset liigutamist,

vibratsiooni või raputamist. Infusioonisüsteemid tuleb enne kasutamist hoolikalt läbi loputada. Infusiooni ajal tuleb regulaarselt jälgida lahuse väljanägemist ning pretsipitaadi tekkimisel tuleb infusioon katkestada.

Et vähendada patsiendi ekspositsiooni DEHP-ile [di-(2-etiülheksüül)ftalaadile], mis võib lekkida välja plastifitseeritud PVC infusioonisüsteemidest, tuleb lahjendatud paklitakseeli lahust säilitada mitte-PVC sisaldavates pudelites (klaas, polüpropüleen) või plastikkottides (polüpropüleen, polüolefiin) ning manustada läbi polüetüleenist süsteemide. Kui kasutatakse filtrit, millel on lühikesed PVC-st sisse- ja/või väljajooksu voolikud, ei ole märkimisväärset DEHP-i leket esinenud.

Hävitamine

Kõik vahendid, mida kasutati Paclitaxel-Teva lahuse valmistamiseks, manustamiseks või mis olid muul moel kontaktis ravimiga, tuleb hävitada vastavalt kohalikele tsütotoksiliste ainete käitlemise seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

487905

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.10.2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2020