

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paxene 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 6 mg/ml Paclitaxel (30 mg Paclitaxel in 5 ml bzw. 100 mg Paclitaxel in 16,7 ml bzw. 150 mg Paclitaxel in 25 ml bzw. 300 mg Paclitaxel in 50 ml).

Sonstige Bestandteile:

Eine Durchstechflasche enthält 527 mg/ml Polyoxyl-Rizinusöl und wasserfreies Ethanol, 49,7 Vol.-% (V/V).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis schwach gelbe, visköse Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Paxene ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit:

- fortgeschrittenem AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (AIDS-KS), bei denen eine vorausgegangene liposomale Anthracyclin-Therapie erfolglos blieb
- metastasierendem Mammakarzinom (MBC), bei denen die anthrazyklinhaltige Standardtherapie erfolglos blieb oder nicht angezeigt ist
- fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (AOC) oder mit einem Resttumor (>1 m) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin als First-line Behandlung
- metastasierendem Ovarialkarzinom (MOC) als Second-line Behandlung, nach Versagen einer platinhaltigen Kombinationstherapie ohne Taxane
- nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), für die eine potentiell kurative chirurgische Maßnahme und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt ist, in Kombination mit Cisplatin. Die Daten zur Wirksamkeit in dieser Indikation sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Anwendung

Paxene sollte nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Onkologen in auf die Anwendung von Zytostatika spezialisierten Abteilungen verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Vor der Verabreichung von Paxene müssen alle Patienten mit Corticosteroiden, Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten vorbehandelt werden. Folgendes Prämedikations-Schema wird empfohlen:

Dexamethason (8 – 20 mg), oral (12 und 6 Stunden) oder intravenös (30 bis 60 Minuten) vor der Paxene-Infusion, Chlorpheniramin 10 mg intravenös oder ein entsprechendes Antihistaminikum 30 bis 60 Minuten vor der Paxene-Infusion und Cimetidin (300 mg) oder Ranitidin (50 mg) intravenös 30 bis 60 Minuten vor der Paxene-Infusion. Für den Fall, dass schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, sollten die entsprechenden benötigten Arzneimittel jederzeit verfügbar sein.

Für die Anwendung von Cisplatin in der Behandlung von fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom bitte die Fachinformation für Cisplatin heranziehen.

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Die empfohlene Paxene-Dosis beträgt 100 mg/m^2 , verabreicht als dreistündige intravenöse Infusion in zweiwöchigem Abstand.

Metastasierendes Mamma- und Ovarialkarzinom (Second-line Behandlung)

Die empfohlene Paxene-Dosis beträgt 175 mg/m^2 , verabreicht als dreistündige intravenöse Infusion in dreiwöchigem Abstand.

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (First-line Behandlung)

Obwohl derzeit andere Dosierungsschemata/-kombinationen untersucht werden, wird eine Kombinationsbehandlung mit Paxene und Cisplatin empfohlen. Abhängig von der Infusionsdauer werden für Paxene zwei Dosierungsschemata empfohlen: Paxene 175 mg/m^2 als eine 3-stündige intravenöse Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m^2 in dreiwöchigem Abstand oder Paxene 135 mg/m^2 als eine 24-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m^2 in dreiwöchigem Abstand.

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Die empfohlene Dosierung ist 175 mg/m^2 , verabreicht als 3-stündige intravenöse Infusion, gefolgt von einer Dosis von 80 mg/m^2 Cisplatin in dreiwöchigem Abstand.

Dosiseinstellung während der Behandlung

Metastasierendes Mamma-, Ovarial- und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Behandlungszyklen mit Paxene dürfen so lange nicht wiederholt werden, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten mindestens $1.500 \text{ Zellen/mm}^3$ und die Blutplättchenzahl mindestens $100.000 \text{ Zellen/mm}^3$ beträgt. Bei Patienten mit schwerer Neutropenie (neutrophile Granulozyten $< 500 \text{ Zellen/mm}^3$ über einen Zeitraum von einer Woche oder länger) oder schweren peripheren Neuropathien während der Paxene-Therapie sollte für die folgenden Paxene-Behandlungszyklen eine Dosisreduktion um 20 % (NSCLC und First-line Behandlung des Ovarialkarzinoms) oder 25 % (MBC und MOC) erfolgen. Bei Patienten bei denen eine Mukositis (Grad 2 oder schwerer) während der Therapie mit Paxene auftritt, sollte die Dosis für die folgenden Paxene-Behandlungszyklen um 25 % reduziert werden.

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Behandlungszyklen mit Paclitaxel dürfen so lange nicht wiederholt werden, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten mindestens $1.000 \text{ Zellen/mm}^3$ und die Blutplättchenzahl mindestens $75.000 \text{ Zellen/mm}^3$ beträgt. Bei Patienten mit schwerer Neutropenie (neutrophile Granulozyten $< 500 \text{ Zellen/mm}^3$ über einen Zeitraum von einer Woche oder länger), schweren peripheren Neuropathien oder Mukositis (Grad 3 oder höher) während der Paxene-Therapie sollte für die folgenden Paxene-Behandlungszyklen eine Dosisreduktion um 25 % auf 75 mg/m^2 erfolgen.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es gibt keine ausreichenden Daten für die Empfehlung einer Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollen nicht mit Paclitaxel behandelt werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Es liegen keine ausreichenden Daten für Dosisempfehlungen vor (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Kindern

Bezüglich der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) liegen keine Untersuchungen vor. Daher wird Paclitaxel nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen.

Paxene sollte mittels eines Infusions-Dosierungsgeräts (Pumpe) mit PVC-freien Schläuchen und Verbindungsstücken verabreicht werden. Ein In-Line-Filter mit einer mikroporösen Membran, deren Porengröße maximal 0,22 µm betragen sollte, sollte während der Paxene-Infusion an die intravenösen Schläuche angeschlossen werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Paclitaxel oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberfunktionsstörungen.

Ausgangswerte für neutrophile Granulozyten $<1.500 \text{ Zellen/mm}^3$ ($<1.000 \text{ Zellen/mm}^3$ bei AIDS-KS).

Gleichzeitig vorliegende schwerwiegende, unkontrollierte Infektionen.

Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Prävention schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen erhalten die Patienten vor der Paxene-Infusion routinemäßig eine Prämedikation, bestehend aus einem Kortikosteroid, einem Antihistaminikum und einem H₂-Rezeptorenblocker (siehe Abschnitt 4.2).

Paxene sollte vor Cisplatin verabreicht werden, wenn diese in Kombination verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Geringfügige Symptome wie Flush oder Hautreaktionen erfordern keine Therapieunterbrechung. Schwere Reaktionen wie eine behandlungsbedürftige Hypotonie, Dyspnoe, die eine Behandlung mit Bronchodilatoren erforderlich macht, Angioödem oder generalisierte Urtikaria erfordern jedoch einen sofortigen Abbruch der Paclitaxel-Infusion und eine energische symptomatische Therapie. Patienten, bei denen schwere Reaktionen auftreten, sollen mit dem Arzneimittel nicht erneut behandelt werden.

Die Patienten sind während der ersten Behandlungszyklen streng zu überwachen. Für den Fall, dass es zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kommt, sollten entsprechende unterstützende Therapien jederzeit verfügbar sein.

Hämatologie

Paclitaxel verursacht Knochenmarksdepression, insbesondere Neutropenie. Deshalb soll bei allen Patienten während der Behandlung häufig ein vollständiges Blutbild gemacht werden. Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten $<1.500 \text{ Zellen/mm}^3$ ($<1.000 \text{ Zellen/mm}^3$ bei AIDS-KS) sollten kein Paclitaxel erhalten.

Patienten dürfen so lange keine erneute Paxene-Behandlung erhalten, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten wieder auf einen Wert von $\geq 1.500 \text{ Zellen/mm}^3$ ($\geq 1.000 \text{ Zellen/mm}^3$ bei AIDS-KS-Patienten) und die der Blutplättchen auf einen Wert von $\geq 100.000 \text{ Zellen/mm}^3$ ($\geq 75.000 \text{ Zellen/mm}^3$ bei AIDS-KS-Patienten) angestiegen ist.

Patienten, bei denen während eines Paclitaxel-Behandlungszyklus eine schwere Neutropenie ($< 500 \text{ Zellen/mm}^3$ über einen Zeitraum von 7 Tagen oder mehr) oder neutropenische Sepsis auftritt, sollen bei den folgenden Paxene-Behandlungszyklen eine reduzierte Paclitaxel-Dosis erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Mukositis

Mittelschwere bis schwere Mukositis tritt bei den empfohlenen Paxene-Dosen und dem empfohlenen Therapieplan gelegentlich auf. Wenn die Behandlung beim Auftreten von mittelschweren bis schweren Reaktionen fortgesetzt werden soll, sollte jedoch eine Dosisreduktion für die folgenden Behandlungszyklen mit Paxene erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Neuropathie

Neuropathie, in erster Linie periphere sensorische Neuropathie, tritt sehr häufig auf und ist normalerweise mild bis mittelschwer. Schwere periphere Neuropathie trat bei 3 % der Patienten auf, die mit der empfohlenen Paxene-Dosis und dem empfohlenen Therapieplan behandelt wurden. Bei der Behandlung von NSCLC und bei der First-line Behandlung des Ovarialkarzinoms, führte die Infusion von Paclitaxel über 3 Stunden in Kombination mit Cisplatin zu einer höheren Inzidenz von Fällen mit schwerer Neurotoxizität als eine Monotherapie mit Paclitaxel und als eine Therapie mit Cyclophosphamid, gefolgt von Cisplatin.

