

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paclitaxel Kabi, 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml 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.

Üks 100 ml viaal sisaldab 600 mg paklitakseeli.

INN. *Paclitaxelum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Veevaba etanool 393 mg/ml (49,7 mahuprotsenti)

Makrogoolglütseroolriitsinolaat 530 mg/ml

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge kergelt kollakas lahus.

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 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

Paklitakseeli tohib manustada ainult kvalifitseeritud onkoloogi järelevalve all tsütotoksiliste ravimite manustamisele spetsialiseerunud osakondades (vt lõik 6.6).

Enne ravi alustamist paklitakseeliga peab kõikide patsientide puhul eelnema premedikatsioon kortikosteroidide, antihistamiinsete preparaate ja H₂-antagonistidega, näiteks:

Ravim	Annus	Manustamine enne paklitakseeli
Deksametasoon	20 mg suukaudselt* või intravenoosselt	Suukaudselt: ligikaudu 12 ja 6 tundi või intravenoosselt: 30 kuni 60 min
Difenhüdramiin**	50 mg intravenoosselt	30 kuni 60 min
Tsimetidiin või ranitidiin	300 mg intravenoosselt 50 mg intravenoosselt	30 kuni 60 min

* Kaposi sarkoomiga patsientidele 8...20 mg

** või samaväärne antihistamiinikum, nt kloorfeniramiin

Paklitakseeli infusioonilahuse kontsentrati tuleb enne kasutamist lahjendada (vt lõik 6.6) ja tohib manustada ainult intravenoosselt.

Paklitakseeli tuleb manustada läbi filtriga infusioonisüsteemi, millel on mikroporne membraan $\leq 0,22$ mikromeetrit (vt lõik 6.6).

Munasarja kartsinoomi esimese rea kemoteraapia

Kuigi uuritakse ka muid annustamiskeeme, on soovitatav kasutada paklitakseeli koos tsisplatiiniga. Olenevalt infusiooni kestusest on soovitatav kasutada kaht paklitakseeli annust: paklitakseel 175 mg/m² intravenoosne manustamine 3 tunni jooksul ja seejärel tsisplatiin annuses 75 mg/m² iga kolme nädala järel või paklitakseel 135 mg/m² 24-tunnise infusioonina ja seejärel tsisplatiin 75 mg/m², jättes ravikuuride vahele 3-nädalase intervalli (vt lõik 5.1).

Munasarja kartsinoomi teise rea kemoteraapia

Paklitakseeli soovituslikku annust 175 mg/m² manustatakse 3 tunni jooksul, jättes ravikuuride vahele 3-nädalase intervalli.

Rinnanäärme kartsinoomi adjuvantne kemoteraapia

Paklitakseeli soovituslikku annust 175 mg/m² manustatakse 3 tunni jooksul iga 3 nädala järel nelja ravikuurina pärast AC-ravi.

Rinnanäärme kartsinoomi esimese rea kemoteraapia

Kasutamisel koos doksorubitsiiniga (50 mg/m²) tuleb paklitakseeli manustada 24 tunni möödumisel doksorubitsiinist. Paklitakseeli soovituslikku annust 220 mg/m² manustatakse intravenoosselt 3 tunni jooksul, jättes ravikuuride vahele 3-nädalase intervalli (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kasutamisel koos trastuzumabiga manustatakse paklitakseeli soovituslikku annust 175 mg/m² intravenoosselt 3 tunni jooksul, jättes ravikuuride vahele 3-nädalase intervalli (vt lõik 5.1). Paklitakseeli infusiooni võib alustada järgmisel päeval pärast trastuzumabi esimese annuse manustamist või kohe pärast

trastuzumabi järgmiste annuste manustamist, kui trastuzumabi eelmist annust taluti hästi (trastuzumabi annustamise kohta vt Herceptin'i ravimi omaduste kokkuvõttest).

Rinnanäärme kartsinoomi teise rea kemoteraapia

Paklitakseeli soovituslikku annust 175 mg/m² manustatakse 3 tunni jooksul, jättes ravikuuride vahele 3-nädalase intervalli.

Kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (non-small-cell lung carcinoma, NSCLC) ravi

Paklitakseeli soovituslikku annust 175 mg/m² manustatakse 3 tunni jooksul ja seejärel tsisplatiini 80 mg/m², jättes ravikuuride vahele 3-nädalase intervalli.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomi ravi

Paklitakseeli soovituslikku annust 100 mg/m² manustatakse intravenoosse infusioonina 3 tunni jooksul iga kahe nädala järel. Paklitakseeli järgmised annused manustatakse olenevalt konkreetse patsiendi taluvusest.

Paklitakseeli võib uuesti manustada alles sel juhul, kui neutrofiilide arv on $\geq 1500/\text{mm}^3$ (Kaposi sarkoomiga patsientidel $\geq 1000/\text{mm}^3$) ja trombotsüütide arv $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ (Kaposi sarkoomiga patsientidel $\geq 75\,000/\text{mm}^3$). Raske neutropeeniaga (neutrofiilide arv $< 500/\text{mm}^3$ nädala jooksul või kauem) või raske perifeerse neuropaatiaga patsientidel tuleb järgmiste ravikuuride annust 20% võrra vähendada (Kaposi sarkoomiga patsientidel 25% võrra) (vt lõik 4.4).

Lapsed

Ravimi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Seepärast ei soovitata paklitakseeli pediatrias kasutada.

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse muutmise soovitamiseks kerge või mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole piisavalt andmeid (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Raske maksafunktsiooni häirega patsiente ei tohi paklitakseeliga ravida.

Manustamisviis

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne kasutamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

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

Paklitakseeli ei tohi kasutada patsientidel, kellel on enne ravi neutrofiilide arv $< 1500/\text{mm}^3$ (Kaposi sarkoomiga patsientidel $< 1000/\text{mm}^3$).

Kaposi sarkoomi korral on paklitakseel vastunäidustatud ka samaaegse tõsise ravile allumatu nakkuse korral.

Paklitakseel on vastunäidustatud imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Paklitakseeli tohib kasutada ainult vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamise alal kogunud arsti järelevalve all. Kuna võib tekkida olulisi ülitundlikkusreaktsioone, peavad olema kättesaadavad sobivad vahendid toetavaks raviks.

Ekstrasvasatsiooni võimaluse tõttu on soovitatav ravimi manustamise ajal infusioonikohta hoolikalt jälgida võimaliku infiltratsiooni suhtes. Kõikide patsientide puhul peab ravile eelnema premedikatsioon kortikosteroidide, antihistamiinsete preparaatide ja H₂-antagonistidega (vt lõik 4.2). Paklitakseeli kasutamisel koos tsisplatiiniga tuleb seda manustada enne tsisplatiini (vt lõik 4.5).

Raskeid ülitundlikkusreaktsioone, millele on iseloomulikud düspnoe ja ravi vajav hüpotensioon, angioödeem ja generaliseerunud nõgestõbi, on esinenud < 1% patsientidest, kellele on manustatud paklitakseeli pärast piisavat premedikatsiooni. Need on tõenäoliselt histamiini poolt vahendatud reaktsioonid. Raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel tuleb paklitakseeli infusioon kohe katkestada, alustada sümptomaatilist ravi ja seda ravimit patsiendi raviks edaspidi mitte kasutada.

Luuüdi supressioon (eelkõige neutropeenia) on annust piirav toksilisus. Tuleb alustada verepildi sagedat jälgimist. Ravimit võib uuesti manustada alles sel juhul, kui neutrofiilide arv on $\geq 1500/\text{mm}^3$ (Kaposi sarkoomiga patsientidel $\geq 1000/\text{mm}^3$) ja trombotsüütide arv $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ (Kaposi sarkoomiga patsientidel $\geq 75\,000/\text{mm}^3$). Kaposi sarkoomi kliinilises uuringus manustati enamikule patsientidest granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat kasvufaktorit (G-CSF).

