

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paclitaxel Accord 6 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 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:

Polüoksüül-35-riitsinusõli (makrogoolglütseroolriitsinoleaat 35) 527 mg/ml ja veevaba etanool 391 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge värvitu kuni kergelt kollane ilma nähtavate osakesteta lahus, mille pH on vahemikus 3,0...5,5 ja osmolaarsus on > 4000 mOsm/l.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

##### *Munasarja kartsinoom*

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

Metastaatilise munasarja kartsinoomi teise rea kemoterapia, kui esimese rea ravi 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 immunohistokeemiliselt 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 patsientidel, 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

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

Enne Paclitaxel Accord 6 mg/ml manustamist peavad kõik patsiendid saama premedikatsiooni kortikosteroidide, antihistamiinikumide ja H<sub>2</sub>- antagonistidega, nt

<b>Ravim</b>	<b>Annus</b>	<b>Manustamine enne paklitakseeli</b>
deksametasoon	20 mg suukaudselt* või intravenoosselt.	Suukaudse manustamise korral: 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 (KS) patsientidele 8...20 mg

\*\* või samaväärne antihistamiinikum, nt kloorfeniramiin

### ***Munasarja kartsinoomi esimese rea kemoterapia:***

Kuigi uuritakse ka teisi annustamisskeeme, on soovitatav paklitakseeli ja tsisplatiini kombineeritud raviskeem. Olenevalt infusiooni kestusest on soovitatavad kaks paklitakseeli annust: 175 mg/m<sup>2</sup> paklitakseeli manustatakse intravenoosselt 3 tunni jooksul, millele järgneb tsisplatiin annuses 75 mg/m<sup>2</sup> iga kolme nädala järel või 135 mg/m<sup>2</sup> paklitakseeli 24-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin 75 mg/m<sup>2</sup> 3-nädalase intervalliga ravikuuride vahel (vt lõik 5.1).

### ***Munasarja kartsinoomi teise rea kemoterapia:***

Paklitakseeli soovitatav annus on 175 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse 3-tunnise perioodi jooksul, 3-nädalase intervalliga ravikuuride vahel.

### ***Rinnanäärme kartsinoomi adjuvantne kemoterapia:***

Paklitakseeli soovitatav annus on 175 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse 3-tunnise perioodi jooksul, 3-nädalase intervalliga ravikuuride vahel nelja ravikuurina pärast AC-ravi.

### ***Rinnanäärme kartsinoomi esimese rea kemoterapia:***

Kasutamisel kombinatsioonis doksorubitsiiniga (50 mg/m<sup>2</sup>) tuleb paklitakseeli manustada 24 tundi pärast doksorubitsiini. Paklitakseeli soovitatav annus on 220 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse intravenoosselt 3 tunni jooksul, 3-nädalase intervalliga ravikuuride vahel (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kasutamisel kombinatsioonis trastuzumabiga on paklitakseeli soovitatav annus 175 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse intravenoosselt 3-tunnise perioodi jooksul, 3-nädalase intervalliga ravikuuride vahel (vt lõik 5.1). Paklitakseeli infusiooni võib alustada järgmisel päeval pärast trastuzumabi esimest annust või

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

***Rinnanäärme kartsinoomi teise rea kemoteraapia:***

Paklitakseeli soovitatav annus on 175 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse 3-tunnise perioodi jooksul, 3-nädalase intervalliga ravikuuride vahel

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

Paklitakseeli soovitatav annus on 175 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse 3-tunnise perioodi jooksul, millele järgneb tsisplatiin 80 mg/m<sup>2</sup>, jättes ravikuuride vahele 3-nädalase intervalli.

***AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomi ravi:***

Paklitakseeli soovitatav annus on 100 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse 3-tunnise intravenoosse infusioonina iga kahe nädala järel.

Paklitakseeli järgnevad annused tuleb manustada vastavalt iga individuaalse patsiendi taluvusele.

Paklitakseeli ei tohi uuesti manustada enne, kui neutrofiilide arv on  $\geq 1500/\text{mm}^3$  (Kaposi sarkoomiga patsientidel  $\geq 1000/\text{mm}^3$ ) ja trombotsüütide arv on  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$  (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).

***Maksakahjustusega patsiendid:***

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel annuse muutmise soovitamiseks on olemasolevad andmed ebapiisavad (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsiente ei tohi paklitakseeliga ravida.

**Lapsed**

Ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu ei ole paklitakseeli soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel.

Manustamisviis

Enne ravimi käsitlemist või manustamist on vajalikud ettevaatusabinõud.