Sollte es zu einer schweren peripheren Neuropathie kommen, so hat zunächst eine Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vor einer Weiterbehandlung zu erfolgen. Bei Weiterführung der Behandlung sollte jedoch die Dosis von Paclitaxel für alle folgenden Behandlungszyklen mit Paxene reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Überleitungsstörungen und Arrhythmien

Bei Behandlung mit Paclitaxel kommt es nur selten zu schweren Überleitungsstörungen. Schwache Veränderungen auf dem Elektrokardiogramm wurden während der Verabreichung von Paclitaxel beobachtet. Eine Überwachung der Herzfunktion wird jedoch nur bei Patienten mit schweren Überleitungsstörungen oder Arrhythmien empfohlen. In dem seltenen Fall eines Auftretens von schweren Überleitungsstörungen oder Arrhythmien ist eine entsprechende Therapie und ein kontinuierliches Monitoring der Herzfunktion während der folgenden Therapiezyklen angezeigt. Während der Paclitaxel-Verabreichung wurden Hypotonie, Hypertonie und Bradykardie beobachtet, die Patienten sind jedoch gewöhnlich symptomfrei und benötigen keine Behandlung.

Zusätzlich wurden in MBC- und MOC-Studien mit Paxene Tachykardie, Palpitation und Synkope beobachtet. Es wird daher ein engmaschiges Monitoring der vitalen Zeichen in den ersten Stunden der Paxene-Infusion empfohlen.

In den MBC- und MOC-Studien erlitten insgesamt zwei Patienten eine dekompensierte Herzinsuffizienz Grad 4. Ein einziger Fall einer Herzinsuffizienz, die der Behandlung mit Paxene zuzuschreiben ist, wurde in der klinischen AIDS-KS-Studie beobachtet.

Schwere cardiovaskuläre Ereignisse wurden häufiger bei Patienten mit NSCLC als bei Patienten mit Mamma- oder Ovarialkarzinom beobachtet.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion kann ein erhöhtes Toxizitätsrisiko bestehen, insbesondere für Myelosuppression von Grad 3-4. Es gibt keine Hinweise, dass die Toxizität von Paclitaxel erhöht wird, wenn das Medikament Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leberfunktion in Form einer 3-stündigen Infusion verabreicht wird. Bei Verabreichung mit einer längeren Infusionszeit kann die Myelosuppression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein. Die Patienten sollten engmaschig auf die Entstehung einer starken Myelosuppression überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Es gibt keine ausreichenden verfügbaren Daten sind nicht ausreichend für die Empfehlung einer Dosisanpassung bei diesen Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Für Patienten mit schwerer Gallenstauung bei der Ausgangswertenerhebung liegen keine Daten vor. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht mit Paclitaxel behandelt werden.

Gastrointestinal

In seltenen Fällen wurde über eine pseudomembranöse Colitis berichtet, u.a. bei Patienten, die nicht gleichzeitig mit Antibiotika behandelt wurden. Diese Reaktion sollte bei der Differentialdiagnose von Fällen schwerer oder persistierender Diarrhoe berücksichtigt werden, die während oder kurz nach der Behandlung mit Paclitaxel auftreten.

Sonstige

Da Paxene Ethanol enthält (392 mg/ml), kann es zu Auswirkungen auf das ZNS sowie zu anderen Auswirkungen kommen (siehe Abschnitt 4.7).

Besonders in Kombination mit einer Bestrahlungstherapie der Lunge und/oder Gemcitabin kann Paclitaxel, unabhängig von der zeitlichen Reihenfolge, zu der Entwicklung einer interstitiellen Pneumonitis beitragen.

Paclitaxel kann, so wie andere genotoxische Zytostatika auch, einen genotoxischen Effekt aufweisen. Männliche Patienten, die mit Paxene behandelt werden, sollten in dem Zeitraum der Behandlung und bis zu sechs Monaten nach Beendigung der Behandlung kein Kind zeugen.

Paxene enthält Polyoxyl-Rizinusöl, das eine allergische Reaktion hervorrufen kann.

Da Paxene Ethanol enthält, ist die Möglichkeit für das Auftreten von zentralnervösen und anderen Wirkungen zu beachten. Die in diesem Arzneimittel enthaltene Menge Alkohol kann die Wirkungen anderer Arzneimittel beeinflussen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zu Wechselwirkungen von Paxene mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Wenn Paxene als Teil einer Kombinationstherapie mit Cisplatin verabreicht wird, wird empfohlen Paxene vor der Gabe von Cisplatin zu verabreichen. Wenn Paclitaxel vor der Cisplatingabe verabreicht wird, entspricht die Verträglichkeit der, die über Paclitaxel als Monotherapie berichtet wurde. Wenn Paclitaxel nach der Cisplatingabe verabreicht wurde, zeigten die Patienten eine stärker ausgeprägte Myelosuppression und eine Abnahme der Paclitaxel-Clearance um ca. 20 %.

Da die Elimination von Doxorubicin und seiner aktiven Metaboliten bei der gleichzeitigen Anwendung von Paclitaxel und Doxorubicin verzögert sein kann, sollte Paclitaxel erst 24 Stunden nach Doxorubicin angewendet werden.

Da Paclitaxel über die Zytochrome P450-Isoenzyme CYP 3A4 und 2C8 metabolisiert wird, ist bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie diese Enzyme hemmen (z. B. Erythromycin, Fluoxetin, Gemfibrozil, Imidazol enthaltende Antimykotika) oder induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin), Vorsicht geboten, da sie die Pharmakokinetik von Paclitaxel beeinflussen können. Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol, ein bekannter starker Hemmer von CYP 3A4, führt nicht zu einer Hemmung der Ausscheidung von Paclitaxel bei Patienten; deshalb können beide Arzneimittel ohne Dosisanpassung zusammen verabreicht werden. Weitere Daten zum Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Paclitaxel und anderen CYP 3A4-Substraten/Hemmern liegen nur im begrenzten Umfang vor.

Studien mit AIDS-KS-Patienten, die Paxene und zahlreiche Begleitmedikamente erhielten, lassen annehmen, dass die systemische Clearance von Paclitaxel in Gegenwart von Nelfinavir und Ritonavir signifikant verringert ($p < 0,05$) war, nicht aber in Gegenwart von Indinavir. Zu Wechselwirkungen mit anderen Proteasehemmern liegen keine ausreichenden Informationen vor. Folglich ist bei der Verabreichung von Paxene an Patienten, die Proteasehemmer als Begleitmedikation erhalten, Vorsicht geboten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Paxene darf ~~solte~~ während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen sind darauf hinzuweisen, dass eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Paxene durch Anwendung einer wirksamen Form der Empfängnisverhütung zu vermeiden ist. Tritt ~~Kommt es~~ dennoch eine ~~zur~~ Schwangerschaft ein, so ist der behandelnde Arzt sofort darüber zu informieren.

Paxene ist ~~darf~~ während der Stillzeit kontraindiziert ~~nicht angewendet werden~~. Es ist nicht bekannt, ob Paclitaxel in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aus diesem Grund sollte während der Paxene-Behandlung ~~Therapie~~ das Stillen unterbrochen ~~nicht gestillt~~ werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Im Anschluss an eine Paxene-Infusion kann die Fähigkeit der Patienten zum Durchführen von Tätigkeiten, bei denen besondere Aufmerksamkeit erforderlich ist, wie z. B. Autofahren und das Bedienen von Maschinen, aufgrund des Alkoholgehalts von Paxene herabgesetzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Monotherapie

Bei den folgenden Nebenwirkungen bei 166 MBC- und 120 MOC-Patienten, die in zwei klinischen Studien mit 175 mg/m^2 Paxene als eine 3-stündige Infusion als Second-line Chemotherapie behandelt wurden, wird ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit Paxene angenommen. Da die

AIDS-KS-Patientenpopulation sehr spezifisch ist, werden die Sicherheitsdaten einer klinischen Studie mit 107 AIDS-KS-Patienten separat am Ende dieses Abschnitts dargestellt.

Knochenmarkdepression war die wichtigste dosislimitierende Nebenwirkung von Paxene. Schwere Neutropenie (<500 Zellen/ mm^3) trat im Verlauf des gesamten Behandlungszeitraums bei 26 % der Patienten auf. Bei 19 % der Patienten trat eine schwere Neutropenie > 7 Tage auf. Thrombozytopenie wurde bei 6 % der Patienten beobachtet. 2 % der Patienten hatten einen Nadir der Blutplättchenzahl <50.000 Zellen/ mm^3 . Anämie ($\text{Hb}<11$ g/dl) wurde bei ca. 9 % der behandelten Patienten beobachtet, war aber nur bei weniger als 1 % schwer ($\text{Hb}<8$ g/dl).

