

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Paxene 6 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et indeholder 6 mg/ml paclitaxel (30 mg paclitaxel i 5 ml eller 100 mg paclitaxel i 16.7 ml eller 150 mg paclitaxel i 25 ml eller 300 mg paclitaxel i 50 ml).

### Hjælpestoffer

Et hætteglas indeholder polyoxyl-ricinusolie: 527 mg/ml og vandfri ethanol; 49,7 v/v%

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til svag gullig, viskøs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Paxene er indikeret til behandling af patienter med:

- fremskreden aids-relateret Kaposis sarkom (aids-KS), som det ikke er lykkedes at behandle med forudgående liposomal anthracyclin terapi;
- metastatisk brystkarcinom (MBC), som det ikke er lykkedes at behandle, eller som ikke er egnet til behandling med anthracyclinholdig standardterapi;
- fremskreden ovariecarcinom (AOC) eller med residualsygdom (> 1 cm) efter initial laparotomi, i kombination med cisplatin som førstevalgsbehandling;
- metastatisk ovariekarcinom (MOC), hvor det ikke er lykkedes at behandle med platinholdig kombinationsterapi uden taxaner som andetvalgsbehandling;
- Ikke-småcellet lungecarcinom (NSCLC), som ikke er egnet til potentiel kurativ operation og/eller strålebehandling i kombination med cisplatin. Begrænsede effektivitetsdata understøtter denne indikation (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Paxene bør kun gives under opsyn af en kvalificeret specialist i onkologi på hospitalsafsnit, der er specialiserede i indgift af cytotoxiske stoffer (se pkt. 6.6).

Alle patienter skal præ-medicineres med kortikosteroider, antihistaminer og H<sub>2</sub> antagonist forud for Paxene. Følgende er et anbefalet regimen for præ-medicinering: Dexamethason (8 - 20 mg), der gives oralt (12 og 6 timer) eller intravenøst (30 - 60 minutter) forud for Paxene, 10 mg klorfeniramin intravenøst eller en tilsvarende antihistamin 30 til 60 minutter inden Paxene og cimetidin (300 mg) eller ranitidin (50 mg) intravenøst 30 til 60 minutter inden Paxene. Passende understøttende lægemidler bør stå klare i tilfælde af kraftige overfølsomhedsreaktioner.

Vedrørende brug af cisplatin i behandling af fremskreden ovariecarcinom og ikke-småcellet lungecarcinom bør man rådføre sig med produktresuméet for cisplatin for oplysninger.

*Aids-relateret Kaposis sarkom:*

Den anbefalede dosis Paxene er  $100 \text{ mg/m}^2$  givet som en 3-timers intravenøs infusion hver anden uge

#### *Metastatisk bryst- og ovariekræft (andetvalsbehandling)*

Den anbefalede dosis Paxene er  $175 \text{ mg/m}^2$  givet som en 3-timers intravenøs infusion hver tredje uge.

#### *Fremskreden ovariekræft (førstevalsbehandling)*

Selvom andre doseringsregimer/kombinationer er ved at blive undersøgt, anbefales et kombinationsregimen af Paxene og cisplatin. I henhold til varigheden af infusionen anbefales to dosisregimer med Paxene:  $175 \text{ mg/m}^2$  Paxene givet som en 3 timers intravenøs infusion efterfulgt af  $75 \text{ mg/m}^2$  cisplatin hver tredje uge eller  $135 \text{ mg/m}^2$  Paxene som en 24 timers infusion efterfulgt af  $75 \text{ mg/m}^2$  cisplatin hver tredje uge.

#### *Fremskreden ikke-småcellet lungekræft*

Den anbefalede dosis Paxene er  $175 \text{ mg/m}^2$  givet som en 3 timers intravenøs infusion efterfulgt af cisplatin i en dosis på  $80 \text{ mg/m}^2$  hver tredje uge.

### Justering af dosis under behandlingen

#### *Metastatisk brystkræft, ovariekræft og ikke-småcellet lungekræft:*

Behandling med Paxene bør ikke gentages, før antallet af neutrofile granulocytter er mindst  $1.500 \text{ celler/mm}^3$ , og antallet af trombocytter er på mindst  $100.000 \text{ celler/mm}^3$ . Patienter, der oplever alvorlig neutropeni (neutrofile granulocytter  $< 500 \text{ celler/mm}^3$  i en uge eller mere) eller alvorlig perifer neuropati under behandling med Paxene, bør få reduceret deres dosis med 20 % (NSCLC og førstevalsbehandling af ovariekræft) eller 25 % (MBC og MOC) ved efterfølgende behandlinger med Paxene. Patienter, der oplever mucositis (grad 2 eller værre) under behandling med Paxene, bør have deres dosis nedsat med 25 % ved efterfølgende behandlinger med Paxene.

#### *Aids-relateret Kaposi sarkom:*

Behandling med Paxene bør ikke gentages, før antallet af neutrofile granulocytter er mindst  $1.000 \text{ celler/mm}^3$ , og antallet af trombocytter er på mindst  $75.000 \text{ celler/mm}^3$ . Patienter, der oplever alvorlig neutropeni (neutrofile granulocytter  $< 500 \text{ celler/mm}^3$  i en uge eller mere), alvorlig perifer neuropati eller mucositis (grad 3 eller værre) under behandling med Paxene, bør få reduceret dosis med 25 % til  $75 \text{ mg/m}^2$  ved efterfølgende behandlinger med Paxene.

### Særlige patientgrupper

#### *Patienter med nedsat leverfunktion:*

Der findes ikke tilstrækkelige oplysninger til at anbefale ændringer i dosis for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Patienter med svært nedsat leverfunktion bør ikke behandles med paclitaxel.

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion:*

Der er ikke gennemført undersøgelser hos patienter med nedsat nyrefunktion, og der findes ikke tilstrækkelige data til at anbefale dosis (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk anvendelse:*

Sikkerhed og effekt er ikke påvist for børn og unge (under 18 år). Derfor frarådes paclitaxel til pædiatrisk anvendelse.

Paxene bør administreres via en anordning til infusionskontrol (pumpe) ved anvendelse af ikke-PVC-slanger og konnektorer. Et indbygget filter med en mikroporøs membran på ikke mere end  $0,22 \mu\text{m}$  bør påsættes den intravenøse slange under infusion af Paxene (se pkt. 6.6).

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for paclitaxel eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Svært nedsat leverfunktion.

Neutrofiltælling på  $<1.500$  celler/ $\text{mm}^3$  ved behandlingsstart ( $<1.000$  celler/ $\text{mm}^3$  for aids-KS).

Samtidige, ukontrollerede alvorlige infektiøse sygdomme.

Graviditet og amning.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienterne bør rutinemæssigt modtage præmedicinering med en kortikosteroid-, en antihistamin- og en  $\text{H}_2$ -receptor antagonist forud for Paxene for at undgå alvorlige overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.2).

Paxene bør gives før cisplatin ved brug i kombination (se pkt. 4.5).

##### Overfølsomhedsreaktioner

Mindre symptomer såsom rødmen eller hudreaktioner kræver ikke en afbrydelse af behandlingen. Alvorlige reaktioner såsom hypotension, der kræver behandling, dyspnø, der kræver bronchodilatorer, angioødemer eller generel urticaria kræver imidlertid øjeblikkelig ophør af behandlingen med paclitaxel og intensiv symptomatisk behandling. Patienter, der har udvist en alvorlig reaktion, bør ikke senere behandles med dette produkt.

Patienterne bør observeres omhyggeligt under de første omgange af behandlingen. De nødvendige lægemidler bør være lettilgængelige i tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner.

##### Hæmatologi

Paclitaxel forårsager hæmning af knoglemarven (især neutropeni). Derfor bør der ofte gennemføres komplette blodtællinger hos alle patienter under behandling. Patienter med neutrofiltælling på  $<1.500$  celler/ $\text{mm}^3$  før behandlingen ( $<1.000$  celler/ $\text{mm}^3$  for aids-KS) bør ikke få paclitaxel.

Patienter bør ikke genbehandles med efterfølgende cyklusser med paclitaxel, før deres neutrofiltælling kommer tilbage på  $\geq 1.500$  celler/ $\text{mm}^3$  ( $\geq 1.000$  celler/ $\text{mm}^3$  for aids-KS patienter) og leukocytal når et niveau på  $\geq 100.000$  celler/ $\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000$  celler for aids-KS patienter).

Patienter med alvorlig neutropeni ( $<500$  celler/ $\text{mm}^3$  i 7 dage eller mere) under et forløb med paclitaxel eller neutropeni-sepsis bør have deres dosis af paclitaxel nedsat i de efterfølgende behandlinger med Paxene (se pkt. 4.2)

##### Mucositis

Moderate til alvorlige tilfælde af mucositis er ualmindelige ved den anbefalede dosering og dosisintervaller for Paxene. Hvis behandlingen imidlertid skal fortsætte i tilfælde af moderate eller alvorlige reaktioner, bør doseringen af paclitaxel nedsættes ved de efterfølgende behandlinger med Paxene (se pkt. 4.2).