Infusioonilahuse kontsentrati peab enne kasutamist lahjendama (vt lõik 6.6) ja seda tohib manustada ainult veenisiseselt. Paklitakseeli tuleb manustada intravenoosselt läbi *in-line* filtriga infusioonisüsteemi, millel on mikroporne membraan  $\leq 0,22$  mikromeetrit (vt lõik 6.6).

**4.3 Vastunäidustused**

Paklitakseel on vastunäidustatud patsientidele, kellel on raske ülitundlikkus paklitakseeli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine, eriti polüoksüül-35-riitsinusõli suhtes (vt lõik 4.4).

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

Paklitakseel on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.6).

Kaposi sarkoomi korral on paklitakseel vastunäidustatud ka patsientidele, kellel esinevad kaasnevad tõsised ravile allumatud infektsioonid.

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Paklitakseeli tohib manustada ainult vähivastaste kemoterapeutikumide kasutamise ajal kogunud arsti järelevalve all. Kuna võib esineda olulisi ülitundlikkusreaktsioone, peavad olema kättesaadavad sobivad vahendid toetavaks raviks.

Arvestades ekstravasatsiooni võimalikkusega, on soovitatav ravimi manustamise ajal hoolikalt jälgida infusiooni kohta võimaliku infiltratsiooni suhtes.

Patsiendid peavad saama premedikatsiooni kortikosteroidide, antihistamiinikumide ja H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistidega (vt lõik 4.2).

Paklitakseel tuleb manustada enne tsisplatiini, kui neid kasutatakse kombinatsioonravina (vt lõik 4.5).

**Raskeid ülitundlikkusreaktsioone**, millele on iseloomulikud düspnoe ja ravi vajav hüpotensioon, angioödeem ja generaliseerunud nõgestõbi, on esinenud < 1% patsientidest, kellele manustati paklitakseeli pärast piisavat premedikatsiooni. Need reaktsioonid on tõenäoliselt vahendatud histamiini poolt. Raskete ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb otsekohe lõpetada paklitakseeli infusioon, alustada sümptomaatilist ravi ja seda ravimit ei tohi selle patsiendi raviks edaspidi kasutada.

Annust piirav toksilisus on **luuüdi supressioon** (eelkõige neutropeenia). Tuleb alustada verepildi sagedast jälgimist. Patsientidele ei tohi ravimit uuesti manustada enne, kui kui neutrofiilide arv on taastunud väärtuseni  $\geq 1500/\text{mm}^3$  (Kaposi sarkoomiga patsientidel  $\geq 1000/\text{mm}^3$ ) ja trombotsüütide arv on taastunud väärtuseni  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$  (Kaposi sarkoomiga patsientidel  $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ). Kaposi sarkoomi kliinilises uuringus manustati enamikule patsientidest granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF).

**Maksakahjustusega patsientidel** võib olla suurenenud risk toksilisuse, eriti 3...4. astme müelosupressiooni tekkeks. Ei ole tõestatud paklitakseeli toksilisuse suurenemine, kui seda manustatakse 3-tunnise infusioonina kergete maksafunktsiooni kõrvalekalletega patsientidele. Kui paklitakseeli manustatakse pikemaajalise infusioonina, on mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel täheldatud müelosupressiooni suurenemist. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida väljendunud müelosupressiooni tekkimise suhtes (vt lõik 4.2). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele annustamise muutmise kohta soovitude andmiseks on olemasolevad andmed ebapiisavad (vt lõik 5.2).

Puuduvad andmed patsientide kohta, kellel on ravieelselt raske kolestaas. Raske maksakahjustusega patsiente ei tohi paklitakseeliga ravida.

Paklitakseeli kasutamisel ainsa ravimina on harva esinenud **raskeid südame erutusjuhte häireid**. Kui patsiendil tekib paklitakseeli manustamise ajal olulisi südame erutusjuhte häireid, 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. Soovitatav on sageli jälgida elutähtsaid näitajaid, eriti paklitakseeli infusiooni esimese tunni aja jooksul. Raskeid kardiovaskulaarseid tüsistusi esines NSCLC patsientidel sagedamini kui rinnanäärme või munasarja kartsinoomi korral. AIDS-ga seotud KS-i kliinilises uuringus oli üks paklitakseeliga seotud südamepuudulikkuse juht.