Neuropathie trat bei 18 % der Patienten auf, die mit Paxene behandelt wurden. Parästhesie wurde bei 48 % der Patienten beobachtet. Schwere Neuropathie und schwere Parästhesie trat bei 3 % bzw. 5 % der Patienten auf. Periphere Neuropathie kann bereits nach dem ersten Behandlungszyklus auftreten und sich mit zunehmender Exposition gegenüber Paclitaxel verschlechtern. In einigen Fällen war periphere Neuropathie die Ursache für ein Absetzen von Paclitaxel. Empfindungsstörungen besserten sich bzw. verschwanden normalerweise innerhalb einiger Monate nach Absetzen von Paclitaxel. Eine bereits, als Folge früherer Therapien, vorbestehende Neuropathie stellt keine Kontraindikation für die Behandlung mit Paclitaxel dar.

Eine weitere sehr häufig berichtete Erkrankung des Nervensystems ist Somnolenz, die bei 14 % der Patienten auftrat.

Arthralgie wurde bei 32 % aller Patienten berichtet (5 % schwer) und Myalgie bei 47 % (6 % schwer).

Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Reaktionen nach einem Extravasat, waren gewöhnlich leicht und äußerten sich als Erytheme, Empfindlichkeit, Hautverfärbungen oder Schwellungen an der Injektionsstelle, können jedoch zu Zellulitis führen. Über das Wiederauftreten von Hautreaktionen an einer Stelle mit vorausgegangenem Extravasat nach der Verabreichung von Paclitaxel an einer anderen Stelle, d.h. einen sogenannten „Recall“, wurde selten berichtet. Eine spezifische Behandlung von Reaktionen auf Extravasate ist derzeit nicht bekannt.

Die folgende Tabelle führt die Nebenwirkungen auf, die mit der Verabreichung der Paclitaxel-Monotherapie als 3-stündige Infusion bei Metastasenbehandlung (286 in klinischen Paxene-Studien behandelte Patienten und 812 in anderen klinischen Paclitaxel-Studien behandelte Patienten) assoziiert waren, und wie sie in der Post-marketing Surveillance von Paclitaxel* berichtet wurden. Im Falle eines Unterschieds in der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen zwischen Paxene- und anderen klinischen Paclitaxel-Studien, wird die häufigste Inzidenz aufgeführt.

Die Häufigkeiten der unten aufgeführten Nebenwirkungen werden unter Zugrundelegung folgender Kriterien definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<p><i>Sehr häufig:</i> Infektionen (einschließlich Herpes simplex, orale Candidose, Pharyngitis, Rhinitis)</p> <p><i>Häufig:</i> Grippe-Syndrom</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Schwere Infektionen, septischer Schock</p>
---	--

	<i>Selten*</i> : Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<p><i>Sehr häufig</i>: Schwere Neutropenie,, schwere Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Myelosuppression</p> <p><i>Häufig</i>: Neutropenisches Fieber</p> <p><i>Gelegentlich</i>: Schwere Anämie</p> <p><i>Sehr selten*</i>: Akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom</p>
Erkrankungen des Immunsystems	<p><i>Sehr häufig</i>: Leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (hauptsächlich Hautrötung mit Hitzegefühl (Flush) und Vorexanthem (Rash))</p> <p><i>Gelegentlich</i>: (verzögerte) Überempfindlichkeitsreaktionen, signifikante, therapiebedürftige Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hypotonie, angioneurotisches Ödem, Atemnot, generalisierte Urtikaria)</p> <p><i>Selten*</i>: Anaphylaktische Reaktionen</p> <p><i>Sehr selten*</i>: Anaphylaktischer Schock (einschließlich Überempfindlichkeit mit tödlichem Ausgang)</p>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<p><i>Sehr häufig</i>: Anorexie</p> <p><i>Gelegentlich</i>: Dehydratation, Gewichtsverlust und Gewichtszunahme</p>
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Sehr selten*</i> : Verwirrheitszustand
Erkrankungen des Nervensystems	<p><i>Sehr häufig</i>: Neuropathie (hauptsächlich peripher), Parästhesie, Somnolenz</p> <p><i>Häufig</i>: Schwere Neuropathie (hauptsächlich peripher), Schwindel, Nervosität, Insomnie, Depression, Denkstörungen, Hypokinese, Gangstörungen, Hypästhesie, Geschmacksstörung, Kopfschmerzen</p> <p><i>Selten*</i>: Motorische Neuropathie (mit daraus resultierender, geringer distaler Schwäche)</p> <p><i>Sehr selten*</i>: Akute Enzephalopathie, autonome Neuropathie (mit daraus resultierendem paralytischem Ileus und orthostatischer Hypotonie), Krampfanfälle</p>
Augenerkrankungen	<p><i>Gelegentlich</i>: Trockene Augen, Amblyopie, Gesichtsfeldausfall</p> <p><i>Sehr selten*</i>: Störungen am Sehnerv und/oder Sehstörungen (Flimmerskotom), vor allem bei Patienten, die höhere als die</p>

	empfohlenen Dosierungen erhielten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Häufig:</i> Tinnitus <i>Sehr selten*:</i> neurosensorischer Hörverlust, Vertigo
Herzerkrankungen	<i>Häufig:</i> Tachykardie, Palpitation, Bradykardie, Synkope <i>Gelegentlich:</i> kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, asymptotische ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie mit Bigeminie, AV Block und Synkope, Myokardinfarkt <i>Sehr selten*:</i> Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> Hypotonie <i>Häufig:</i> Vasodilatation (Flushing) <i>Gelegentlich:</i> Thrombophlebitis, Hypertonie, Thrombose <i>Sehr selten*:</i> Schock
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig:</i> Dyspnoe, Epistaxis <i>Selten:</i> Pleuraerguss, Lungenfibrose <i>Sehr selten*:</i> Husten, pulmonale Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig:</i> Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis, Konstipation, Stomatitis, Bauchschmerzen <i>Häufig:</i> Mundtrockenheit, Mundgeschwüre, Melaena, Dyspepsie <i>Sehr selten*:</i> Obstruktion/Perforation des Darms, pseudomembranöse Kolitis, ischämische Kolitis, mesenterische Thrombose, nekrotisierende Enterokolitis, Ösophagitis, Ascites, akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Sehr selten*:</i> Lebernekrose, hepatische Enzephalopathie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Sehr häufig:</i> Alopezie <i>Häufig:</i> Vorübergehende Hautveränderungen, trockene Haut, exfoliative Dermatitis, Pruritus, Vorexanthem, Akne, vorübergehende und wenig ausgeprägte Veränderungen an den Nägeln <i>Gelegentlich:</i> Veränderungen der Pigmentierung der Nägel oder Entfärbung des Nagelbettes

	<p><i>Selten*</i>: Erythem</p> <p><i>Sehr selten*</i>: Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, Urtikaria, Onycholysis (Patienten müssen während der Therapie einen Sonnenschutz an Händen und Füßen tragen)</p>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<p><i>Sehr häufig</i>: Arthralgie, Myalgie</p> <p><i>Häufig</i>: Knochenschmerzen, Beinkrämpfe, Myasthenie, Rückenschmerzen</p>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Häufig</i> : Dysurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p><i>Sehr häufig</i>: Asthenie, Schmerzen, Ödeme - auch periphere Ödeme und Gesichtsoedem</p> <p><i>Häufig</i>: Leichte Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Empfindlichkeit, Hautverfärbungen oder Schwellungen, Schmerzen, Extravasat - kann zu Zellulitis und Hautulzerationen führen), Unwohlsein, Brustschmerzen, Schüttelfrost, Pyrexie</p>
Untersuchungen	<p><i>Häufig</i>: Starke Erhöhung der Transaminasen, starke Erhöhung der alkalischen Phosphatase</p> <p><i>Gelegentlich</i>: Starke Erhöhung des Bilirubinwertes</p>

* Wie aus Anwendungsbeobachtungen zu Paclitaxel berichtet.

Kombinationsbehandlung

Die folgende Diskussion bezieht sich auf zwei große klinische Studien zur First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms (Paclitaxel plus Cisplatin: über 1050 Patientinnen) und zwei Phase-III-Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC (Paclitaxel plus Cisplatin: über 360 Patienten) (siehe Abschnitt 5.1).

Wurde Paclitaxel als 3-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin, bei der First-line Therapie des Ovarialkarzinoms verabreicht, wurden Neurotoxizität, Arthralgie/Myalgie und Überempfindlichkeitsreaktionen häufiger und in schwererer Ausprägung beobachtet, als bei Patientinnen, die mit Cyclophosphamid, gefolgt von Cisplatin behandelt wurden. Nach einer 3-stündigen Infusion mit Paclitaxel gefolgt von Cisplatin, schien eine Knochenmarksuppression weniger häufig und in weniger schwerer Ausprägung aufzutreten, als im Vergleich zu einer Behandlung mit Cyclophosphamid gefolgt von Cisplatin.

