

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

Přípavek již není registrován

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paxene 6 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

## 2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 mg/ml paclitaxelum (30 mg paklitaxelu v 5 ml, 100 mg paklitaxelu v 16,7 ml, 150 mg paklitaxelu v 25 ml a 300 mg paklitaxelu v 50 ml).

Pomocné látky

Jedna injekční lahvička obsahuje glyceromakrogol-ricinoleát : 527 mg/ml a bezvodý ethanol; 49,7 obj. % (v/v)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

Čirý, bezbarvý až světle žlutý, viskózní roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Paxene je indikován pro léčbu pacientů:

- s pokročilým Kaposiho sarkomem u pacientů s AIDS (AIDS-KS) po selhání předchozí terapie liposomálními antracykliny;
  - s metastazujícím karcinomem prsu (MBC) po selhání standardní terapie zahrnující antracykliny nebo pokud je standardní terapie nevhodná;
  - s pokročilým karcinomem ovaria (AOC) nebo reziduálním nádorem (> 1 cm) po prvotní laparotomii, v kombinaci s cisplatinou jakožto léčba první linie;
  - s metastazujícím karcinomem ovaria (MOC) po selhání kombinované terapie zahrnující platinu bez taxanů v rámci léčby druhé linie;
  - s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), u nichž nelze provést potenciálně kurativní chirurgický výkon a/nebo kteří nemohou podstoupit radiační terapii, v kombinaci s cisplatinou.
- Omezené údaje o účinnosti podporují tuto indikaci (viz bod 5.1.)

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Paxene by měl být podáván pouze pod dohledem kvalifikovaného lékaře-onkologa na odděleních specializovaných pro podávání cytotoxických látek (viz bod 6.6).

Všichni pacienti musejí být před podáním Paxene premedikováni kortikosteroidy, antihistaminiky a antagonisty H<sub>2</sub> receptorů. Je doporučen tento premedikační režim: dexamethason (8 - 20 mg) podán perorálně (12 a 6 hodin) nebo nitrožilně (30 - 60 minut) před Paxene, chlorfeniramin 10 mg nitrožilně nebo ekvivalentní antihistaminikum 30 až 60 minut před Paxene, a cimetidin (300 mg) nebo ranitidin (50 mg) nitrožilně 30 až 60 minut před Paxene. Pro případ závažných hypersenzitivních reakcí by měl být k dispozici vhodný podpůrný léčivý přípravek.

Informace o použití cisplatinu při léčbě pokročilého karcinomu ovaria a nemalobuněčného karcinomu plic jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku pro cisplatinu.

### *Kaposiho sarkom u AIDS*

Doporučená dávka Paxene je 100 mg/m<sup>2</sup> podávaná jako tříhodinová nitrožilní infuze každé 2 týdny.

### *Metastazující karcinom prsu a ovaria (léčba druhé linie)*

Doporučená dávka Paxene je 175 mg/m<sup>2</sup> podávaná jako tříhodinová nitrožilní infuze každé 3 týdny.

### *Pokročilý karcinom vaječníků (léčba první linie)*

Ačkoli jsou zkoumány i jiné dávkovací režimy a kombinace, je doporučena kombinace Paxene a cisplatin. Podle délky infuze jsou doporučeny 2 dávkovací režimy Paxene: Paxene 175 mg/m<sup>2</sup> podaný jako 3-hodinová nitrožilní infuze s následnou aplikací cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> každé tři týdny, nebo Paxene 135 mg/m<sup>2</sup> jako 24-hodinová infuze s následnou aplikací cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> každé tři týdny.

### *Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic*

Doporučená dávka Paxene je 175 mg/m<sup>2</sup> podaná jako 3-hodinová nitrožilní infuze s následnou aplikací cisplatin v dávce 80 mg/m<sup>2</sup> každé tři týdny.

### Úprava dávkování během léčby

#### *Metastazující karcinom prsu, karcinom ovaria a nemalobuněčný karcinom plic*

Léčebné cykly Paxene by neměly být opakovány, pokud počet neutrofilů klesne pod 1500 buněk/mm<sup>3</sup> a počet trombocytů pod 100 000 buněk/mm<sup>3</sup>. Pacientům, u nichž dojde k závažné neutropenii (neutrofilů <500 buněk/mm<sup>3</sup> trvající týden a déle) nebo k závažné periferní neuropatii v průběhu léčby Paxene, by měla být v následujících cyklech podávána příslušná dávka Paxene snižená o 20 % (NSCLC a léčba první linie karcinomu ovaria) nebo o 25 % (MBC a MOC) Pacientům, u nichž během léčby Paxene dojde k mukositidě (2. a vyššího stupně), by měla být v následujících cyklech podávána příslušná dávka Paxene snižená o 25 %.

#### *Kaposiho sarkom u AIDS*

Léčebné cykly Paxene by neměly být opakovány, dokud počet neutrofilů není alespoň 1000 buněk/mm<sup>3</sup> a počet trombocytů alespoň 75 000 buněk/mm<sup>3</sup>. Pacientům, u nichž během léčby Paxene dojde k závažné neutropenii (neutrofilů <500 buněk/mm<sup>3</sup> trvající týden nebo déle), k závažné periferní neuropatii nebo mukositidě (3. a vyššího stupně), by měla být v následujících cyklech podávána příslušná dávka Paxene snižená o 25% na 75 mg/m<sup>2</sup>.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pacienti s poruchou funkce jater:*

Pro doporučení úpravy dávkování u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici dostatečné údaje (viz body 4.4 a 5.2). Pacienti se závažnou hepatální dysfunkcí by neměli být léčeni paklitaxelem.

#### *Pacienti s porušenou funkcí ledvin:*

Studie u pacientů s poruchou renálních funkcí nebyly provedeny a údaje pro nutnou úpravu dávkování jsou nedostatečné (viz bod 5.2).

#### *Používání v pediatrii:*

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících (do 18 let) nebyla stanovena. Proto se léčba paklitaxelem u dětí nedoporučuje.

Paxene by se měl podávat pomocí regulátoru rychlosti infuze (pumpy), nesmějí se používat sety a koncovky z PVC. Během infuze Paxene musí být k nitrožilním setům připojen in-line filtr s mikroporézní membránou o velikosti pórů do 0,22 µm (viz bod 6.6).

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na paklitaxel nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Těžká porucha funkce jater.

Výchozí počet neutrofilů  $< 1500$  buněk/ $\text{mm}^3$  ( $< 1000$  buněk/ $\text{mm}^3$  u AIDS-KS).

Současně probíhající nevládatelná závažná infekční onemocnění.

Těhotenství a kojení.

### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Pacienti musejí být před podáním Paxene standardně premedikováni kortikosteroidem, antihistaminikem a antagonistou  $\text{H}_2$  receptoru, aby se předešlo vzniku závažné hypersenzitivní reakce (viz bod 4.2).

Paxene se musí podat před cisplatinou, používá-li se v kombinaci (viz bod 4.5).

#### Hypersenzitivní reakce

Mírné reakce jako zčervenání kůže nebo kožní reakce nejsou důvodem k přerušení léčby. Při závažných reakcích, jako je hypotenze vyžadující léčbu, dyspnoe vyžadující podání bronchodilatátorů, angioneurotický edém a generalizovaná urtikarie, je třeba okamžitě přerušit infuzi paklitaxelu a zahájit intenzivní symptomatickou léčbu. U těchto pacientů by Paxene v budoucnu již neměl být použit.

Během prvních léčebných cyklů by pacienti měli být pečlivě sledováni. V případě závažné hypersenzitivní reakce by měla být neprodleně zahájena odpovídající podpůrná léčba.

#### Hematologie

Paklitaxel způsobuje útlum kostní dřeně, především neutropenií. Během léčby je proto třeba u všech pacientů často monitorovat krevní obraz. Pacientům s výchozím počtem neutrofilů  $< 1500$  buněk/ $\text{mm}^3$  ( $< 1000$  buněk/ $\text{mm}^3$  u AIDS-KS) se paklitaxel nesmí podávat.

Pacienti by neměli podstoupit léčbu dalšími cykly paklitaxelu, dokud se jejich počet neutrofilů nezvýší na  $\geq 1500$  buněk/ $\text{mm}^3$  ( $\geq 1000$  buněk/ $\text{mm}^3$  u pacientů s AIDS-KS) a počet trombocytů na  $\geq 100\,000$  buněk/ $\text{mm}^3$  ( $\geq 75\,000$  buněk/ $\text{mm}^3$  u pacientů s AIDS-KS).

Pacientům se závažnou neutropenií ( $< 500$  buněk/ $\text{mm}^3$  trvající nejméně 7 dnů) během léčby paklitaxelem, nebo s neutropenickou sepsí, se během následných léčebných cyklů Paxene musí příslušná dávka paklitaxelu snížit (viz bod 4.2).

#### Mukositida

Vznik středně závažné až závažné mukositidy je při doporučeném dávkování Paxene méně častý. Jestliže se však má v léčbě pokračovat i po vzniku středně těžkých až těžkých reakcí, musí se dávka paklitaxelu u následných cyklů Paxene snížit (viz bod 4.2).

#### Neuropatie

Neuropatie, zejména periferní sensorická neuropatie, se vyskytuje velmi často a je obvykle mírná až středně těžká. Těžká periferní neuropatie se vyskytla u 3 % pacientů léčených doporučenými dávkami Paxene. Při léčbě NSCLC a při léčbě první linie karcinomu ovaria mělo podání paklitaxelu 3-hodinovou infuzí v kombinaci s cisplatinou za následek častější výskyt závažné neurotoxicity než podání samotného paklitaxelu i cyklofosfamidu s následným podáním cisplatinou.

V případě výskytu těžké periferní neuropatie je třeba zvážit přínos pokračující terapie oproti jejímu riziku. Bude-li se však v léčbě pokračovat, je třeba snížit dávky paklitaxelu u všech následných cyklů Paxene (viz bod 4.2).

#### Poruchy vedení vzruchu a arytmie

U pacientů léčených paclitaxelem se závažné poruchy vedení vzruchu v srdci objevují vzácně. Při podávání paklitaxelu byly na elektrokardiogramu zjištěny mírné změny. Monitorování srdeční funkce se doporučuje pouze u pacientů se závažnými poruchami vedení vzruchu nebo arytmiemi. Ve vzácných případech závažných poruch vedení vzruchu nebo arytmií je během následných léčebných cyklů doporučena odpovídající léčba a průběžné monitorování srdeční funkce. Během podávání paklitaxelu byl u pacientů pozorován výskyt hypotenze, hypertenze a bradykardie, avšak pacienti byli zpravidla asymptomaticí a jejich stav nevyžadoval léčbu.

Navíc byly ve studiích s Paxene u pacientů s MBC a MOC pozorovány tachykardie, palpitace a synkopy. Proto se v průběhu prvních hodin infuze Paxene doporučuje časté monitorování základních životních funkcí.

Ve studiích u pacientů s MBC a MOC bylo u dvou pacientů pozorováno měštnavé srdeční selhání 4. stupně. Jeden případ srdečního selhání, spojeného s Paxene, byl zjištěn v klinické studii s pacienty trpícími AIDS-KS.

Závažné kardiovaskulární příhody byly pozorovány častěji u pacientů s NSCLC než u pacientů s karcinomem prsu či ovaria.

#### Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater mohou být vystaveni zvýšenému riziku toxicity, zejména ve formě myelosuprese 3-4. stupně. Neexistují žádné důkazy o tom, že by se toxicita paklitaxelu zvýšila, podá-li se formou 3-4 hodinové infuze pacientům s mírně abnormální funkcí jater. Při podání paklitaxelu formou delší infuze lze pozorovat zvýšenou myelosupresi u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. Pacienti by měli být pečlivě sledováni, zda u nich nedochází k rozvoji výrazné myelosuprese (viz bod 4.2). Pro doporučení úpravy dávkování u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici dostatečné údaje. (viz bod 4.2). O pacientech s těžkou počáteční cholestázou nejsou k dispozici žádné údaje. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater by neměli být paklitaxelem léčeni.

#### Gastrointestinální poruchy

Pseudomembranózní kolitida se vyskytla vzácně u pacientů, kteří nebyli současně léčeni antibiotiky. Tyto případy je nutné diferenciatní diagnózou jednoznačně odlišit od těžkých či trvalých průjmů pozorovaných během nebo krátce po terapii paklitaxelem.

#### Další

Jelikož Paxene obsahuje ethanol (392 mg/ml), je třeba brát v potaz možné účinky na centrální nervový systém a další účinky (viz bod 4.7).

Paklitaxel může zejména v kombinaci s ozařováním plic a/nebo gemcitabinem, bez ohledu na jejich chronologické pořadí, přispět ke vzniku intersticiální pneumonitidy.

Stejně jako jiná genotoxická cytostatika, paklitaxel může mít genotoxické účinky. Mužským pacientům léčeným přípravkem Paxene se doporučuje, aby nepočali děti během léčby a do šesti měsíců po jejím ukončení.

Paxene obsahuje glyceromakrogol-ricinoleát, který může způsobit alergickou reakci.

Protože Paxene obsahuje ethanol, měly by být brány v úvahu možné účinky na centrální nervový systém a jiné účinky. Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může ovlivnit účinky jiných léčivých přípravků.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Formální klinické studie zaměřené na lékové interakce s přípravkem Paxene nebyly provedeny.

Při podání v rámci kombinovaného režimu s cisplatinou se doporučuje podat Paxene před cisplatinou. Podává-li se paklitaxel před cisplatinou, je bezpečnostní profil paklitaxelu shodný s profilem hlášeným pro léčbu samotným přípravkem. Při podání paklitaxelu po cisplatině se u pacientů objevila výraznější myelosuprese a přibližně 20 % snížení clearance paklitaxelu.

Protože eliminace doxorubicinu a jeho aktivních metabolitů může být snížena, pokud jsou paklitaxel a doxorubicin užity v kombinaci, paklitaxel by měl být podán 24 hodin po podání doxorubicinu.

Protože metabolismus paklitaxelu katalyzují izoenzymy CYP 2C8 a CYP 3A4 cytochromu P450, je třeba opatrnosti při současném podávání jiných léčivých přípravků inhibujících (např. erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, imidazolová antimykotika) nebo indukujících (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, efavirenz, nevirapin) tyto enzymy, protože mohou ovlivnit farmakokinetiku paklitaxelu. Současné podávání ketokonazolu, známého silného inhibitoru CYP 3A4, nepotlačuje u pacientů eliminaci paklitaxelu; oba léčivé přípravky tak mohou být podávány současně bez úpravy dávkování. Další údaje o potenciálních lékových interakcích mezi paklitaxelem a jinými substráty/inhibitory CYP 3A4 jsou omezené.

Studie u pacientů s AIDS-KS, kterým byl podáván Paxene spolu s vícečetnou kombinací léčivých přípravků prokázaly, že systémová clearance paklitaxelu byla signifikantně nižší ( $p < 0,05$ ) v přítomnosti nelfinaviru a ritonaviru, ale ne při podávání indinaviru. Údaje o interakcích s jinými inhibitory proteáz jsou nedostatečné. Pacientům, kteří dostávají v rámci terapie inhibitory proteáz, by měl být Paxene podáván s opatrností.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Paxene se v těhotenství nesmí podávat. Ženy, které jsou léčeny Paxene, je nutno upozornit, aby užívaly účinnou antikoncepci a aby v případě otěhotnění ihned informovaly ošetřujícího lékaře.

Paxene je kontraindikován v období kojení. Není známo, zda je paklitaxel vylučován do mateřského mléka, proto musí být kojení během léčby Paxene přerušeno.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Schopnost vykonávat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost jako je řízení a obsluhování strojů bezprostředně po podání infuze Paxene může být snížena vzhledem k obsahu ethanolu v tomto přípravku (viz bod 4.4).

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### *Monoterapie*

Následující nežádoucí účinky se vztahují na 166 pacientů s MBC a 120 pacientů s MOC léčených 175 mg/m<sup>2</sup> Paxene podávaného 3-hodinovou infuzí v rámci chemoterapie druhé linie ve dvou klinických studiích; byly hodnoceny jako účinky s možnou či pravděpodobnou souvislostí s Paxene. Vzhledem k tomu, že populace s AIDS-KS je úzce specifická, jsou údaje o bezpečnosti z klinické studie u 107 pacientů s AIDS-KS uvedeny zvlášť na konci tohoto bodu.

Útlum kostní dřeně byl nejčastějším toxickým účinkem, který omezoval dávkování Paxene. Těžká neutropenie ( $< 500$  buněk/mm<sup>3</sup>) se vyskytla u 26 % pacientů léčených Paxene během celého léčebného období. 19 % pacientů mělo závažnou neutropenii po dobu  $> 7$  dnů. Trombocytopenie byla zjištěna u 6% pacientů. Dvě procenta pacientů měla nejnižší počet destiček  $< 50\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>. Anémie (Hb  $< 11$  g/dl) byla pozorována přibližně u 9 % léčených pacientů, ale byla závažná u méně než 1 % (Hb  $< 8$  g/dl).

Neuropatie se vyskytla u 18% pacientů léčených Paxene. Parestázie byla pozorována u 48% pacientů. Závažná neuropatie se vyskytla u 3 % pacientů, závažná parestázie u 5% pacientů. Periferní neuropatie může vzniknout po prvním cyklu a může se zhoršit se zvyšujícím se expoziční paklitaxelu. Periferní neuropatie byla v několika případech důvodem k přerušení léčby paklitaxelem. Senzorické symptomy se většinou zlepšily nebo zmizely do několika měsíců po přerušení léčby paklitaxelem. Preexistující neuropatie, způsobené předchozí léčbou, nejsou kontraindikací léčby paklitaxelem.

Další nejčastěji hlášenou poruchou nervové soustavy je somnolence, která postihla 14 % pacientů.

Artralgie byla hlášena u 32% všech pacientů (závažná u 5 %) a myalgie u 47 % (závažná u 6 %).

Reakce v místě aplikace, včetně sekundárních reakcí na extravazát, byly většinou mírné a zahrnovaly erytém, citlivost, zabarvení kůže či otok v místě vpichu, ale mohly mít za následek celulitidu. Opakované kožní reakce v místě předchozího extravazátu po podání paklitaxelu na jiném místě, tj. takzvaná "odezva (recall)", byly hlášeny vzácně. Na extravazátní reakce není známá žádná specifická léčba.

V tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí účinky spojené s podáváním samotného paklitaxelu 3-hodinovou infuzí u metastatických stavů (286 pacientů léčených Paxene v klinických studiích a 812 pacientů léčených v jiných klinických studiích s paklitaxelem), a účinky hlášené z postmarketingového použití paklitaxelu\*. Tam, kde se výskyt příhod mezi Paxene a jinými klinickými studiemi s paklitaxelem lišil, je uveden nejčastější výskyt.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky podle frekvence výskytu; je přitom použita následující konvence:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); neznámé (nelze odhadnout z dostupných dat). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace	<p><i>Velmi časté:</i> infekce (včetně herpes simplex, orální kandidózy, faryngitidy, rinitidy)</p> <p><i>Časté:</i> příznaky chřipky</p> <p><i>Méně časté:</i> těžké infekce, septický šok</p> <p><i>Vzácné*:</i> pneumonie</p>
Poruchy krve a lymfatického systému	<p><i>Velmi časté:</i> těžká neutropenie, těžká leukopenie, trombocytopenie, anémie, myelosuprese</p> <p><i>Časté:</i> neutropenická horečka</p> <p><i>Méně časté:</i> těžká anémie</p> <p><i>Velmi vzácné*:</i> akutní myeloidní leukémie, myelodysplastický syndrom</p>
Poruchy imunitního systému	<p><i>Velmi časté:</i> mírné hypersenzitivní reakce (hlavně zrudnutí a vyrážka)</p>

	<p><i>Méně časté:</i> (opožděná) hypersenzitivita, významné hypersenzitivní reakce vyžadující léčbu (např. hypotenze, angioneurotický edém, dýchací potíže, generalizovaná kopřivka)</p> <p><i>Vzácné*:</i> anafylaktické reakce</p> <p><i>Velmi vzácné*:</i> anafylaktický šok (včetně fatální hypersenzitivity)</p>
Poruchy metabolismu a výživy	<p><i>Velmi časté:</i> anorexie</p> <p><i>Méně časté:</i> dehydratace, snížení či zvýšení tělesné hmotnosti</p>
Psychiatrické poruchy	<p><i>Velmi vzácné*:</i> stav zmatenosti</p>
Poruchy nervového systému	<p><i>Velmi časté:</i> neuropatie (hlavně periferní), parestézie, somnolence</p> <p><i>Časté:</i> těžká neuropatie (hlavně periferní), závratě, nervozita, insomnie, deprese, abnormální myšlení, hypokineze, abnormální chůze, hypestezie, zkreslení chuti, bolesti hlavy</p> <p><i>Vzácné*:</i> motorická neuropatie (s výslednou mírnou distální slabostí)</p> <p><i>Velmi vzácné*:</i> akutní encefalopatie, neuropatie autonomního systému (způsobující paralytický ileus a ortostatickou hypotenzi), záchvaty</p>
Poruchy oka	<p><i>Méně časté:</i> suché oči, amblyopie, poruchy zorného pole</p> <p><i>Velmi vzácné*:</i> poruchy optického nervu a/nebo poruchy zraku (scintilující skotomy), zejména u pacientů, kteří dostali dávky vyšší než doporučené</p>
Poruchy ucha a labyrintu	<p><i>Časté:</i> tinitus</p> <p><i>Velmi vzácné*:</i> senzorieurální ztráta sluchu, závratě</p>
Srdeční poruchy	<p><i>Časté:</i> tachykardie, palpitace, bradykardie, synkopa</p> <p><i>Méně časté:</i> městnavé srdeční selhání, kardiomyopatie, asymptomatická ventrikulární tachykardie, tachykardie s bigemií, AV blok a synkopa, infarkt myokardu</p> <p><i>Velmi vzácné*:</i> atriální fibrilace</p>
Cévní poruchy	<p><i>Velmi časté:</i> hypotenze</p> <p><i>Časté:</i> vazodilatace (návaly horka)</p> <p><i>Méně časté:</i> tromboflebitida, hypertenze, trombóza</p> <p><i>Velmi vzácné*:</i> šok</p>

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<p><i>Časté:</i> dušnost, epistaxe</p> <p><i>Vzácné:</i> pleurální výpotek, plicní fibróza</p> <p><i>Velmi vzácné*:</i> kašel, pulmonární hypertenze</p>
Gastrointestinální poruchy	<p><i>Velmi časté:</i> nevolnost, zvracení, průjem, záněty sliznic, zácpa, stomatitida, bolesti břicha</p> <p><i>Časté:</i> sucho v ústech, ústní vřidky, melena, dyspepsie</p> <p><i>Velmi vzácné*:</i> střevní obstrukce, střevní perforace, pseudomembranózní kolitida, ischemická kolitida, mezenterická trombóza, nekrotizující enterokolitida, ezofagitida, ascites, akutní pankreatitida</p>
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Velmi vzácné*:</i> nekróza jater, jaterní encefalopatie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<p><i>Velmi časté:</i> alopecie</p> <p><i>Časté:</i> přechodné kožní změny, suchá kůže, exfoliativní dermatitida, svědění, vyrážka, akné, přechodné a mírné změny nehtů</p> <p><i>Méně časté:</i> změny pigmentace nehtů nebo zbarvení nehtového lůžka</p> <p><i>Vzácné*:</i> erytém</p> <p><i>Velmi vzácné*:</i> Stevensův-Johnsonův syndrom, epidermální nekrolýza, multiformní erytém, kopřivka, onycholýza (léčení pacientů by si měli chránit ruce a nohy před sluncem)</p>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<p><i>Velmi časté:</i> artralgie, myalgie</p> <p><i>Časté:</i> bolesti kostí, křeče v nohou, myastenien, bolesti v zádech</p>
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Časté:</i> dysurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<p><i>Velmi časté:</i> astenie, bolest, otoky včetně periferních a otoků obličeje</p> <p><i>Časté:</i> mírné reakce v místě aplikace (erytém, citlivost, kožní zbarvení nebo otok, bolest, extravazace, může mít za následek celulitidu a kožní ulceraci), malátnost, hrudní bolesti, zimnice, pyrexie</p>
Vyšetření	<p><i>Časté:</i> výrazné zvýšení transamináz, výrazné zvýšení alkalické fosfatázy</p> <p><i>Méně časté:</i> výrazné zvýšení bilirubinu</p>

\* Informace ze sledování po uvedení paclitaxelu na trh.

## *Kombinovaná léčba*

Následující diskuze se týká dvou velkých studií s chemoterapií první linie u karcinomu ovaria (paklitaxel plus cisplatina: více než 1050 pacientů) a dvou studií fáze III na léčbu pokročilého NSCLC (paklitaxel plus cisplatina: více než 360 pacientů) (viz bod 5.1).

Po podání 3-hodinovou infuzí v rámci chemoterapie první linie karcinomu ovaria byly neurotoxicita, artralgie/myalgie a hypersenzitivita hlášeny jako častější a závažnější u pacientů léčených paklitaxelem s následnou cisplatinou než u pacientů léčených cyklofosfamidem s následnou cisplatinou. Myelosuprese se vyskytovala méně často a byla méně závažná u paklitaxelu podávaného 3-hodinovou infuzí s následnou cisplatinou než u cyklofosfamidu s následnou cisplatinou.

Neurotoxicita, zejména periferní neuropatie, byla častější a závažnější po dávce 175 mg/m<sup>2</sup> podané 3-hodinovou infuzí (85 % neurotoxicita, 15 % závažná) než po dávce 135 mg/m<sup>2</sup> podané 24-hodinovou infuzí (25 % periferní neuropatie, 3 % závažná), byl-li paklitaxel kombinován s cisplatinou. U pacientů s NSCLC a karcinomem ovaria léčených paklitaxelem podávaným 3-hodinovou infuzí s následnou cisplatinou, byl pozorován zvýšený výskyt závažné neurotoxicity. Periferní neuropatie se může vyskytnout po prvním cyklu a se zvyšující se expozicí paklitaxelu se může zhoršit. Periferní neuropatie byla v několika případech důvodem k přerušení léčby paklitaxelem. Sensorické symptomy se obvykle zlepšily nebo zmizely do několika měsíců po přerušení léčby paklitaxelem. Preexistující neuropatie, způsobené předchozí léčbou, nejsou kontraindikací léčby paklitaxelem.

V osmi publikovaných klinických studiích (8 studií fáze III) se 4735 pacienty s pokročilým karcinomem ovaria, a ve dvanácti publikovaných klinických studiích (jedna velká studie fáze II a jedenáct studií fáze III) zahrnujících 4315 pacientů s NSCLC léčených kombinací paklitaxelu a platiny, byly zjištěny podobné nežádoucí účinky jako při léčbě samotným paklitaxelem. Velmi vzácně se také vyskytly: ileus, účinky na clearance kreatininu, abnormální hladiny elektrolytů v krvi (např. hyponatrémie, hypomagnezémie), hyperglykémie, kašel a pneumonie.

U pacientů současně léčených radioterapií a/nebo gemcitabinem byla velmi vzácně hlášena pneumonitida.

## *Kaposiho sarkom u AIDS*

Následující nežádoucí účinky se vztahují na 107 pacientů s AIDS-KS, léčených 100 mg/m<sup>2</sup> Paxene podávaného 3-hodinovou infuzí v rámci chemoterapie druhé linie v klinické studii, a byly považovány za účinky s možnou či pravděpodobnou souvislostí s Paxene. Kromě hematologických a jaterních příhod (viz níže) byla celkově frekvence a závažnost nežádoucích účinků u pacientů s AIDS-KS podobná účinkům hlášeným u pacientů s jinými solidními tumory léčenými monoterapií paklitaxelu.

Suprese kostní dřeně byla hlavní toxicitou omezující dávky Paxene. Závažná neutropenie (< 500 buněk/mm<sup>3</sup>) se vyskytla u 20 % pacientů po prvním léčebném cyklu a u 39 % pacientů po celém léčebném období. Neutropenie byla přítomna > 7 dnů u 41 %, a po 30-35 dnů u 8 % pacientů. U všech sledovaných pacientů neutropenie do 35 dnů zmizela. Výskyt neutropenie 4.stupně trvajících nejméně 7 dnů byl rovný 22 %. Neutropenická horečka, spojená s Paxene, byla hlášena u 14 % pacientů. Během podání Paxene se vyskytly tři septické příhody (2,8 %), které byly spojené s tímto léčivým přípravkem a byly smrtelné. Trombocytopenie byla zjištěna u 50 % pacientů a byla závažná (< 50 000 buněk/mm<sup>3</sup>) u 9 %. Krvácivé příhody spojené s Paxene byly hlášeny u < 3 % pacientů a krvácení bylo lokalizované. Anémie (Hb < 11 g/dl) byla pozorována u 61 % pacientů a byla závažná (Hb < 8 g/dl) u 10 %. Transfúzi červených krvinek potřebovalo 21 % pacientů.

Z pacientů (> 50 % na inhibitech proteázy) s normální výchozí funkcí jater mělo 28 % zvýšený bilirubin, 43 % zvýšenou alkalicou fosfatázu a 44 % zvýšené AST (SGOT). U všech uvedených parametrů bylo zvýšení závažné v 1 % případů.

## **4.9 Předávkování**

Specifické antidotum Paxene v současné době není známo. V případě předávkování by měl být pacient pečlivě monitorován. Léčba předávkování by měla být zaměřena na terapii hlavních předpokládaných projevů toxicity, kterými jsou útlum kostní dřeně, mukositida a periferní neuropatie.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika taxanové řady, ATC kód: L01C D01.

Léčivou látkou v přípravku Paxene je paklitaxel. Přesný mechanismus jeho protinádorové aktivity není znám. Předpokládá se, že paklitaxel podporuje seskupování mikrotubulů z tubulinových dimerů, a tím zabraňuje jejich depolymerizaci. Důsledkem stabilizace je pak inhibice normální dynamické reorganizace mikrotubulární soustavy, nutné pro interfázové a mitotické buněčné funkce. Paklitaxel navíc indukuje abnormální uspořádání mikrotubulů a vede ke vzniku mnohočetných mikrotubulárních aster během mitózy.

#### Metastazující karcinom prsu

Účinnost a bezpečnost Paxene (175 mg/m<sup>2</sup> - hodinová infuze v intervalech 3 týdny) u refrakterního metastazujícího karcinomu prsu byla hodnocena u 172 žen v multicentrické, otevřené klinické studii III. fáze. Klinická odpověď byla zaznamenána u 18,5 %, střední čas do progresu onemocnění byl 2,8 měsíců (CI: 2,1 - 3,3 měsíců) a střední doba přežívání byla 9,9 měsíců (CI: 7,8 - 13,1 měsíců). Výsledky získané při podávání Paxene jsou velmi podobné výsledkům získaným ve III. fázi klinického hodnocení paklitaxelu.

#### Pokročilý karcinom ovaria (léčba první linie)

Účinnost a bezpečnost paklitaxelu byly hodnoceny ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (oproti cyklofosfamidu 750 mg/m<sup>2</sup> s cisplatinou 75 mg/m<sup>2</sup>). V první studii dostalo více než 650 pacientů s primárním karcinomem ovaria ve stádiu IIb-c, III či IV maximálně 9 léčebných cyklů paklitaxelu (175 mg/m<sup>2</sup> 3-hodinovou infuzí) s následnou cisplatinou (75 mg/m<sup>2</sup>) ve srovnání s kontrolou. Ve druhé velké studii se hodnotilo maximálně 6 léčebných cyklů paklitaxelu (135 mg/m<sup>2</sup> 24-hodinovou infuzí) s následnou cisplatinou (75 mg/m<sup>2</sup>) ve srovnání s kontrolou u více než 400 pacientů s primárním karcinomem ovaria ve stádiu III/IV a se zbytkovým nádorem > 1 cm po laparotomii nebo se vzdálenými metastázami. Obojí dávkování paklitaxelu nebylo sice srovnáváno přímo mezi sebou, avšak v obou studiích měli pacienti léčení paklitaxelem v kombinaci s cisplatinou významně delší čas do progresu (studie 1: střední hodnota 15,3 měsíce oproti 11,5 měsícům, p < 0,001; studie 2: střední hodnota 17 měsíců oproti 13 měsícům, p < 0,001), a delší dobu přežívání (studie 1: střední hodnota 36 měsíců oproti 26 měsícům, p = 0,0016; studie 2: střední hodnota 36 měsíců oproti 24 měsícům, p < 0,001), a ve studii 1 byl signifikantně vyšší počet odpovědí na léčbu (studie 1: 59 % oproti 45 %, p = 0,014; studie 2: 60 % oproti 50 %, nevýznamné) ve srovnání se standardní terapií. U pacientů s pokročilým karcinomem ovaria, kteří dostali 3-hodinovou infuzi paklitaxelu/cisplatinu, byla ve srovnání s pacienty, kteří dostali cyklofosfamid/cisplatinu, zjištěna zvýšená neurotoxicita, artralgie/myalgie, avšak snížená myelosuprese.

### Metastazující karcinom ovaria (lčba druhé linie)

Účinnost a bezpečnost Paxene (175 mg/m<sup>2</sup>, 3 hodiny, opakováno ve 3-týdenních intervalech) u pokročilého metastazujícího karcinomu ovaria byla hodnocena na 120 pacientkách v multicentrické, otevřené studii rozšířené fáze II. Klinická odpověď byla zaznamenána u 21,7 % (CI: 14,7 – 31,1 %), střední čas do progresu onemocnění byl 4,1 měsíců (CI: 3,3 – 4,9 % měsíců) a střední doba přežívání byla 13,4 měsíců (CI: 11,5 – 15,0 měsíců). Výsledky získané u Paxene jsou velmi podobné výsledkům III. fáze klinického hodnocení paklitaxelu.

### Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic

Účinnost kombinace paklitaxelu/cisplatinu byla prokázána ve dvou randomizovaných, kontrolovaných studiích s pacienty s místně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC.

V první studii bylo 332 pacientů s místně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC léčeno cisplatinou (80 mg/m<sup>2</sup>) v kombinaci s teniposidem (100 mg/m<sup>2</sup>; n=166) nebo cisplatinou (80 mg/m<sup>2</sup>) s paklitaxelem (175 mg/m<sup>2</sup>; n=166). Při srovnání režimů cisplatinu/paklitaxel a cisplatinu/teniposid se nezjistila žádná výhoda, pokud jde o dobu přežívání (9,5 oproti 9,9 měsíce) a dobu přežívání bez progresu (5,1 oproti 5,0 měsíce). Za důležitý výsledek u paliativní populace se však považovala lepší klinická odpověď (37 % oproti 26 %), nižší výskyt nežádoucích účinků a zlepšení krátkodobé kvality života při cisplatině/paklitaxelu ve srovnání s cisplatinou/teniposidem. Periferní neurotoxicita 2. nebo 3. stupně byla pozorována častěji u cisplatinu/paklitaxelu (29 % oproti 6 %).

Ve druhé studii bylo 599 pacientů s nemocí ve stádiu IIIB a IV léčeno cisplatinou (75 mg/m<sup>2</sup>) a etoposidem (100 mg/m<sup>2</sup>; n= 200), nebo cisplatinou (75 mg/m<sup>2</sup>) a nízkými dávkami paklitaxelu (135 mg/m<sup>2</sup>; n= 198), nebo cisplatinou (75 mg/m<sup>2</sup>) a vysokými dávkami paklitaxelu (250 mg/m<sup>2</sup>) s G-CSF (n= 201). Střední doba přežívání u všech skupin na paklitaxelu se významně nelišila od hodnot pro etoposid/cisplatinu (p=0,097 pro vysoké a 0,090 nízké dávky paklitaxelu). Pokud jde o přežívání bez progresu, vysoce statisticky významné výsledky byly zjištěny u skupiny na vysoké dávce paklitaxelu ve srovnání s etoposidem/cisplatinou (p=0,007). Odpověď na léčbu byla mnohem lepší u skupin na paklitaxelu [13 % pro etoposid/cisplatinu, 30 % pro vysokou dávku paklitaxelu (p< 0,001 oproti etoposidu/cisplatině) a 26 % pro nízkou dávku paklitaxelu (p= 0,003 oproti etoposidu/cisplatině)]. U většího počtu pacientů léčených paklitaxelem bylo zaznamenáno zlepšení krátkodobé kvality života. Neurotoxicita 3. stupně byla však významně častější ve skupině na vysoké dávce paklitaxelu ve srovnání s etoposidem/cisplatinou (40 % oproti 21 %).

### Kaposiho sarkom u AIDS

Účinnost a bezpečnost Paxene byla hodnocena v jediné nesrovnávací studii se 107 pacienty s pokročilým KS, kteří byli v minulosti léčeni systémovou chemoterapií. Ve studii byl většině pacientů podáván faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF). Primárním cílovým parametrem byla nejlepší odpověď nádoru. Pacienti dostávali každých 14 dnů 3-hodinovou infuzi Paxene 100 mg/m<sup>2</sup>. Ze 107 pacientů byla u 63 pacientů zjištěna rezistence na liposomální antracykliny. Tato podskupina pacientů tvořila základní populaci pro hodnocení účinnosti.

U pacientů s rezistencí na liposomální antracykliny byla celková míra úspěšnosti léčby (úplná nebo částečná odpověď) po 15 léčebných cyklech 57 % (CI: 44 - 70 %). Více než polovina odpovědí nastala po prvních třech léčebných cyklech. U pacientů s rezistencí na liposomální antracykliny byla frekvence odpovědi srovnatelná u pacientů, kteří nikdy nedostali inhibitor proteázy (55,6 %), a u těch, kteří jej dostali nejméně 2 měsíce před léčbou Paxene (60,9 %).

Střední čas do progresu byl u základní populace 468 dnů (95 % CI 257-NE). Střední doba přežívání nemohla být pro Paxene vypočítána, ale dolní mez 95 % pásu spolehlivosti byla 617 dnů u této populace.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po nitrožilním podání paklitaxelu plazmatická koncentrace bifázicky až trifázicky klesá. Farmakokinetika paklitaxelu je nelineární (závislá na koncentraci), protože se systémová expozice zvyšuje více, než by odpovídalo zvýšení dávky.

Na základě *in vitro* studií bylo zjištěno, že paklitaxel se váže na plazmatické bílkoviny v rozmezí od 88-98 %. Navzdory vysoké vázavosti na bílkoviny je paklitaxel široce distribuován do tkání.

### Metastazující karcinom prsu

Farmakokinetické parametry paklitaxelu podávaného tříhodinovou infuzí v dávce 175 mg/m<sup>2</sup> 13 pacientkám s karcinomem prsu byly následující: maximální plazmatická koncentrace (C<sub>max</sub>) byla 3890 ng/ml, plocha pod křivkou v závislosti na čase (AUC<sub>last</sub>) byla 14 090 ng/h/ml a clearance (CL) byla 13,3 l/h/m<sup>2</sup>.

### Metastazující karcinom prsu nebo karcinom ovaria

Farmakokinetické parametry paklitaxelu podávaného tříhodinovou infuzí v dávce 175 mg/m<sup>2</sup> 5 pacientkám s karcinomem prsu a 3 pacientkám s karcinomem ovaria byly následující: maximální plazmatická koncentrace (C<sub>max</sub>) byla 4213 ng/ml, plocha pod křivkou v závislosti na čase (AUC<sub>last</sub>) byla 12 603 ng/h/ml a clearance (CL) byla 20,4 l/h/m<sup>2</sup>.

Renální vylučování hraje malou roli při eliminaci paklitaxelu, méně než 10 % podané dávky se vylučuje močí v nezměněné formě. Hlavní eliminační cestou je metabolismus s následnou biliární exkrecí. Při sledování 6 pacientů se vyloučilo 39 - 87 % nitrožilně podané dávky (175 mg/m<sup>2</sup>) stolicí pouze 10 % dávky v nezměněné podobě. Několik metabolitů bylo zjištěno, pouze tři z nich byly identifikovány: 6 alpha-hydroxypaclitaxel, 3'-para-hydroxypaclitaxel a 6 alpha, 3'-para-dihydroxypaclitaxel. 6 alpha-hydroxypaclitaxel je největší složkou exkretovanou stolicí. *In vitro* studie ukázaly, že tvorbu 6 alpha-hydroxypaclitaxelu a 3'-para-dihydroxypaclitaxelu katalyzují isoenzymy CYP 2C8 a CYP 3A4.

### Kaposiho sarkom u AIDS

Po nitrožilním podání dávky 100 mg/m<sup>2</sup> 3-hodinovou infuzí 19 pacientům s Kaposiho sarkomem spojeným s AIDS se maximální koncentrace pohybovaly v rozmezí 761 - 2860 ng/ml (průměr 1530) a průměrná hodnota plochy pod časovou křivkou koncentrace plazmy (AUC) byla 5619 ng/h/ml (rozmezí 2609 - 9428). Clearance byla 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (rozmezí 11 - 38) a distribuční objem byl 29, l/m<sup>2</sup> (rozmezí 121 - 638). Průměrný terminální eliminační poločas byl 23,7 hodin (rozmezí 12 - 33).

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

### *Kancerogenita, mutagenita, ovlivnění fertility*

*In vivo* studie (mikronucleus test u myši) prokázaly genotoxicitu paklitaxelu, avšak v Amesově testu či testu genové mutace na ováriích křečka čínského (CHO/HGPRT) nebyla mutagenita zjištěna. Kancerogenní potenciál paklitaxelu nebyl studován. Přesto paklitaxel patří do skupiny látek, které jsou na základě svého mechanismu účinku potenciálně kancerogenní. Podávání nízkých dávek paklitaxelu 0,6 mg/kg/den vedlo u potkanů k snížení fertility a projevům fetální toxicity. Studie na zvířatech prokázaly ireverzibilní toxické účinky na mužské reprodukční orgány v dávkách odpovídajících klinickému podání.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

glyceromakrogol-ricinoleát  
Kyselina citronová  
Ethanol

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

Neředěný roztok paklitaxelu nesmí být v kontaktu s PVC materiály na zařízeních a pomůckách, které se používají k přípravě infuzního roztoku. Aby se minimalizovala expozice pacienta [di-(2-ethylhexyl)ftalátem] (DEHP), který se může vyluhovat z PVC infuzních sáčků či setů naředěný roztok Paxene je nutno uchovávat ve skleněných nebo polypropylenových lahvích nebo v plastových vacích z polypropylenu nebo polyolefinu a měl by být podáván přes polyethylenové sety.

### 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 2 roky.

Chemická, fyzikální a mikrobiální stabilita nepoužitého, nenaředěného přípravku obsaženého v injekční lahvičce byla prokázána na dobu 28 dnů při teplotě do 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání jsou v zodpovědnosti uživatele.

Chemická a fyzikální stabilita v polypropylenových infuzních vacích po naředění před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při uchovávání při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska by měl být zředěný produkt ihned po naředění spotřebován. Není-li použit okamžitě, doba a uchovávání přípravku po naředění do použití jsou v odpovědnosti uživatele a tato doba by neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, jestliže ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Injekční lahvičku uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### 6.5 Druh obalu a velikost balení

5 ml injekční lahvička (sklo typu I) opatřená uzávěrem flip-off, obsahující 30 mg koncentráту.

20 ml injekční lahvička (sklo typu I) opatřená uzávěrem flip-off, obsahující 100 mg koncentráту.

30 ml injekční lahvička (sklo typu I) opatřená uzávěrem flip-off, obsahující 150 mg koncentráту.

50 ml injekční lahvička (sklo typu I) opatřená uzávěrem flip-off, obsahující 300 mg koncentráту.

Jsou dostupné čtyři velikosti balení: 30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml a 300 mg/50 ml v injekčních lahvičkách balených v papírové skládáčce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci

Pouze pro jednorázové podání. Po prvním použití zlikvidujte zbývající nepoužitý obsah.

### Upozornění týkající se přípravy a podání

Paklitaxel je cytotoxická antitumorózní látka obsahující potenciálně toxické komponenty, proto je třeba při manipulaci s tímto lékem velká opatrnost. Je nutné použití rukavic, ochranných brýlí a ochranného oblečení. V případě potřísnění kůže roztokem Paxene, ihned důkladně omyjte postižené místo vodou s mýdlem. Jestliže dojde ke kontaktu Paxene se sliznicemi, sliznice, důkladně propláchněte vodou. Paxene smí připravovat a podávat pouze personál řádně vyškolený v zacházení s cytotoxickými agenty. Těhotné ženy by neměly manipulovat s Paxene.

### Příprava k nitrožilnímu podání

Před infuzí musí být Paxene, koncentrát pro přípravu infuzního roztoku naředěn. Paxene se ředí v 9 mg/ml (0,9 %) infuzního roztoku chloridu sodného, v 50 mg/ml (5%) injekčním roztoku glukosy nebo v 50 mg/ml (5 %) Ringerově injekčním roztoku glukosy do konečné koncentrace 0,3 - 1,2 mg/ml. Chemická a fyzikální stabilita v polypropylenových infuzních vacích po naředění před použitím byla prokázána na dobu alespoň 24 hodin při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2-8 °C, jestliže ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Parenterální přípravky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice nebo zda nedošlo k odbarvení roztoku. Při přípravě se mohou roztoky jevit jako zkalené, což je způsobeno vehikulem obsaženým v přípravku.

Roztoky přípravku Paxene je nutno připravovat a uchovávat v obalech ze skla, polypropylenu nebo polyolefinu. Pro podání přípravku mají být používány sety neobsahující PVC, jako např. polyethylenové sety.

Paxene se musí aplikovat s použitím in-line filtru s mikroporézní membránou o velikosti pórů do 0,22 µm. Použití filtračních zařízení, které obsahují krátké vstupní a výstupní koncovky z PVC, nevede k signifikantnímu vyluhování DEHP.

### Zacházení s roztokem a jeho likvidace

Je nutno dodržovat standardní postupy pro zacházení a likvidaci cytotoxických léčivých přípravků.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin, Royal Docks  
London E16 2QJ  
Velká Británie

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/113/001 pro 30 mg/5 ml  
EU/1/99/113/002 pro 150 mg/25 ml  
EU/1/99/113/003 pro 100 mg/16,7 ml  
EU/1/99/113/004 pro 300 mg/50 ml

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19.7.1999  
Datum posledního prodloužení: 19.7.2009

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Přípavek již není registrován

**PŘÍLOHA II**

**A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUSTĚNÍ ŠARŽÍ**

**B. PODMÍNKY REGISTRACE**

Přípavek již není registrován

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

IVAX Pharmaceuticals UK  
Aston Lane North  
Preston Brook  
Runcorn  
Cheshire  
Velká Británie

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.  
Ostravská 29/305  
747 70 Opava  
Komárov  
Česká republika

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží.

## **B. PODMÍNKY REGISTRACE**

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

Přípavek již není registrován

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Přípavek již není registrován

**A. OZNAČENÍ NA OBAĽU**

Přípavek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****TEXT NA SKLÁDAČKU PRO PAXENE 30 mg/5 ml****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Paxene 6 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
paclitaxelum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 mg/ml paclitaxelu (30 mg paclitaxelu v 5 ml)

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje též: glyceromakrogol-ricinoleát, kyselinu citronovou a 49,7 obj.% (v/v) ethanolu. Další informace najdete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
30 mg/5 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní podání  
Před použitím čtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

POZOR: nutno naředit.  
Pouze pro jednorázové podání.

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

Chemická, fyzikální a mikrobiální stabilita nepoužitého, nenaředěného přípravku v injekční lahvičce byla prokázána na dobu až 28 dnů při teplotě do 25 °C.

Chemická a fyzikální stabilita v polypropylenových infuzních vacích po naředění před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě.

#### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Injekční lahvičku uchovávejte ve vnějším obalu.

#### **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky zlikvidujte v souladu se standardními postupy pro likvidaci cytotoxických látek.

#### **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Docks  
London E16 2QJ  
Velká Británie

#### **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/99/113/001

#### **13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

#### **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

#### **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

#### **16. BRAILLOVO PÍSMO**

<Nevyžaduje se - odůvodnění přijato>

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA INJEKČNÍ LAHVIČKU PRO PAXENE 30 mg/5 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Paxene 6 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
paclitaxelum  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím čtěte přiloženou příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OSTATNÍ**

30 mg/5 ml  
POZOR: nutno naředit

Přípavek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****TEXT NA SKLÁDAČKU PRO PAXENE 100 mg/16,7 ml****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Paxene 6 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
paclitaxelum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 mg/ml paclitaxelu (100 mg paclitaxelu v 16,7 ml)

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje též: glyceromakrogol-ricinoleát, kyselinu citronovou a 49,7 obj. % (v/v) ethanolu. Další informace najdete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
100 mg/16,7 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní podání  
Před použitím čtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

POZOR: nutno naředit  
Pouze pro jednorázové podání

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

Chemická, fyzikální a mikrobiální stabilita nepoužitého, nenaředěného přípravku v injekční lahvičce byla prokázána na dobu až 28 dnů při teplotě do 25 °C.

Chemická a fyzikální stabilita v polypropylenových infuzních vacích po naředění před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při uchovávání při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být zředěný přípravek použit okamžitě.

#### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C  
Injekční lahvičku uchovávejte ve vnějším obalu.

#### **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky zlikvidujte v souladu se standardními postupy pro likvidaci cytotoxických látek.

#### **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Docks  
London E16 2QJ  
Velká Británie

#### **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/99/113/003

#### **13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

#### **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

#### **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

#### **16. BRAILLOVO PÍSMO**

<Nevyžaduje se - odůvodnění přijato>

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA INJEKČNÍ LAHVIČKU PRO PAXENE 100 mg/16,7 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Paxene 6 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
paclitaxelum  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím čtěte příloženou příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OSTATNÍ**

100 mg/16,7 ml  
POZOR: nutno naředit

Přípavek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****TEXT NA SKLÁDAČKU PRO PAXENE 150 mg/25 ml****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Paxene 6 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
paclitaxelum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 mg/ml paclitaxelu (150 mg paclitaxelu v 25 ml)

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje též: glyceromakrogol-ricinoleát, kyselinu citronovou a 49,7 obj. % (v/v) ethanolu. Další informace najdete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
150 mg/25 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní podání  
Před použitím čtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

POZOR: nutno naředit  
Pouze pro jednorázové podání

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

Chemická, fyzikální a mikrobiální stabilita nepoužitého, nenaředěného přípravku v injekční lahvičce byla prokázána na dobu až 28 dnů při teplotě do 25 °C.

Chemická a fyzikální stabilita v polypropylenových infuzních vacích po naředění před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při uchovávání při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě.

#### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C  
Injekční lahvičku uchovávejte ve vnějším obalu.

#### **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky zlikvidujte v souladu se standardními postupy pro likvidaci cytotoxických látek.

#### **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Docks  
London E16 2QJ  
Velká Británie

#### **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/99/113/002

#### **13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

#### **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

#### **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

#### **16. BRAILLOVO PÍSMO**

<Nevyžaduje se - odůvodnění přijato>

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA INJEKČNÍ LAHVIČKU PRO PAXENE 150 mg/25 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Paxene 6 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
paclitaxelum  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím čtěte přiloženou příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OSTATNÍ**

150 mg/25 ml  
POZOR: nutno naředit

Přípavek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****TEXT NA SKLÁDAČKU PRO PAXENE 300 mg/50 ml****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Paxene 6 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
paclitaxelum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 mg/ml paclitaxelu (300 mg paclitaxelu v 50 ml)

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje též: glyceromakrogol-ricinoleát, kyselinu citronovou a 49,7 obj. % (v/v) ethanolu. Další informace najdete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
300 mg/50 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní podání  
Před použitím čtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

POZOR: nutno naředit  
Pouze pro jednorázové podání

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

Chemická, fyzikální a mikrobiální stabilita nepoužitého, nenaředěného přípravku v injekční lahvičce byla prokázána na dobu až 28 dnů při teplotě do 25 °C.

Chemická a fyzikální stabilita v polypropylenových infuzních vacích po naředění před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při uchovávání při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být zředěný přípravek použit okamžitě.

#### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C  
Injekční lahvičku uchovávejte ve vnějším obalu.

#### **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky zlikvidujte v souladu se standardními postupy pro likvidaci cytotoxických látek.

#### **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Docks  
London E16 2QJ  
Velká Británie

#### **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/99/113/004

#### **13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

#### **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

#### **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

#### **16. BRAILLOVO PÍSMO**

<Nevyžaduje se - odůvodnění přijato>

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA INJEKČNÍ LAHVIČKU PRO PAXENE 300 mg/50 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Paxene 6 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
paclitaxelum  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím čtěte přiloženou příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OSTATNÍ**

300 mg/50 ml  
POZOR: nutno naředit

Přípavek již není registrován

**B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Přípavek již není registrován

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### Paxene 6 mg/ml, koncentrát pro přípravu infuzního roztoku Paclitaxelum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je Paxene a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Paxene používat
3. Jak se Paxene používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Paxene uchovávat
6. Další informace

#### 1. CO JE PAXENE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Paxene patří do skupiny léčiv nazývaných antineoplastické látky. Tyto látky se používají k léčbě rakoviny.

Paxene koncentrát pro přípravu infuzního roztoku se používá k léčbě :

- Pokročilého Kaposiho sarkomu u pacientů s AIDS, kteří byli léčeni jinými léky (liposomálními antracykliny), ale léčba selhala. Tento nádor vyrůstá z krevních cév v kůži nebo vnitřních orgánech a projevuje se jako ploché či vystouplé, fialové až tmavě hnědé skvrny na kůži.
- Pokročilého karcinomu prsu po selhání předchozí standardní léčby (terapie antracykliny) nebo u pacientek, pro které není standardní léčba vhodná.
- Pokročilého karcinomu vaječníků nebo zbytkového nádoru (> 1 cm) po prvním operaci, v kombinaci s cisplatinou v rámci tzv. léčby první linie.
- Pokročilého karcinomu vaječníků u pacientek, u kterých předchozí standardní terapie (kombinace s cis-platinou bez taxanů) selhala (jako tzv. léčba druhé linie).
- Pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic v kombinaci s cisplatinou, jestliže potenciálně léčebný chirurgický zákrok a/nebo radiační léčba nejsou možné. Na podporu léčby tohoto stavu jsou k dispozici omezené informace.

#### 2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PAXENE POUŽÍVAT

**Nepoužívejte Paxene**

- jestliže jste přecitlivělý(á) (alergický(á)) na paklitaxel nebo na kteroukoliv další složku přípravku Paxene
- jestliže jste měl(a) někdy problémy s játry
- jestliže Vám byl zjištěn nízký počet bílých krvinek
- jestliže trpíte těžkým infekčním onemocněním, které se nedaří léčit
- jestliže jste těhotná, domníváte se, že byste mohla být těhotná, nebo kojíte.

## **Zvláštní opatření při použití Paxene je zapotřebí**

- před zahájením léčby přípravkem Paxene a během léčby Vám budou pravidelně prováděny krevní testy, které zkontrolují, zda-li je další pokračování léčby pro Vás bezpečné.
- Paxene není určen pro děti a dospívající (do 18 let).
- informujte svého lékaře, jestliže se u Vás objeví během léčby nebo po léčbě přípravkem Paxene těžký, dlouhotrvající nebo krvavý průjem. Může být známkou závažného zánětu střev (pseudomembranózní kolitidy).
- jestliže během léčby pocítíte nepravidelný srdeční tep, závratě nebo mdloby.
- jestliže jste v minulosti podstoupil(a) ozařování (radioterapii) hrudníku (viz bod 4: Možné nežádoucí účinky).
- jestliže užíváte jiné léčivé přípravky, jejichž účinky by se mohly s paklitaxelem vzájemně ovlivňovat (viz Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky).

## **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky:**

Prosím, informujte svého lékaře dříve, než začnete být léčen(a) přípravkem Paxene:

- jestliže jste léčen(a) ritonavirem, nelfinavirem, efavirenzem, nevirapinem (léky používané v léčbě AIDS) nebo jinými léky na své onemocnění
- jestliže užíváte nějaké léky, které Vám byly předepsány lékařem, protože trpíte nějakým dalším onemocněním (např. erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, imidazolová antimykotika, rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital)
- jestliže užíváte nějaké léky, které jste si koupil(a) bez lékařského předpisu.

V případě, že jste léčena na karcinom prsu doxorubicinem a Vaš lékař se rozhodne Vás současně léčit paklitaxelem, pak by první dávka paklitaxelu měla být podána až za 24 hodin po podání doxorubicinu.

Paxene může ovlivňovat účinek jiných léků kvůli svému vysokému obsahu alkoholu. Jestliže navštívíte jiného lékaře nebo nemocnici, nezapomeňte jim říci, jaké léky užíváte.

## **Těhotenství a kojení**

Dříve než podstoupíte léčbu přípravkem Paxene, informujte svého lékaře, jestliže jste těhotná, domníváte se, že byste mohla být těhotná nebo kojíte. Paxene nesmí užívat těhotné ženy a ženy podrobující se léčbě přípravkem Paxene nesmí kojit. Je nutné, aby jste používala spolehlivou antikoncepci, jestliže jste léčena Paxene.

Mužským pacientům léčeným přípravkem Paxene se doporučuje, aby nepočali děti během léčby a do šesti měsíců po jejím ukončení.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:**

Paxene obsahuje alkohol, proto po několik hodin po léčbě Paxene může být nepříznivě ovlivněna vaše schopnost řídit a obsluhovat stroje. Tyto činnosti vykonávejte pouze po poradě s lékařem. Jestliže mezi jednotlivými cykly léčby Paxene nepocítíte únavu ani závratě, můžete řídit a obsluhovat stroje.

## **Důležité informace o některých složkách Paxene:**

Alkohol tvoří přibližně 50 % objemu tohoto léčivého přípravku. Každá infuze obsahuje až 21 g alkoholu. Množství alkoholu v tomto přípravku může ovlivňovat účinky jiných přípravků a mělo by na to být pamatováno u pacientů s onemocněním jater nebo epilepsií. Po infuzi Paxene může být ovlivněna Vaše schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Paxene obsahuje glyceromakrogol-ricinoleát, který může vyvolat alergickou reakci.

### 3. JAK SE PAXENE POUŽÍVÁ

Paxene, koncentrát pro přípravu infuzního roztoku, se před použitím naředí a podává se pomalou 3-hodinovou nitrožilní infuzí, pokud není určeno jinak. Množství Paxene (dávka), které dostanete, se vypočítává z povrchu Vašeho těla v  $m^2$  a na základě výsledků Vašich krevních testů a zdravotního stavu. Podle potřeby Vás lékař dávkování během léčby upraví.

#### **Kaposiho sarkom u AIDS**

Obvyklá dávka Paxene je  $100 \text{ mg/m}^2$  povrchu Vašeho těla. Paxene Vám bude podán každé 2 týdny, dokud bude z Vašeho krevního obrazu zřejmé, že je bezpečné v léčbě pokračovat.

#### **Pokročilý karcinom prsu a vaječnicků (léčba druhé linie)**

Obvyklá dávka Paxene je  $175 \text{ mg/m}^2$  povrchu Vašeho těla. Paxene Vám bude podán každé 3 týdny, dokud bude z Vašeho krevního obrazu zřejmé, že je bezpečné v léčbě pokračovat.

#### **Pokročilý karcinom vaječnicků (léčba první linie)**

Mohou být podány dvě dávky Paxene: Paxene  $175 \text{ mg/m}^2$  povrchu těla podaný 3-hodinovou nitrožilní infuzí s následným podáním dalšího léku, cisplatinu, každé 3 týdny; alternativně Paxene  $135 \text{ mg/m}^2$  podaný 24-hodinovou infuzí, s následnou cisplatinou, každé 3 týdny. Další léčbu budete dostávat tak dlouho, dokud bude z Vašeho krevního obrazu zřejmé, že je bezpečné v léčbě pokračovat.

#### **Pokročilý nemalobuněčný karcinom plic**

Obvyklá dávka Paxene je  $175 \text{ mg/m}^2$  povrchu těla s následnou cisplatinou každé 3 týdny. Tuto léčbu budete dostávat tak dlouho, dokud bude z Vašeho krevního obrazu zřejmé, že je bezpečné v léčbě pokračovat.

Dříve než dostanete infuzi Paxene, budou Vám podány léky, které mají zabránit vzniku alergických reakcí. Dvanáct a šest hodin před infuzí Vám bude podán dexamethason (steroid) v tabletách ke spolknutí nebo v injekci. Půl hodiny až 1 hodinu před infuzí dostanete 2 injekce (antihistaminikum a antagonistu  $H_2$  receptorů).

Infuzi dostanete vždy pod dohledem lékaře a během infuze bude pravidelně kontrolována Vaše reakce na léčbu. Jestliže máte nebo jste měl(a) v minulosti srdeční problémy, mohou Vám monitorovat srdeční funkci. Jestliže se u Vás v průběhu podávání infuze vyskytnou nějaké problémy, zdravotní pracovníci Vám poskytnou potřebné ošetření.

### 4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Paxene nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Během podávání infuze Paxene nebo následně po léčbě se mohou objevit nežádoucí účinky. Pokud se nebudete cítit dobře během léčby, sdělte to zdravotnímu personálu. Pokud se necítíte dobře mezi jednotlivými léčebnými cykly či po skončení léčby, oznamte to co nejdříve svému lékaři nebo lékárníkovi.

Četnost možných nežádoucích účinků, uvedená níže, se řídí následujícími pravidly:

velmi časté (u více než 1 z 10 pacientů)

časté (u 1 až 10 pacientů ze 100)

méně časté (u 1 až 10 pacientů z 1000)

vzácné (u 1 až 10 pacientů z 10000)

velmi vzácné (u méně než 1 pacienta z 10000)

neznámé (četnost nemohla být na základě dostupných údajů stanovena)

Velmi časté nežádoucí účinky jsou uvedeny níže:

- Infekce – mohou být provázeny pocity horka (horečkou) nebo pocity chladu (třesavkou), bolestí v krku a plísňovými infekcemi v dutině ústní (orální kandidóza).
- Mírné alergické reakce včetně zčervenání a kožní vyrážky
- Nízký krevní tlak, který může způsobit závrať při vzpřímení
- Poruchy příjmu potravy včetně anorexie
- Nervové poruchy, pocit brnění nebo mravenčení rukou a nohou
- Nevolnost nebo zvracení
- Mírný průjem, zácpa a bolest břicha
- Ztráta vlasů
- Slabost kloubů nebo svalů, bolest nebo ztráta citu v dolních končetinách
- Bolest nebo otok v okolí místa vpichu

Časté nežádoucí účinky jsou uvedeny níže:

- Příznaky podobné chřipkovému onemocnění
- Dočasné snížení počtu bílých krvinek, které může vést ke vzniku infekčního onemocnění
- Snížené množství krevních destiček, které může způsobit neobvyklé krvácení (např. krvácení z nosu) a výskyt nevysvětlitelných modřin
- Bolestivý pocit v těle
- Pocit závratí
- Pocit neklidu
- Nespavost
- Nepříjemná chuť v ústech
- Ztráta rovnováhy a klopýtavá chůze
- Bolesti hlavy
- Zvonění v uších
- Nepravidelný srdeční tep
- Pocit na omdlení
- Zčervenání kůže, nával horka
- Dušnost
- Krvácení z nosu
- Pocit sucha v ústech a vředy v dutině ústní
- Trávicí potíže
- Změna zbarvení stolice
- Změny kůže a nehtů
- Mírné odlupování kůže doprovázené suchou kůží, vyrážkou a akne
- Bolesti v kostech a zádech a křeče v dolních končetinách
- Pocit bolesti při močení
- Reakce v místě vpichu injekce vedoucí k bolesti, otoku a ztvrdnutí kůže v okolí místa injekce (infuze). Paxene může také prosakovat z žíly do okolní tkáně a způsobit tak infekci nebo tvorbu vředů na okolní kůži
- Hladiny některých enzymů ve Vaší krvi mohou být zvýšeny

Méně časté nežádoucí účinky jsou uvedeny níže:

- Těžká infekce, např. zápal plic
- Těžká anémie
- Pocit únavy
- Bledost
- Dehydratace, snížení nebo zvýšení tělesné hmotnosti
- Silné bolesti na hrudi, nepravidelný srdeční tep, pocit na omdlení a srdeční infarkt

- Vysoký krevní tlak, tvorba krevních sraženin a zánět žil
- Zežloutnutí kůže a nehtů

Vzácné nežádoucí účinky jsou uvedeny níže:

- Infekce, např. zápal plic
- Lokalizovaný (místní, ohraničený) otok kůže
- Těžká alergická reakce (anafylaktická reakce) – může se u Vás vyskytnout místní svědění a otok rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla
- Ovlivnění nervového systému kontrolující Vaše svaly vedoucí ke slabosti v pažích a v dolních končetinách
- Svědění, červená vyrážka
- Potíže s plícemi, včetně otoku a hromadění tekutiny, které mohou způsobovat problémy s dýcháním

Velmi vzácné nežádoucí účinky jsou uvedeny níže:

- Akutní leukémie (rakovina krve)
- Život ohrožující alergická reakce (anafylaktický šok)
- Zmatenost
- Porucha mozkové činnosti
- Přetrvávající průjem
- Záchvaty (s křečemi nebo bez křečí)
- Poruchy zraku
- Ztráta sluchu
- Problémy s rovnováhou
- Zrychlení srdečního tepu
- Šok
- Zácpa
- Bolesti břicha zapříčiněné hromaděním tekutiny v dutině břišní (ascites), střevním zánětem, neprůchodností střev, krevními sraženinami v cévách zásobujících střeva a proděravěním střevní stěny
- Onemocnění slinivky břišní
- Onemocnění jícnu (trubice, kterou je vedena potrava do žaludku)
- Nechutenství
- Těžké podráždění kůže, léze (poškození povrchu kůže) a vyrážka
- Uvolnění nehtů na rukou a nohou (měli byste si během léčby chránit ruce a nohy proti slunci).
- Poškození jater – nažloutlá kůže a abnormální hladiny některých jaterních enzymů

Jestliže zaznamenáte jakýkoli nežádoucí účinek, který není uveden v této příbalové informaci, oznamte to, prosím, svému lékaři nebo lékárníkovi.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK PAXENE UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku injekční lahvičky a na papírové skládačce (obalu). Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Injekční lahvičku uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Váš koncentrát pro přípravu infuzního roztoku bude uchováván v lékárně a tam ho také připraví, aby Vám mohl být podán lékařem či zdravotní sestrou. Po naředění byla chemická a fyzikální stabilita přípravku před použitím prokázána na dobu alespoň 24 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po otevření použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Nepoužívejte Paxene, pokud si všimnete v roztoku viditelných částic nebo změnu zabarvení roztoku. Připravený roztok se může jevit jako zakalený.

Pouze pro jednorázové podání. Po prvním použití zlikvidujte zbývající nepoužitý obsah.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Přípravek již není registrován

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co Paxene obsahuje

Léčivou látku paclitaxelum 6 mg/ml (30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml nebo 300 mg/50 ml).

Pomocnými látkami jsou glyceromakrogol-ricinoleát, kyselina citronová a ethanol.

### Jak Paxene vypadá a co obsahuje toto balení

Paxene je čirý, bezbarvý až světle žlutý viskózní roztok balený v injekčních lahvičkách obsahujících 5 ml, 16,7 ml, 25 ml a 50 ml koncentrátu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Doks  
London E16 2QJ  
Velká Británie

### Výrobce

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.  
Ostravská 29/305  
747 70 Opava  
Komárov  
Česká Republika

IVAX Pharmaceuticals UK  
Runcorn  
Cheshire  
Velká Británie.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

### **België/Belgique/Belgien**

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.  
Tel: + 32 2 332 0315

### **Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.  
Tel: + 32 2 332 0315

### **България**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: +420 553 641 111

### **Magyarország**

IVAX Drug Research Institute Ltd  
Tel.: +36 1399 3343

### **Česká republika**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: +420 553 641 111

### **Malta**

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Tel.: +44 8705 02 03 04

### **Danmark**

IVAX Scandinavia AB  
Tlf.: + +46 850666300

### **Nederland**

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.  
Tel: + 32 2 332 0315

### **Deutschland**

Mayne Pharma (Deutschland) GmbH  
D-85540 HaarTel: 49 89 43 77 770

### **Norge**

Mayne Pharma (Nordic) AB, Sverige  
Tel: + 46 8 672 85 00

**Eesti**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +420 553 641 111

**Ελλάδα**

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Τηλ.: +44 8705 02 03 04

**España**

Combino Pharm, S.L.  
Tel.: +34 93 480 88 33

**France**

Mayne Pharma (France) SAS  
Tel: + 33 1 41 11 28 50

**Ireland**

Mayne Pharma plc  
Tel: + 44 1926 821 010

**Ísland**

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Tel.: +44 8705 02 03 04

**Italia**

Mayne Pharma (Italia) s.r.l.  
Tel: 39 0 81 24 05 911

**Κύπρος**

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Τηλ.: +44 8705 02 03 04

**Latvija**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +420 553 641 111

**Lietuva**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +370 525 26490

**Österreich**

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Tel.: +44 8705 02 03 04

**Polska**

IVAX Pharma Poland Sp. z.o.o.  
Tel: +48 22 742 04 25

**Portugal**

Mayne Pharma (Portugal) Lda  
Tel: + 351 21 485 7430

**România**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +420 553 641 111

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 6900

**Slovenská republika**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +420 553 641 111

**Suomi/Finland**

Mayne Pharma (Nordic) AB, Ruotsi/Sverige  
Tel: + 46 8 672 85 00

**Sverige**

Mayne Pharma (Nordic) AB, Sverige  
Tel: + 46 8 672 85 00

**United Kingdom**

Mayne Pharma Plc  
Tel: + 44 1926 821 010

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu>.

---

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky

### Další pokyny pro přípravu infuze

#### **Upozornění týkající se zacházení s přípravkem**

Paklitaxel je antineoplastická látka a podobně jako u jiných potenciálně toxických látek je při manipulaci s tímto léčivým přípravkem třeba velká opatrnost. Je nutné použít rukavice, ochranné brýle a ochranné oblečení. V případě kontaktu kůže roztokem Paxene ihned důkladně omyjte postižené místo vodou a mýdlem. Jestliže dojde ke kontaktu Paxene se sliznicemi, důkladně je opláchněte vodou. Paxene smí připravovat a podávat pouze personál řádně vyškolený v zacházení s cytotoxickými látkami. Těhotné ženy by neměly manipulovat s Paxene.

#### **Příprava infuzního roztoku**

Před infuzí musí být Paxene naředěn za aseptických podmínek. Paxene se ředí v 9 mg/ml (0,9 %) infuzním roztoku chloridu sodného, v 50 mg/ml (5 %) injekčním roztoku glukózy nebo v 50 mg/ml (5 %) Ringerově injekčním roztoku roztoku glukózy do konečné koncentrace 0,3 – 1,2 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita v polypropylenových infuzních vacích po naředění před použitím byla prokázána na dobu alespoň 24 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2-8 °C, jestliže ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek

Chemická, fyzikální a mikrobiální stabilita nepoužitého, nenaředěného přípravku v injekční lahvičce byla prokázána na dobu až 28 dnů při teplotě do 25 °C. Jiná doba uchovávání po otevření před použitím a podmínky uchovávání jsou odpovědností uživatele.

Parenterální léčivé přípravky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice nebo zda nedošlo ke změně barvy roztoku. Při přípravě se mohou roztoky jevit jako zkalené, což je způsobeno vehikulem obsaženým v přípravku.

Hladiny extrahovatelného DEHP [di-(2-ethylhexyl)ftalátu] se zvyšují s časem a koncentrací, pokud jsou ředění prováděna v nádobách z PVC. Proto se nedoporučuje pro podání přípravku užívat obaly a sety s obsahem PVC.

Roztoky přípravku Paxene je nutno připravovat a uchovávat v obalech ze skla, polypropylenu nebo polyolefinu. Pro podání přípravku by měly být užívány sety neobsahující PVC, jako např. polyethylenové sety.

Paxene se musí aplikovat s použitím in-line filtru s mikroporézní membránou o velikosti pórů do 0,22 µm. Použití filtračních zařízení, které obsahují krátké vstupní a výstupní koncovky z PVC, nevede k signifikantnímu vyluhování DEHP.

#### **Zacházení s roztokem a jeho likvidace:**

Je nutno dodržovat standardní postupy pro zacházení a likvidaci cytotoxických léčivých přípravků.