##### Neuropati

Neuropati, primært perifer sensorisk neuropati forekommer meget almindeligt og er sædvanligvis af mild til moderat intensitet. Kraftig perifer neuropati forekom hos 3 % af patienterne, der blev behandlet med den anbefalede dosis og regime af Paxene. I behandlingen af NSCLC og førstevalgsbehandling af ovariekræft resulterede indgivelsen af paclitaxel som en 3 timers infusion i kombination med cisplatin i en større incidens af kraftig neurotoksicitet end både paclitaxel som enkeltmiddel og cyklofosamid efterfulgt af cisplatin

Hvis alvorlige perifer neuropati skulle opstå, bør en fortsat behandling afvejes overfor risici. Hvis behandlingen fortsættes, bør doseringen af paclitaxel nedsættes for alle efterfølgende forløb med Paxene (se pkt. 4.2).

#### Ledningsforstyrrelser i hjertet og arytmi

For patienter, der behandles med paclitaxel, er alvorlige ledningsforstyrrelser sjældne. Lette ændringer i elektrokardiogrammet er blevet observeret under administration af paclitaxel. Kardiel monitorering anbefales ikke med undtagelse hos patienter med alvorlige overledningsforstyrrelser eller arytmier. I det sjældne tilfælde med alvorlige ledningsforstyrrelser eller arytmier, anbefales passende terapi og vedvarende kardiel observation ved de efterfølgende behandlingsforløb. Hypotension, hypertension og bradykardi er observeret under behandling med paclitaxel, men patienterne er ofte asymptomatiske og kræver ikke behandling.

Desuden observeredes der i undersøgelser af Paxene hos patienter med MBC og MOC takykardi, palpitation og synkope. Hyppig observation af vitale funktioner i løbet af de første timer af infusionen med Paxene anbefales derfor.

I MBC- og MOC-undersøgelserne oplevede i alt to patienter kongestiv hjertesufficiens, grad 4. Et enkelt tilfælde af hjertesvigt i forbindelse med Paxene er observeret i den kliniske aids-KS undersøgelse.

Alvorlige kardiovaskulære hændelser blev observeret oftere hos patienter med NSCLC end hos dem med bryst eller ovariekræft.

#### Nedsat leverfunktion

Patienter med nedsat leverfunktion kan eventuelt have øget risiko for toksicitet, især grad 3-4 myelosuppression. Der er ingen tegn på, at toksiciteten for paclitaxel er øget, når det indgives som infusion over 3 timer til patienter med let unormal leverfunktion. Ved indgivelse som længerevarende infusion kan der forekomme øget myelosuppression hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion. Patienterne bør overvåges nøje for udvikling af alvorlig myelosuppression (se pkt. 4.2). Der findes ikke tilstrækkelige oplysninger til at anbefale ændringer i dosis for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Der findes ingen tilgængelige data for patienter med svær baseline cholestase. Patienter med kraftig nedsat leverfunktion bør ikke behandles med paclitaxel.

#### Gastrointestinal

Pseudomembranøs colitis er rapporteret sjældent. Dette omfatter tilfælde hos patienter, der ikke samtidig er blevet behandlet med antibiotika. Denne reaktion bør overvejes i differentialdiagnosen i tilfælde med svær eller vedvarende diarré, der opstår under eller lige efter behandling med paclitaxel.

#### Andre

Da Paxene indeholder ethanol (392 mg/ml) bør mulige virkninger på centralnervesystemet og andre virkninger tages i betragtning (se pkt. 4.7).

Paclitaxel kan, især i kombination med strålebehandling af lungerne og/eller gemcitabin, uden hensyn til deres kronologiske rækkefølge, medvirke til udvikling af interstitiel pneumonitis.

Som andre genotoksiske cytostatika kan paclitaxel have genotoksiske virkninger. Det frarådes mandlige patienter, der behandles med Paxene, at få børn under og op til 6 måneder efter behandlingen.

Paxene indeholder polyoxyl-ricinusolie, som kan fremkalde en allergisk reaktion.

Da Paxene indeholder ethanol, bør mulige virkninger på centralnervesystemet og andre virkninger tages i betragtning. Som følge af det store alkoholindhold, kan Paxene ændre virkningen af andre lægemidler.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke gennemført formelle undersøgelser af kliniske interaktioner med andre lægemidler og Paxene.

Når det gives som en del af en kombinationsbehandling med cisplatin, anbefales det, at Paxene gives før cisplatin. Når paclitaxel gives før cisplatin, er sikkerhedsprofilen for paclitaxel konsistent med den, der er rapporteret for enkeltmiddelbrug. Når paclitaxel blev givet efter cisplatin, udviste patienterne en mere udtalt myelosuppression og et cirka 20 % fald i paclitaxel clearance.

Paclitaxel bør administreres 24 timer efter doxorubicin, da eliminationen af doxorubicin og dens aktive metabolitter kan være nedsat når paclitaxel og doxorubicin anvendes i kombination.

Da paclitaxel metaboliseres af cytochrome P450 isoenzymerne CYP 3A4 og 2C8, bør andre lægemidler, der hæmmer (f.eks. erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, imidazol svampedræbende midler) eller inducerer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin, fenobarbital, efavirenz, nevirapin) disse enzymer, anvendes med forsigtighed, da de eventuelt kan påvirke paclitaxels farmakokinetik. Samtidig anvendelse af ketoconazole, en kendt, kraftig CYP 3A4-hæmmer, hæmmer ikke elimineringen af paclitaxel hos patienterne; derfor kan begge lægemidler indgives sammen uden justering af doseringen. Der er begrænsede yderligere oplysninger om de potentielle lægemiddelinteraktioner mellem paclitaxel og andre CYP 3A4-substrater/-hæmmere.

Undersøgelser af aids-KS patienter, der tog Paxene og andre lægemidler samtidigt, viser, at den systemiske clearance af paclitaxel var betydeligt lavere ( $p < 0,05$ ) i tilfælde, hvor der blev givet nelfinavir og ritonavir, men ikke i kombination med indinavir. Der findes ikke tilstrækkelig oplysning om interaktioner med andre proteaseinhibitorer. Derfor bør Paxene gives med forsigtighed til patienter, der samtidig behandles med proteaseinhibitorer.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Paxene bør ikke anvendes under graviditet. Kvindelige patienter bør oplyses om at anvende effektive antikonceptionsmidler for at undgå at blive gravide under behandling med Paxene og bør i tilfælde af graviditet straks oplyse deres behandlende læge herom.

Paxene er kontraindiceret under amning. Det er uvist, om paclitaxel udskilles i modermælken. Amning bør derfor indstilles under behandling med Paxene.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Efter en infusion af Paxene kan patientens evne til udføre krævende opgaver, såsom at køre bil og betjene maskiner, være nedsat grundet alkoholindholdet i Paxene (se pkt. 4.4).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### *Monoterapi*

De følgende bivirkninger drejer sig om 166 MBC og 120 MOC patienter, der blev behandlet med 175 mg/m<sup>2</sup> Paxene givet som en 3 timers infusion som andetsvalgskemoterapi i to kliniske undersøgelser og blev betragtet som muligvis eller sandsynligvis relateret til Paxene. Da aids-KS populationen er meget specifik, præsenteres sikkerhedsdata fra en klinisk undersøgelse af 107 aids-KS patienter for sig selv i slutningen af dette punkt.

Hæmning af knoglemarvsfunktionen var den vigtigste dosisbegrænsende toksicitet med Paxene. I hele behandlingsperioden opstod alvorlig neutropeni ( $<500$  celler/ $\text{mm}^3$ ) hos 26 % af patienterne, behandlet med Paxene under hele behandlingsperioden. 19 % af patienterne havde svær neutropeni i  $>7$  dage. Trombocytopeni blev observeret hos 6 % af patienterne. To procent af patienterne havde et trombocytalt nadir  $< 50.000$  celler/ $\text{mm}^3$ . Anæmi (Hb  $<11$  g/dl) konstateredes hos cirka 9 % af de behandlede patienter, men var alvorlig hos mindre end 1 % (Hb  $<8$  g/dl).

Neuropati forekom hos 18 % af patienterne behandlet med Paxene. Paræstesi blev observeret hos 48 % af patienterne. Alvorlig neuropati og kraftig paræstesi for hos henholdsvis 3 % og 5 % af patienterne. Perifer neuropati kan forekomme efter det første behandlingsforløb og forværres med øgende eksponering overfor paclitaxel. Perifer neuropati var grunden til seponering af paclitaxel i et par enkelte tilfælde. Sensoriske symptomer blev normalt forbedrede eller forsvandt indenfor måneder efter seponering af paclitaxel. Præ-eksisterende neuropatier resulterende fra tidligere behandlinger er ikke en kontraindikation for behandling med paclitaxel.

De andre mest almindeligt rapporterede sygdomme i nervesystemet er somnolens, som påvirkede 14 % af patienterne.