Wenn Paclitaxel 175 mg/m² in Kombination mit Cisplatin als 3-stündige Infusion verabreicht wurde, schien Neurotoxizität, hauptsächlich periphere Neuropathie, häufiger und in schwererer Ausprägung aufzutreten (85 % Neurotoxizität, 15 % schwer), als bei einer 24-stündigen Infusion von Paclitaxel 135 mg/m² in Kombination mit Cisplatin (25 % periphere Neuropathie, 3 % schwer). Bei Patienten mit NSCLC bzw. Ovarialkarzinom, die mit Paclitaxel als 3-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin, behandelt

wurden, ist die Inzidenz von schwerer Neurotoxizität deutlich erhöht. Periphere Neuropathie kann bereits nach dem ersten Behandlungszyklus auftreten und sich mit zunehmender Exposition gegenüber Paclitaxel verschlechtern. Periphere Neuropathie war in einigen Fällen die Ursache für das Absetzen von Paclitaxel. Empfindungsstörungen besserten sich bzw. verschwanden normalerweise innerhalb einiger Monate nach Absetzen von Paclitaxel. Bereits vorbestehende Neuropathien als Folge früherer Therapien stellen keine Kontraindikation für eine Therapie mit Paclitaxel dar.

In acht publizierten klinischen Studien (8 Phase-III-Studien), die 4.735 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom einschlossen und in zwölf publizierten klinischen Studien (eine große Phase-II und elf Phase-III-Studien), die 4.315 NSCLC-Patienten einschlossen, die mit Paclitaxel und einem Platin-haltigen Regime behandelt wurden, sind ähnliche Nebenwirkungen beobachtet worden wie bei der Paclitaxel-Monotherapie. Zusätzlich traten sehr selten Ileus, Auswirkungen auf die Kreatinin-Clearance, abnorme Elektrolytwerte (z. B. Hyponatriämie, Hypomagnesiämie) Hyperglykämie, Husten und Pneumonie auf.

Sehr selten wurde bei Patienten, die gleichzeitig eine Strahlentherapie und/oder Gemcitabine erhielten, über Pneumonitis berichtet.

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Die folgenden unerwünschten Wirkungen beziehen sich auf eine klinische Studie mit 107 AIDS-KS-Patienten, die mit 100 mg/m² Paclitaxel als 3-stündige Infusion als Second-line Chemotherapie behandelt wurden, und von denen ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit Paclitaxel angenommen wird. Außer für hämatologische und hepatische Nebenwirkungen (siehe unten), war die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen bei KS-Patienten und bei Patienten, die mit Paclitaxel als Monotherapie gegen andere solide Tumore behandelt wurden, im Allgemeinen ähnlich.

Knochenmarksuppression war die hauptsächliche dosislimitierende Nebenwirkung. Schwere Neutropenie (<500 Zellen/mm³) trat bei 20 % bzw. 39 % der Patienten während des ersten Behandlungszyklus bzw. des gesamten Behandlungszeitraumes auf. Die Neutropenie hielt für >7 Tage bei 41 % und für 30 – 35 Tage bei 8 % der Patienten an. Sie ging innerhalb von 35 Tagen bei allen Patienten, die beobachtet wurden, zurück. Das Vorkommen einer Neutropenie 4. Grades, die 7 Tage oder länger anhielt, betrug 22 %. Neutropenisches Fieber in Verbindung mit Paclitaxel wurde bei 14 % der Patienten berichtet. Während der Paclitaxel-Verabreichung gab es 3 septische Episoden (2,8 %), in Verbindung mit dem Arzneimittel, die sich als tödlich erwiesen. Thrombozytopenie wurde bei 50 % der Patienten beobachtet und war bei 9 % schwer (<50.000 Zellen/mm³). Das Auftreten von Blutungen in Verbindung mit Paclitaxel wurde bei <3 % der Patienten beobachtet, aber die hämorrhagischen Vorfälle traten nur lokalisiert auf. Eine Anämie (Hb <11 g/dl) wurde bei 61 % der Patienten beobachtet und war bei 10 % schwer (Hb <8 g/dl). Transfusionen von roten Blutkörperchen wurden bei 21 % der Patienten erforderlich.

Von den Patienten (> 50 % wurden mit Protease-Inhibitoren behandelt) mit normaler Basis-Leberfunktion zeigten 28 % bzw. 43 % bzw. 44 % eine Erhöhung des Bilirubinwertes bzw. der alkalischen Phosphatase bzw. der AST (SGOT). Für jeden dieser Parameter war die Erhöhung in 1 % der Fälle schwer.

4.9 Überdosierung

Gegen eine Überdosierung mit Paclitaxel ist kein Antidot bekannt. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient streng überwacht werden. Die Behandlung sollte auf die am wichtigsten vorkommenden Nebenwirkungen wie Knochenmarkdepression, Mukositis und periphere Neuropathien gerichtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Taxane, ATC-Code L01C D01.

Der Wirkstoff von Paxene ist Paclitaxel. Der genaue Mechanismus der tumorhemmenden Wirkung von Paclitaxel ist nicht bekannt. Allgemein wird angenommen, dass Paclitaxel die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und ihre Depolymerisation hemmt. Die Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für die vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel die Bildung von Mikrotubulibündeln während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster in der Mitose.

Metastasierendes Mammakarzinom

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Paxene (175 mg/m² über 3 Stunden in dreiwöchigen Abständen) bei refraktärem Mammakarzinom wurden bei 172 Frauen in einer multizentrischen, unverblindeten Phase III-Studie untersucht. Die klinische Ansprechquote betrug 18,5 %, die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit 2,8 Monate (CI: 2,1 - 3,3 Monate) und die mediane Überlebenszeit 9,9 Monate (CI: 7,8 - 13,1 Monate). Die mit Paxene erzielten Ergebnisse sind denjenigen aus veröffentlichten Paclitaxel-Phase III-Studien sehr ähnlich.

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (First-line Behandlung)

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Paclitaxel wurden in zwei großen, randomisierten, kontrollierten Studien (verglichen mit Cyclophosphamid 750 mg/m²/Cisplatin 75 mg/m²) evaluiert. In der ersten Studie erhielten über 650 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom des Stadiums IIb-c, III oder IV entweder ein Maximum von 9 Behandlungszyklen mit Paclitaxel (175 mg/m² über 3 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²), oder die Vergleichsmedikation. Die zweite große Studie evaluierte ein Maximum von 6 Behandlungszyklen entweder mit Paclitaxel (135 mg/m² über 24 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) oder mit einer Vergleichsmedikation bei über 400 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom des Stadiums III/IV und einem Resttumor > 1 cm nach vorausgegangener Laparotomie oder mit Fernmetastasen. Obgleich die zwei verschiedenen Paclitaxel-Dosierungen nicht direkt miteinander verglichen wurden, hatten in beiden Studien Patientinnen, die mit Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin behandelt wurden, eine signifikant längere Zeit bis zur Progression (Studie 1: im Median 15,3 Monate verglichen mit 11,5 Monaten, p<0,001; Studie 2: im Median 17 Monate verglichen mit 13 Monaten, p<0,001), eine längere Überlebenszeit (Studie 1: im Median 36 Monate verglichen mit 26 Monaten, p=0,0016; Studie 2: im Median 36 Monate verglichen mit 24 Monaten, p<0,001) und in Studie 1 eine signifikante höhere Ansprechrate (Studie 1: 59 % verglichen mit 45 %, p=0,014; Studie 2: 60 % verglichen mit 50 %, NS) im Vergleich zur Standardtherapie. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, denen eine 3-stündige Infusion von Paclitaxel/Cisplatin verabreicht wurde, wurde im Vergleich zu Patientinnen, die Cyclophosphamid/Cisplatin erhielten, eine erhöhte Inzidenz von Neurotoxizität, Arthralgie/Myalgie, aber eine verringerte Inzidenz von Myelosuppression, beobachtet.

Metastasierendes Ovarialkarzinom (Second-line Behandlung)

Die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit von Paxene (175 mg/m² über 3 Stunden in dreiwöchigen Abständen wiederholt) bei Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium wurden bei 120 Frauen in einer multizentrischen, unverblindeten erweiterten Phase-II-Studie untersucht. Die klinische Ansprechquote betrug 21,7 % (CI: 14,7 - 31,1 %), die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit 4,1 Monate (CI:

3,3 - 4,9 Monate) und die mediane Überlebenszeit 13,4 Monate (CI: 11,5 - 15,0 Monate). Die mit Paxene erzielten Ergebnisse sind denjenigen aus veröffentlichten Paclitaxel-Phase-III-Studien sehr ähnlich.

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Die Wirksamkeit der Paclitaxel/Cisplatin-Kombination wurde in zwei randomisierten, kontrollierten Studien bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC untersucht.