Kui paklitakseeli kasutatakse kombinatsioonis doksorubitsiini või trastuzumabiga metastaseerunud rinnanäärmevähi algseks raviks, tuleb pöörata tähelepanu südame funktsiooni jälgimisele. Kui patsiendile on näidustatud paklitakseeli kasutamine sellise ravimikombinatsiooniga, tuleb tal teha ravieelne südameuuring, mis hõlmab anamneesi, füüsilist läbivaatust, EKG, ehokardiogrammi ja/või MUGA-skaneerimist. Südame funktsiooni tuleb ravi jooksul täiendavalt kontrollida (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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) suurust. Kui uuringud näitavad südame funktsiooni halvenemist, peab raviarst ka sümptomite puudumisel hindama hoolikalt edasise ravi

kliinilist kasulikkust võrreldes südame võimaliku kahjustumisega, sh potentsiaalse pöördumatu kahjustumisega. 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% (KS patsientidel 25%) võrra. NSCLC patsientidel ja esmavalikuna munasarja kartsinoomiga patsientide 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 talutavuse loomkatsetes täheldati pärast intraarteriaalset manustamist raskeid koereaktsioone.

Paklitakseeli kombinatsioon kopsu kiiritusraviga võib, olenemata nende kronoloogilisest järjestusest, soodustada *interstitsiaalse pneumoniidi* teket.

Kuna paklitakseeli infusioonilahuse kontsentraat sisaldab veevaba etanooli (391 mg/ml), tuleb arvestada selle võimaliku toimega kesknärvisüsteemile ja muude toimetega.

Paklitakseeli infusioonilahuse kontsentraat sisaldab polüoksüül-35-riitsinusõli, mis võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone.

Harva on teatatud **pseudomembranoossest koliidist**, sealhulgas juhud patsientidel, kes ei olnud saanud samaaegselt ravi antibiootikumidega. Selle reaktsiooniga tuleb arvestada diferentsiaaldiagnostikas juhtudel, kui ravi ajal või varsti pärast ravi paklitakseeliga tekib raske või püsiv kõhulahtisus.

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

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

Seetõttu peavad seksuaalselt aktiivsed fertiilses eas nais- ja meespatsiendid ravi ajal ja vähemalt kuus kuud pärast ravi lõpetamist paklitakseeliga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Hormoonretseptor-positiivsete tuumorite korral on hormonaalne kontratseptsioon vastunäidustatud.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Soovitatav raviskeem paklitakseeli manustamiseks munasarjavähi esmavaliku keemiaravina on manustada paklitakseeli enne tsisplatiini. Kui paklitakseeli manustatakse enne tsisplatiini, on paklitakseeli ohutusprofiil samasugune, kui on teatatud selle kasutamisel ainsa ravimina. Kui paklitakseeli manustati pärast tsisplatiini, esines patsientidel rohkem väljendunud müelosupressioon ning paklitakseeli kliirens vähenes ligikaudu 20% võrra. Patsientidel, kes saavad ravi paklitakseeli ja tsisplatiiniga, võib suurendada risk neerupuudulikkuse tekkeks, võrreldes tsisplatiini monoterapiaga günekoloogiliste kasvajate puhul.

Kuna paklitakseeli ja doksorubitsiini ajaliselts lähestikusel kasutamisel võib doksorubitsiini ja selle aktiivsete metaboliitide eliminatsioon väheneda, tuleb paklitakseeli kasutamisel metastaseerunud rinnanäärmevähi algseks raviks manustada seda 24 tundi pärast doksorubitsiini (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, klopidoogreel, tsimetidiin, ritonaviir, sakvinaaviir, indinaviir ning nelfinaviir), kuna paklitakseeli kõrgema kontsentratsiooni tõttu võib suurendada paklitakseeli toksilisust. Paklitakseeli samaaegne manustamine ravimitega, mis teadaolevalt indutseerivad CYP2C8-t või CYP3A4 (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, efavirens, nevirapiin) ei ole soovitatav, sest paklitakseeli madalam kontsentratsioon võib halvendada ravimi efektiivsust.

Uuringud KS patsientidel, kes kasutasid samal ajal veel mitut ravimit, näitasid, et paklitakseeli süsteemne kliirens oli oluliselt väiksem nelfinaviiri ja ritonaviiri, kuid mitte indinaviiri kasutamisel. Koostoimete kohta teiste proteaasi inhibiitoritega on olemas ebapiisav informatsioon. Seetõttu tuleb paklitakseeli manustada ettevaatusega, kui patsiendid saavad samaaegse ravina proteaasi inhibiitoreid.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Paklitakseeli kasutamise kohta rasedatel on väga piiratud andmeid. 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 naistele 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.

Meespatsientidel, kes saavad ravi paklitakseeliga, ei ole soovitatav eostada last ravi jooksul ja vähemalt kuus kuud pärast ravi lõpetamist.

##### 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 ohutuslasele andmebaasile, mis sisaldab andmeid 812 patsiendi kohta, kelle 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 raskus 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, angioödeem, 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 paklitakseelravi jätkamist.

Kõige sagedasem oluline kõrvaltoime oli **luuüdi supressioon**. Rasket neutropeeniat (< 500 rakku/mm<sup>3</sup>) esines 28%-l kõigist patsientidest, kuid see ei seostunud febrilsete episoodidega. Ainult 1%-l patsientidest esines raske neutropeenia  $\geq 7$  päeva jooksul.

**Trombotsütopeeniast** teatati 11%-l patsientidest. 3%-l patsientidest oli minimaalne trombotsüütide arv uuringu ajal vähemalt ühel korral < 50 000/mm<sup>3</sup>. **Aneemiat** täheldati 64%-l patsientidest, kuid raskekujuline (Hgb < 5 mmol/l) oli see ainult 6%-l patsientidest. Aneemia esinemissagedus ja raskus sõltus ravieelsest hemoglobiini tasemest.

Paklitakseeli ja tsisplatiini kombinatsiooni korral avaldus **neurotoksilisus**, põhiliselt **perifeerne neuropaatia**, sagedamini ning raskemini 175 mg/m<sup>2</sup> 3-tunnise infusiooni korral (85%-l neurotoksilisus, 15%-l raske) kui 135 mg/m<sup>2</sup> 24-tunnise infusiooni korral (25%-l perifeerne neuropaatia, 3%-l raske). 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 paklitakseeliga ravi katkestamise. Sensoorseid sümptomeid on tavaliselt leevendunud või kadunud mõne kuu jooksul pärast paklitakseeliga ravi katkestamist. Varasematest ravidest põhjustatud olemasolev neuropaatia ei ole vastunäidustuseks paklitakseeliga ravile. Lisaks on tõestatud, et perifeersed neuropaatiad võivad kesta kauem kui 6 kuud pärast paklitakseeliga ravi katkestamist.

**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 ketendamisest 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.

Mõningatel juhtudel täheldati süstekoha reaktsiooni algust pikaajalise infusiooni ajal või alles nädala kuni 10 päeva pärast.

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

Teatatud on dissemineeritud intravaskulaarsest koagulatsioonist (DIK), sageli seoses sepsise või hulgiorganpuudulikkusega.

Allpool on tabelis loetletud paklitakseeli kõrvaltoimed, mis kaasnesid paklitakseeli ainsa ravimina kasutamiseega metastaasidega patsientidel (kliinilistes uuringutes ravitud 812 patsienti) 3-tunnise infusioonina või millest teatati turuletulekujargse järelevalve käigus\*. Viimaseid võib omistada paklitakseelile sõltumata raviskeemist.

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni < 1/10); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni < 1/100); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduste grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.



<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus/kõrvaltoimed</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid:	<i>Väga sage:</i> infektsioon (peamiselt kuseteede ja ülemiste hingamisteede infektsioonid) koos teatatud surmajuhtudega <i>Aeg-ajalt:</i> septiline šokk <i>Harv*:</i> sepsis, peritoniit, pneumoonia <i>Väga harv*:</i> pseudomembranoosne koliit
Vere ja lümfisüsteemi häired:	<i>Väga sage:</i> müelosupressioon, neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, verejooks <i>Harv*:</i> febriline neutropeenia <i>Väga harv*:</i> äge müeloidne leukeemia, müelodüsplastiline sündroom <i>Teadmata:</i> dissemineerunud intravaskulaarne koagulatsioon
Immuunsüsteemi häired:	<i>Väga sage:</i> kerged ülitundlikkusreaktsioonid (peamiselt liigne nahaõhetus ja lööve) <i>Aeg-ajalt:</i> olulised ravi vajavad ülitundlikkusreaktsioonid (nt hüpotensioon, angioneurootiline ödeem, respiratoorne distress, generaliseerunud urtikaaria, külmavärinad, seljavalu, valu rinnus, tahhükardia, kõhuvalu, valu jäsemetes, diafoores ja hüpertensioon) <i>Harv*:</i> anafülaktilised reaktsioonid <i>Väga harv*:</i> anafülaktiline šokk <i>Teadmata*:</i> bronhospasm
Ainevahetus- ja toitumishäired:	<i>Harv*:</i> dehüdratsioon <i>Väga harv*:</i> anoreksia <i>Teadmata*:</i> tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired:	<i>Väga harv*:</i> segasusseisund
Närvisüsteemi häired:	<i>Väga sage:</i> neurotoksilisus (peamiselt: perifeerne neuropaatia**) <i>Harv*:</i> motoorne neuropaatia** (vähese distaalse nõrkusega selle tagajärjel) <i>Väga harv*:</i> <i>grand mal</i> krampihood, autonoomne neuropaatia** (põhjustab paralüütilist iileust ja ortostaatilist hüpotensiooni), entsefalopaatia, krampid, pearinglus, ataksia, peavalu
Silma kahjustused:	<i>Väga harv*:</i> nägemisnärv kahjustus ja/või nägemishäired (sädelev skotoom), eriti patsientidel, kes on saanud soovitatust suuremaid annuseid <i>Teadmata*:</i> maakula turse, fotopsia, klaaskeha hõljumid
Kõrva ja labürindi kahjustused:	<i>Väga harv*:</i> kuulmislangus, ototoksilisus, tinnitus, peapööritus
Südame häired:	<i>Sage:</i> bradükardia <i>Aeg-ajalt:</i> müokardiinfarkt, AV blokaad ja süngoop, kardiomiopaatia, asümptomaatiline ventrikulaarne tahhükardia, tahhükardia koos bigemiiniaga <i>Harv:</i> südamepuudulikkus <i>Väga harv*:</i> atriaalne fibrillatsioon, supraventrikulaarne tahhükardia
Vaskulaarsed häired:	<i>Väga sage:</i> hüpotensioon <i>Aeg-ajalt:</i> tromboos, hüpertensioon, tromboflebiit <i>Väga harv*:</i> šokk <i>Teadmata*:</i> flebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:	<i>Harv*:</i> hingamispuudulikkus, kopsuemboolia, kopsufibroos, interstitsiaalne pneumoonia, düspnoe, pleura efusioon <i>Väga harv*:</i> köha
Seedetrakti häired:	<i>Väga sage:</i> kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus <i>Harv*:</i> soole obstruktsioon, soole perforatsioon, isheemiline koliit, pankreatiit <i>Väga harv*:</i> mesenteriaaltromboos, neutropeeniline koliit, astsiit,

	ösofagiit, kõhukinnisus
Maksa ja sapiteede häired:	<i>Väga harv*</i> : maksa nekroos, hepaatiline entsefalopaatia (mõlemal juhul on teatatud surmajuhtudest)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused:	<i>Väga sage</i> : alopeetsia <i>Sage</i> : mööduvad ja kerged küünte ja naha muutused <i>Harv*</i> : kihelus, lööve, erüteem <i>Väga harv*</i> : Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermaalne nekroolüüs, multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, urtikaaria, onühholüüs (patsiendid peavad kasutama ravi ajal kätel ja jalgadel päikesekaitsevahendeid) <i>Teadmata*</i> : sklerodermia, palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:	<i>Väga sage</i> : liigesevalu, lihasvalu <i>Teadmata*</i> : süsteemne erütematoosluupus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	<i>Väga sage</i> : limaskestast põletik <i>Sage</i> : reaktsioonid süstekohal (sealhulgas paikne turse, valu, erüteem, induratsioon; ekstravasatsioon võib mõnikord põhjustada tselluliiti, nahafibroosi ja nahanekroosi) <i>Harv*</i> : püreksia, asteenia, ödeem, halb enesetunne
Uuringud:	<i>Sage</i> : ASAT (SGOT) aktiivsuse suur tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suur tõus <i>Aeg-ajalt</i> : bilirubiinitaseme suur tõus <i>Harv*</i> : kreatiniini taseme tõus veres

\*teatatud turuletulekujärgselt

\*\* võib kesta kauem kui 6 kuud pärast paklitakseeliga ravi katkestamist

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 kasutamisega monoterapiana, 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 diarröast, kui paklitakseeli (220 mg/m<sup>2</sup>) manustati 3-tunnise infusioonina 24 tundi pärast doksorubitsiini (50 mg/m<sup>2</sup>), võrreldes tavapärase FAC-raviga (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubitsiin 50 mg/m<sup>2</sup>, tsüklofosfamiid 500 mg/m<sup>2</sup>). Iiveldust ja oksendamist esines paklitakseeli (220 mg/m<sup>2</sup>)/doksorubitsiini (50 mg/m<sup>2</sup>) 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%), diarröa (45% vs. 30%), hüpertensioon (11% vs. 3%), epistaksis (18% vs. 4%), akne (11% vs. 3%), *herpes simplex* (12% vs. 3%), olmevigastus (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.

Dokсорubitsiini 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/dokсорubitsiini 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 surmajuhutudega (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 raskus 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/mm<sup>3</sup>) 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  $\geq 7$  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/mm<sup>3</sup>) 9%-l patsientidest. Ainult 14%-l vähenes trombotsüütide arv vähemalt üks kord ravi jooksul  $< 75\ 000$  rakuni/mm<sup>3</sup>. 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](http://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

Üleannustamist lastel võib seostada ägeda etanooli toksilisusega.

### 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

#### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

#### Munasarja kartsinoom

Munasarja kartsinoomi esmavaliku keemiaravis hinnati paklitakseeli ohutust ja efektiivsust kahes suures randomiseeritud, kontrollrühmaga (võrreldes tsüklofosfamiidiga 750 mg/m<sup>2</sup> / tsisplatiiniga 75 mg/m<sup>2</sup>) uuringus. Uuringus *Intergroup* (BMS CA139-209) manustati rohkem kui 650 patsiendile, kellel oli II<sub>b-c</sub>, III või IV astme primaarne munasarjavähk, maksimaalselt 9 paklitakseeli ravikuuri (175 mg/m<sup>2</sup> 3 tunni jooksul) ja seejärel tsisplatiini (75 mg/m<sup>2</sup>) või võrdlusravimit. Teises suures uuringus (GOG-111/BMS CA139-022) hinnati maksimaalselt 6 ravikuuri läbiviimist kas paklitakseeli (135 mg/m<sup>2</sup> 24 tunni jooksul) ja seejärel tsisplatiiniga (75 mg/m<sup>2</sup>) 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/müalgiat sagedamini, kuid müelosupressiooni harvemini kui patsientidel, kellele manustati tsüklofosfamiidi/tsisplatiini.

#### Rinnanäärme kartsinoom

Rinnanäärme kartsinoomi adjuvantravi uuringus 3121 patsiendiga, kellel oli haigus lümfisõlme levinud, kasutati adjuvantravina paklitakseeli või ei kasutatud keemiaravi pärast nelja ravikuuri doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Keskmise 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 paklitakseeliga pidada alternatiiviks AC-ravi pikendamisele.

Teises suures samasuguse ülesehitusega kliinilises uuringus lümfisõlme levinud rinnanäärmevähi adjuvantravi kohta randomiseeriti 3060 patsienti rühmadesse, milles manustati või ei manustatud neli ravikuuri pärast nelja AC-ravikuuri paklitakseeli suuremas annuses 225 mg/m<sup>2</sup> (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); paklitakseeli kasutamisel vähenes 7% võrra suremuse oht (95% usaldusvahemik: 0,78...1,12). Kõikides alarühmade analüüsides 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/m<sup>2</sup>), mille järel manustati 24 tunni möödudes paklitakseeli (220 mg/m<sup>2</sup> 3-tunnise infusioonina) (AT), tavapärase FAC-raviskeemiga (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubitsiin 50 mg/m<sup>2</sup>, tsüklofosfamiid 500 mg/m<sup>2</sup>), 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). Keskmine elulemus oli paklitakseeli/doksorubitsiini rühmas pikem võrreldes FAC-rühmaga (23,0 vs. 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 (68% vs. 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/m<sup>2</sup>) kombinatsiooni 3-tunnise infusiooni manustamist iga kolme nädala järel võrreldi paklitakseeli (175 mg/m<sup>2</sup>) manustamisega 3-tunnise infusioonina ainsa ravimina iga kolme nädala järel 188 metastaseerunud rinnanäärmevähiga patsiendil, kellel esines HER2 üleekspressioon (immuunohistokeemilisel 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 (6,9 vs. 3,0 kuud), ravivastuse määra (41% vs. 17%) kui ka ravivastuse püsimise (10,5 vs. 4,5 kuud) poolest. Kõige olulisem paklitakseeli/trastuzumabi kombinatsiooni kasutamisel täheldatud toksilisus oli südame funktsioonihäire (vt lõik 4.8).

#### Kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk

Kaugelearenenud NSCLC ravis hinnati paklitakseeli 175 mg/m<sup>2</sup> ja selle järel tsisplatiini 80 mg/m<sup>2</sup> kasutamist kahes III faasi uuringus (367 patsienti, kellel kasutati paklitakseeli sisaldavaid raviskeeme). Mõlemad olid randomiseeritud uuringud, millest ühes võrreldi ravimit tsisplatiiniga

100 mg/m<sup>2</sup> ja teises teniposiidi 100 mg/m<sup>2</sup> ja seejärel tsisplatiini 80 mg/m<sup>2</sup> kasutamise (võrdlusravimeid sai 367 patsienti). Uuringute tulemused olid sarnased. Lähtudes esmase tulemusnäitajana suremusest, ei olnud paklitakseeli sisaldava ja võrdlusravimit sisaldava raviskeemi vahel olulisi erinevusi (keskmine 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 KS ravis uuriti mittevõrdlevas uuringus kaugelearenenud KS patsientidega, kes olid varem saanud süsteemset keemiaravi. Esmase 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 ravitsükli 57% (usaldusvahemik 44...70%). Üle 50% ravivastustest tekkis pärast 3 esimest tsükli. 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%). Keskmine progresseerumisvaba elulemus oli põhipopulatsioonil 468 päeva (95% usaldusvahemik: 257 kuni ei olnud võimalik hinnata). Keskmist 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>; kogu keha kliirens näis paklitakseeli plasmakontsentratsioonide tõustes vähenevat. Keskmine jaotusmaht stabiilsel kontsentratsioonil oli 198 kuni 688 l/m<sup>2</sup>, mis näitas ulatuslikku jaotumist ekstravaskulaarselt ja/või kudedes. 3-tunnise infusiooni puhul on farmakokineetika annuse suurenedes mittelineaarne. Annuse 30%-l suurendamisel tasemelt 135 mg/m<sup>2</sup> tasemeni 175 mg/m<sup>2</sup> suurenesid  $C_{max}$  ja  $AUC_{-\infty}$  väärtused vastavalt 75% ja 81%.

Pärast intravenooset annust 100 mg/m<sup>2</sup>, mis manustati 3-tunnise infusioonina 19 KS 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/m<sup>2</sup> (vahemikus 11...38) ja jaotusmaht 291 l/m<sup>2</sup> (vahemikus 121...638). Keskmine lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg oli keskmiselt 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-hüdrosüpaklitakseeli, 3'-para-hüdrosüpaklitakseeli ja 6-alfa-3'-para-dihüdrosüpaklitakseelina. Nende hüdroksüülitud metaboliitide moodustumist katalüüsivad

vastavalt CYP2C8, CYP3A4 ja nii CYP 2C8 kui ka CYP 3A4. Neeru või maksa funktsioonihäirete mõju paklitakseeli dispositsioonile pärast 3-tunnist infusiooni ei ole ametlikult uuritud. Ühel hemodialüüsi saaval patsiendil, kellele manustati paklitakseeli 135 mg/m<sup>2</sup> 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 kombinatsioonis teiste ravimitega lugege tsisplatiini, doksorubitsiini või trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõttest vastava ravimi kasutamise kohta.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Paklitakseeli võimalikku kantserogeensust ei ole uuritud. Lähtudes paklitakseeli farmakodünaamilisest toimemehhanismist, on paklitakseel avaldatud kirjanduse alusel siiski potentsiaalselt kantserogeenne ja genotoksiline aine. Paklitakseeli mutageensus on tõestatud nii *in vitro* kui ka *in vivo* uuringutes imetajatel.

Samuti on paklitakseelil leitud embrüo- ja loote toksilisus küülikutel ning viljakust vähendav toime rottidel.

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 kantserogeensust 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  
Polüoksüül 35 riitsinusõli (makrogoolglütseroolriitsinoleaat 35)

### **6.2 Sobimatus**

Polüoksüül 35 riitsinusõli võib põhjustada DEHP (di-(2-etiülheksüül)-ftalaat) leostumist plastifitseeritud polüvinüülkloriidmahutitest (PVC) tasemel, mis aja jooksul ja kontsentratsiooni tõustes suureneb. Seetõttu peab paklitakseeli valmistama, säilitama ja lahjendatud paklitakseeli manustama nii, et kasutatakse PVC-d mittesisaldavaid vahendeid.

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Viaal enne avamist:  
24 kuud

### 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. Mikrobioloogiline puhtus on tagatud, kui ravimit pärast esmast avamist säilitada maksimaalselt 28 päeva temperatuuril 25°C. Sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning –tingimuste eest vastutab kasutaja.

### Pärast lahjendamist

Ettevalmistatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud temperatuuridel 5°C ja 25°C 7 päeva jooksul, kui lahjendamiseks kasutati 5% glükoosilahust, ja 14 päeva jooksul, kui lahjendamiseks kasutati 0,9% naatriumkloriidi süstelahust. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Külmumine ei kahjusta avamata viaale.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

I tüüpi klaasviaalid (suletud *omniflex plus* kummikorgiga ja kaetud äratõmmatava alumiiniumkaanega) sisaldavad:

30 mg paklitakseeli 5 ml lahuses.

100 mg paklitakseeli 16,7 ml lahuses.

150 mg paklitakseeli 25 ml lahuses.

300 mg paklitakseeli 50 ml lahuses.

600 mg paklitakseeli 100 ml lahuses.

Viaalid on pakitud eraldi karpidesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Käsitlemine:

Nagu kõikide antineoplastiliste ainete puhul, tuleb paklitakseeli käsitlemisel olla ettevaatlik. Ravimit võib lahjendada selleks väljaõppe saanud töötaja selleks ette nähtud alal aseptilistes tingimustes.

Tuleb kanda sobivaid kaitsekindaid. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid, et vältida ravimi kokkupuudet naha ja limaskestadega. Ravimi nahale sattumisel tuleb ainega kokku puutunud nahapinda kohe vee ja seebiga pesta. Pärast paikset ravimiga kokkupuutumist on täheldatud kipitust, põletustunnet ja punetust. Ravimi limaskestadele sattumisel tuleb ainega kokku puutunud pinda kohe hoolikalt veega loputada. Ravimi sissehingamisel on teatatud düspnoest, valust rindkeres, kõrvetustundest kurgus ja iiveldusest. 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 märgatakse 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. Teistsugune säilitusaeg ja kasutuseelsed tingimused on kasutaja vastutusel. *Chemo-Dispensing Pin* seadet ega muid sarnaseid teravikega vahendeid ei tohi kasutada, sest need võivad põhjustada viaali punnkorgi kokkuvajumist, mille tulemusena kaob steriilsus.



### Ettevalmistused intravenoosseks manustamiseks:

Enne infusiooni tuleb paklitakseeli infusioonilahuse kontsentratsioon lahjendada aseptilist tehnikat kasutades 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega, 5% glükoosi süstelahusega, 5% glükoosi süstelahuse ja 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega või 5% glükoosi lahusega Ringeri süstelahuses, saades lõplikuks kontsentratsiooniks 0,3 kuni 1,2 mg/ml.

Ettevalmistatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud temperatuuril 5°C kuni 25°C 7 päeva jooksul, kui lahjendamiseks kasutati 5% glükoosilahust, ja 14 päeva jooksul, kui lahjendamiseks kasutati 0,9% naatriumkloriidi süstelahust. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui 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 Accord 6 mg/ml tuleb manustada läbi *in-line* filtri, millel on mikroporne membraan  $\leq 0,22 \mu\text{m}$ . Lahuse modelleeritud manustamisel *in-line* filtriga intravenoosse süsteemi kaudu tugevuse olulist vähenemist ei täheldatud.

Harva on teatatud sademe tekkimisest paklitakseeli infusiooni ajal, tavaliselt 24 tundi kestnud infusiooni lõpu poole. Selle sadestumise põhjust ei ole küll välja selgitatud, kuid see on tõenäoliselt seotud lahjendatud lahuse üleküllastumisega. Sadestumisohtu vähendamiseks tuleb paklitakseeli kasutada võimalikult varsti pärast lahjendamist ning vältida selle ülemäärast 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 meditsiinilistest instrumentidest välja leostuda, tuleb lahjendatud paklitakseeli lahuseid hoida mitte-PVC (klaas, polüpropüleen) pudelites või kilekottides (polüpropüleen, polüolefiin) ja manustada polüetüleenvoodriga manustamiskomplektide kaudu. Filtreerimiseseadmete (nt IVEX-2) kasutamisel, millel on lühike sisend- ja/või väljundosa plastifitseeritud PVC-voolikust, DEHP olulist leostumist ei esinenud.

### Hävitamine:

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

#### *Ettevaatusabinõud paklitakseeli infusioonilahuse ettevalmistamisel*

1. Tuleb kasutada tõmbekappi ja kanda kaitsekindaid ning kaitsekitlit. Kui tõmbekappi ei ole, tuleb kasutada ka näomaski ja prille.
2. Rasedad naised ja 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 alltoodud instruksioone: - tuleb kanda kaitseriietust; - purunenud klaas tuleb kokku korjata ja panna ohtlike jäätmete konteinerisse; - kokku puutunud pinnad tuleb hoolikalt loputada suurte koguste külma veega; - loputatud pinnad tuleb seejärel hoolikalt üle pühkida ja pühkimiseks kasutatud materjal hävitada nagu ohtlikud jäätmed.
5. Paclitaxel Accord 6 mg/ml kokkupuutel nahaga tuleb see piirkond loputada rohke voolava veega ja seejärel pesta vee ja seebiga. Kokkupuutel limaskestadega peske kokkupuutepiirkonda hoolikalt veega. Kui tunnete mistahes ebamugavustunnet, pöörduge arsti poole.
6. Kui Paclitaxel Accord 6 mg/ml satub silmadesse, loputage neid hoolikalt rohke külma veega. Pöörduge otsekohe silmaarsti poole.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

685210

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.05.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.02.2016

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuli 2020