Paklitakseeli kasutamisel ainsa ravimina on harva esinenud **raskeid südame erutusjuhte häireid**. Oluliste erutusjuhte häirete tekkimisel paklitakseeli manustamise ajal tuleb rakendada sobivat ravi ja ravi jätkamisel paklitakseeliga südame tööd pidevalt jälgida. Paklitakseeli manustamise ajal on täheldatud hüpotensiooni, hüpertensiooni ja bradükardiat; patsiendid on tavaliselt asümptomaatilised ja üldjuhul ravi ei vaja. Soovitav on sageli jälgida elutähtsaid näitajaid, eriti paklitakseeli infusiooni esimese tunni aja jooksul. Mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel on esinenud raskeid südame- ja veresoonkonna nähte sagedamini kui rinna- või munasarjavähiga patsientidel. AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomi kliinilises uuringus täheldati üht paklitakseeliga seotud südamepuudulikkuse juhtu.

Paklitakseeli kasutamisel koos doksorubitsiini või trastuzumabiga metastaseerunud rinnanäärmevähi algseks raviks tuleb pöörata tähelepanu südame funktsiooni jälgimisele. Kui patsiendile on näidustatud paklitakseeli kasutamine sellise ravimikombinatsiooniga, tuleb tal teha ravi algul südameuuring anamneesi, füüsilise läbivaatuse, EKG, ehkardiogrammi ja/või MUGA-uuringuna (mitmevärviline radionukleiidangiograafiline skaneerimine). Südame funktsiooni tuleb täiendavalt kontrollida ka ravi ajal (nt iga kolme kuu järel). See jälgimine võib aidata välja selgitada patsiente, kellel tekivad südame funktsioonihäired, ning raviarst peab vatsakeste funktsiooni hindamise sageduse üle otsustamisel hoolikalt hindama manustatud antratsükliini kumulatiivse annuse (mg/m^2) suurust. Kui uuringud näitavad südame funktsiooni halvenemist, peab raviarst ka sümptomite puudumisel hindama hoolikalt edasise ravi kliinilist kasulikkust võrreldes südame kahjustamise, isegi võimaliku pöördumatu kahjustamise ohuga. Ravi jätkamisel tuleb jälgida südame funktsiooni sagedamini (nt iga 1...2 tsükli järel). Vt lähemalt Herceptin'i või doksorubitsiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kuigi **perifeerset neuropaatiat** esineb sageli, tekib raskeid sümptomeid harva. Rasketel juhtudel on soovitatav vähendada kõikide järgmiste paklitakseeli ravikuuride annust 20% (Kaposi sarkoomiga patsientidel 25%) võrra. Mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel ja esmavalikuna munasarjavähi ravis kasutamisel suurenes paklitakseeli manustamisel kolmetunnise infusioonina koos tsisplatiiniga raske neurotoksilisuse esinemissagedus võrreldes paklitakseeli kasutamisega ainsa ravimina või tsüklofosfamiidi ja seejärel tsisplatiini kasutamisega.

Eriti hoolikalt tuleb vältida paklitakseeli arterisisest manustamist, sest paikse taluvuse loomkatsetes täheldati pärast intraarteriaalset manustamist raskeid koereaktsioone. Paklitakseeli kombinatsioon kopsu kiiritusraviga võib, olenemata nende kronoloogilisest järjestusest, soodustada *interstitsiaalse pneumoniidi* teket.

Maksafunktsiooni häirega patsientidel võib suurened toksilisuse, eelkõige III...IV astme müelosupressiooni tekkimise oht. Paklitakseeli toksilisuse suurenemise kohta selle manustamisel 3-tunnise infusioonina kerge maksafunktsiooni häirega patsientidele tõendid puuduvad. Paklitakseeli manustamisel pikemaajalise infusioonina võib mõõduka või raske maksafunktsiooni häirega patsientidel müelosupressioon süveneda. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida sügava müelosupressiooni tekkimise suhtes (vt lõik 4.2). Annuse muutmise soovitamiseks kerge või mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole piisavalt andmeid (vt lõik 5.2).

Andmed puuduvad patsientide kohta, kellel ravi alguses esineb raske kolestaas. Raske maksafunktsiooni häirega patsiente ei tohi paklitakseeliga ravida.

Harva on esinenud *pseudomembranooset koliiti*, sealhulgas patsientidel, kes ei saanud samaaegset antibiootikumravi. Seda reaktsiooni tuleb arvesse võtta ravi ajal või varsti pärast ravi paklitakseeliga tekkinud raske või püsiva kõhulahtisuse diferentsiaaldiagnoosina.

Mitmetes süsteemsetes katsetes on tõestatud paklitakseeli teratogeenne, embrüotoksiline ja mutageenne toime.

Seksuaalselt aktiivsed fertiilses eas nais- ja meespatsiendid ja/või nende partnerid peavad seetõttu ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõpetamist paklitakseeliga kasutama rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Hormoonretseptor-positiivsete kasvajate korral on hormonaalsed rasestumisvastased vahendid vastunäidustatud.

Kaposi sarkoomiga patsientidel esineb harva *rasket mukosiiti*. Raskete reaktsioonide tekkimisel tuleb paklitakseeli annust 25% võrra vähendada.

Ravim sisaldab 393 mg alkoholi (etanool) ühes milliliitris, mis vastab 39,3% w/v. Sisaldus 52,5 ml ravimis vastab 515,8 ml õllele või 206,3 ml veinile.

See on alkoholismi all kannatavatele isikutele kahjulik. Sellega tuleb arvestada rasedate või imetavate naiste, laste ja kõrge riskiga patsientide puhul, näiteks maksahaiguse või epilepsiaga patsiendid. Kuna ravimit manustatakse tavaliselt aeglaselt 3 tunni jooksul, võib alkoholi toime olla vähene.

Ravimi annuse 52,5 ml manustamise täiskasvanule kehakaaluga 70 kg tulemusel on etanooli plasmakontsentratsioon 295 mg/kg, mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemist ligikaudu 50 mg 100 ml-s.

Ravim sisaldab makrogoolglütseroolriitsinolaati, mis võib kutsuda esile raskeid allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koosmanustamine ravimitega, mis sisaldavad nt propüleenglükooli või etanooli, võib põhjustada etanooli kuhjumist ja kõrvaltoimete teket, eriti aeglase ja ebaküpse ainevahetusega väikelastel.

Soovitav raviskeem paklitakseeli manustamiseks munasarjavähi esmavaliku keemiaravina on manustada paklitakseeli enne tsisplatiini. Paklitakseeli manustamisel enne tsisplatiini vastab paklitakseeli ohutusprofiil selle kasutamisele ainsa ravimina. Paklitakseeli manustamisel pärast tsisplatiini tekkis patsientidel sügavam müelosupressioon ning paklitakseeli kliirens vähenes ligikaudu 20% võrra. Paklitakseeli ja tsisplatiiniga ravitavatel patsientidel võib suureneda neerupuudulikkuse tekkimise risk, võrreldes ainult tsisplatiini kasutamisega günekoloogiliste vähivormide raviks.

Kuna paklitakseeli ja doksorubitsiini ajalisel lähestikku kasutamisel võib doksorubitsiini ja selle aktiivsete metaboliitide eliminatsioon väheneda, tuleb paklitakseeli kasutamisel metastaseerunud rinnanäärmevähi algseks raviks manustada seda 24 tunni möödumisel doksorubitsiini manustamisest (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 inhibeerivad kas CYP2C8-t või CYP3A4 (nt ketokonasool ja teised seenevastased imidasoolid, erütromütsiin, fluoksetiin, gemfibrosiil, klopido greel, tsimetidiin, ritonaviir, sakvinaviir, indinaviir ja nelfinaviir), sest paklitakseeli kontsentratsiooni tõustes võib paklitakseeli toksilisus suureneda. Paklitakseeli samaaegne manustamine ravimitega, mis teadaolevalt indutseerivad CYP2C8-t või CYP3A4 (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoin, efavirens, nevirapiin) ei ole soovitatav, sest paklitakseeli kontsentratsiooni vähenemine võib halvendada ravimi efektiivsust.

Premedikatsioon tsimetidiiniga paklitakseeli kliirensit ei mõjuta.

Uuringud Kaposi sarkoomiga patsientidega, kes kasutasid samal ajal veel mitut ravimit, näitasid, et paklitakseeli süsteemne kliirens vähenes oluliselt nefliviiri ja ritonaviiri, kuid mitte indinaviiri kasutamisel. Koostoimete kohta teiste proteaasi inhibiitoritega ei ole piisavalt teavet. Seega peab olema ettevaatlik paklitakseeli manustamisel patsientidele, kes kasutavad samaaegselt proteaasi inhibiitoreid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad piisavad andmed paklitakseeli kasutamise kohta rasedatel. Kui paklitakseeli manustatakse raseduse ajal, põhjustab see arvatavasti tõsiseid sünnidefekte. On tõestatud, et paklitakseel on küülikutele embrüotoksiline ja fetotoksiline ning vähendab rottide viljakust. Nagu teisedki tsütotoksilised ravimid, võib paklitakseeli manustamine rasedatele põhjustada lootekahjustusi. Seetõttu ei tohi paklitakseeli raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul kui see on selgelt hädavajalik. Samuti ei tohi paklitakseeli kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast vahendit, välja arvatud juhul, kui ema seisund nõuab ravi paklitakseeliga.

Fertiilses eas naised peavad ravi jooksul ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõpetamist paklitakseeliga kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Paklitakseeliga ravitud meestel ei ole soovitatav eostada last ravi ajal ja kuni kuue kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Imetamine

Paklitakseel on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ei ole teada, kas paklitakseel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on tõestatud, et paklitakseel jõuab piima (vt lõik 5.3). Imetamine tuleb ravi ajaks lõpetada.

Fertiilsus

Paklitakseel indutseeris isastel rottidel viljatust (vt lõik 5.3). Selle tähendus inimestele on teadmata. Enne ravi paklitakseeliga peavad meespatsiendid küsima nõu sperma krüokonserveerimise kohta, kuna esineb võimalus pöördumatu viljatuse tekkeks.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Paklitakseelil ei ole tõestatud toimet reaktsioonikiirusele. Siiski peab märkima, et see ravim sisaldab alkoholi (vt lõigud 4.4 ja 6.1).

Ravimis sisalduva alkoholi tõttu võib autojuhtimise või masinate käsitsemise võime väheneda.

4.8 Kõrvaltoimed

Kui ei ole teisiti märgitud, viidatakse järgmises käsitluses üldisele ohutusalasele andmebaasile, mis sisaldab andmeid 812 patsiendi kohta, kellel soliidtuumorit raviti kliinilistes uuringutes paklitakseeliga ainsa ravimina. Kuna KS populatsioon on väga spetsiifiline, tutvustatakse käesoleva lõigu lõpus eraldi 107 patsiendiga kliinilist uuringut.

Kui ei ole teisiti märgitud, on kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste üldiselt sarnane patsientidel, kes kasutasid paklitakseeli munasarja kartsinoomi, rinnanäärme kartsinoomi või NSCLC raviks. Vanus ei mõjutanud selgelt ühtki täheldatud toksilist toimet.

Kahel patsiendil (< 1%) esines **raske ülitundlikkusreaktsioon** võimaliku fataalse tulemusega (defineeritud kui ravi vajav hüpotensioon, angioödem, bronhodilataatorravi vajav respiratoorne distress või generaliseerunud urtikaaria). 34%-l patsientidest (17% kõigist ravikuuridest) esines kergeid ülitundlikkusreaktsioone. Need kerged reaktsioonid, peamiselt nahaõhetus ja lööve, ei vajanud terapeutilist sekkumist ega takistanud ravi jätkamist paklitakseeliga.

Kõige sagedasem oluline kõrvaltoime oli **luuüdi supressioon**. Rasket neutropeeniat (< 500 rakku/mm³) esines 28%-l kõigist patsientidest, kuid see ei seostunud febrilsete episoodidega. Ainult 1%-l patsientidest esines raske neutropeenia ≥ 7 päeva jooksul.

Trombotsütopeeniast teatati 11%-l patsientidest. Kolmel protsendil patsientidest oli minimaalne trombotsüütide arv uuringu ajal vähemalt ühel korral $< 50\ 000$ /mm³. **Aneemiat** täheldati 64%-l patsientidest, kuid raskekujuline (Hgb < 5 mmol/l) oli see ainult 6%-l patsientidest. Aneemia esinemissagedus ja raskus sõltus ravieelsest hemoglobiinitasemest.

Paklitakseeli ja tsisplatiini kombinatsiooni korral avaldus **neurotoksilisus**, põhiliselt **perifeerne neuropaatia**, sagedamini ning raskemini 175 mg/m² 3-tunnise infusiooni korral (85%-l neurotoksilisus, 15%-l raskekujuline) kui 135 mg/m² 24-tunnise infusiooni korral (25%-l perifeerne neuropaatia, 3%-l raskekujuline). NSCLC patsientidel ja munasarjavähiga patsientidel, keda raviti paklitakseeliga 3 tunni jooksul pärast tsisplatiini manustamist, suurenes selgelt raske neurotoksilisuse esinemissagedus. Perifeerne neuropaatia võib tekkida pärast esimest ravikuuri ja halveneda koos paklitakseeli kontsentratsiooni suurenemisega organismis. Mõnedel juhtudel põhjustas perifeerne neuropaatia ravi katkestamise paklitakseeliga. Lisaks on tõestatud, et perifeersed neuropaatiad võivad kesta kauem kui 6 kuud pärast ravi katkestamist paklitakseeliga. Sensoorsed sümptomid on tavaliselt leevenenud või kadunud mõne kuu jooksul pärast ravi katkestamist paklitakseeliga. Varasematest ravidest põhjustatud olemasolev neuropaatia ei ole vastunäidustuseks ravile paklitakseeliga.

Artralgia või **müalgia** esines 60%-l patsientidest ja oli raske 13%-l patsientidest.

Reaktsioonid süstekohal intravenoosse manustamise ajal võivad tekitada paikset turset, valu, erüteemi ja induratsiooni; mõnikord võib ekstravasatsiooni tulemusel tekkida tselluliit. Teatatud on naha ketendusest ja/või koorumisest, mis oli mõnikord seotud ekstravasatsiooniga. Võib esineda ka nahavärvi muutus. Harva on teatatud nahareaktsioonide kordumisest, st „tagasilöögist“ varasemal ekstravasatsiooni kohal pärast paklitakseeli manustamist teise kohta. Siiani ei tunta ekstravasatsioonireaktsioonide spetsiifilist ravi.

Mõnel juhul avaldus süstekoha reaktsioon kas pikaajalise infusiooni ajal või hilinenult nädala kuni 10 päeva pärast.

Alopeetsiat täheldati 87%-l patsientidest ja see algas äkki. Enamikul patsientidest, kellel tekib alopeetsia, võib eeldada märgatavat juuksekadu $\geq 50\%$.

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

Allpool on tabelis loetletud paklitakseeli kõrvaltoimed, mis kaasnesid paklitakseeli ainsa ravimina kasutamiseiga metastaasidega patsientidel (kliinilistes uuringutes ravitud 812 patsienti) 3-tunnise infusioonina ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed. Viimaseid võib omistada paklitakseelile sõltumata raviskeemist.

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmise konventsiooni alusel:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid:	Väga sage: infektsioon (peamiselt kuseteede ja ülemiste hingamisteede infektsioonid) koos teatatud surmajuhtudega Aeg-ajalt: septiline šokk Harv*: sepsis, peritoniit, pneumoonia
Vere ja lümfisüsteemi häired:	Väga sage: müelosupressioon, neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, verejooks

	Harv*: febriline neutropeenia Väga harv*: äge müeloidne leukeemia, müelodüsplastiline sündroom Teadmata*: dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon
Immuunsüsteemi häired:	Väga sage: kerged ülitundlikkusreaktsioonid (peamiselt nahaõhetus ja lööve) Aeg-ajalt: olulised ravi vajavad ülitundlikkusreaktsioonid (nt hüpotensioon, angioneurootiline ödeem, respiratoorne distress, generaliseerunud urtikaaria, külmavärinad, seljavalu, valu rinnus, tahhükardia, kõhuvalu, valu jäsemetes, diaforees ja hüpertensioon) Harv*: anafülaktilised reaktsioonid Väga harv*: anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired:	Väga harv*: anoreksia Teadmata*: tuumorilahustussündroom
Psühhiaatrilised häired:	Väga harv*: segasusseisund
Närvisüsteemi häired:	Väga sage: neurotoksilisus (peamiselt: perifeerne neuropaatia [#]) Harv*: motoorne neuropaatia (vähese distaalse nõrkusega selle tagajärjel) Väga harv*: <i>grand mal</i> krambihood, autonoomne neuropaatia (põhjustab paralüütilist iileust ja ortostaatilist hüpotensiooni), entsefalopaatia, krambid, pearinglus, ataksia, peavalu
Silma kahjustused:	Väga harv*: nägemisnärv kahjustus ja/või nägemishäired (sädelev skotoom), eriti patsientidel, kes on saanud soovitatust suuremaid annuseid Teadmata*: maakuli turse, fotopsia, klaaskeha hõljumid
Kõrva ja labürindi kahjustused:	Väga harv*: kuulmise kadu, ototoksilisus, tinnitus, peapööritus
Südame häired:	Sage: bradükardia Aeg-ajalt: müokardiinfarkt, AV blokaad ja süngoop, kardiomiopaatia, asümptomaatiline ventrikulaarne tahhükardia, tahhükardia koos bigemiiniaga Harv: südamepuudulikkus Väga harv*: atriaalne fibrillatsioon, supraventrikulaarne tahhükardia
Vaskulaarsed häired:	Väga sage: hüpotensioon Aeg-ajalt: tromboos, hüpertensioon, tromboflebiit Väga harv*: šokk Teadmata*: flebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:	Harv*: hingamispuudulikkus, kopsuemboolia, kopsufibroos, interstitsiaalne pneumoonia, düspnoe, pleura efusioon Väga harv*: köha
Seedetrakti häired:	Väga sage: kõhulahtisus, oksendamise, iiveldus, limaskestapõletik Harv*: soole obstruktsioon, soole perforatsioon, isheemiline koliit, pankreatiit Väga harv*: mesenteriaaltromboos, pseudomembranoosne koliit, neutropeeniline koliit, astsiit, ösofagiit, kõhukinnisus
Maksa ja sapiteede häired:	Väga harv*: maksa nekroos, hepaatiline entsefalopaatia (mõlemal juhul on teatatud surmajuhtudest)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused:	Väga sage: alopeetsia Sage: mööduvad ja kerged küünte ja naha muutused Harv*: kihelus, lööve, erüteem Väga harv*: Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermaalnekroolüüs, multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, urtikaaria, onühholüüs (patsiendid peavad kasutama ravi ajal kätel ja jalgadel päikesekaitsevahendeid) Teadmata*: sklerodermia, palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:	Väga sage: liigesevalu, lihasvalu Teadmata*: süsteemne erütematoosne luupus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	Sage: reaktsioonid süstekohal (sealhulgas paikne turse, valu, erüteem, induratsioon; ekstravasatsioon võib mõnikord põhjustada tselluliiti, nahafibroosi ja nahanekroosi) Harv*: püreeksia, dehüdratsioon, asteenia, ödeem, halb enesetunne
Uuringud:	Sage: AST (SGOT) aktiivsuse suur tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suur tõus Aeg-ajalt: bilirubiinitaseme suur tõus Harv*: kreatiniini taseme tõus veres

* Teatatud turuletulekujärgse järelvalve käigus.

Võib kesta kauem kui 6 kuud pärast ravi katkestamist paklitakseeliga

Rinnanäärmevähiga patsientidel, kes said paklitakseeli adjuvantravina pärast AC-d, esines rohkem neurosensorset toksilisust, ülitundlikkusreaktsioone, artralgiat/müalgiat, aneemiat, infektsioone, palavikku, iiveldust/oksendamist ja kõhulahtisust kui patsientidel, kes said ainult AC-d. Nende nähtude esinemissagedus oli siiski vastavuses paklitakseeli kasutamiseiga monoterapiiana, nagu eespool käsitletud.

Kombineeritud ravi

Järgnevalt esitatud andmed pärinevad kahest suuremast uuringust, milles ravimit kasutati munasarja kartsinoomi esimese rea kemoterapias (paklitakseel + tsisplatiin: üle 1050 patsiendi); kahest III faasi uuringust metastaseerunud rinnanäärmevähi esimese rea ravi kohta: ühes uuriti kombinatsiooni doksorubitsiiniga (paklitakseel + doksorubitsiin: 267 patsienti), teises uuriti kombinatsiooni trastuzumabiga (kavandatud alarühma analüüs paklitakseel + trastuzumab: 188 patsienti) ja kahest III faasi uuringust kaugelearenenud NSCLC ravi kohta (paklitakseel + tsisplatiin: üle 360 patsiendi) (vt lõik 5.1).

Manustamisel 3-tunnise infusioonina munasarjavähi esmavaliku keemiaraviks teatati paklitakseeliga ja seejärel tsisplatiiniga ravitud patsientidel sagedasemast ja raskemast neurotoksilisusest, artralgiast/müalgiast ja ülitundlikkusest kui tsüklofosfamiidi ja seejärel tsisplatiiniga ravitud patsientidel. Müelosupressiooni esines harvemini ja kergemini paklitakseeli 3-tunnise infusiooni ja seejärel tsisplatiini kasutamisel, võrreldes tsüklofosfamiidi ja seejärel tsisplatiini kasutamisega.

Metastaseerunud rinnanäärmevähi esmavaliku keemiaravis teatati sagedasemast ja raskemast neutropeeniast, aneemiast, perifeersest neuropaatiast, artralgiast/müalgiast, asteeniast, palavikust ja kõhulahtisusest, kui paklitakseeli (220 mg/m²) manustati 3-tunnise infusioonina 24 tundi pärast doksorubitsiini (50 mg/m²), võrreldes tavapärase FAC-raviga (5-FU 500 mg/m², doksorubitsiin 50 mg/m², tsüklofosfamiid 500 mg/m²). Iiveldust ja oksendamist esines paklitakseeli (220 mg/m²)/doksorubitsiini (50 mg/m²) raviskeemiga harvemini ja kergemalt kui standardse FAC raviskeemiga. Iivelduse ja oksendamise esinemissageduse ja raskusastme vähenemisele paklitakseeli/doksorubitsiini ravirühmas võis aidata kaasa kortikosteroidide kasutamine.

Kui paklitakseeli manustati 3-tunnise infusioonina kombinatsioonis trastuzumabiga metastaseerunud rinnanäärmevähiga patsientide esmavaliku raviks, teatati järgmistest nähtudest (olenemata seosest paklitakseeli või trastuzumabiga) sagedamini kui paklitakseeli kasutamisel ainsa ravimina: südamepuudulikkus (8% vs. 1%), infektsioon (46% vs. 27%), külmavärinad (42% vs. 4%), palavik (47% vs. 23%), köha (42% vs. 22%), lööve (39% vs. 18%), aralgia (37% vs. 21%), tahhükardia (12% vs. 4%), kõhulahtisus (45% vs. 30%), hüpertensioon (11% vs. 3%), epistaksis (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 reaktsioon süstekohal (7% vs. 1%).

Mõned neist esinemissageduse erinevustest võivad tuleneda paklitakseeli/trastuzumabiga ravi suuremast kordade arvust ja pikemast kestusest võrreldes paklitakseeli kasutamisega ainsa ravimina. Rasketest juhtudest teatati sarnase sagedusega nii paklitakseeli/trastuzumabi kui paklitakseeli ainsa ravimina kasutamisel.

Doksorubitsiini manustamisel kombinatsioonis paklitakseeliga metastaseerunud rinnanäärmevähi raviks täheldati 15%-l patsientidest, võrreldes 10%-ga tavapärase FAC-raviskeemi puhul, **südame**

kontraktsioonihäireid (vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemine $\geq 20\%$ võrra). **Südame paispuudulikkust** täheldati $< 1\%$ nii paklitakseeli/doksorubitsiini kui ka standardse FAC-ravi harus. Trastuzumabi ja paklitakseeli kombinatsiooni manustamisel varem antratsükliinidega ravitud patsientidele suurenes **südame funktsionaalsete häirete** sagedus ja raskus võrreldes patsientidega, keda raviti paklitakseeliga kui ainsa ravimina (NYHA I/II klass 10% vs. 0%; NYHA III/IV klass 2% vs. 1%) ning seda seostati harva surmajuhtudega (vt trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõtet). Patsientidel tekkis ravivastus sobivale ravile kõikidel juhtudel peale nende harvade juhtude.

Samaaegset kiiritusravi saanud patsientidel on esinenud **kiirituspneumoniiti**.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

107 patsiendil läbi viidud kliinilise uuringu alusel on KS patsientidel ja teiste soliidtuumoritega patsientidel paklitakseeli kasutamisel ainsa ravimina kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste üldjuhul sarnane, välja arvatud hematoloogiliste ja maksaga seotud kõrvaltoimete osas (vt allpool).

Vere ja lümfisüsteemi häired: põhiline annust piirav toksilisus oli luuüdi supressioon. Kõige tähtsam hematoloogiline toksilisus on neutropeenia. Esimese ravikuuri ajal esines rasket neutropeeniat (< 500 rakku/mm³) 20%-l patsientidest. Kogu raviperioodi jooksul täheldati rasket neutropeeniat 39%-l patsientidest. 41%-l patsientidest püsis neutropeenia > 7 päeva ja 8%-l patsientidest 30...35 päeva. Kõikidel jälgitud patsientidel kadus see 35 päeva jooksul. 4. astme neutropeeniat, mis püsis ≥ 7 päeva, esines 22%.

Paklitakseeliga seotud neutropeenilisest palavikust teatati 14%-l patsientidest ja 1,3% ravitsüklistest. Paklitakseeli manustamisel tekkis 3 raviga seotud septilist episoodi (2,8%), mis lõppesid surmaga.

Trombotsütopeeniat täheldati 50%-l patsientidest, sellest rasket ($< 50\ 000$ rakku/mm³) 9%-l patsientidest. Ainult 14%-l vähenes trombotsüütide arv vähemalt üks kord ravi jooksul $< 75\ 000$ rakuni/mm³. Paklitakseeliga seotud veritsemisepisoodidest teatati $< 3\%$ patsientidest, kuid need hemorraagilised episoodid olid paiksed.

Aneemiat (Hgb < 11 g/dl) täheldati 61%-l patsientidest, kellest 10%-l oli see raske (Hgb < 8 g/dl). Punaliblede ülekandeid vajas 21% patsientidest.

Maksa ja sapiteede häired: ravieelse normaalse maksafunktsiooniga patsientidel ($> 50\%$ kasutasid proteaasi inhibiitoreid) suurenes bilirubiini, alkaalse fosfataasi ja AST (SGOT) sisaldus vastavalt 28%, 43% ja 44%. 1%-l kõigist neist juhtudest olid nende parameetrite suurenemised raskekujulised.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Paklitakseeli üleannustamisel puudub teadaolev antidoot. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida. Ravi tuleb suunata põhiliste eeldatavate toksilisuste vastu, milleks on luuüdi supressioon, perifeerne neurotoksilisus ja mukosiit.

Lapsed

Lastel võib üleannustamisega kaasneda äge etanoolimürgistus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained (taimised alkaloidid ja teised looduslikud ained, taksaanid). ATC-kood: L01CD01.

Paklitakseel on mikrotuubulitevastane aine, mis soodustab mikrotuubulite moodustumist tubuliini dimeeridest ja stabiliseerib mikrotuubuleid, hoides ära depolümeerisatsiooni. Selle stabilisatsiooni tulemusena pärsitakse mikrotuubulite võrgustiku normaalset dünaamilist reorganiseerumist, mis on vajalik olulisteks interfaasi ja raku mitootilisteks funktsioonideks. Peale selle indutseerib paklitakseel mikrotuubulite kogumite ebanormaalset moodustumist kogu rakutsükli vältel ning paljude mikrotuubulitest kiirpõrgade moodustumist mitoosi käigus.

Munasarjavähk

Munasarjavähi esmavaliku keemiaravis hinnati paklitakseeli ohutust ja efektiivsust kahes suures randomiseeritud, kontrollrühmaga (võrreldes tsüklofosfamiidiga 750 mg/m² / tsisplatiiniga 75 mg/m²) uuringus. Uuringus *Intergroup* (BMS CA139-209) manustati rohkem kui 650 patsiendile, kellel oli II_{b-c}, III või IV astme primaarne munasarjavähk, maksimaalselt 9 paklitakseeli ravikuuri (175 mg/m² 3 tunni jooksul) ja seejärel tsisplatiini (75 mg/m²) või võrdlusravimit. Teises suures uuringus (GOG-111/BMS CA139-022) hinnati maksimaalselt 6 ravikuuri läbiviimist kas paklitakseeli (135 mg/m² 24 tunni jooksul) ja seejärel tsisplatiiniga (75 mg/m²) või võrdlusravimiga rohkem kui 400 patsiendil, kellel olid III/IV staadiumis primaarne munasarjavähk ning residuaaltuumor pärast hindavat laparotoomiat > 1 cm või kaugmetastaasid. Kuigi paklitakseeli kaht erinevat annustamisskeemi omavahel otseselt ei võrreldud, oli mõlemas uuringus paklitakseeli kasutamisel koos tsisplatiiniga patsientide ravivastuse määr oluliselt kõrgem ning progresseerumisvaba aeg ja elulemus pikemad kui tavapärase ravi korral. Kaugelearenenud munasarjavähiga patsientidel, kellele manustati 3-tunnise infusioonina paklitakseeli/tsisplatiini, esines neurotoksilisust ja artralgiat/müalgiaid sagedamini, kuid müelosupressiooni harvemini kui patsientidel, kellele manustati tsüklofosfamiidi/tsisplatiini.

Rinnanäärmevähk

Rinnanäärmevähi adjuvantravi uuringus 3121 patsiendiga, kellel oli haigus lümfisõlme levinud, kasutati adjuvantravina paklitakseeli või ei kasutatud keemiaravi pärast nelja ravikuuri doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (CALGB 9344, BMS CA 139...223). Mediaanne järelkontroll kestis 69 kuud. Paklitakseeli kasutanud patsientidel vähenes üldiselt oluliselt haiguse kordumise oht, 18% võrra, võrreldes ainult AC-ravi saanud patsientidega (p = 0,0014), ja vähenes oluliselt, 19% võrra, suremuse oht (p = 0,0044) võrreldes ainult AC-ravi saanud patsientidega. Retrospektiivsed analüüsid näitavad kasulikkust kõikidele patsientide alarühmadele. Hormoonretseptor-negatiivsete/mitteteadaolevate kasvajatega patsientidel vähenes haiguse kordumise oht 28% (95% usaldusvahemik: 0,59...0,86). Hormoonretseptor-positiivsete kasvajatega patsientide alarühmas vähenes haiguse kordumise oht 9% (95% usaldusvahemik: 0,78...1,07).

Uuringu ülesehituse kohaselt ei uuritud siiski üle 4 tsükli kestnud pikemaajalise AC-ravi toimet. Ainuüksi selle uuringu põhjal ei saa välistada täheldatud toimete osalist tulenemist keemiaravi erinevast kestusest kahes ravirühmas (AC: 4 tsükli; AC + paklitakseel: 8 tsükli). Seetõttu tuleb adjuvantravi Paclitaxel Kabi'ga pidada alternatiiviks AC-ravi pikendamisele.

Teises suures samasuguse ülesehitusega kliinilises uuringus lümfisõlme levinud rinnanäärmevähi adjuvantravi kohta randomiseeriti 3060 patsienti rühmadesse, millele manustati või ei manustatud neli ravikuuri pärast nelja AC-ravikuuri paklitakseeli suuremas annuses 225 mg/m² (NSABP B-28, BMS CA139-270). Paklitakseeli kasutanud patsientidel vähenes mediaanse 64-kuulise järelkontrolli andmeil oluliselt haiguse kordumise oht, 17% võrra, võrreldes ainult AC-ravi saanud patsientidega (p = 0,006), ja paklitakseeli kasutamisel vähenes 7% võrra suremuse oht (95% usaldusvahemik: 0,78...1,12). Kõikides alarühmade analüüsid olid paklitakseeli ravirühmal paremad tulemused. Selle uuringu hormoonretseptor-positiivsete kasvajatega patsientide alarühmas vähenes haiguse kordumise oht 23% võrra (95% usaldusvahemik: 0,6...0,92); hormoonretseptor-negatiivsete kasvajatega patsientide alarühmas vähenes haiguse kordumise oht 10% võrra (95% usaldusvahemik: 0,7...1,11).

Metastaseerunud rinnanäärmevähi esmavaliku ravis hinnati paklitakseeli efektiivsust ja ohutust kahes otsustava tähtsusega randomiseeritud III faasi avatud kontrollrühmaga uuringus. Esimeses uuringus (BMS CA139-278) võrreldi doksorubitsiini boolusena manustamist (50 mg/m²), mille järel manustati

24 tunni möödudes paklitakseeli (220 mg/m² 3-tunnise infusioonina) (AT), tavapärase FAC-raviskeemiga (5-FU 500 mg/m², doksorubitsiin 50 mg/m², tsüklofosfaamid 500 mg/m²), mida mõlemat manustati kaheksa ravikuuri, iga kolme nädala järel. Sellesse randomiseeritud uuringusse kaasati 267 metastaseerunud rinnanäärmevähiga patsienti, kes kas ei olnud varem keemiaravi saanud või olid saanud ainult keemiaravi adjuvantravi mitteantratsükliinidega. Tulemused näitasid AT-ravi saanud patsientidel võrreldes FAC-ravi saanud patsientidega olulist erinevust progresseerumisvabas ajas (vastavalt 8,2 ja 6,2 kuud; p=0,029). Mediaanne elulemus oli paklitakseeli/doksorubitsiini rühmas pikem võrreldes FAC-rühmaga (vastavalt 23,0 ja 18,3 kuud; p= 0,004). AT- ja FAC-ravirühmad said järgnevalt keemiaravi, vastavalt 44% ja 48%, mis sisaldas vastavalt 7%-l ja 50%-l taksaane. Ka üldine ravivastuse määr oli AT-rühmas oluliselt suurem kui FAC-rühmas (vastavalt 68% ja 55%). Täielik ravivastus tekkis 19%-l paklitakseeli/doksorubitsiini rühma patsientidest võrreldes 8%-ga FAC-rühma patsientidest. Kõiki efektiivsuse kohta saadud tulemusi on hiljem sõltumatu pimemenetlusega kontrollitud.

Teises otsustava tähtsusega uuringus hinnati paklitakseeli ja Herceptin'i kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust kavandatud uuringu HO648g alarühma analüüsis (metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid, kes olid varem kasutanud adjuvantraviks antratsükliine). Herceptin'i efektiivsus selle kasutamisel koos paklitakseeliga patsientidel, kellele varem ei olnud adjuvantravina antratsükliine manustatud, ei ole tõestatud. Trastuzumabi (küllastusannus 4 mg/kg ja seejärel 2 mg/kg iga nädal) ja paklitakseeli (175 mg/m²) kombinatsiooni 3-tunnise infusiooni manustamist iga kolme nädala järel võrreldi paklitakseeli (175 mg/m²) manustamisega 3-tunnise infusioonina ainsa ravimina iga kolme nädala järel 188 metastaseerunud rinnanäärmevähiga patsiendil, kellel esines HER2 üleekspressioon (immunohistokeemilisel uuringul tasemel 2+ või 3+) ja keda oli varem ravitud antratsükliinidega. Paklitakseeli manustati iga kolme nädala järel, vähemalt kuus ravikuuri, kuid trastuzumabi manustati üks kord nädalas kuni haiguse progresseerumiseni. Uuring näitas ravimikombinatsiooni paklitakseel/trastuzumab olulist paremust võrreldes ainult paklitakseeli kasutamisega nii progresseerumisvaba elulemuse (vastavalt 6,9 ja 3,0 kuud), ravivastuse määra (vastavalt 41% ja 17%) kui ka ravivastuse püsimise (vastavalt 10,5 ja 4,5 kuud) poolest. Kõige olulisem paklitakseeli/trastuzumabi kombinatsiooni kasutamisel täheldatud toksilisus oli südame funktsioonihäire (vt lõik 4.8).

Kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk

Kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi ravis hinnati paklitakseeli 175 mg/m² ja selle järel tsisplatiini 80 mg/m² kasutamist kahes III faasi uuringus (367 patsienti, kellel kasutati paklitakseeli sisaldavaid raviskeeme). Mõlemad olid randomiseeritud uuringud, millest ühes võrreldi ravimit tsisplatiiniga 100 mg/m² ja teises teniposiidiga 100 mg/m² ja seejärel tsisplatiini 80 mg/m² kasutamisega (võrdlusravimeid sai 367 patsienti). Uuringute tulemused olid sarnased. Lähtudes esmase tulemusnäitajana suremusest, ei olnud paklitakseeli sisaldava ja võrdlusravimit sisaldava raviskeemi vahel olulisi erinevusi (mediaanne elulemus paklitakseeli sisaldavate raviskeemide puhul 8,1 ja 9,5 kuud ja võrdlusravimite puhul 8,6 ja 9,9 kuud). Ka progresseerumisvaba elulemuse suhtes raviskeemide vahel olulisi erinevusi ei olnud. Kliinilise ravivastuse määra suhtes oli uuringuravim oluliselt kasulik. Elukvaliteeti iseloomustavad tulemused näitavad paklitakseeli sisaldavate raviskeemide kasulikkust isutuse suhtes ja paklitakseeli sisaldavate raviskeemide selget halvemust perifeerse neuropaatia suhtes (p < 0,008).

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

Paklitakseeli efektiivsust ja ohutust AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomi ravis uuriti mittevõrdlevas uuringus kaugelearenenud Kaposi sarkoomiga patsientidega, kes olid varem saanud süsteemset keemiaravi. Esmane tulemusnäitaja oli kasvaja parim ravivastus. 107 patsiendist 63 loeti liposomaalsete antratsükliinide suhtes resistentseteks. See alarühm moodustabki efektiivsuse uurimisel põhipopulatsiooni. Ravi üldine õnnestumismäär (täielik/osaline ravivastus) liposomaalsete antratsükliinide suhtes resistentsetel patsientidel oli pärast 15 ravitsüklit 57% (usaldusvahemik 44...70%). Üle 50% ravivastustest tekkis pärast 3 esimest tsüklit. Liposomaalsete antratsükliinide suhtes resistentsete patsientide ravivastuse määrad olid võrreldavad patsientidega, kelle puhul proteaasi inhibiitorit ei olnud kunagi kasutatud (55,6%) või oli seda kasutatud vähemalt 2 kuud enne ravi paklitakseeliga (60,9%). Mediaanne progresseerumisvaba elulemus oli põhipopulatsioonil 468

päeva (95% usaldusvahemik: 257 kuni ei olnud võimalik hinnata). Mediaanset elulemust ei olnud võimalik arvutada, kuid põhipopulatsiooni patsientidel oli alumine 95% piir 617 päeva.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Paklitakseeli plasmakontsentratsioon langeb pärast intravenooset manustamist kahefaasiliselt.

Paklitakseeli farmakokineetika määrati kindlaks pärast 3- ja 24-tunnilisi infusioone annustes 135 ja 175 mg/m². Keskmised hinnangulised lõplikud poolväärtusajad olid 3,0 kuni 52,7 tundi ja kogu keha kliirensi keskmised, mitte kompartmentidist tuletatud väärtused olid 11,6 kuni 24,0 l/h/m²; kogu keha kliirens näis paklitakseeli plasmakontsentratsioonide tõustes vähenevat. Keskmise jaotusmaht stabiilsel kontsentratsioonil oli 198 kuni 688 l/m², mis näitas ulatuslikku jaotumist ekstravaskulaarselt ja/või kudedes. 3-tunnise infusiooni puhul on farmakokineetika annuse suurenedes mittelineaarne. Annuse 30%-l suurendamisel tasemelt 135 mg/m² tasemeni 175 mg/m² suurenesid C_{max} ja AUC_{0-∞} väärtused vastavalt 75% ja 81%.

Pärast intravenooset annust 100 mg/m², mis manustati 3-tunnise infusioonina 19 Kaposi sarkoomiga patsiendile, oli keskmine C_{max} 1530 ng/ml (vahemikus 761...2860 ng/ml) ja keskmine AUC 5619 ng.h/ml (vahemikus 2609...9428 ng.h/ml). Kliirens oli 20,6 l/h/m² (vahemikus 11...38) ja jaotusmaht 291 l/m² (vahemikus 121...638). Keskmise lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 23,7 tundi (vahemikus 12...33).

Paklitakseeli süsteemne ekspositsioon varieerus patsienditi minimaalselt. Paklitakseeli akumulatsioonikohta mitme ravikuuri tulemusena tõendid puuduvad.

In vitro uuringud seondumise kohta inimese seerumi valkudega näitavad ravimi 89...98%-list seondumist. Tsimetidiini, ranitidiini, deksametasooni või difenhüdramiini samaaegne kasutamine paklitakseeli seondumist valkudega ei mõjutanud.

Paklitakseeli dispositsiooni inimestel ei ole täielikult uuritud. Uriiniga muutumatul kujul eritunud ravimi kumulatiivsed väärtused moodustasid 1,3 kuni 12,6% annusest, mis näitab ulatuslikku mitterenaalset kliirensit. Paklitakseeli dispositsiooni põhilised mehhanismid võivad olla metaboliseerumine maksas ja sapikliirens. Paklitakseeli näivad metaboliseerivat eelkõige tsütokroom P450 ensüümid. Pärast radiomärgistatud paklitakseeli manustamist eritus roojaga keskmiselt 26, 2 ja 6% radioaktiivsusest vastavalt 6-alfa-hüdroksüpaklitakseeli, 3'-para-hüdroksüpaklitakseeli ja 6-alfa-3'-para-dihüdroksüpaklitakseelina. Nende hüdroksüülitud metaboliitide moodustumist katalüüsivad vastavalt CYP2C8, CYP3A4 ja nii CYP2C8 kui ka CYP3A4. Neeru või maksa funktsioonihäirete mõju paklitakseeli dispositsioonile pärast 3-tunnist infusiooni ei ole ametlikult uuritud. Ühel hemodialüüsi saaval patsiendil, kellele manustati paklitakseeli 135 mg/m² 3-tunnise infusioonina, jäid farmakokineetilised parameetrid vahemikku, mis oli määratletud mittedialüüsipatsientide kohta.

Kliinilistes uuringutes, kus manustati samaaegselt paklitakseeli ja doksorubitsiini, pikenes doksorubitsiini ja selle metaboliitide jaotumis- ja eliminatsiooniaeg. Doksorubitsiini üldine plasmakontsentratsioon oli 30% kõrgem doksorubitsiini manustamisel vahetult pärast paklitakseeli võrreldes 24-tunnise intervalli jätmisega ravimite manustamise vahele.

Teavet paklitakseeli kasutamise kohta koos teiste ravimitega lugege tsisplatiini, doksorubitsiini või trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõttest vastava ravimi kasutamise kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Paklitakseeli võimalikku kantserogeensust ei ole hinnatud. Avaldatud kirjandusandmete alusel võib väita, et lähtudes paklitakseeli farmakodünaamilisest toimemehhanismist, on see siiski potentsiaalselt kantserogeenne ja genotoksiline aine juba kliiniliste raviannuste juures. Paklitakseel on osutunud nii *in vitro* kui ka *in vivo* uuringutes imetajatega mutageenseks.

Paklitakseel osutus ka toksiliseks küülikute embrüole ja lootele ning vähendas rottidel viljakust.

Väikeste annuste korral täheldati kõrvaltoimet meessuguorganitele, mees- ja naissoo fertiilsuse kahjustus avaldus toksiliste annuste juures. Emasloomale toksiliste annuste korral täheldati rottidel ja küülikutel embrüofetaalset toksilisust, mis avaldus intrauteriinses suremuses, resorptsiooni sagenemise ja loote suremuse suurenemisena. Küülikutel avaldus teratogeenne toime annustes, mis olid väiksemad emasloomale toksilistest annustest. Leiti paklitakseeli piiratud imendumine lakteerivate rottide piima. Paklitakseel ei olnud mutageenne, kuid põhjustas *in vitro* ja *in vivo* kromosomaalseid aberratsioone. Paklitakseeli kantserogeenet potentsiaali ei ole uuritud. Pärast korduvat manustamist täheldati histopatoloogiliselt hilist neurotoksilist toimet, millest taastumise kohta on andmed piiratud/puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba etanool
Makrogoolglütseroolritsinolaat
Veevaba sidrunhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Polüoksüetüleeritud riitsinusõli (makrogoolglütseroolritsinolaat) võib põhjustada DEHP (di-(2-etiülheksüül)-ftalaat) leostumist plastifitseeritud polüvinüülkloriidmahutitest (PVC) tasemel, mis aja jooksul ja kontsentratsiooni tõustes suureneb. Seega ei tohi paklitakseeli valmistada, säilitada ja lahjendatult manustada PVC-d sisaldavaid vahendeid kasutades.

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaal enne avamist
2 aastat

Pärast avamist ja enne lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 28 päeva jooksul temperatuuril kuni 25°C pärast nõela mitmekordset sisestamist ja ravimi võtmist. Sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.

Pärast lahjendamist

Ettevalmistatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud temperatuuril 25°C 24 tunni jooksul pärast selle lahjendamist 5% glükoosilahusega, 0,9% naatriumkloriidilahusega, 5% glükoosilahusega Ringeri lahuses ja 5% glükoosilahuse / 0,9% naatriumkloriidilahusega.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ravim on pärast lahjendamist ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasviaalid (Teflonkattega klorobutüülkummikorgiga) sisaldavad 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg või 600 mg paklitakseeli vastavalt 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml või 100 ml lahuses.

Pakendis on 1 või 5 klaasist viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitlemine

Nagu kõikide antineoplastiliste ainete puhul, tuleb olla paklitakseeli käsitlemisel ettevaatlik. Ravimit võib lahjendada selleks väljaõppe saanud töötaja selleks ette nähtud alal aseptilistes tingimustes. Tuleb kanda sobivaid kaitsekindaid. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid ravimi kokkupuute vältimiseks naha ja limaskestadega. Ravimi nahale sattumisel tuleb ainega kokku puutunud nahapind kohe seebi ja veega pesta. Pärast paikset ravimiga kokkupuutumist on täheldatud kipitust, põletustunnet ja punetust. Ravimi limaskestadele sattumisel tuleb ainega kokku puutunud pinda kohe hoolikalt veega pesta. Ravimi sissehingamisel on esinenud düspnoed, valu rindkeres, kõrvetustunnet kurgus ja iiveldust.

Kui avamata viaale hoitakse külmikus, võib tekkida sade, mis lahustub toatemperatuurile jõudes uuesti vähese segamise abil või ilma selleta. Ravimi kvaliteeti see ei mõjuta. Kui lahus jääb häguseks või kui märkate lahustumatut sadet, tuleb viaal hävitada.

Pärast mitmekordset nõela sisestamist ja ravimi võtmist säilib viaalide mikroobne, keemiline ja füüsikaline stabiilsus kuni 28 päeva jooksul temperatuuril 25°C. Sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ja -tingimuste eest vastutab kasutaja.

Vahendit *Chemo-Dispensing Pin* tüüpi ega muid sarnaseid teravikega vahendeid ei tohi kasutada, sest need võivad põhjustada viaali korgi kokkuvajumist, mille tulemusena kaob steriilsus.

Ettevalmistused intravenoosseks manustamiseks

Enne infusiooni tuleb paklitakseel lahjendada aseptilist tehnikat kasutades 5% glükoosilahusega, 0,9% naatriumkloriidilahusega, 5% glükoosilahusega Ringeri lahuses ja 5% glükoosilahusega / 0,9% naatriumkloriidilahusega, saades lõplikuks kontsentratsiooniks 0,3 kuni 1,2 mg/ml.

Ettevalmistatud infusioonilahuse kasutussäegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud temperatuuril 25°C 24 tunni jooksul pärast selle lahjendamist 5% glükoosilahusega, 0,9% naatriumkloriidilahusega, 5% glükoosilahusega Ringeri lahuses ja 5% glükoosilahuse/0,9% naatriumkloriidilahusega.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Pärast lahjendamist on lahus ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Pärast ettevalmistamist võib lahus olla hägune, mis tuleneb ravimvormi kandjast ja mida ei saa filtreerimisega eemaldada. Paclitaxel Kabi't tuleb manustada läbi liinifiltri, millel on mikroporne membraan $\leq 0,22$ mikromeetrit. Lahuse modelleeritud manustamisel liinifiltri intravenoosse süsteemi kaudu tugevuse olulist vähenemist ei täheldatud.

Harva on teatatud sademe tekkimisest paklitakseeli infusiooni ajal, tavaliselt 24 tundi kestnud infusiooni lõpu poole. Selle sademe põhjust ei ole küll välja selgitatud, kuid see on tõenäoliselt seotud lahjendatud lahuse üleküllastumisega. Sadestumisohu vähendamiseks tuleb paklitakseeli kasutada võimalikult varsti pärast lahjendamist ning vältida selle ülemäära segamist, vibratsiooni või loksutamist. Enne kasutamist tuleb infusioonikomplekti põhjalikult loputada. Infusiooni ajal tuleb lahust regulaarselt visuaalselt kontrollida ja sademe tekkimisel infusioon katkestada.

Patsiendi võimalikult vähese kokkupuute tagamiseks DEHP-ga, mis võib plastifitseeritud PVC infusioonikottidest või -komplektidest või muudest instrumentidest välja leostuda, tuleb lahjendatud paklitakseeli lahuseid hoida mitte-PVC (klaas, polüpropüleen) pudelites või kilekottides (polüpropüleen, polüolefiin) ja manustada polüetüleenvoodriga manustamiskomplektide kaudu. Filtreerimisseadmete (nt IVEX-2) kasutamisel, millel on lühike sisend- ja/või väljundosa plastifitseeritud PVC-voolikust, DEHP olulist leostumist ei esinenud (vt lõik 6.2).

Ettevaatusabinõud paklitakseeli infusioonilahuse ettevalmistamisel

1. Tuleb kasutada tõmbekappi ja kanda kaitsekindaid ning ka kaitsekitlit. Kui tõmbekappi ei ole, tuleb kasutada ka näomaski ja prille.
2. Rasedad naised ega rasestuda võivad naised ei tohi seda ravimit käsitseda.
3. Avatud mahutitesse, nagu süsteviaalid ja infusioonipudelid, ning kasutatud kanüülidesse, süstaldesse, kateetritesse, voolikutesse ja tsütostaatilise aine jääkidesse tuleb suhtuda kui ohtlikesse jäätmetesse ja nende hävitamine peab toimuma vastavalt kohalikele OHTLIKE JÄÄTMETE käsitlemise juhenditele.
4. Ravimi pealeloksumise korral järgige alljärgnevat instruksiooni: - tuleb kanda kaitseriietust; - purunenud klaas tuleb kokku korjata ja panna OHTLIKE JÄÄTMETE konteinerisse; - kokku puutunud pinnad tuleb hoolikalt loputada rohke külma veega; - loputatud pinnad tuleb seejärel hoolikalt üle pühkida ja pühkimiseks kasutatud materjal hävitada nagu OHTLIKUD JÄÄTMED.
5. Kui paklitakseel satub nahale, tuleb see piirkond loputada rohke voolava veega ja seejärel pesta vee ning seebiga. Kokkupuutel limaskestadega peske kokkupuutepiirkonda hoolikalt veega. Kui tunnete mis tahes ebamugavustunnet, pöörduge arsti poole.
6. Kui paklitakseel satub silma, loputage neid hoolikalt rohke külma veega. Pöörduge otsekohe silmaarsti poole.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBER

623909

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.03.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.04.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2021