In der ersten Studie wurden 332 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC randomisiert Cisplatin (80 mg/m^2) in Kombination mit Teniposid (100 mg/m^2 ; $n=166$) oder Cisplatin (80 mg/m^2) und Paclitaxel (175 mg/m^2 ; $n=166$) verabreicht. Bezüglich der Mortalität (9,5 verglichen mit 9,9 Monaten) und der progressionsfreien Überlebenszeit (5,1 verglichen mit 5,0 Monaten) bestand kein Unterschied zwischen der Therapie mit Cisplatin/Paclitaxel und der Therapie mit Cisplatin/Teniposid. Die höheren Ansprechraten (37 % verglichen mit 26 %), die insgesamt weniger auftretenden Nebenwirkungen und die verbesserte kurzfristige Lebensqualität mit Cisplatin/Paclitaxel verglichen mit Cisplatin/Teniposid wurden jedoch als wichtige Ergebnisse in einer palliativen Population gewertet. Periphere Neurotoxizität 2. oder 3. Grades wurde mit Cisplatin/Paclitaxel häufiger beobachtet (29 % verglichen mit 6 %).

In der zweiten Studie wurde 599 Patienten mit Stadium IIIB oder IV der Krankheit randomisiert Cisplatin (75 mg/m^2) und Etoposid (100 mg/m^2 ; $n=200$), oder Cisplatin (75 mg/m^2) und niedrig-dosiertes Paclitaxel (135 mg/m^2 ; $n=198$), oder Cisplatin (75 mg/m^2) und hoch-dosiertes Paclitaxel (250 mg/m^2) mit G-CSF ($n=201$) verabreicht. Für jeden Paclitaxel-enthaltenden Therapiearm bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der mittleren Überlebenszeit im Vergleich zu Etoposid/Cisplatin ($p=0,097$ bzw. $0,090$ für hoch-dosiertes Paclitaxel bzw. niedrig-dosiertes Paclitaxel). Für den hoch-dosierten Paclitaxel-Therapiearm wurden, bezüglich der mittleren progressionsfreien Überlebenszeit, im Vergleich zu dem Etoposid/Cisplatin-Therapiearm hoch signifikante Ergebnisse erzielt ($p=0,007$). Die Ansprechraten sprachen deutlich für die Paclitaxel-enthaltenden Therapiearme [13 % bzw. 30 % bzw. 26 % für Etoposid/Cisplatin bzw. hoch-dosiertes Paclitaxel-Regime ($p<0,001$ verglichen mit Etoposid/Cisplatin) bzw. niedrig-dosiertes Paclitaxel-Regime ($p=0,003$ verglichen mit Etoposid/Cisplatin)]. Ein größerer Anteil an Patienten, die mit Paclitaxel behandelt wurden, hatte Verbesserungen in der kurzfristigen Lebensqualität. Neurotoxizität 3. Grades trat jedoch signifikant häufiger in dem hoch-dosierten Paclitaxel-Therapiearm als in dem Etoposid/Cisplatin-Therapiearm auf (40 % verglichen mit 21 %).

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit von Paxene wurden in einer nicht-vergleichenden Einzelstudie untersucht. An der Studie nahmen 107 Patienten mit fortgeschrittenem KS teil, die zuvor eine systemische Chemotherapie erhalten hatten. In der Studie erhielt die Mehrheit der Patienten Granulozyten-Koloniestimulierenden-Faktor (G-CSF). Primärer Parameter war ein optimales Ansprechen des Tumors auf die Behandlung. Die Patienten erhielten alle 14 Tage über 3 Stunden eine Infusion von 100 mg/m^2 Paxene. Bei 63 der 107 Patienten wurde eine Resistenz gegenüber liposomalen Anthrazyklinen festgestellt. Diese Untergruppe galt als die Kerngruppe bezüglich der Wirksamkeit der Therapie.

Insgesamt lag die Erfolgsquote bei den Patienten mit Resistenzen gegenüber liposomalen Anthrazyklinen (vollständiges oder teilweises Ansprechen) nach 15 Behandlungszyklen bei 57 % (CI 44 – 70 %). In mehr als der Hälfte der Fälle wurde ein Erfolg nach den ersten drei Behandlungszyklen beobachtet. Bei den Patienten mit Resistenzen gegenüber liposomalen Anthrazyklinen wurde bei Patienten, die nie einen Proteasehemmer erhalten hatten (55,6 %), sowie bei Patienten, die mindestens 2 Monate vor der Behandlung mit Paxene einen Proteasehemmer erhalten hatten (60,9 %), ein vergleichbares Ansprechen auf die Behandlung beobachtet.

Die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit betrug in der Kerngruppe 468 Tage (95 % CI 257-NE). Die mittlere Überlebenszeit für Paxene konnte nicht berechnet werden, jedoch lag die untere 95 %-Grenze in der Kerngruppe bei 617 Tagen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Anwendung nimmt die Plasmakonzentration nach einem zwei- oder dreiphasigen Schema ab. Der Paclitaxel-Abbau verläuft nicht-linear (konzentrationsabhängig), da die systemische Exposition nach einer Dosiserhöhung mehr als erwartet zunimmt.

Ausgehend von *In-vitro*-Studien wird von einer Plasmaproteinbindung in Höhe von 88 bis 98 % berichtet. Trotz dieser hohen Proteinbindung wird Paclitaxel gut in das Gewebe verteilt.

Metastasierendes Mammakarzinom

Die pharmakokinetischen Parameter von Paclitaxel bei einer Dosis von 175 mg/m² bei 3-stündiger Verabreichung an 13 Patienten mit Mammakarzinom erreichten folgende Werte: die maximale Konzentration (C_{max}) betrug 3.890 ng/ml, die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (AUC) 14.090 ng/h/ml und die Clearance (CL) 13,3 l/h/m².

Metastasierendes Mammakarzinom bzw. Ovarialkarzinom

Die pharmakokinetischen Parameter von Paclitaxel bei einer Dosis von 175 mg/m² bei 3-stündiger Verabreichung an 5 Patienten mit Mammakarzinom und an 3 Patienten mit Ovarialkarzinom erreichten folgende Werte: die maximale Konzentration (C_{max}) betrug 4.213 ng/ml, die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (AUC) 12.603 ng-h/ml und die Clearance (CL) 20,4 l/h/m².

Die renale Elimination spielt für die Gesamtausscheidung von Paclitaxel eine untergeordnete Rolle, da nur weniger als 10 % der Dosis im Urin unverändert ausgeschieden werden. Der Haupteliminationsweg besteht in der Metabolisierung mit anschließender biliärer Exkretion. Bei sechs Patienten wurden 39 – 87 % einer intravenösen Dosis (175 mg/m²) im Stuhl ausgeschieden und durchschnittlich nur 10 % der Dosis als unverändertes Paclitaxel. Verschiedene Metaboliten wurden nachgewiesen. Nur drei Metaboliten wurden identifiziert: 6 alpha-Hydroxypaclitaxel, 3'-para-Hydroxypaclitaxel und 6 alpha, 3'-para-Dihydroxypaclitaxel. Den Hauptmetaboliten im Stuhl stellte 6 alpha-Hydroxypaclitaxel dar. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass CYP 2C8 und 3A4 an der Bildung von 6 alpha-Hydroxypaclitaxel bzw. 3'-para-Dihydroxypaclitaxel beteiligt sind.

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Im Anschluss an eine intravenöse Dosis von 100 mg/m², verabreicht als 3-stündige Infusion an 19 Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom, lagen die maximalen Konzentrationen in einem Bereich zwischen 761 und 2.860 ng/ml (MW: 1.530) und die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (AUC) betrug im Mittel 5.619 ng/h/ml (2.609 - 9.428). Die Clearance betrug 20,6 l/h/m² (11 - 38) und das Verteilungsvolumen 291 l/m² (121 - 638). Die terminale Eliminationshalbwertszeit betrug im Mittel 23,7 Stunden (12 - 33).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenese, Mutagenese, Fertilitätsbeeinträchtigung

Paclitaxel erwies sich bei *in vivo* Untersuchungen als genotoxisch. ~~Es wurde gezeigt, dass Paclitaxel *in vivo* über mutagene Eigenschaften verfügt~~ (Micronucleus-Test an der Maus); im Ames-Test oder im Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT)-Genmutations-Assay induzierte es jedoch keine Mutagenität. Untersuchungen zum ~~Das~~ karzinogenen Potential von

Paclitaxel liegen nicht vor ~~wurde nicht untersucht~~. Paclitaxel gehört jedoch zu einer Gruppe von Substanzen, die aufgrund ihrer Wirkungsweise potentiell karzinogen sind. In geringer Dosierung von 0,6 mg/kg/Tag führte Paclitaxel bei der Ratte zu reduzierter ~~herabgesetzter~~ Fertilität und fetaler Toxizität. Tierversuche zeigten irreversible Nebenwirkungen von Paclitaxel auf die männlichen Fortpflanzungsorgane bei klinisch relevanten Expositionsspiegeln.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polyoxyl-Rizinusöl
Citronensäure (wasserfrei)
Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Der Kontakt des unverdünnten Konzentrates mit Vorrichtungen oder Geräten zur Zubereitung von Infusionslösungen, die aus PVC mit Weichmacherzusatz bestehen, wird nicht empfohlen. Um die Exposition des Patienten gegenüber dem Weichmacher DEHP [Di-(2-ethylhexyl)phthalat], der aus den Infusionsbeuteln oder -sets aus PVC freigegeben werden kann, möglichst gering zu halten, müssen Paxene Lösungen in Flaschen (aus Glas, Polypropylen) oder in Kunststoffbeuteln (Polypropylen, Polyolefin) aufbewahrt und mit Hilfe von Polyethylen-beschichteten Applikationssets verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre.