Artralgi blev rapporteret hos 32 % af alle patienter (5 % alvorlig) og myalgi hos 47 % (6 % alvorlig).

Reaktioner på injektionsstedet, herunder sekundære reaktioner på ekstravasation, var generelt milde og bestod af erythema, ømhed, misfarvning af huden eller opsvulmen ved injektionsstedet, men kan medføre cellulitis. Recidiv af hudreaktioner på et sted med tidligere ekstravasation efter administration af paclitaxel på et andet sted er blevet rapporteret i sjældne tilfælde. En specifik behandling af ekstravasation kendes p.t. ikke.

Tabellen nedenfor angiver bivirkninger forbundet med administrationen af enkeltmiddel paclitaxel som en 3 timers infusion under metastatiske forhold (286 patienter behandlet i kliniske undersøgelser af Paxene, og 812 patienter behandlet i andre paclitaxel kliniske undersøgelser) og dem, der blev rapporteret i den postmarkedsføringsmæssige overvågning af paclitaxel\*. Hvor bivirkningsincidensen var forskellig mellem Paxene og andre paclitaxel kliniske undersøgelser, vises den oftest forekommende incidens.

Nedenstående hyppighed af bivirkninger er defineret i henhold til følgende konvention:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$ ;  $\leq 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Infektioner og parasitære sygdomme | <p><i>Meget almindelig:</i> Infektion (inklusive herpes simplex, oral candidiasis, faryngitis, rhinitis)</p> <p><i>Almindelig:</i> Influenzasyndrom</p> <p><i>Ikke almindelig:</i> Kraftige infektioner, septisk shock</p> <p><i>Sjælden*:</i> Pneumoni</p> |
| Blod og lymfesystem                | <p><i>Meget almindelig:</i> Alvorlig neutropeni,, alvorlig leukopeni, trombocytopeni, anæmi, myelosuppression</p> <p><i>Almindelig:</i> Neutropeniske febertilfælde</p>   |

|                         |  |
|-------------------------|--|
|                         | <p><i>Ikke almindelig:</i> Alvorlig anæmi</p> <p><i>Meget sjælden*:</i> Akut myeloid leukæmi, myelodysplastisk syndrom</p>   |
| Immunsystemet           | <p><i>Meget almindelig:</i> Mindre overfølsomhedsreaktioner (hovedsagelig rødme og udslæt)</p> <p><i>Ikke almindelig:</i> (Forsinket) overfølsomhed, signifikante overfølsomhedsreaktioner, der kræver behandling (f.eks. hypotension, angioneurotisk ødem, respiratorydistress, generel urticaria)</p> <p><i>Sjælden*:</i> Anafylaktiske reaktioner</p> <p><i>Meget sjælden*:</i> Anafylaktisk shock (inklusive fatal overfølsomhed)</p>  |
| Metabolisme og ernæring | <p><i>Meget almindelig:</i> Anorexi</p> <p><i>Ikke almindelig:</i> Dehydrering, vægttab og -forøgelse</p>  |
| Psykiske forstyrrelser  | <p><u><i>Meget sjælden:</i></u> Tilstand af forvirring</p>   |
| Nervesystemet           | <p><i>Meget almindelig:</i> Neuropati (hovedsagelig perifer), paræstesi, somnolens</p> <p><i>Almindelig:</i> Alvorlig neuropati (hovedsagelig perifer), svimmelhed, nervøsitet, søvnløshed, depression, abnorm tankegang, hypokinesi, abnorm gangart, hypæstesi, smagsforstyrrelser, hovedpine</p> <p><i>Sjælden*:</i> Motorisk neuropati (med resulterende mindre distal svaghed)</p> <p><i>Meget sjælden*:</i> Akut encefalopati, autonom neuropati (resulterende i paralytisk ileus og ortostatisk hypotension), krampeanfald</p> |
| Øjne                    | <p><i>Ikke almindelig:</i> Øjentørhed, amblyopi, defekt af synsfelt</p> <p><i>Meget sjældent*:</i> Optiske nerve og/eller visuelle forstyrrelser (scintillerende scotomata), især hos patienter, der har fået højere doser end anbefalet</p>   |
| Øre og labyrint         | <p><i>Almindelig:</i> Tinnitus</p> <p><i>Meget sjælden*:</i> Sensorisk-neuralt høretab, vertigo</p>  |
| Hjerte                  | <p><i>Almindelig:</i> Takykardi, palpitation, bradykardi, synkope</p> <p><i>Ikke almindelig:</i> Kongestiv hjerteinsufficiens, kardiomyopati, asymptomatisk ventrikulær takykardi, takykardi med bigemini, AV-blok og synkope, myokardieinfarkt</p>  |



|   |   |
|---|---|
|   | <i>Meget sjælden*</i> : Atriefibrillering   |
| Vaskulære sygdomme                                      | <i>Meget almindelig</i> : Hypotension<br><br><i>Almindelig</i> : Vasodilatation (rødme)<br><br><i>Ikke almindelig</i> : Tromboflebitis, hypertension, trombose<br><br><i>Meget sjælden*</i> : Shock   |
| Luftveje, thorax og mediastinum                         | <i>Almindelig</i> : Dyspnø, epistaxis<br><br><i>Sjælden</i> : Pleural effusion, lungefibrose<br><br><i>Meget sjælden*</i> : Hosten, pulmonal hypertension   |
| Mave-tarm-kanalen                                       | <i>Meget almindelig</i> : Kvalme, opkastning, diarré, inflammation af mukosa, forstoppelse, stomatitis, mavesmerter<br><br><i>Almindelig</i> : Mundtørhed, mundulceration, melæna, dyspepsi<br><br><i>Meget sjælden*</i> : Tarmobstruktion, tarmp perforation, pseudomembranøs colitis, iskæmisk colitis, mesenterisk trombose, nekrotiserende enterocolitis, øsofagitis, ascites, akut pancreatitis  |
| Lever og galdeveje                                      | <i>Meget sjælden*</i> : levernekrose, leverencefalopati   |
| Hud og subkutane væv                                    | <i>Meget almindelig</i> : Alopeci<br><br><i>Almindelig</i> : Kortvarige hudforandringer, tør hud, exfoliativ dermatitis, pruritus, udslæt, acne, forbigående og milde negleændringer<br><br><i>Ikke almindelig</i> : Forandringer i neglepigmentering eller misfarvning af neglelejet)<br><br><i>Sjælden*</i> : Erytem<br><br><i>Meget sjælden*</i> : Steven-Johnson syndrom, epidermal nekrolyse, erythema multiforme, urticaria, onykolyse (patienter i behandling bør bære solbeskyttelse på hænderne og fødderne) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv                       | <i>Meget almindelig</i> : Artralgi, myalgi<br><br><i>Almindelig</i> : Knoglesmerter, benkramper, myasteni, rygsmarter   |
| Nyrer og urinveje                                       | <i>Almindelig</i> : Dysuri  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | <i>Meget almindelig</i> : Asteni, smerter, ødemer, herunder perifere ødemer og ansigtsødemer<br><br><i>Almindelig</i> : Milde reaktioner på injektionsstedet (erythema, ømhed, misfarvning af huden eller opsvulmen, smerter,   |

|               |  |
|---------------|--|
|               | ekstravasation kan medføre cellulitis og hudulceration), utilpashed, bryst smerter, kulderystelser, pyrexia  |
| Undersøgelser | <i>Almindelig:</i> Kraftig stigning i transaminaser, kraftig stigning i alkalisk fosfatase<br><br><i>Ikke almindelig:</i> Kraftig stigning i bilirubin |

\* Indberettet ved overvågning af paclitaxel efter markedsføring.

### Kombinationsbehandling

Den følgende diskussion henviser til to større afprøvninger for førstevalgskemoterapi af ovariekræft (paclitaxel plus cisplatin: over 1050 patienter) og to fase III afprøvninger for behandling af fremskreden NSCLC (paclitaxel plus cisplatin: over 360 patienter) (se pkt. 5.1).

Ved administration som en 3 timers infusion som førstevalgskemoterapi af ovariekræft, blev der rapporteret neurotoksicitet, arthralgi/myalgi og overfølsomhed som oftere forekommende og kraftigere af patienter behandlet med paclitaxel efterfulgt af cisplatin end patienter behandlet med cyklofosamid efterfulgt af cisplatin. Myelosuppression synes at forekomme mindre og med mindre kraft med paclitaxel som en 3 timers infusion efterfulgt af cisplatin sammenlignet med cyklofosamid efterfulgt af cisplatin.

Neurotoksicitet, hovedsagelig perifer neuropati, synes at forekomme oftere og alvorligere med en 175 mg/m<sup>2</sup> 3 timers infusion (85 % neurotoksicitet, 15 % alvorlig) end med en 135 mg/m<sup>2</sup> 24 timers infusion (25 % perifer neuropati, 3 % alvorlig), når paclitaxel blev kombineret med cisplatin. Hos patienter med NSCLC og ovariekræft, der blev behandlet med paclitaxel over 3 timer efterfulgt af cisplatin, er der en tydelig øgning i incidensen af alvorlig neurotoksicitet. Perifer neuropati kan forekomme efter det første forløb og kan forværres med øget eksponering over for paclitaxel. Sensoriske symptomer bedres eller forsvinder sædvanligvis indenfor måneder efter seponering af paclitaxel. Præ-eksisterende neuropatier som resultat af tidligere behandlinger er ikke en kontraindikation for behandling med paclitaxel.

I otte offentliggjorte kliniske undersøgelser (8 fase III afprøvninger) omfattende 4735 patienter med fremskreden ovariekræft og i tolv offentliggjorte kliniske afprøvninger (én stor fase II og elve fase III afprøvninger) omfattende 4315 NSCLC patienter behandlet med paclitaxel og platin-indeholdende regimer, blev der observeret lignende bivirkninger sammenlignet med enkeltmiddel-paclitaxelbehandling. Herudover forekom ileus, virkninger på kreatinin clearance, abnorme elektrolytter (f.eks. hyponatriæmi, hypomagnesiæmi) hyperglykæmi, hosten og pneumoni meget sjældent.

Pneumonitis hos patienter, der fik samtidig strålebehandling og/eller gemcitabene er meget sjældent rapporteret.

### Aids-relateret Kaposi sarkom

De følgende bivirkninger er i forbindelse med 107 aids-KS-patienter, der blev behandlet med 100 mg/m<sup>2</sup> Paxene givet som en 3 timers infusion som andetvalgskemoterapi i en klinisk undersøgelse og blev betragtet som mulig eller sandsynlig relateret til Paxene. Med undtagelse af hæmatologiske og hepatiske hændelser (se nedenfor) var frekvensen og alvorligheden af bivirkninger hos aids-KS-patienterne almindeligvis magen til dem, der blev set hos patienter med andre faste tumorer behandlet med paclitaxel monoterapi.

Knoglemarvssuppression var den hovedsagelige dosisbegrænsende toksicitet ved Paxene. Kraftig neutropeni (<500 celler/mm<sup>3</sup>) forekom hos henholdsvis 20 % og 39 % af patienterne under det første behandlingsforløb og hele behandlingsperioden. Neutropeni var tilstede i >7 dage hos 41 % og i 30 - 35 dage hos 8 % af patienterne. Neutropeni forsvandt efter 35 dage hos alle patienter, der blev

fulgt op. Incidensen af grad 4 neutropeni varende 7 dage eller mere var 22 %. Neutropenifeber relateret til Paxene blev rapporteret hos 14 % af patienterne. Der var tre septiske episoder (2,8 %) under indgivelse af Paxene relateret til lægemidlet, der viste sig at være fatale. Trombocytopeni blev set hos 50 % af patienterne og var alvorlig ( $<50.000$  celler/ $\text{mm}^3$ ) hos 9 %. Blødningsepisoder relateret til Paxene blev rapporteret hos  $<3$  % af patienterne, og blødning var lokal. Anæmi (Hb  $< 11$  g/dl) blev set hos 61 % af patienterne og var alvorlig (Hb  $< 8$ g/dl) hos 10 %. Transfusion af røde blodlegemer var påkrævet hos 21 % af patienterne.

Blandt patienterne ( $>50$  % på proteasehæmmere) med normal leverfunktion fra starten, havde 28 %, 43 % og 44 % forhøjelser af henholdsvis bilirubin, alkalisk fosfatase og AST (SGOT). For hver af disse parametre var øgningerne alvorlige i 1 % af tilfældene.

#### 4.9 Overdosering

Der findes ikke en kendt antidot mod en Paxene-overdosis. I tilfælde af overdosis bør patienten observeres meget nøje. Behandlingen bør rettes mod de forventede vigtigste toksiske virkninger, som er hæmning af knoglemarv, mucositis og perifer neuropati.

### 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

#### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Taxaner, ATC-kode: L01CD01

Den aktive substans i Paxene er paclitaxel. Den nøjagtige mekanisme i paclitaxels tumorhæmmende aktivitet kendes ikke. Man mener generelt, at paclitaxel fremmer tilstedeværelsen af microtubules, stammende fra tubulin dimer, og forhindrer depolymerisering. Stabilisering resulterer i inhibition af den normale dynamiske reorganisering af det microtubulære netværk, som er essentielt for den vitale interfase og de mitotiske celledfunktioner. Herudover inducerer paclitaxel bundter af microtubuli i hele celleforløbet og mange astere af microtubuli under mitosen.

#### Metastatisk brystkræft

Effekt og sikkerhed af Paxene ( $175 \text{ mg/m}^2$  over 3 timer i 3-ugers intervaller) ved refraktorisk metastatisk brystkræft blev undersøgt hos 172 kvinder i en åben fase III-multicenterundersøgelse. Den kliniske responsfrekvens var 18,5 %, mediantiden for progression var 2,8 måneder (CI: 2,1 - 3,3 måneder), og medianoverlevelsestiden var 9,9 måneder (CI: 7,8 - 13,1 måneder). De resultater, der blev opnået med Paxene, ligger meget tæt på resultaterne fra offentliggjorte fase III-undersøgelser for paclitaxel.

#### Fremskreden ovariekræft (førstevalgsbehandling)

Effekt og sikkerhed ved paclitaxel blev evalueret i to større, randomiserede, kontrollerede afprøvninger (vs. Cyklofosamid  $750 \text{ mg/m}^2$ /cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$ ). I den første afprøvning fik over 650 patienter med stadium IIb-c, II eller IV primær ovariekræft et maksimum på 9 behandlingsforløb med paclitaxel ( $175 \text{ mg/m}^2$  over 3 timer) efterfulgt af cisplatin ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) eller kontrol. Den anden store afprøvning evaluerede et maksimum på 6 forløb med enten paclitaxel ( $135 \text{ mg/m}^2$  over 24 timer) efterfulgt af cisplatin ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) eller kontrol hos over 400 patienter med stadium III/IV primær ovariekræft med en  $> 1$  cm residual sygdom efter stadium laparotomi eller med fjerntliggende metastaser. Selvom de to doseringer af paclitaxel ikke blev sammenlignet direkte med hinanden, havde patienterne i begge afprøvninger behandlet med paclitaxel i kombination med cisplatin en signifikant længere tid til progression (undersøgelse 1: median 15,3 måneder vs 11,5 måneder,  $p<0.001$ ; undersøgelse 2: median 17 måneder vs 13 måneder,  $p<0.001$ ) og længere overlevelse (undersøgelse 1: median 36 måneder vs 26 måneder,  $p=0.0016$ ; undersøgelse 2: median 36 måneder vs 24 måneder,  $p<0.001$ ) og i undersøgelse 1 en signifikant højere responsrate (undersøgelse 1: 59 % vs 45 %,  $p=0.014$ ; undersøgelse 2: 60 % vs 50 %, NS) ved sammenligning med standardbehandling. Øget neurotoksicitet, arthralgi/myalgi, men nedsat myelosuppression blev set hos

patienter med fremskreden ovariekræft, der fik givet 3 timers infusion af paclitaxel/cisplatin sammenlignet med patienter, der fik cyklofosamid/cisplatin.

#### Metastatisk ovariekræft:

Effekt og sikkerhed af Paxene (175 mg/m<sup>2</sup> over 3 timer i 3-ugers intervaller) ved avanceret metastatisk ovariekræft blev undersøgt hos 120 kvinder i en åben udvidet fase II-multicenterundersøgelse. Den kliniske responsfrekvens var 21,7 % (CI: 14,7 - 31,1 %), mediantiden for progression var 4,1 måneder (CI: 3,3 - 4,9 måneder), og medianoverlevelsestiden var 13,4 måneder (CI: 11,5 - 15,0 måneder). De resultater, der blev opnået med Paxene, ligger meget tæt på resultaterne fra offentliggjorte paclitaxel fase III-undersøgelser.

#### Fremskreden ikke-småcellet lungekræft

Effekt af kombination af paclitaxel/cisplatin er blevet påvist i to randomiserede, kontrollerede afprøvninger hos patienter med lokal fremskreden eller metastatisk NSCLC.

I den første undersøgelse blev 332 patienter med lokal fremskreden eller metastatisk NSCLC randomiseret til at få cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>) i kombination med teniposid (100 mg/m<sup>2</sup>; n = 166) eller cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>) og paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>; n = 166). Der var ingen fordel i overlevelse (9,5 vs 9,9 måneder) eller progressionfri overlevelse (5,1 vs 5,0 måneder) med cisplatin/paclitaxel vs cisplatin/teniposid. De højere responsrater (37 % vs 26 %), mindre totale bivirkninger og forbedret korttids livskvalitet med cisplatin/paclitaxel vs cisplatin/teniposid blev imidlertid betragtet som vigtige resultater i en palliativ population. Grad 2 eller 3 perifer neurotoksicitet blev set mere almindeligt med cisplatin/paclitaxel (29 % vs 6 %).

I den anden undersøgelse blev 599 patienter med stadium IIIB eller IV sygdom randomiseret til at få cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) og etoposid (100 mg/m<sup>2</sup>, n = 200) eller cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) og lavdosis paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>; n = 198) eller cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) og højdosis paclitaxel (250 mg/m<sup>2</sup>) med G-CSF (n = 201). Median overlevelse for hver paclitaxel-indeholdende arm var ikke dignifikant forskellig sammenlignet med etoposid(cisplatin) p=0.097 og 0.090 for henholdsvis højdosis paclitaxel og lavdosis paclitaxel). Med hensyn til progressionsfri overlevelse blev der set yderst statistisk signifikante resultater for højdosis paclitaxel-armen sammenlignet med etoposid/cisplatin (p=0.007). Responsrater var stærkt i favør af de paclitaxel-indeholdende arme [13 %, 30 % og 26 % for henholdsvis etoposid/cisplatin, højdosis paclitaxel (p<0.001 vs etoposid/cisplatin) og lavdosis paclitaxelregimer (p=0.003 vs. etoposid/cisplatin)]. En større del af paclitaxel-behandlede patienter havde forbedringer i korttids livskvalitet. Grad 3 neurotoksicitet var imidlertid signifikant mere almindelig i højdosis paclitaxel-armen vs etoposid/cisplatin (40 % vs 21 %).

#### Aids-relateret Kaposi sarkom

Effekt og sikkerhed ved Paxene blev undersøgt i en enkelt ikke-sammenlignende undersøgelse hos 107 patienter med avanceret KS, som tidligere var blevet behandlet med systemisk kemoterapi. I undersøgelsen fik hovedparten af patienterne administreret granulocyt-koloni-stimulerende faktor (G-CSF). Det primære endpoint var bedste tumorrespons. Patienterne fik en 3 timers infusion af Paxene 100 mg/m<sup>2</sup>, som blev indgivet hver 14. dag. Ud af de 107 patienter blev 63 patienter anset for at være resistente overfor liposomale anthracykliner. Denne undergruppe af patienter anses for at udgøre kernegruppen for effekt.

Den samlede respons (fuldstændig eller delvis respons) efter 15 behandlingsforløb var 57 % (CI: 44 - 70 %) af liposomal anthracyklin-resistente patienter. Over halvdelen af det samlede respons var tydeligt efter de første tre behandlingsforløb. Hos liposomal anthracyklis-resistente patienter var responsraten sammenlignelig med patienter, der aldrig havde fået en proteasehæmmer (55,6 %) og de, der havde fået én mindst 2 måneder inden behandlingen med Paxene (60,9 %).

Mediantiden for progression i kernepopulationen var 468 dage (95 % CI 257-NE). Median overlevelse for Paxene kunne ikke beregnes, men den nedre 95 % grænse var 617 dage hos kernepatienter.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter en intravenøs behandling vil plasmakoncentrationerne falde bifasisk eller trifasisk. Fordelingen af paclitaxel er ikke-lineær (koncentrationafhængigt), da den systemiske eksponering øges mere end forventet efter en stigning i doseringen.

På baggrund af *in vitro*-undersøgelser er niveauet af plasmaproteinbinding blevet rapporteret til at være i intervallet 88 - 98 %. På trods af denne høje proteinbinding fordeles paclitaxel i høj grad til vævene.

### Metastatisk brystkræft

Farmakokinetiske parametre for paclitaxel ved 175 mg/m<sup>2</sup> indgivet over 3 timer hos 13 patienter med brystkræft var som følger: højeste koncentrationer (C<sub>max</sub>) var 3.890 ng/ml, arealet under plasmakoncentrationen vs. tidskurven (AUC) var på 14.090 ng·t/ml og clearance (CL) var på 13,3 l/t/m<sup>2</sup>.

### Metastatisk brystkræft / ovariekræft

Farmakokinetiske parametre for paclitaxel ved 175 mg/m<sup>2</sup> indgivet over 3 timer hos 5 patienter med brystkræft og hos 3 patienter med ovariekræft var som følger: højeste koncentrationer (C<sub>max</sub>) var 4.213 ng/ml, arealet under plasmakoncentrationen vs. tidskurven (AUC) var på 12.603 ng·t/ml og clearance (CL) var på 20,4 l/t/m<sup>2</sup>.

Udskillelse gennem nyrerne spiller en mindre rolle i den samlede udskillelse af paclitaxel, hvor under 10 % af dosen udskilles som uforandret lægemiddel i urinen. Den største udskillelsesvej er metabolisme efterfulgt af udskillelse via galden; hos seks patienter blev 39 % til 87 % af en intravenøs dosis (175 mg/m<sup>2</sup>) udskilt i fæces, og i gennemsnit blev kun 10 % af dosen udskilt som uforandret paclitaxel. Adskillige metabolitter er blevet sporet, men kun tre af dem er blevet identificeret: 6 alpha-hydroxypaclitaxel, 3'-para-hydroxypaclitaxel og 6 alpha, 3'-para-dihydroxypaclitaxel. 6 alpha-hydroxypaclitaxel var den overvejende udskilte komponent i fæces. *In vitro*-undersøgelser har påvist, at CYP2C8 og 3A4 er involveret i dannelsen af henholdsvis 6 alpha-hydroxypaclitaxel og 3'-para-hydroxypaclitaxel.

### Aids-relateret Kaposi sarkom

Efter en intravenøs dosis på 100 mg/m<sup>2</sup> givet som en 3 timers infusion til 19 patienter med aids-relateret Kaposi sarkom varierede de højeste koncentrationer fra 761 til 2.860 ng/ml (gennemsnit 1.530) og gennemsnitsværdien for arealet under plasmakoncentrationen vs. tidskurven (AUC) var på 5.619 ng·t/ml (variation 2.609 - 9.428). Clearance var på 20,6 l/t/m<sup>2</sup> (variation 11 - 38), og fordelingsvolumen var på 291 l/m<sup>2</sup> (variation 121 - 638). Den terminale udskillelseshalveringstid var gennemsnitligt på 23,7 timer (variation 12 - 33).

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

### *Carcinogenese, mutagenese, nedsat frugtbarhed*

Paclitaxel har vist sig at være genotoksisk *in vivo* (micronucleustest på mus); men det inducerede ikke mutagenicitet i Ames-testen eller Chinese hamster ovary/hydroxantine-guanine phosphoribosyltransferase (CHO/HGPRT) genmutations-testen. Paclitaxels carcinogene potentiale er ikke blevet undersøgt. Paclitaxel tilhører imidlertid en klasse substanser, som er potentielt carcinogene på basis af deres virkningsmekanisme. Paclitaxel i små doser på 0,6 mg/kg/dag medførte lav fertilitet og toksicitet på rottefostre. Dyrestudier viste forskellige ikke-reversible toksiske virkninger af paclitaxel på de mandlige kønsorganer i kliniske relevante dosisniveauer.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Polyoxyl-ricinusolie  
Citronsyre (vandfri)  
Ethanol

### 6.2 Uforligeligheder

Da der ikke findes undersøgelser af forligelighed, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Ufortyndet koncentrat bør ikke komme i kontakt med PVC-udstyr eller udstyr til forberedelse af opløsninger til infusion, der indeholder blødgjort PVC. For at udsætte patienten mindst muligt for blødgøringsmidlet DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate], som kan lække fra PVC-infusionsposer eller -sæt, bør fortyndede Paxene-opløsninger opbevares i flasker (glas, polypropylene) eller plastikposer (polypropylene, polyolefin) og gives gennem polyethylen-forede administrationssæt.

### 6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas: 2 år.

Kemisk, fysisk og mikrobiel stabilitet af uanvendt, ikke opløst lægemiddel der forbliver i hætteglasset er påvist i op til 28 dage ved opbevaring under 25 °C. Ansvar for andre tider og forhold efter ibrugtagning påhviler brugeren.

Efter fortynding har kemisk og fysisk stabilitet i polypropylene infusionsposer i brug vist sig i mindst 24 timer ved opbevaring under 25 °C.

Set ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør det opløste produkt anvendes øjeblikkeligt. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens eget ansvar og bør normalt ikke overskride 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortyndingen er blevet foretaget under kontrollerede og anerkendte aseptiske forhold.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

For opbevaringsbetingelser for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml klar glasflaske (type I) med vippelåg, indeholdende 30 mg koncentrat.

20 ml klar glasflaske (type I) med vippelåg, indeholdende 100 mg koncentrat.

30 ml klar glasflaske (type I) med vippelåg, indeholdende 150 mg koncentrat.

50 ml klar glasflaske (type I) med vippelåg, indeholdende 300 mg koncentrat.

Der findes fire pakningsstørrelser: 30 mg/5 ml hætteglas, 100 mg/16,7 ml hætteglas, 150 mg/25 ml hætteglas og 300 mg/50 ml hætteglas pakket i en karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Kun til engangsbrug. Kasser eventuelt tilbageværende indhold efter første brug.

### Forholdsregler ved forberedelse og administration

Paclitaxel er et cytotoxisk kræftlægemiddel, og som med andre potentielt toksiske præparater, bør der tages visse forholdsregler ved håndtering af Paxene. Brug af handsker, beskyttelsesbriller og beskyttelsestøj anbefales. Hvis Paxene-opløsningen kommer i kontakt med huden, skal huden straks vaskes grundigt med sæbe og vand. Hvis Paxene kommer i berøring med slimhinder, skylles slimhinderne grundigt med vand. Paxene må kun forberedes og administreres af personale, som er uddannet i håndteringen af cytotoxiske lægemidler. Gravidt personale bør ikke håndtere Paxene.

### Forberedelse til intravenøs infusion

Paxene-koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal blandes umiddelbart før infusion. Paxene skal blandes op i natriumkloridopløsning til infusion 9 mg/ml (0,9 %), glukoseopløsning til injektion 50 mg/ml (5 %) eller glukose 50 mg/ml (5 %) i Ringer's opløsning til injektion til en endelig koncentration på 0,3 til 1,2 mg/ml. Efter fortynding, har kemisk og fysisk stabilitet i polypropylene infusionsposer i brug vist sig i mindst 24 timer ved opbevaring under 25 °C. Set ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør det opløste produkt anvendes øjeblikkeligt. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens eget ansvar og bør normalt ikke overskride 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortyndingen er blevet foretaget under kontrollerede og anerkendte aseptiske forhold.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikeldannelse og misfarvning før brug, når opløsning og beholder tillader det. Når præparatet er færdigt, kan opløsningen være uklar, hvilket tilskrives formuleringens bindemiddel.

Paxene-opløsninger bør klargøres og opbevares i beholdere af glas, polypropylen eller polyolefin. Man bør bruge infusionsæt, der ikke indeholder PVC, som f.eks. sæt, der er foret med polyethylen.

Infusion af Paxene bør foregå gennem et inlinefilter med en mikroporøs membran på højst 0,22 µm. Brug af filterudstyr såsom filtre, der har kort indløbs- og udløbsrør i PVC har ikke resulteret i betydelig udlækning af DEHP.

### Håndtering og bortskaffelse

Procedurene for rigtig håndtering og bortskaffelse af cytotoxiske lægemidler bør følges.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin, Royal Docks  
London E16 2QJ  
Det Forenede Kongerige

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

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

## 9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføring: 19. juli 1999

Dato for seneste fornyelse: 19. juli 2009

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg



**BILAG II**

- A. INDERHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

### Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

IVAX Pharmaceuticals UK  
Aston Lane North  
Preston Brook  
Runcorn  
Cheshire  
Storbritannien

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af det pågældende batch.

## B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## **A. ETIKETTERING**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**TEKST PÅ KARTON FOR PAXENE 30 mg/5 ml**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paxene 6 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
paclitaxel

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas indeholder 6 mg/ml paclitaxel (30 mg paclitaxel i 5 ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også polyoxyl-ricinusolie, citronsyre (vandfri) og 49,7 % (v/v) ethanol. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
30 mg/5 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE**

Intravenøs brug  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

FORSIGTIG: Fortynding før brug.  
Kun til engangsbrug.

**8. UDLØBSDATO**

Anvendes inden:

Kemisk, fysisk og mikrobiel stabilitet af uanvendt, ikke opløst lægemiddel der forbliver i hætteglasset er påvist i op til 28 dage ved opbevaring under 25 °C.

Efter fortynding har kemisk og fysisk stabilitet i polypropylen-infusionsposer i brug vist sig i mindst 24 timer ved opbevaring under 25 °C.

Set ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør det opløste produkt anvendes øjeblikkeligt.

#### **9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25 °C.  
Opbevar hætteglasset i den ydre pakning.

#### **10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Bortkast ubrugt indhold i overensstemmelse med gængse fremgangsmåder for cytotoxiske stoffer.

#### **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Docks  
London E16 2QJ  
Storbritannien

#### **12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/113/001

#### **13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batchnummer:

#### **14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

<Receptpligtigt lægemiddel.>

#### **15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

Læs venligst vedlagte indlægsseddel.

#### **16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**TEKST PÅ HÆTTEGLAS FOR PAXENE 30 mg/5 ml**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)**

Paxene 6 mg/ml Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
paclitaxel  
Til intravenøs brug

**2. ANVENDELSESMÅDE**

Læs indlægssedlen før brug.

**3. UDLØBSDATO**

Anvendes inden:

**4. BATCHNUMMER**

Batchnummer:

**5. ANDET**

30 mg/5 ml  
FORSIGTIG: Fortynding før brug.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE ELLER, NÅR EN SÅDAN IKKE FINDES, PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**TEKST PÅ KARTON FOR PAXENE 100 mg/16.7 ml**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paxene 6 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
paclitaxel

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas indeholder 6 mg/ml paclitaxel (100 mg paclitaxel i 16.7 ml)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: Polyoxyl-ricinusolie, citronsyre (vandfri) og 49,7 % (v/v) ethanol. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
100 mg/16,7 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE**

Intravenøs brug  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

FORSIGTIG: Fortynding før brug.  
Kun til engangsbrug

**8. UDLØBSDATO**

Anvendes inden:

Kemisk, fysisk og mikrobiel stabilitet af uanvendt, ikke opløst lægemiddel der forbliver i hætteglasset er påvist i op til 28 dage ved opbevaring under 25 °C.



Efter fortynding har kemisk og fysisk stabilitet i polypropylen-infusionsposer i brug vist sig i mindst 24 timer ved opbevaring under 25 °C.

Set ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør det opløste produkt anvendes øjeblikkeligt.

#### **9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ikke ved over 25 °C.  
Opbevar hætteglasset i den ydre pakning.

#### **10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Bortkast ubrugt indhold i overensstemmelse med gængse fremgangsmåder for cytotoxiske stoffer.

#### **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

#### **12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/113/003

#### **13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batchnummer:

#### **14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

#### **15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

Læs venligst vedlagte indlægsseddel.

#### **16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**TEKST PÅ HÆTTEGLAS FOR PAXENE 100 mg/16.7 ml**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)**

Paxene 6 mg/ml Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
(paclitaxel)  
Til intravenøs brug.

**2. ANVENDELSESMÅDE**

Læs indlægssedlen før brug.

**3. UDLØBSDATO**

Anvendes inden:

**4. BATCHNUMMER**

Batchnummer:

**5. ANDET**

100 mg/16.7 ml  
FORSIGTIG: Fortynding før brug.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**TEKST PÅ KARTON FOR PAXENE 150 mg/25 ml**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paxene 6 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
paclitaxel

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas indeholder 6 mg/ml paclitaxel (150 mg paclitaxel i 25 ml)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: Polyoxyl-ricinusolie, citronsyre (vandfri) og 49,7 % (v/v) ethanol. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
150 mg/25 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE**

Intravenøs brug  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

FORSIGTIG: Fortynding før brug.  
Kun til engangsbrug

**8. UDLØBSDATO**

Anvendes inden:

Kemisk, fysisk og mikrobiel stabilitet af uanvendt, ikke opløst lægemiddel der forbliver i hætteglasset er påvist i op til 28 dage ved opbevaring under 25 °C.

Efter fortynding har kemisk og fysisk stabilitet i polypropylen-infusionsposer i brug vist sig i mindst 24 timer ved opbevaring under 25 °C.

Set ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør det opløste produkt anvendes øjeblikkeligt.

#### **9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ikke ved over 25 °C.  
Opbevar hætteglasset i den ydre pakning.

#### **10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Bortkast ubrugt indhold i overensstemmelse med gængse fremgangsmåder for cytotoxiske stoffer.

#### **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

#### **12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/113/002

#### **13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batchnummer:

#### **14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

#### **15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

Læs venligst vedlagte indlægsseddel.

#### **16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**TEKST PÅ HÆTTEGLAS FOR PAXENE 150 mg/25 ml**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)**

Paxene 6 mg/ml Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
paclitaxel  
Til intravenøs brug

**2. ANVENDELSESMÅDE**

Læs indlægssedlen før brug.

**3. UDLØBSDATO**

Anvendes inden:

**4. BATCHNUMMER**

Batchnummer:

**5. ANDET**

150 mg/25 ml  
FORSIGTIG: Fortynding før brug.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE****TEKST PÅ KARTON FOR PAXENE 300 mg/50 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paxene 6 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
paclitaxel

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et hætteglas indeholder 6 mg/ml paclitaxel (300 mg paclitaxel i 50 ml)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også polyoxyl-ricinusolie, citronsyre (vandfri) og 49,7 % (v/v) ethanol. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
300 mg/50 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE**

Intravenøs brug  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

FORSIGTIG: Fortynding før brug.  
Kun til engangsbrug

**8. UDLØBSDATO**

Anvendes inden:

Kemisk, fysisk og mikrobiel stabilitet af uanvendt, ikke opløst lægemiddel der forbliver i hætteglasset er påvist i op til 28 dage ved opbevaring under 25 °C.

Efter fortynding har kemisk og fysisk stabilitet i polypropylen-infusionsposer i brug vist sig i mindst 24 timer ved opbevaring under 25 °C.

Set ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør det opløste produkt anvendes øjeblikkeligt.

#### **9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ikke ved over 25 °C.  
Opbevar hætteglasset i den ydre pakning.

#### **10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Bortkast ubrugt indhold i overensstemmelse med gængse fremgangsmåder for cytotoxiske stoffer.

#### **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

#### **12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/113/004

#### **13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batchnummer:

#### **14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

#### **15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

Læs venligst vedlagte indlægsseddel.

#### **16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**TEKST PÅ HÆTTEGLAS FOR PAXENE 300 mg/50 ml**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)**

Paxene 6 mg/ml Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
paclitaxel  
Til intravenøs brug.

**2. ANVENDELSESMÅDE**

Læs indlægssedlen før brug.

**3. UDLØBSDATO**

Anvendes inden:

**4. BATCHNUMMER**

Batchnummer:

**5. ANDET**

300 mg/50 ml  
FORSIGTIG: Fortynding før brug.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg



**B. INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## INDLÆGSSEDDEL

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Paxene til dig personligt. Lad derfor være med at give det andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

### **Oversigt over indlægssedlen:**

- 1 Virkning og anvendelse
- 2 Det skal du vide om Paxene
- 3 Sådan bliver du behandlet med Paxene
- 4 Bivirkninger
- 5 Opbevaring
- 6 Yderligere oplysninger

## **1. VIRKNING OG ANVENDELSE**

Paxene tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antineoplastiske lægemidler. Disse lægemidler bruges til behandling af kræft.

Paxene-koncentrat til infusionsvæske, opløsning anvendes til behandling af:

- avanceret aids-relateret Kaposi sarkom, når visse andre behandlinger (liposomal anthracyclin) har været anvendt uden resultat. Det er en tumor, der opstår fra blodkar i huden eller i de indre organer, og som typisk fremtræder som flade eller let eleverede, violette til mørkebrune pletter på huden.
- avanceret brystkræft, når visse andre behandlinger (anthracyclinholdig standardterapi) har været anvendt uden resultat, eller hvis patienten er uegnet til disse behandlinger.
- avanceret ovariekræft eller tilbagebleven tumor (> 1 cm) efter indledende operation i kombination med cisplatin som førstevalgsbehandling.
- avanceret ovariekræft, når visse andre behandlinger (platinholdig kombinationsterapi uden taxaner) har været anvendt uden resultat (som andetvalgsbehandling).
- avanceret ikke-småcellet lungekræft, hvis potentiel kurativ operation og/eller strålebehandling ikke er mulig, i kombination med cisplatin. Der er begrænset information til at understøtte behandling af denne tilstand.

## **2. DET SKAL DU VIDE OM PAXENE**

### **Du må ikke få Paxene**

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for paclitaxel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Paxene
- hvis du har haft problemer med leveren
- hvis du har fået at vide, at du har et meget lavt antal hvide blodlegemer
- hvis du har alvorlige ukontrollerede infektioner
- hvis du er gravid, måske kan blive gravid eller ammer.

### **Lægen eller sundhedspersonalet vil være ekstra forsigtig med at behandle dig med Paxene**

- Før du påbegynder en behandling med Paxene, såvel som under behandlingen, tager man flere blodprøver for at undersøge, om det er sikkert at fortsætte behandlingen.
- Paxene anbefales ikke til børn og unge (under 18 år).

- Fortæl straks din læge, hvis du udvikler alvorlig, langvarig eller blodig diarré under eller efter behandling med Paxene. Dette kan være tegn på alvorlig tarmbetændelse (pseudomembranøs colitis).
- Hvis du oplever uregelmæssigt hjerteslag, svimmelhed eller svaghed under behandlingen.
- Hvis du tidligere har fået strålebehandling (stråleterapi) på brystkassen (se pkt 4. Bivirkninger).
- Hvis du tager andre lægemidler, der kan give interaktion med paclitaxel (se Brug af anden medicin).

### **Brug af anden medicin**

Før du modtager Paxene, skal du fortælle det til din læge, hvis du:

- tager ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin (til behandling af aids) eller noget andet ordineret lægemiddel for din tilstand;
- tager anden medicin, der er ordineret af en læge af andre grunde (f.eks. erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, imidazol svampedræbende midler, rifampicin, carbamazepin, phenytoin, fenobarbital);
- bruger anden medicin, som du selv har købt uden recept.

Hvis du allerede er i behandling med doxorubicin mod brystkræft, og din læge yderligere vil give dig paclitaxel, så bør din første dosis paclitaxel gives 24 timer efter doxorubicin.

Som følge af det store alkoholindhold kan Paxene ændre virkningen af andre lægemidler. Hvis du går til en anden læge eller indlægges på hospital, skal du fortælle om den medicin, du bruger.

### **Graviditet og amning**

Fortæl din læge, hvis du er gravid, påtænker at blive gravid eller ammer, før du starter på behandling med Paxene. Paxene kan ikke anvendes ved graviditet, og kvinder, der modtager behandling med Paxene, må ikke amme. Der skal bruges effektive antikonceptionsmidler, når der modtages behandling med Paxene.

Det frarådes mandlige patienter, der behandles med Paxene, at få børn under og op til 6 måneder efter behandlingen.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Paxene indeholder alkohol. Derfor vil det måske ikke være sikkert for dig at køre bil eller betjene maskiner i op til flere timer, efter at du har modtaget en behandling. Spørg lægen. Mellem behandlingerne med Paxene skulle du kunne køre bil og betjene maskiner, medmindre du er træt eller svimmel.

### **Vigtige oplysninger om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Paxene**

Dette lægemiddel har en alkoholvolumen på ca. 50 %. Hver infusion indeholder ca. 21 g alkohol. Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan ændre virkningen af andre lægemidler, og dette skal tages i betragtning hos patienter med leversygdom eller epilepsi. Efter en infusion med Paxene kan din evne til at køre eller betjene maskiner være påvirket pga. mængden af alkohol.

Paxene indeholder polyoxyl-ricinusolie, som kan fremkalde en allergisk reaktion.

## **3. SÅDAN BLIVER DU BEHANDLET MED PAXENE**

Koncentratet til infusionsvæske, opløsning fortyndes og indgives langsomt i en åre i løbet af ca. 3 timer, medmindre andet er angivet. Mængden (dosis) af Paxene, som du vil få, finder man frem til på grundlag af din kropsoverflade i kvadratmeter (m<sup>2</sup>) og af resultaterne af dine blodprøver og din medicinske tilstand. Om nødvendigt vil din læge justere doseringen under behandlingen.

### **Aids-relateret Kaposi sarkom**

Den normale dosis Paxene er 100 mg pr m<sup>2</sup> kropsoverflade.

Du vil modtage Paxene-infusion hver anden uge, så længe resultaterne af dine blodprøver viser, at det er sikkert at fortsætte behandlingen.

#### **Avanceret bryst- og ovariekræft (andetvalgsbehandling)**

Den normale dosis Paxene er 175 mg pr m<sup>2</sup> kropsoverflade.

Du vil modtage Paxene-infusion hver tredje uge, så længe resultaterne af dine blodprøver viser, at det er sikkert at fortsætte behandlingen.

#### **Avanceret ovariekræft (førstevalgsbehandling)**

To doseringer af Paxene kan gives: Paxene 175 mg/m<sup>2</sup> kropsoverflade givet som en 3 timers infusion i en vene, efterfulgt af et andet lægemiddel, cisplatin, hver tredje uge; alternativt Paxene 135 mg/m<sup>2</sup> givet som en 24 timers infusion, efterfulgt af cisplatin, hver tredje uge. Din fortsatte behandling vil afhænge af resultaterne af dine blodprøver, om det er sikkert at fortsætte med din behandling.

#### **Avanceret ikke-småcellet lungekræft**

Den sædvanlige dosis paxene er 175 mg/m<sup>2</sup> kropsoverflade, efterfulgt af cisplatin hver tredje uge. Du vil få denne behandling, så længe resultaterne af dine blodprøver viser, at det er sikkert at fortsætte behandlingen.

For at forebygge allergiske reaktioner, mens du modtager din infusion, giver man dig medicin inden behandlingen. Tolv og derefter seks timer før infusionen giver man dexamethason (et steroid) enten i tabletform til at sluge eller som en indsprøjtning. En halv til en time før din infusion giver man to forskellige typer antihistamin-indsprøjtninger (et antihistamin og en H<sub>2</sub>-antagonist).

Infusionen foretages altid under lægetilsyn, og man undersøger dig regelmæssigt, mens den gives, for at se hvordan du reagerer over for medicinen. Hvis du før har haft hjerteproblemer, vil din puls blive registreret. Opstår der problemer under infusionen, vil personalet være klar til at træffe de nødvendige forholdsregler.

## **4. BIVIRKNINGER**

Paxene kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der kan opstå bivirkninger, mens du modtager Paxene eller efter behandling. Under behandlingen skal du fortælle personalet, hvis du bliver utilpas. Hvis du bliver utilpas mellem infusionerne, eller efter endt behandling, skal du fortælle det til din læge eller sundhedspersonalet snarest muligt.

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor er defineret efter følgende konvention:

- meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter)
- almindelig (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)
- ikke almindelig (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)
- sjælden (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter)
- meget sjælden (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter)
- ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Meget almindelige bivirkninger:

- Infektioner – dette kan være forbundet med at føle sig varm (feber) eller kold (kulderystelser), ondt i halsen og svampeinfektion i munden (oral candidiasis)
- Milde allergiske reaktioner inklusive rødme og hududslæt
- Lavt blodtryk, der kan få dig til at føle dig ør, når du rejser dig op
- Spiseforstyrrelser, herunder anoreksi
- Nervesygdomme inklusive en prikkende fornemmelse eller prikken og stikken i hænder og fødder
- Kvalme eller opkastning

- Mild diarré, forstoppelse og mavesmerter
- Hårtab
- Led- eller muskelsvaghed, smerter eller føletab i benene
- Smerter og hævelse kan forekomme omkring injektionsstedet

Almindelige bivirkninger:

- Influenza-lignende symptomer
- Midlertidigt lavt antal hvide blodlegemer, som kan medføre, at du får en infektion
- Lavt antal blodplader, der kan forårsage usædvanlig blødning (f.eks. næseblod) og uforklarlige blå mærker
- Smertefuld fornemmelse i kroppen
- Svimmelhed
- Føle sig foruroliget/ophidset
- Søvnmangel
- Dårlig smag i munden
- Tab af balance eller vaklen
- Hovedpine
- Ringen for ørerne
- Unormal hjerterytme
- Mathedsfornemmelse
- Rødme på huden
- Kortåndethed
- Næseblod
- Mundtørhed og mundsår
- Fordøjelsesbesvær
- Misfarvet afføring
- Forandringer i hud og negle
- Mild afskalning af hud, der forbindes med tørhed, udslæt og akne
- Smerter i knogler og ryg, samt benkræmper
- Smerter, når du lader vandet
- Smerter ved injektionsstedet, der fører til smerter, hævelse og hårdhed af huden omkring injektionsstedet. Paxene kan også lække fra blodåren og forårsage en infektion eller et sår i huden omkring.
- Niveauerne af nogle enzymer i blodet kan stige

Ikke almindelige bivirkninger:

- Alvorlige infektioner såsom lungebetændelse
- Alvorlig blodmangel (anæmi)
- Træthedsfølelse
- Bleg hud
- Dehydrering, vægttab eller vægtforøgelse
- Alvorlige brystsmerter, uregelmæssigt hjerteslag, mathedsfornemmelse og hjerteanfald
- Højt blodtryk, blodpropper og betændelse i årerne
- Gulfarvning af huden og negle

Sjældne bivirkninger:

- Infektioner såsom lungebetændelse
- Lokal hævelse på huden
- Alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk reaktion) – du kan opleve lokal kløe og hævelser af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund, tunge eller hals
- Påvirkninger af de nerver, der styrer dine muskler, hvilket resulterer i svaghed i arme og ben

- Kløende, rødt hududslæt
- Problemer med dine lunger, herunder hævelse og væskeansamling, som kan give vejrtrækningsproblemer

Meget sjældne bivirkninger:

- Akut leukæmi (blodkræft)
- Livstruende allergisk reaktion (anafylaktisk shock)
- Forvirret adfærd
- Hjernesygdom
- Vedvarende diarré
- Kramper
- Synsforstyrrelser
- Høretab
- Problemer med balancen
- Forøgelse af hjerterytmen
- Shock
- Forstoppelse
- Mavesmerter, der skyldes væskeansamling i maven (ascites), tarmbetændelse, tarmobstruktion, blodpropper i blodkarrene til tarmen og perforation af tarmvæggen
- Sygdom i bugspytkirtlen
- Sygdom i spiserøret
- Appetitløshed
- Alvorlig hudirritation, læsioner og udslæt
- Tab af finger- og tånegle - du skal bære beskyttelse på fødder og hænder, når du er udsat for sol
- Leverskade - gulfarvning af huden og unormale niveauer af nogle leverenzzymer

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## 5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Paxene efter den udløbsdato, der står angivet på hætteglassets etiket og pakningen efter "Anvendes inden". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar hætteglasset i ydre karton for at beskytte mod lys.

Koncentratet til infusionsvæske, opløsning vil blive opbevaret på apoteket, hvor man gør det klar til lægen eller sygeplejersken. Efter fortynding har kemisk og fysisk stabilitet under brugen vist sig i mindst 24 timer ved opbevaring under 25 °C. Set ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør det opløste præparat anvendes øjeblikkeligt. Andre opbevaringstider og -forhold under brug er på brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8 °C.

Brug ikke Paxene, hvis du bemærker nogen synlige partikler eller misfarvning af opløsningen. Den klargjorte opløsning kan se uklar ud.

Kun til engangsbrug. Kasser eventuelt resterende indhold efter første brug.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Paxene indeholder:

Aktivt stof: paclitaxel 6 mg/ml (30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml eller 300 mg/50 ml).  
Øvrige indholdsstoffer: polyoxyl-ricinusolie, citronsyre (vandfri) og ethanol.

### Udseende og pakningsstørrelser

Paxene er en klar, farveløs til let gul, noget tyk opløsning, der leveres i hætteglas indeholdende 5 ml, 16,7 ml, 25 ml og 50 ml koncentrat.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Docks  
London E16 2QJ  
Storbritannien

### Fremstiller

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

IVAX Pharmaceuticals UK  
Runcorn  
Cheshire  
Storbritannien

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

### 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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

IVAX Scandinavia AB  
Tlf.: + +46 850666300

### Malta

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

### Deutschland

Mayne Pharma (Deutschland) GmbH  
D-85540 Haar  
Tel: +49 89 43 77 770

### Nederland

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



**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

**Norge**

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

**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

**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

***Denne indlægsseddel blev sidst godkendt***

Du kan finde yderligere information om Paxene på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

-----  
Følgende oplysninger er udelukkende beregnet til læger eller sygeplejersker:

## Yderligere information vedrørende klargøring til infusion

### **Råd m.h.t. håndtering**

Paxene er et cytostatikum, og som med andre potentielt toksiske forbindelser, skal man udvise forsigtighed under dets håndtering. Brug af handsker anbefales. Hvis en Paxene-opløsning kommer i berøring med huden, skal man straks vaske huden grundigt med vand og sæbe. Hvis Paxene kommer i berøring med slimhinder, skylles slimhinderne grundigt med vand. Paxene må kun forberedes og administreres af personale, som er uddannet i håndteringen af cytotoxiske lægemidler. Gravidt personale bør ikke håndtere Paxane.

### **Klargøring af infusionsopløsningen**

Paxene skal fortyndes under aseptiske forhold før infusion. Paxene skal fortyndes i natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %), glucoseinjektionsvæske 50 mg/ml (5 %) eller glukose i Ringers injektionsvæske 50 mg/ml (5 %) til en endelig koncentration på 0,3 til 1,2 mg/ml.

Efter fortynding, har kemisk og fysisk stabilitet i polypropylene infusionsposer i brug vist sig i mindst 24 timer ved opbevaring under 25 °C.

Set ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør der opløste produkt anvendes øjeblikkeligt. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens eget ansvar og bør normalt ikke overskride 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortyndingen er blevet foretaget under kontrollerede og anerkendte aseptiske forhold.

Kemisk, fysisk og mikrobiel stabilitet af uanvendt, ikke opløst lægemiddel der forbliver i hætteglasset er påvist i op til 28 dage ved opbevaring under 25 °C. Ansvar for andre tider og forhold efter ibrugtagning påhviler brugeren.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikeldannelse og misfarvning før brug, når opløsning og beholder tillader det. Når præparatet er færdigt, kan opløsningen være uklar, hvilket tilskrives formuleringens bindemiddel.

Niveauet af det blødgøringsmiddel DEHP [di-(2-ethylhexyl)ftalat], der kan lække ud, øges med tid og koncentration, når fortynding foretages i en PVC-beholder. Derfor kan brug af plastificerede PVC-beholdere og infusionsæt ikke anbefales.

Paxene-opløsninger bør klargøres og opbevares i beholdere af glas, polypropylen eller polyolefin. Man bør bruge infusionsæt, der ikke indeholder PVC, som f.eks. sæt, der er foret med polyethylen.

Infusion af Paxene bør foregå gennem et inlinefilter med en mikroporøs membran på højst 0,22 µm. Brug af filteranordninger med korte PVC-belagte ind- og udgangsslanger har ikke medført væsentlig udvaskning af DEHP.

### **Håndtering og bortskaffelse**

Fremgangsmåder for korrekt håndtering og bortskaffelse af cytostatika bør anvendes.