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität der unverbrauchten, unverdünnten Restlösung in dem Durchstechfläschchen wurde für bis zu 28 Tagen bei einer Aufbewahrung unter 25 °C nachgewiesen. Für andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen ist der Anwender verantwortlich.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösungen in Infusionsbeuteln aus Polypropylen wurde bei einer Aufbewahrung unter 25 °C für 24 Stunden nachgewiesen.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten muss das verdünnte Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender. Diese sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C erfolgen, es sei denn, die Zubereitung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml-Durchstechflasche aus transparentem Glas (Typ I) mit Flip-off-Verschluss und 30 mg Konzentrat.

20 ml-Durchstechflasche aus transparentem Glas (Typ I) mit Flip-off-Verschluss und 100 mg Konzentrat.

30 ml-Durchstechflasche aus transparentem Glas (Typ I) mit Flip-off-Verschluss und 150 mg Konzentrat.

50 ml-Durchstechflasche aus transparentem Glas (Typ I) mit Flip-off-Verschluss und 300 mg Konzentrat.

Vier Packungsgrößen sind verfügbar: 30 mg/5 ml Durchstechflasche, 100 mg/16,7 ml Durchstechflasche, 150 mg/25 ml Durchstechflasche, und 300 mg/50 ml Durchstechflasche im Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nach der ersten Anwendung sind verbliebene Lösungsreste zu verwerfen.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Zubereitung und der Anwendung

Paclitaxel ist ein zytotoxischer tumorhemmender Wirkstoff. Wie auch bei anderen potentiell toxischen Stoffen muss beim Umgang mit Paxene Vorsicht gewahrt werden. Das Tragen von Handschuhen, Schutzbrille und Schutzkleidung wird empfohlen. Bei Berührung von Paxene-Lösungen mit der Haut sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen. Bei Kontakt mit den Schleimhäuten gründlich mit Wasser spülen. Paxene sollte nur von im Umgang mit Zytostatika geschultem Personal zubereitet und verabreicht werden. Schwangere Angestellte dürfen nicht mit Paxene arbeiten.

Zubereitungen zur intravenösen Infusion

Paxene Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt werden. Paxene sollte entweder mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung, 50 mg/ml (5 %) Glucose-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Injektionslösung in Ringer-Lösung verdünnt werden, so dass eine Endkonzentration von 0,3 bis 1,2 mg/ml erreicht wird. Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung in Infusionsbeuteln aus Polypropylen wurde bei einer Aufbewahrung unter 25 °C für 24 Stunden nachgewiesen. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten muss das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender. Diese sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C erfolgen, es sei denn, die Zubereitung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Parenterale Arzneimittel müssen stets vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden. Nach der Zubereitung kann die Lösung eine Trübung aufweisen, die auf die Trägerlösung zurückzuführen ist.

Paxene-Lösungen müssen in Behältnissen aus Glas, Polypropylen oder Polyolefin zubereitet und aufbewahrt werden. PVC-freie Verabreichungssets, wie etwa solche mit Polyethylenauskleidung, sind zu verwenden.

Paxene sollte durch einen In-Line-Filter mit einer mikroporösen Membran, deren Porengröße maximal 0,22 µm beträgt, verabreicht werden. Die Verwendung von Filtervorrichtungen mit inkorporierten, kurzen, PVC-beschichteten Zu- und Abfluss-Schläuchen führte zu keiner signifikanten DEHP-Freisetzung.

Handhabung und Entsorgung

Die Vorschriften zur ordnungsgemäßen Handhabung und Entsorgung von Zytostatika sind zu befolgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 19. Juli 1999.
Datum der letzten Verlängerung: 19. Juli 2009.

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

IVAX Pharmaceuticals UK
Aston Lane North
Preston Brook
Runcorn,
Cheshire
Vereinigtes Königreich

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

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Arzneimittel nicht für den Verkehr zugelassen

**ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

KARTONBESCHRIFTUNG FÜR PAXENE 30 mg/5 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paxene 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Paclitaxel

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 6 mg/ml Paclitaxel (30 mg Paclitaxel in 5 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Polyoxyl-Rizinusöl, Citronensäure (wasserfrei) und 49,7 % (V/V) Ethanol. Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
30 mg/5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

ACHTUNG: Vor Gebrauch verdünnen.
Nur zum einmaligen Gebrauch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität der unverbrauchten, unverdünnten Restlösung in der Durchstechflasche wurde für bis zu 28 Tage bei einer Aufbewahrung unter 25 °C nachgewiesen.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung in Infusionsbeuteln aus Polypropylen wurde bei einer Aufbewahrung unter 25 °C für 24 Stunden nachgewiesen.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten muss das Produkt sofort verwendet werden.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Unverbrauchte Arzneimittelreste sind entsprechend den Vorschriften für zytotoxische Substanzen zu verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/113/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLÄSCHCHENBESCHRIFTUNG FÜR PAXENE 30 mg/5 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Paxene 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Paclitaxel
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch bitte Gebrauchsinformation beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 mg/5 ml

ACHTUNG: Vor Gebrauch verdünnen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

KARTONBESCHRIFTUNG FÜR PAXENE 100 mg/16,7 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paxene 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Paclitaxel

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 6 mg/ml Paclitaxel (100 mg Paclitaxel in 16,7 ml)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Polyoxyl-Rizinusöl, Citronensäure (wasserfrei) und 49,7 % (V/V) Ethanol. Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
100 mg/16,7 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

ACHTUNG: Vor Gebrauch verdünnen.
Nur zum einmaligen Gebrauch

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität der unverbrauchten, unverdünnten Restlösung in der Durchstechflasche wurde für bis zu 28 Tage bei einer Aufbewahrung unter 25 °C nachgewiesen.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung in Infusionsbeuteln aus Polypropylen wurde bei einer Aufbewahrung unter 25 °C für 24 Stunden nachgewiesen.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten muss das Produkt sofort verwendet werden.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Unverbrauchte Arzneimittelreste sind entsprechend den Vorschriften für zytotoxische Substanzen zu verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/113/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Bitte Gebrauchsinformation beachten.

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLÄSCHCHENBESCHRIFTUNG FÜR PAXENE 100 mg/16,7 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Paxene 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Paclitaxel
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch bitte Gebrauchsinformation beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

100 mg/16,7 ml
ACHTUNG: Vor Gebrauch verdünnen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

KARTONBESCHRIFTUNG FÜR PAXENE 150 mg/25 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paxene 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Paclitaxel

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 6 mg/ml Paclitaxel (150 mg Paclitaxel in 25 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Polyoxyl-Rizinusöl, Citronensäure (wasserfrei) und 49,7% (V/V) Ethanol. Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
150 mg/25 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

ACHTUNG: Vor Gebrauch verdünnen.
Nur zum einmaligen Gebrauch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität der unverbrauchten, unverdünnten Restlösung in der Durchstechflasche wurde für bis zu 28 Tage bei einer Aufbewahrung unter 25 °C nachgewiesen.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung in Infusionsbeuteln aus Polypropylen wurde bei einer Aufbewahrung unter 25 °C für 24 Stunden nachgewiesen.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten muss das Produkt sofort verwendet werden.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Unverbrauchte Arzneimittelreste sind entsprechend den Vorschriften für zytotoxische Substanzen zu verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/113/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLÄSCHCHENBESCHRIFTUNG FÜR PAXENE 150 mg/25 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Paxene 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Paclitaxel
Zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZURANWENDUNG

Vor Gebrauch bitte Gebrauchsinformation beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

150 mg/25 ml
ACHTUNG: Vor Gebrauch verdünnen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

KARTONBESCHRIFTUNG FÜR PAXENE 300 mg/50 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paxene 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Paclitaxel.

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 6 mg/ml Paclitaxel (300 mg Paclitaxel in 50 ml)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Polyoxyl-Rizinusöl, Citronensäure (wasserfrei) und 49,7 % (V/V) Ethanol. Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
300 mg/50 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

ACHTUNG: Vor Gebrauch verdünnen.
Nur zum einmaligen Gebrauch.

8 VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität der unverbrauchten, unverdünnten Restlösung in der Durchstechflasche wurde für bis zu 28 Tage bei einer Aufbewahrung unter 25 °C nachgewiesen.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung in Infusionsbeuteln aus Polypropylen wurde bei einer Aufbewahrung unter 25 °C für 24 Stunden nachgewiesen.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten muss das Produkt sofort verwendet werden.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Unverbrauchte Arzneimittelreste sind entsprechend den Vorschriften für zytotoxische Substanzen zu verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/113/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLÄSCHCHENBESCHRIFTUNG FÜR PAXENE 300 mg/50 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Paxene 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Paclitaxel
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR DER ANWENDUNG

Vor Gebrauch bitte Gebrauchsinformation beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

300 mg/50 ml
ACHTUNG: Vor Gebrauch verdünnen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Paxene 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Paclitaxel

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage sicher auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Paxene und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Paxene beachten?
3. Wie ist Paxene anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Paxene aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST PAXENE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Paxene gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als antineoplastische Arzneimittel (Zytostatika) bezeichnet werden. Diese Arzneimittel werden in der Krebstherapie eingesetzt.

Paxene Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist indiziert zur Behandlung von:

- fortgeschrittenem, AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkom, wenn bestimmte andere Behandlungen (liposomale Anthrazykline) versucht worden sind, aber keinen Erfolg hatten. Es handelt sich hierbei um einen Tumor, der aus den Blutgefäßen der Haut oder innerer Organe entsteht und sich als flache oder erhabene, violette bis dunkelbraune Flecke auf der Haut manifestiert.
- fortgeschrittenem Brustkrebs in Fällen, wo bestimmte andere Behandlungen (anthracyclinhaltige Standardtherapie) versucht worden sind, aber keinen Erfolg hatten, oder wenn der Patient kein Kandidat für diese Behandlungen ist.
- fortgeschrittenem Ovarialkarzinom oder einem Resttumor (> 1cm) nach vorausgegangener Operation, in Kombination mit Cisplatin als First-line Behandlung.
- fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in Fällen, wo bestimmte andere Behandlungen (platinhaltige Kombinationstherapie ohne Taxane) versucht worden sind, aber keinen Erfolg hatten (als Second-line Behandlung).
- fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, wenn potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht möglich sind, in Kombination mit Cisplatin. Die Daten zur Wirksamkeit bei dieser Indikation sind begrenzt.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON PAXENE BEACHTEN?

Paxene darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Paclitaxel oder einem der sonstigen Bestandteile von Paxene sind;

- wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Probleme mit der Leber gehabt haben;
- wenn Ihnen mitgeteilt worden ist, dass Ihr weißes Blutbild sehr niedrig ist;
- wenn Sie an einer schweren, unkontrollierten Infektion leiden;
- wenn Sie schwanger sind, schwanger werden könnten oder stillen.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Paxene ist erforderlich:

- Vor Beginn und während der Behandlung mit Paxene werden bei Ihnen regelmäßig Blutuntersuchungen durchgeführt, um zu prüfen, ob die Fortsetzung der Behandlung für Sie unbedenklich ist.
- Paxene wird für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen..
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen während oder nach der Paxene-Behandlung schwerer oder anhaltender oder blutiger Durchfall auftritt. Es könnte sich dabei um ein Anzeichen für eine schwere Darmentzündung (pseudomembranöse Colitis) handeln.
- Wenn es bei Ihnen während der Behandlung zu unregelmäßigem Herzschlag, Schwindel oder Ohnmacht kommt.
- Wenn Sie eine Strahlentherapie (Radiotherapie) in der Brustregion bekommen haben (siehe Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?).
- Wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, welche die Wirkung von Paclitaxel beeinflussen könnten (siehe Bei Anwendung von Paxene mit anderen Arzneimitteln).

Bei Anwendung von Paxene mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Paxene erhalten, wenn Sie:

- Ritonavir, Nelfinavir, Efavirenz, Nevirapin (zur AIDS-Behandlung) oder andere für Ihre Krankheit verschriebene Arzneimittel einnehmen;
- andere vom Arzt verschriebene Arzneimittel zur Behandlung sonstiger Krankheiten einnehmen (z.B. Erythromycin, Fluoxetin, Gemfibrozil, Imidazol enthaltende Antimykotika, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital);
- andere, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel einnehmen, die Sie selbst gekauft haben

Wenn Sie bereits wegen Ihrer Krebserkrankung mit Doxorubicin behandelt werden, sollte Ihnen Ihre erste Dosis Paclitaxel 24 Stunden nach der Einnahme von Doxorubicin verabreicht werden.

Aufgrund seines hohen Alkoholgehaltes kann Paxene die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Wenn Sie einen anderen Arzt oder ein Krankenhaus aufsuchen, vergessen Sie nicht, den Arzt über die von Ihnen eingenommenen Arzneimittel zu informieren.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, wenn Sie glauben, dass Sie schwanger sein könnten, oder wenn Sie stillen, bevor Sie eine Behandlung mit Paxene erhalten. Paxene darf ~~kann~~ während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, und Frauen, die Paxene erhalten, dürfen nicht stillen. Während ~~Bei~~ der Behandlung mit Paxene müssen wirksame und sichere ~~angemessene~~ Maßnahmen zur Empfängnisverhütung angewendet werden.

Männliche Patienten, die mit Paxene behandelt werden, sollten während ~~in dem Zeitraum~~ der Behandlung und bis zu sechs Monaten nach Beendigung der Behandlung kein Kind zeugen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Paxene enthält Alkohol. Während einiger Stunden nach der Behandlung mit Paxene ist daher eine Verminderung der Fahrtüchtigkeit und der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, möglich. Wenden Sie sich an Ihren Arzt. Falls Müdigkeit oder Schwindelgefühl auftreten, kann es auch zwischen den einzelnen

Behandlungen zu einer Verminderung der Fahrtüchtigkeit und der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, kommen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Paxene

Paxene enthält etwa 50 Vol.-% Alkohol. Jede Infusion enthält bis zu 21 g Alkohol. Die in diesem Medikament enthaltene Menge Alkohol kann die Wirkungen anderer Arzneimittel beeinflussen und ist bei Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie zu berücksichtigen. Nach einer Paxene-Infusion kann Ihre Fähigkeit Fahrzeuge zu lenken oder Maschinen zu bedienen, durch die in diesem Arzneimittel enthaltene Alkoholmenge beeinträchtigt sein.

Paxene enthält Polyoxyl-Rizinusöl, das eine allergische Reaktion auslösen kann.

3. WIE IST PAXENE ANZUWENDEN?

Paxene Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird verdünnt und langsam über ca. 3 Stunden in eine Vene verabreicht, sofern nicht anders festgelegt. Die Höhe der Dosis von Paxene, die Sie erhalten, wird aufgrund Ihrer Körperoberfläche in m^2 und aufgrund der Ergebnisse Ihrer Blutuntersuchungen und Ihres Gesundheitszustands berechnet. Falls nötig, wird Ihr behandelnder Arzt die Dosis während der Behandlung anpassen.

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Die übliche Dosis von Paxene ist 100 mg/m^2 Körperoberfläche. Sie erhalten Paxene alle 2 Wochen, so lange wie die Ergebnisse Ihrer Blutuntersuchungen zeigen, dass die Behandlung weitergeführt werden kann.

Fortgeschrittener Brust- und Eierstockkrebs (Second-line Behandlung)

Die übliche Dosis von Paxene ist 175 mg/m^2 Körperoberfläche. Sie erhalten Paxene alle 3 Wochen, so lange wie die Ergebnisse Ihrer Blutuntersuchungen zeigen, dass die Behandlung weitergeführt werden kann.

Fortgeschrittener Eierstockkrebs (First-line Behandlung)

Zwei Dosierungsschemata von Paxene werden empfohlen: Paxene 175 mg/m^2 Körperoberfläche wird als 3-stündige intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von einem anderen Arzneimittel, Cisplatin, alle drei Wochen; alternativ Paxene 135 mg/m^2 als eine 24-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin, alle drei Wochen. Sie werden diese Therapie so lange erhalten, wie die Ergebnisse Ihrer Blutuntersuchung zeigen, dass es sicher ist, mit Ihrer Behandlung fortzufahren.

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Die übliche Dosis von Paxene ist 175 mg/m^2 Körperoberfläche, gefolgt von Cisplatin, alle drei Wochen. Sie werden diese Therapie so lange erhalten, wie die Ergebnisse Ihrer Blutuntersuchung zeigen, dass es sicher ist, mit Ihrer Behandlung fortzufahren.

Um eventuell auftretenden allergischen Reaktionen auf die Infusion vorzubeugen, erhalten Sie vor Beginn der Infusion Arzneimittel. Zwölf und sechs Stunden vor der Infusion wird Ihnen Dexamethason (ein Steroid), entweder als Tablette zum Einnehmen oder als Injektion, verabreicht. Eine halbe bis eine Stunde vor der Infusion erhalten Sie zwei verschiedene Injektionen (ein Antihistaminikum und einen H_2 -Antagonisten).

Sie erhalten die Infusion unter medizinischer Überwachung und werden während der Infusion regelmäßig untersucht, um zu beobachten, wie Sie auf die Infusion reagieren. Wenn Sie in der Vergangenheit an Herzproblemen gelitten haben, wird eventuell Ihre Herzfrequenz überwacht. Treten während der Infusion Probleme auf, so leitet das medizinische Personal sofort die erforderlichen Maßnahmen ein.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Paxene Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Während der Infusion von Paxene oder im Anschluss an die Behandlung können Nebenwirkungen auftreten. Während der Behandlung sollten Sie das medizinische Personal informieren, wenn Sie sich nicht wohl fühlen. Wenn Sie sich zwischen den Behandlungen oder nach Abschluss der Behandlung nicht wohl fühlen, teilen Sie es so bald wie möglich Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Die Häufigkeit der unten aufgeführten möglichen Nebenwirkungen wird unter Zugrundelegung folgender Kriterien definiert:

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Personen)

Häufig (betrifft 1 bis 10 von 100 Personen)

Gelegentlich (betrifft 1 bis 10 von 1.000 Personen)

Selten (betrifft 1 bis 10 von 10.000 Personen)

Sehr selten (betrifft weniger als 1 von 10.000 Personen)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Sehr häufige Nebenwirkungen sind

- Infektionen – sie können mit Fieber oder Schüttelfrost, Halsentzündung und Pilzinfektionen im Mund (orale Candidose) verbunden sein
- Leichte allergische Reaktionen, wie z. B. Flush (Hautrötung mit Hitzewallungen) und Hautausschlag
- Blutdruckabfall mit Benommenheitsgefühl im Stehen
- Essstörungen, wie z. B. Anorexie
- Störungen des Nervensystems wie Kribbeln oder Stechen (Ameisenlaufen) in Händen und Füßen
- Übelkeit oder Erbrechen
- Leichter Durchfall, Verstopfung und Magenschmerzen
- Haarausfall
- Gelenk- oder Muskelschwäche, Schmerzen oder Gefühlsverlust in den Beinen
- Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle

Häufige Nebenwirkungen sind:

- Grippeähnliche Symptome
- Vorübergehende Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen mit möglicher erhöhter Anfälligkeit für Infektionen
- Verringerung der Anzahl der Blutplättchen, was zu ungewöhnlichen Blutungen (z. B. Nasenbluten) und unerklärlichen Blutergüssen führen kann.
- Schmerzen im Körper
- Schwindel
- Erregtheit
- Schlaflosigkeit
- Schlechter Geschmack im Mund

- Gleichgewichtsstörungen oder Gangstörungen
- Kopfschmerzen
- Ohrgeräusche (Tinnitus)
- Abnormaler Herzrhythmus
- Schwächegefühl
- Rötung oder Rotwerden (Flush) der Haut
- Kurzatmigkeit
- Nasenbluten
- Mundtrockenheit oder Mundgeschwüre
- Verdauungsstörungen
- Veränderungen der Farbe des Stuhls
- Veränderungen der Haut und Nägel
- Leichte Abschuppung der Haut mit Hauttrockenheit, Hautausschlag und Akne
- Knochen- und Rückenschmerzen sowie Beinkrämpfe
- Schmerzen beim Wasserlassen
- Reizungen an der Injektionsstelle mit Schmerzen, Schwellungen und Hautverhärtung im Bereich der Injektionsstelle. Bei Austreten von Paxene aus der Vne kann es zu Infektionen oder zur Bildung von Geschwüren auf der umgebenden Haut kommen.
- Es kann zu einem Anstieg der Spiegel bestimmter Enzyme im Blut kommen.

Gelegentliche Nebenwirkungen:

- Schwere Infektionen, wie z. B. Lungenentzündung
- Schwere Anämie
- Müdigkeit
- Blässe
- Dehydratation, Gewichtsverlust oder -zunahme
- Schwere Brustschmerzen, unregelmäßiger Herzschlag, Schwäche und Herzinfarkt
- Bluthochdruck, Blutgerinnsel und Venenentzündung
- Gelbfärbung von Haut und Nägeln

Seltene Nebenwirkungen:

- Infektionen wie Lungenentzündung
- Lokalisierte Schwellungen der Haut
- Schwere allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktion) – möglicherweise in Verbindung mit Juckreiz und Schwellungen an Händen, Füßen, Knöcheln, Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen
- Wirkungen auf die Nerven, die für die Muskelbewegung zuständig sind, mit Schwäche in den Armen und Beinen
- Juckreiz, roter Hautausschlag
- Lungenprobleme mit Schwellung und Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge, die zu Kurzatmigkeit führen können

Sehr seltene Nebenwirkungen:

- Akute Leukämie (Blutkrebs)
- Lebensbedrohliche allergische Reaktion (anaphylaktischer Schock)
- Verwirrtes Erscheinungsbild und Handeln
- Hirnerkrankung
- Hartnäckiger Durchfall

- Krampfanfälle (epileptische Anfälle)
- Sehstörungen
- Hörverlust
- Gleichgewichtsstörungen
- Anstieg der Herzfrequenz
- Schock
- Verstopfung
- Bauchschmerzen durch Flüssigkeitsansammlungen im Bauchraum (Ascites), Darmentzündung, Darmverschluss, Blutgerinnsel in den Blutgefäßen zum Darm und Perforation der Darmwand
- Erkrankung der Bauchspeicheldrüse
- Erkrankung der Speiseröhre
- Appetitlosigkeit
- Schwere Hautreizungen, -läsionen und -ausschläge
- Ablösung von Finger- und Zehennägeln – während der Therapie sollten Sie deshalb Ihre Hände und Füße vor der Sonne schützen
- Leberschaden – Gelbfärbung der Haut und abnormale Leberenzymspiegel

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

5. WIE IST PAXENE AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Fläschchenetikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in der Apotheke aufbewahrt, dort gebrauchsfertig zubereitet und dann von einem Arzt oder einer Krankenschwester verabreicht. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen, verdünnten Infusionslösung wurde bei einer Aufbewahrung unter 25 °C für mindestens 24 Stunden nachgewiesen. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Produkt nach dem Öffnen sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender. Diese sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C erfolgen,

Paxene darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung sichtbare Partikel und eine Verfärbung zeigt. Nach der Zubereitung kann die Lösung eine Trübung aufweisen.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nach der ersten Anwendung verbliebene Lösungsreste sind zu verwerfen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE ANGABEN

Was Paxene enthält

Der Wirkstoff ist Paclitaxel 6 mg/ml (30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml or 300 mg/50 ml). Die sonstigen Bestandteile sind Polyoxyl-Rizinusöl, Citronensäure (wasserfrei) und Ethanol.

Wie Paxene aussieht und Inhalt der Packung

Paxene ist eine klare, farblose bis schwach gelbe, dickliche (visköse) Flüssigkeit, abgefüllt in Flaschen zu 5 ml, 16,7 ml, 25 ml und 50 ml Konzentrat.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

IVAX Pharmaceuticals UK
Runcorn
Cheshire
Vereinigtes Königreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Nederland

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

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

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

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Weitere Hinweise für die Zubereitung der Infusion

Hinweise für die Handhabung

Paxene ist ein Zytostatikum, und es ist, wie bei anderen potentiell toxischen Substanzen, beim Umgang mit Paxene entsprechende Vorsicht angezeigt. Das Tragen von Handschuhen, Schutzbrille und Schutzkleidung wird empfohlen. Falls die Paxene-Lösung mit der Haut in Kontakt kommt, ist die Haut sofort sorgfältig mit Wasser und Seife zu waschen. Falls Paxene auf Schleimhäute kommt, sollten auch die Schleimhäute gründlich mit Wasser gespült werden. Paxene sollte nur von im Umgang mit Zytostatika geschultem Personal zubereitet und verabreicht werden. Schwangere Angestellte dürfen nicht mit Paxene arbeiten.

Zubereitung der Infusionslösung

Paxene muss vor der Infusion unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden. Paxene sollte entweder mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung, 50 mg/ml (5 %) Glucose-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Injektionslösung in Ringerlösung auf eine Endkonzentration von 0,3 - 1,2 mg/ml verdünnt werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung in Infusionsbeuteln aus Polypropylen wurde bei einer Aufbewahrung unter 25 °C für mindestens 24 Stunden nachgewiesen.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender. Diese sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C erfolgen, es sei denn, die Zubereitung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität der unverbrauchten, unverdünnten Restlösung in dem Fläschchen wurde für bis zu 28 Tage bei einer Aufbewahrung unter 25 °C nachgewiesen. Für andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen ist der Anwender verantwortlich.

Parenterale Arzneimittel sollten stets vor der Anwendung visuell auf die Abwesenheit von Partikeln und Verfärbung geprüft werden. Nach der Zubereitung kann die Lösung eine Trübung aufweisen, die auf die Trägerlösung zurückzuführen ist.

Die Spiegel des extrahierbaren Weichmachers DEHP [Di-(2-ethylhexyl)phthalat] steigen mit der Zeit und mit der Konzentration an, wenn die Verdünnungen in PVC-Behältnissen zubereitet werden. Daher wird die Verwendung von PVC-Behältnissen und Verabreichungssets mit Weichmacherzusatz nicht empfohlen.

Paxene-Lösungen sollten in Behältnissen aus Glas, Polypropylen oder Polyolefin zubereitet und gelagert werden. PVC-freie Verabreichungssets, wie etwa solche, die mit Polyethylen überzogen sind, sollten verwendet werden.

Paxene sollte durch einen In-Line-Filter mit einer Mikroporenmembran, deren Porengröße maximal 0,22 µm beträgt, verabreicht werden. Die Verwendung von Filtervorrichtungen mit inkorporierten, kurzen, PVC-beschichteten Zu- und Abfluss-Schläuchen führte zu keiner signifikanten DEHP-Freisetzung.

Handhabung und Entsorgung

Die Vorschriften zur ordnungsgemäßen Handhabung und Entsorgung von antineoplastischen Mitteln sind zu befolgen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen