

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paxene 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 6 mg/ml paklitakselia (30 mg paklitakselia 5 ml:ssa tai 100 mg paklitakselia 16.7 ml:ssa tai 150 mg paklitakselia 25 ml:ssa tai 300 mg paklitakselia 50 ml:ssa).

Apuaineet:

Yksi injektiopullo sisältää polyetoksiloitua risiiniöljyä: 527 mg/ml ja etanolia: 49,7v/v%

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen viskoosi liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Paxene on tarkoitettu potilaiden hoitoon:

- joilla on laajalle edennyt AIDS:iin liittyvä Kaposin sarkooma (AIDS-KS) ja jotka eivät ole saaneet apua aiemmasta antrasykliini-liposomihoidosta;
- joilla on metastaattinen rintasyöpä (metastatic breast cancer, MBC) ja jotka eivät ole saaneet apua tavallisesta antrasykliiniä sisältävästä hoidosta tai joille tämä hoito ei sovi;
- joilla on pitkälle edennyt munasarjasyöpä (advanced carcinoma of the ovary, AOC) tai laparotomian jälkeinen jäännöskasvain (> 1 cm), ja joille annetaan samanaikaisesti sisplatiinia ensivaiheen hoitona;
- joilla on metastaattinen munasarjasyöpä (metastatic ovarian cancer, MOC) ja joilla toisen vaiheen hoitona annettu platinumia sisältävä yhdistelmähoito ilman taksaaneja ei ole tuottanut tulosta;
- joilla on ei-pienisoluisen keuhkasyöpä (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) ja joille ei voi antaa potentiaalisesti parantavaa kirurgista hoitoa ja/tai sädehoitoa, yhdessä sisplatiinin kanssa. Tätä indikaatiota tukee rajoitettu määrä tehoa koskevaa tietoa, katso kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Paxene-lääkitys tulee antaa vain syöpätautien erikoislääkärin valvonnassa sytostaattien käyttöön erikoistuneissa sairaalayksiköissä (ks. kohta 6.6).

Kaikille potilaille tulee antaa esilääkityksenä kortikosteroideja, antihistamiineja ja H₂-antagonisteja ennen Paxene-lääkitystä. Seuraavanlaista esilääkitysohjelmaa suositellaan: deksametasoni (8 - 20 mg) suun kautta (12 ja 6 tuntia) tai laskimonsisäisesti (30 - 60 minuuttia) ennen Paxene-hoidon aloittamista, klorfeniramiinia 10 mg laskimonsisäisesti tai sama määrä antihistamiinia 30 - 60 minuuttia ennen Paxene-lääkitystä ja simetidiinia (300 mg) tai ranitidiinia (50 mg) laskimonsisäisesti 30 - 60 minuuttia ennen Paxenea. Asianmukainen tukilääkitys tulee olla helposti saatavilla yliherkkyysoireiden varalta.

Sisplatiinin käyttöä pitkälle edenneen munasarjasyövän ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa selostetaan sisplatiinin valmisteyhteenvedossa.

AIDS:iin liittyvä Kaposin sarkooma

Suosittelut Paxene-annos on 100 mg/m^2 , joka annetaan infuusiona laskimoon 3 tunnin aikana kahden viikon välein.

Metastaattinen rinta- ja munasarjasyöpä (toisen vaiheen hoito)

Suosittelut Paxene-annos on 175 mg/m^2 , joka annetaan infuusiona laskimoon 3 tunnin aikana kolmen viikon välein.

Pitkälle edennyt munasarjasyöpä (ensivaiheen hoito)

Vaikka muitakin annosteluohjelmia/yhdistelmiä tutkitaan, suosituksena on yhdistelmähoito Paxenella ja sisplatiinilla. Infuusion kestosta riippuen suositellaan kahta annosteluohjelmaa: Paxene 175 mg/m^2 laskimonsisäisenä infuusiona 3 tunnin aikana, ja sen jälkeen sisplatiini 75 mg/m^2 joka kolmas viikko tai vaihtoehtoisesti Paxene 135 mg/m^2 24 tunnin infuusiona ja sen jälkeen sisplatiini 75 mg/m^2 joka kolmas viikko.

Pitkälle edennyt ei-pienisoluisen keuhkosyöpä

Suosittelut Paxene-annos on 175 mg/m^2 , joka annetaan 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona, ja sen jälkeen annetaan sisplatiinia 80 mg/m^2 joka kolmas viikko.

Annoksen säätäminen hoidon aikana:

Metastaattinen rintasyöpä, munasarjasyöpä ja ei-pienisoluisen keuhkosyöpä

Paxene-hoitojaksoja ei saa toistaa ennen kuin neutrofiilien määrä on vähintään 1500 solua/mm^3 ja verihiutaleiden määrä on vähintään $100000 \text{ solua/mm}^3$. Vaikeasta neutropeniasta (neutrofiilit $< 500 \text{ solua/mm}^3$ viikon ajan tai kauemmin) tai vaikeasta perifeerisestä neuropatiasta Paxene -hoidon aikana kärsivien potilaiden annosta tulee vähentää 20 %:lla (ei-pienisoluisen keuhkosyöpä ja munasarjasyövän ensivaiheen hoito) ja 25 %:lla (MBC ja MOC) seuraavien Paxene-hoitojaksojen aikana. Limakalvotulehduksesta (2. asteen tai pahemmasta) Paxene-hoidon aikana kärsivien potilaiden annosta tulee vähentää 25 %:lla seuraavien Paxene-hoitokertojen aikana.

AIDS:iin liittyvä Kaposin sarkooma

Paxene-hoitojaksoja ei saa toistaa ennen kuin neutrofiilien määrä on vähintään 1000 solua/mm^3 ja verihiutaleiden määrä on vähintään 75000 solua/mm^3 . Vaikeasta neutropeniasta (neutrofiilit $< 500 \text{ solua/mm}^3$ viikon ajan tai kauemmin), vaikeasta perifeerisestä neuropatiasta tai limakalvotulehduksesta (3. asteen tai pahemmasta) Paxene-hoidon aikana kärsivien potilaiden annosta tulee vähentää 25 %:lla eli annokseen 75 mg/m^2 seuraavien Paxene-hoitojaksojen aikana.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat:

Riittävää tietoa ei ole saatavana, jotta voitaisiin suositella annosmuutoksia lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Potilaita, jotka kärsivät vaikeasta maksan vajaatoiminnasta, ei saa hoitaa paklitakselilla.

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat:

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ei ole suoritettu tutkimuksia. Riittämättömästä tiedosta johtuen suositeltavan annoksen määrittämiseen ei katsota olevan edellytyksiä (ks. kohta 5.2).

Lapset:

Lääkkeen tehokkuutta ja turvallisuutta lapsille ja nuorille (alle 18-vuotiaat) ei ole osoitettu. Siksi paklitakselia ei suositella käytettäväksi lapsilla.

Paxene tulee annostella säädeltävällä infuusiolaitteella (pumpulla) ja käytetyt letkut ja liittimet eivät saa sisältää PVC:tä. Paxene-infuusion ajaksi annosteluletkuun tulee kiinnittää mikrohuokoskalvolla varustettu suodatin, jonka huokoskoko on korkeintaan 0.22 µm (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyysoireet paklitakselistä tai polyetoksiloidusta risiiniöljystä.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

Lähtötason neutrofiilit < 1500 solua/mm³ (< 1000 solua/mm³ AIDS-KS-potilailla).

Samanaikaiset vakavat kontrolloimattomat infektiot.

Raskaus ja imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaille on annettava esilääkityksenä kortikosteroideja, antihistamiinia ja H₂-salpaajia ennen Paxene-lääkitystä vaikeiden yliherkkyysoireiden ehkäisemiseksi (ks. 4.2).

Paxene tulee annostella ennen sisplatiinia yhdistelmähoitoa käytettäessä (ks. 4.5).

Yliherkkyysoireet

Lievät oireet kuten ihon punoitus tai muut ihoreaktiot eivät vaadi hoidon keskeyttämistä. Kuitenkin vaikeat reaktiot kuten hoitoa vaativa hypotensio, bronkodilataattoreita vaativat hengityshäiriöt, angioödeema tai yleistynyt urtikaria vaativat paklitakseli-lääkityksen välitöntä keskeyttämistä ja pikaista oireiden hoitamista. Potilaille, joilla on esiintynyt vaikeita yliherkkyysoireita, ei saa jatkossakaan antaa tätä lääkettä.

Potilaita on tarkkailtava säännöllisesti ensimmäisien hoitajaksojen aikana. Sopivat tukihoidot vaikeiden yliherkkyysoireiden varalle on oltava helposti saatavilla.

Hematologia

Paklitakseli aiheuttaa luuydinsuppressiota. Siksi kaikilta potilailta tulee ottaa hoidon aikana toistuvasti täydellinen verenkuva. Paklitakselia ei saa antaa potilaille, joiden neutrofiilien lähtötaso on < 1500 solua/mm³ (< 1000 solua/mm³ AIDS-KS-potilailla). Potilaille ei saa antaa uutta paklitakselihoitajaksoa ennen kuin neutrofiilit ovat palautuneet tasolle ≥ 1500 solua/mm³ (≥ 1000 solua/mm³ AIDS-KS-potilailla) ja verihiutaleiden määrä on palautunut tasolle ≥ 100000 solua/mm³ (≥ 75000 solua/mm³ AIDS-KS-potilailla).

Potilaiden, joilla on vaikea neutropenia (< 500 solua/mm³ 7 päivää tai kauemmin) paklitakselihoitajakson aikana tai joilla on neutropeeninen sepsis, paklitakseli-annosta tulee vähentää seuraavien Paxene-hoitajaksojen aikana (ks. kohta 4.2).

Limakalvotulehdukset

Kohtalaisen vaikeat ja vaikeat limakalvotulehdukset ovat harvinaisia suositellulla Paxene-annoksella ja annostiheydellä. Jos kuitenkin hoitoa halutaan jatkaa potilailla, joilla on kohtalaisia tai vakavia reaktioita Paxene-annosta on vähennettävä seuraavien Paxene- hoitojaksojen aikana (ks. kohta 4.2).

Neuropatia:

Neuropatiaa, joka on pääosin sensorista ääreisneuropatiaa, esiintyy hyvin yleisesti ja se on tavallisesti lievää tai kohtalaista. Vaikea-asteista neuropatiaa esiintyi 3 % potilaista, jotka olivat saaneet Paxene-hoitoa suositellulla annostuksella ja aikataululla. NSCLC:n hoidossa ja munasarjasyövän ensivaiheen hoidossa 3 tunnin paklitakseli-infuusio sisplatiiniin yhdistettynä johti suurempaan neurotoksisuuden esiintyvyyteen kuin joko paklitakseli yksin annettuna tai syklofosfamidi ja sen jälkeen annettu sisplatiini.

Jos vaikea-asteista neuropatiaa esiintyy, on hoidon jatkamisen edut suhteessa riskeihin mietittävä tarkkaan. Mikäli hoitoa jatketaan, paklitakseliannosta on vähennettävä kaikkien seuraavien Paxene-hoitojaksojen aikana (ks. kohta 4.2).

Sydämen johtumishäiriöt ja rytmihäiriöt

Vaikeat sydämen johtumishäiriöt paklitakseli-hoitoa saavilla potilailla ovat harvinaisia. Lieviä EKG-muutoksia on havaittu paklitakselihoidon aikana. Sydänseuranta ei suositella muutoin kuin niiden potilaiden kohdalla, joilla on vaikeita johtumishäiriöitä tai rytmihäiriöitä. Siinä harvinaisessa tapauksessa, että vaikeita johtumishäiriöitä tai rytmihäiriöitä esiintyy, sopivia hoitotoimenpiteitä ja jatkuvaa sydäntarkkailua suositellaan seuraavien hoitojaksojen aikana. Hypotensiota, hypertensiota ja bradykardiaa on havaittu paklitakselin annon yhteydessä, mutta useimmiten potilaat ovat oireettomia eikä hoitotoimenpiteitä tarvita.

Lisäksi Paxenen MBC- ja MOC-tutkimuksissa havaittiin takykardiaa, palpitaatiota ja pyörtymistä. Siitä syystä toistuva elintoimintojen tarkkailu Paxene-infusion ensimmäisten tuntien aikana on suositeltavaa.

MBC- ja MOC-tutkimuksissa kahdella potilaalla todettiin 4. asteen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Yhdellä AIDS-KS-potilaalla havaittiin Paxene-hoitoon liittyvä sydämen vajaatoiminta kliinisessä tutkimuksessa.

Vakavia kardiovaskulaarisia tapauksia havaittiin useammin NSCLC-potilailla kuin rintasyöpä- tai munasarjasyöpäpotilailla.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa olla lisääntynyt toksisuusriski, etenkin 3 - 4 asteen luuydinsuppressio. Ei ole olemassa todisteita siitä, että paklitakselin toksisuus kasvaa, kun se annetaan 3 tunnin infusiona potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Pitempään annettuna infusiona sen yhteydessä voidaan havaita luuydinsuppression lisääntymistä potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti vakavan luuydinsuppression kehittymisen varalta (ks. katso 4.2). Riittävää tietoa ei ole saatavana, jotta voitaisiin suositella annosmuutoksia lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. katso 5.2). Mitään tietoja ei ole saatavissa potilaista, joilla on vaikea perustason kolestaasi. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei tule hoitaa paklitakselilla.

Maha-suolikanava

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu harvoin, mukaan lukien ne tapaukset, joissa potilas ei ole saanut samanaikaista antibioottihoitoa. Tämä reaktio on pidettävä mielessä sekä paklitakselihoidon aikana että pian sen jälkeen esiintyvän vaikean tai pitkittyneen ripulin erotusdiagnostiikassa.

Muut

Koska Paxene sisältää etanolia (392 mg/ml), tulisi ottaa huomioon sen mahdolliset vaikutukset keskushermostoon sekä muut vaikutukset (ks. kohta 4.7).

Paklitakseli, erityisesti silloin kun sitä annetaan yhdessä keuhkojen sädehoidon ja/tai gemsitabiinin kanssa, kronologisesta annostelujärjestyksestä riippumatta, saattaa vaikuttaa interstitiellin pneumoniitin kehittymiseen.

Muiden genotoksisten sytostaattien tavoin paklitakselilla voi olla genotoksisia vaikutuksia. Paxenehoitoa saaneiden miesten ei suositella hankkivan lasta hoidon aikana eikä kuuden kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä.

Paxene sisältää myös polyetoksiloitua risiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa allergisen reaktion.

Koska Paxene sisältää etanolia, mahdolliset keskushermosto- ja muut vaikutukset on otettava huomioon. Tämän lääkkeen sisältämä alkoholimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Virallisia kliinisiä lääkeinteraktiotutkimuksia ei ole suoritettu Paxenella.

Kun Paxenea annetaan osana yhdistelmähoitoa yhdessä sisplatiinin kanssa, on suositeltavaa antaa Paxene ennen sisplatiinia. Kun paklitakseli annetaan ennen sisplatiinia, paklitakselin turvaprofiili on sama kuin monoterapiassa. Kun paklitakseli annettiin sisplatiinin jälkeen, potilailla esiintyi voimakkaampaa myelosuppressiota ja noin 20 %:n väheneminen paklitakselipuhdistumassa.

Paklitakseli on annettava 24 tuntia doksorubisiinin jälkeen, koska doksorubisiinin ja sen aktiivisten metaboliittien eliminaatio voi hidastua paklitakselin ja doksorubisiinin yhteiskäytössä.

Koska sytokromi P450:n isosentsyymit CYP3A4 ja 2C8 metaboloivat paklitakseliä, on noudatettava varovaisuutta muiden lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään inhihoivan (esim. erytromysiini, fluoksetiini, gemfibrosiili, imidatsoli-sienilääkkeet) tai indusoivan (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, efavirensi, nevirapiini) näitä entsyymejä ja joiden tiedetään voivan näin vaikuttaa paklitakselin farmakokinetiikkaan. Ketokonatsolin, tunnetun voimakkaan CYP3A4-estäjän, samanaikainen annostelu ei estä paklitakselin poistumista potilailla; siksi kumpaakin lääkettä voidaan antaa yhdessä annosta muuttamatta. Muuta tietoa paklitakselin ja muiden CYP3A4-substraattien/estäjien mahdollisista interaktioista on rajoitetusti.

Tutkimukset AIDS-KS-potilailla, jotka nauttivat Paxenea samanaikaisesti useamman muun lääkkeen kanssa, osoittavat, että paklitakselin systeeminen puhdistuma oli huomattavasti alempi ($p < 0,05$) potilailla, jotka olivat saaneet nefinaviiria ja ritonaviiria. Indinaviirilla ei näyttänyt olevan vaikutusta paklitakselin puhdistumaan. Ei ole riittävästi tietoa interaktioista muiden proteaasiestäjien kanssa. Näin ollen Paxene -valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti proteaasiestäjälääkitystä.

4.6 Raskaus ja imetys

Eläimillä tehdyt kokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Paxenea ei saa käyttää raskauden aikana. Naisia tulee neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää raskaaksi tulemisen välttämiseksi Paxene -hoidon aikana ja kertomaan hoitavalle lääkärille välittömästi mikäli he tulevat raskaaksi.

Paxenea ei saa käyttää imetyksen aikana. Paklitakselin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Siksi imettäminen on lopetettava Paxene -hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Paxene -infuusion jälkeen potilaiden kyky suorittaa vaativia tehtäviä kuten autolla ajo, koneiden käyttö voi olla heikentynyt johtuen Paxenen sisältämästä alkoholista (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Monoterapia

Seuraavat haittavaikutukset havaittiin 166 MBC-potilaalla ja 120 MOC-potilaalla, jotka saivat 175 mg/m² Paxeneä 3 tunnin infuusiona toisen vaiheen kemoterapiana kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, ja niiden arveltiin liittyvän mahdollisesti tai todennäköisesti Paxeneen. Koska AIDS-KS-potilaat muodostavat varsin erityisen ryhmän, 107 AIDS-KS-potilaan kliinisestä tutkimuksesta saadut tulokset esitetään erikseen tämän kohdan lopussa.

Luuydinsuppressio on tärkein Paxene-annosta rajoittava haittavaikutus. Koko hoitajakson aikana vaikeaa neutropeniaa (< 500 solua/mm³) ilmeni 26 %:lla Paxene-hoitoa saaneista potilaista koko hoitajakson aikana. 19 %:lla potilaista oli vaikea-asteinen neutropenia > 7 päivää. Trombosytopeniaa havaittiin 6 %:lla potilaista. Kahdella prosentilla potilaista verihyytymien määrä oli alimmillaan < 50000 solua/mm³. Anemiaa (Hb < 11 g/dL) havaittiin noin 9 %:lla hoidetuista potilaista, mutta se oli vaikea-asteista alle 1 %:lla (Hb < 8 g/dL).

Neuropatiaa esiintyi 18 %:lla Paxene-hoitoa saaneista potilaista. Parestesiaa esiintyi 48 %:lla potilaista. Vaikea-asteista neuropatiaa ja vaikea-asteista parestesiaa esiintyi 3 %:lla ja 5 %:lla potilaista vastaavasti. Ääreisneuropatiaa voi esiintyä ensimmäisen hoitajakson jälkeen, ja se saattaa huonontua paklitakselihoitoa jatkettaessa. Ääreisneuropatia johti paklitakselihoidon keskeyttämiseen muutamassa tapauksessa. Sensoriset oireet ovat tavallisesti lieventyneet tai hävinneet muutaman kuukauden kuluessa siitä, kun paklitakselihoito on lopetettu. Aiemmistä hoidoista johtuvat neuropatiat eivät ole vasta-aihe paklitakselihoidolle.

Muita yleisimmin raportoituja hermostojärjestelmän häiriöitä oli uneliaisuus, jota esiintyi 14 prosentilla potilaista.

Nivelkipua raportoitiin 32 prosentilla kaikista potilaista (5 prosentilla vaikeaa) ja lihaskipua 47 prosentilla (6 prosentilla vaikeaa).

Injektiokohdan reaktiot, mukaan lukien ekstravasaation aiheuttamat sekundaariset reaktiot, olivat tavallisesti lieviä, ja niitä olivat eryteema, aristus, ihon värimuutokset tai turvotus injektiokohdassa. Reaktiot voivat kuitenkin johtaa selluliittiin. Ihoreaktioiden uusiutumista aikaisemmalla ekstravasaatiopaikalla paklitakselin annon tapahduttua uuteen annostuspaikkaan ("recall") on raportoitu harvoin. Tällä hetkellä ekstravasaatioreaktiolle ei tunneta erityisiä hoitotoimenpiteitä.

Alla olevassa taulukossa on lueteltu 3 tunnin infuusiona annetun paklitakseli-monoterapian haittavaikutukset metastaasipotilaille (286 potilasta kliinisissä Paxene-tutkimuksissa ja 812 potilasta muissa kliinisissä paklitakselitutkimuksissa), ja sen perusteella mitä paklitakselin käytöstä on raportoitu markkinoille tulon jälkeen tapahtuneessa seurannassa*. Milloin tapahtumien esiintyvyys oli erilainen Paxene-tutkimuksissa ja muissa kliinisissä paklitakselitutkimuksissa, taulukossa annetaan korkeampi esiintyvyyssuku.

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on arvioitu seuraavalla periaatteella:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000), hyvin harvinainen (< 1/10\ 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot	<p><i>Hyvin yleisiä:</i> infektiot (mukaan luettuna herpes simplex, suun kandidiaasi, nielutulehdus, nuha)</p> <p><i>Yleisiä:</i> influenssa</p> <p><i>Melko harvinaisia:</i> vakavat infektiot, septinen sokki</p> <p><i>Harvinaisia*:</i> keuhkokuume</p>
Veri- ja imukudos	<p><i>Hyvin yleisiä:</i> vaikea neutropenia, vaikea leukopenia, trombosytopenia, anemia, myelosuppressio</p> <p><i>Yleisiä:</i> neutropeeninen kuume</p> <p><i>Melko harvinaisia:</i> vaikea anemia</p> <p><i>Hyvin harvinaisia*:</i> akuutti myeloidinen leukemia, myelodysplastinen syndrooma</p>
Immuunijärjestelmä	<p><i>Hyvin yleisiä:</i> lievät yliherkkyysoireet (enimmäkseen punotus ja ihottuma)</p> <p><i>Melko harvinaisia:</i> (viivästyneet) yliherkkyysoireet, merkittävät, hoitoa vaativat yliherkkyysoireet (esim. verenpaineen lasku, angioneuroottinen ödeema, hengitysvaikeudet, yleistynyt nokkosihottuma)</p> <p><i>Harvinaisia*:</i> anafylaktiset reaktiot</p> <p><i>Hyvin harvinaisia*:</i> anafylaktinen sokki (mukaan luettuna tappava yliherkkyys)</p>
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	<p><i>Hyvin yleinen:</i> anoreksia</p> <p><i>Melko harvinaisia:</i> dehydraatio, painonlasku ja painonnousu</p>
Psykkiset häiriöt:	<p><i>Hyvin harvainen*:</i> sekavuustila</p>
Hermosto	<p><i>Hyvin yleisiä:</i> neuropatia (pääosin perifeerinen), parestesia, uneliaisuus</p> <p><i>Yleisiä:</i> vaikea neuropatia (pääosin perifeerinen), pyörtyys, hermostuneisuus, unettomuus, masennus, epänormaali ajatuksenkulku, hypokinesia, epänormaali käynti, hypestesia, makuaistin vääristyminen, päänsärky</p> <p><i>Harvinaisia*:</i> motorinen neuropatia (josta johtuu lievä distaalinen heikkous)</p> <p><i>Erittäin harvinaisia*:</i> akuutti enkefalopatia, autonominen neuropatia (joka johtaa suolen lamaantumiseen ja ortostaattiseen verenpaineen laskuun), kohtaukset</p>

Silmät	<p><i>Melko harvinaisia:</i> silmien kuivuminen, amblyopia, näkökentän häiriöt</p> <p><i>Hyvin harvinaisia*:</i> näköhermon ja/tai näkökyvyn häiriöt (välkepälvi) erityisesti potilailla, jotka ovat saaneet suositeltua korkeampia annoksia</p>
Kuulo ja tasapainoelin	<p><i>Yleisiä:</i> tinnitus</p> <p><i>Hyvin harvinaisia*:</i> sensorineuraalinen huonokuuloisuus, huimaus</p>
Sydän	<p><i>Yleisiä:</i> takykardia, palpitaatio, bradykardia, pyörtyminen</p> <p><i>Melko harvinaisia:</i> kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, oireeton kammiotakykardia, takykardia johon liittyy bigeminiä, eteis-kammiokatkos ja pyörtyminen, sydäninfarkti</p> <p><i>Hyvin harvinaisia*:</i> eteisvärinä</p>
Verisuonisto	<p><i>Hyvin yleisiä:</i> alhainen verenpaine</p> <p><i>Yleisiä:</i> vasodilataatio (punoitus)</p> <p><i>Melko harvinaisia:</i> tromboflebiitti, korkea verenpaine, tukos</p> <p><i>Hyvin harvinaisia*:</i> sokki</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p><i>Yleisiä:</i> dyspnea, epitäksi.</p> <p><i>Harvinaisia:</i> neste keuhkopussissa, keuhkofibroosia</p> <p><i>Hyvin harvinaisia:</i> yskä, pulmonaarinen hypertensio</p>
Ruoansulatuselimistö	<p><i>Hyvin yleisiä:</i> pahoinvointi, oksentelu, ripuli, limakalvon tulehdus, ummetus, stomatiitti, vatsakipu</p> <p><i>Yleisiä:</i> suun kuivuminen, suun haavaumat, meleena, dyspepsia</p> <p><i>Hyvin harvinaisia*:</i> suolitukos, suolen perforaatio, pseudomembranoottinen koliitti, iskeeminen koliitti, mesenterinen tromboosi, nekrotisoiva enterokoliitti, esofagiitti, askites, akuutti pankreatiitti</p>
Maksa- ja sappi	<p><i>Hyvin harvinaisia*:</i> maksan nekroosi, hepaattinen enkefalopatia</p>
Ihon ja ihonalainen kudος	<p><i>Hyvin yleisiä:</i> alopesia</p> <p><i>Yleisiä:</i> ohimenevät ihomuutokset, ihon kuivuminen, kesivä ihottuma, kutina, ihottuma, akne, ohimenevät ja lievät kynsimuutokset</p> <p><i>Melko harvinaisia:</i> kynnen värin muutos tai kynnen alustan</p>

	<p>värjäytyminen</p> <p><i>Harvinaisia*</i>: punoitus</p> <p><i>Hyvin harvinaisia*</i>: Stevens-Johnsonin syndrooma, epidermaalinen nekrolyysi, eryteema multiforme, nokkosihottuma, onkolyysi (hoitoa saavien potilaiden tulisi suojata kätensä ja jalkansa auringolta)</p>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<p><i>Hyvin yleisiä</i>: nivelkipu, lihaskipu</p> <p><i>Yleisiä</i>: luukipu, jalkakrampit, myastenia, selkäkipu</p>
Munuais- ja virtsatiet	<i>Yleisiä</i> : dysuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p><i>Hyvin yleisiä</i>: voimattomuus, kipu, turvotus perifeerisesti ja kasvoissa)</p> <p><i>Yleisiä</i>: lievät injektiokohdan reaktiot (eryteema, aristus, ihon värimuutokset tai turvotus, kipu ja ekstravasaatio, jotka voivat johtaa selluliittiin ja ihon haavaumiin), huonovointisuus, rintakipu, vilunväristykset, kuume</p>
Tutkimukset	<p><i>Yleisiä</i>: merkittävä transaminaasiarvojen nousu, merkittävä alkaalifosfataasiarvojen nousu</p> <p><i>Melko harvinaisia</i>: merkittävä bilirubiiniarvojen nousu</p>

* raportoitu paklitakselin markkinoille tulon jälkeen

Yhdistelmähoito

Jatkossa viitataan kahteen laajaan tutkimukseen, joissa tutkittiin munasarjasyövän ensivaiheen lääkehoitoa (paklitakseli plus sisplatiini: yli 1050 potilasta), ja kahteen III-faasin tutkimukseen, joissa tutkittiin pitkälle edenneen NSCLC:n hoitoa (paklitakseli plus sisplatiini: yli 360 potilasta) (ks. kohta 5.1).

Kun munasarjasyövän ensivaiheen hoito koostui 3 tunnin infuusiosta, neurotoksisuus, nivelkipu/lihaskipu ja yliherkkyys olivat yleisempiä ja vaikea-asteisempia niillä potilailla, jotka saivat paklitakseliä ja sen jälkeen sisplatiinia, kuin niillä, jotka saivat syklofosfamidia ja sen jälkeen sisplatiinia. Myelosuppressio näytti olevan vähemmän yleistä ja vähemmän vakavaa potilailla, jotka saivat 3 tunnin paklitakseli-infuusion ja sen jälkeen sisplatiinia, kuin niillä, jotka saivat syklofosfamidia ja sen jälkeen sisplatiinia.

Neurotoksisuus, joka ilmeni enimmäkseen ääreisneuropatiana, näytti olevan yleisempää ja vaikea-asteisempää niillä potilailla, jotka saivat kolmen tunnin infuusion annoksella 175 mg/m² (85 %:lla neurotoksisuutta, 15 %:lla vakavaa), kuin niillä, jotka saivat yhdistelmähoitona paklitakseliä ja sisplatiinia 24 tunnin infuusion annoksella 135 mg/m² (25 %:lla perifeeristä neuropatiaa, 3 %lla vakavaa). NSCLC- ja munasarjasyöpäpotilailla, jotka saivat paklitakseliä 3 tuntia ja sen jälkeen sisplatiinia, oli enemmän vaikea-asteisia neurotoksisuusreaktioita. Ääreisneuropatiaa saattaa esiintyä jo ensimmäisen paklitakselihoitokerran jälkeen, ja se saattaa pahentua seuraavilla hoitokerroilla. Muutamassa tapauksessa paklitakselihoito jouduttiin keskeyttämään ääreisneuropatian takia. Sensoriset oireet yleensä lievenivät tai hävisivät muutaman kuukauden kuluessa siitä, kun paklitakselihoito lopetetaan. Aiemmista hoidoista johtuvat neuropatiat eivät ole vasta-aihe paklitakselihoitolle.

Kahdeksassa julkaistussa kliinisessä tutkimuksessa (8 III-faasin tutkimusta), joihin osallistui 4735 pitkälle edenneestä munasarjasyövästä kärsivää potilasta, ja kahdessatoista

julkaistussa kliinisessä tutkimuksessa (yksi laaja II-faasin tutkimus ja yksitoista III-faasin tutkimusta), joihin osallistui 4315 NSCLC-potilasta, joille annettiin paklitakselia ja platinumia sisältäviä hoitoja, havaittiin samanlaisia haittavaikutuksia kuin paklitakselimonoterapiassa. Sen lisäksi havaittiin erittäin harvoin suolen lamaanumista, muutoksia kreatiniinipuhdistumassa, epänormaaleja elektrolyyttiarvoja (esim. hyponatremiaa, hypomagnesemiaa), hyperglykemiaa, yskää ja keuhkokuumetta.

Pneumoniittia on raportoitu erittäin harvoin potilailla, jotka saavat samanaikaisesti sädehoitoa ja/tai gemsitabiinia.

AIDS:iin liittyvä Kaposin sarkooma

Seuraavat haittavaikutukset liittyivät 107 AIDS-KS-potilaaseen, jotka saivat 100 mg/m² Paxenea 3 tunnin infuusiona toisen vaiheen kemoterapiana kliinisessä tutkimuksessa, ja niiden katsottiin liittyvän mahdollisesti tai todennäköisesti Paxenen antoon. Lukuun ottamatta hematologisia ja hepaattisia tapahtumia (ks. jäljempää) AIDS-KS-potilaiden haittavaikutusten yleisyys ja vakavuus olivat samanlaisia kuin muilla potilailla, jotka olivat saaneet paklitakselimonoterapiaa kiinteän kasvaimen hoitoon.

Luuydinsuppressio oli Paxenen tärkein annostusta rajoittava toksinen vaikutus. Vaikea-asteista neutropeniaa (< 500 solua/mm³) havaittiin 20 %:lla ja 39 %:lla potilaista ensimmäisen hoitokerran aikana ja koko hoitajakson aikana vastaavasti. Neutropenia jatkui > 7 päivää 41 %:lla ja 30 - 35 päivää 8 %:lla potilaista. Neutropenia korjaantui 35 päivässä kaikilla seuratuilla potilailla. Yli 7 päivää kestäneen asteen 4 neutropenian esiintyvyyttä oli 22 %. Paxenen käyttöön liittyvää neutropeenista kuumetta raportoitiin 14 %:lla potilaista. Paxene-hoidon aikana kehittyi kolme lääkkeen käyttöön liittyntä septistä reaktiota (2,8 %), jotka päättyivät fataalisti. Trombosytopeniaa havaittiin 50 %:lla potilaista, ja se oli vaikea-asteista (< 50000 solua/mm³) 9 %:lla. Paxene-lääkitykseen liittyviä verenvuotoja raportoitiin < 3 %:lla potilaista, ja vuoto oli paikallista. Anemiaa (Hb < 11 g/dL) havaittiin 61 %:lla potilaista, ja se oli vaikea-asteista (Hb < 8 g/dL) 10 %:lla. Punasolusiirtoja tarvitsi 21 % potilaista.

Niiden potilaiden joukossa (> 50 % sai proteaasientsäätimiä), joilla oli lähtötilanteessa normaali maksan toiminto, kohonneita bilirubiini-, alkaalifosfataasi- ja AST (SGOT) arvoja havaittiin 28 %:lla, 42 %:lla ja 44 %:lla vastaavasti. Kunkin arvon kohdalla nousu oli vakava 1 %:ssa tapauksista.

4.9 Yliannostus

Mitään antidoottia Paxenen yliannostukseen ei ole olemassa. Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava huolellisesti. Hoito tulee suunnata pääasiallisesti odotettavissa oleviin haittavaikutuksiin, joita ovat luuydinsuppressio, limakalvotulehdukset ja perifeerinen neuropatia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: taksaanit, ATC-koodi: L01C D01.

Vaikuttavana aineena Paxenessa on paklitakseli. Paklitakselin antituumorivaikutuksen mekanismia ei tunneta tarkoin. Yleisesti uskotaan, että paklitakseli edistää mikrotubulusten yhdistymistä tubuliinidimeereistä ja estää depolymerisaatiota. Stabiiloituminen estää normaalia dynaamista mikrotubulusverkoston uudelleenjärjestäytymistä, joka on oleellisen tärkeä vitaalille välivaiheelle ja solun mitoosille. Lisäksi paklitakseli aiheuttaa mikrotubuluskimppujen muodostumista koko solusyklin aikana ja useiden mikrotubulushaarojen muodostumisen mitoosin aikana.

Metastaattinen rintasyöpä

Paxenen (kolmen tunnin ajan kolmen viikon välein annosteltu 175 mg/m²) tehokkuutta ja turvallisuutta hoidolle huonosti reagoivassa metastaattisessa rintasyövässä tutkittiin 172 lla naisella monikeskeisessä, avoimessa faasin III tutkimuksessa. Kliininen vaste oli 18,5 %, mediaaniaika sairauden etenemiseen 2,8 kuukautta (CI: 2,1 - 3,3 kuukautta) ja mediaani eloonjäämisaika oli 9,9 kuukautta (CI: 7,8 - 13,1 kuukautta). Paxenella saadut tulokset ovat hyvin samanlaiset kuin faasin III paklitakselitutkimuksista julkaistut tulokset.

Pitkälle edennyt munasarjasyöpä (ensivaiheen hoito)

Paklitakselin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa laajassa, satunnaistetussa ja kontrolloidussa tutkimuksessa (vs. syklofosfamidi 750 mg/m² / sisplatiini 75 mg/m²). Ensimmäisessä tutkimuksessa yli 650 potilasta, joilla oli asteen IIb-c, III tai IV primaari munasarjasyöpä, sai korkeintaan 9 hoitokertaa paklitakselia (175 mg/m² 3 tunnin aikana) ja sen jälkeen sisplatiinia (75 mg/m²) tai vertailulääkettä. Toisessa laajassa tutkimuksessa arvioitiin korkeintaan 6 hoitokertaa joko paklitakselia (135 mg/m² 24 tunnin aikana) ja sen jälkeen sisplatiinia (75 mg/m²) tai vertailulääkettä yli 400 potilaalla, joilla oli asteen III/IV primaari munasarjasyöpä, > 1 cm:n jäännöskasvain luokituslaparotomian jälkeen tai etämetastaasi. Vaikka kahta erilaista paklitakseliannosta ei verrattukaan suoraan toisiinsa, molemmissa tutkimuksissa kävi ilmi, että paklitakselia ja sisplatiinia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla tauti eteni merkittävästi hitaammin (tutkimus 1: mediaani 15,3 kuukautta vs. 11,5 kuukautta, p < 0,001; tutkimus 2: mediaani 17 kuukautta vs. 13 kuukautta, p < 0,001), ja he elivät pitempään (tutkimus 1: mediaani 36 kuukautta vs. 26 kuukautta, p = 0,0016; tutkimus 2: mediaani 36 kuukautta vs. 24 kuukautta, p < 0,001). Lisäksi tutkimuksessa 1 oli merkittävästi parempi vaste (tutkimus 1: 59 % vs. 45 %, p = 0,014; tutkimus 2: 60 % vs. 50 %, NS) verrattuna vakiohoitoon. Pitkälle edennyttä munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat 3 tunnin infuusiona paklitakselia/sisplatiinia havaittiin enemmän neurotoksisuutta ja nivelkipua/lihaskipua mutta vähemmän myelosuppressiota kuin syklofosfamidia/sisplatiinia saaneilla potilailla.

Metastaattinen munasarjasyöpä (toisen vaiheen hoito)

Paxenen (kolmen tunnin ajan kolmen viikon välein annosteltu 175 mg/m²) tehokkuutta ja turvallisuutta edenneessä munasarjasyövässä tutkittiin 120:lla naisella monikeskeisessä, avoimessa faasin II jatkotutkimuksessa. Kliininen vaste oli 21,7 % (CI: 14,7 - 31,1 %), mediaaniaika sairauden etenemiseen oli 4,1 kuukautta (CI: 3,3 - 4,9 kuukautta) ja mediaani eloonjäämisaika oli 13,4 kuukautta (CI: 11,5 - 15,0 kuukautta). Paxenella saadut tulokset ovat hyvin samanlaiset kuin paklitakselilla faasin III tutkimuksista julkaistut tulokset.

Pitkälle edennyt ei-pienisoluiainen keuhkosyöpä

Paklitakseli/sisplatiini-yhdistelmähoito on osoitettu kahdessa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli paikallisesti levinnyt tai metastasoitunut NSCLC.

Ensimmäisessä tutkimuksessa 332 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastasoitunut NSCLC, satunnaistettiin saamaan sisplatiinia (80 mg/m²) ja teniposidia (100 mg/m²; n= 166) tai sisplatiinia (80 mg/m²) ja paklitakselia (175 mg/m²; n= 166). Sisplatiini/paklitakseli-hoito ei ollut tehokkaampi kuin sisplatiini/tenoposidi-hoito, jos tulosta mitattiin potilaiden elinajalla (9,5 kk vs. 9,9 kk) tai ajalla, jona tauti ei edennyt (5,1 kk vs. 5,0 kk). Palliatiivista hoitoa saavassa ryhmässä oli kuitenkin merkittävää, että sisplatiini/paklitakseli-ryhmällä oli parempi vaste (37 % vs. 26 %) vähemmän haittavaikutuksia ja parempi lyhyen välin elämänlaatu kuin sisplatiini/tenoposidi-ryhmällä. Asteen 2 tai 3 perifeeristä neurotoksisuutta havaittiin useammin sisplatiini/paklitakselia saaneilla potilailla (29 % vs. 6 %).

Toisessa tutkimuksessa 599 potilasta, joilla oli asteen IIIB tai IV tauti, satunnaistettiin saamaan sisplatiinia (75 mg/m²) ja etoposidia (100 mg/m²; n= 200) tai sisplatiinia (75 mg/m²) ja matalaa paklitakseliannosta (135 mg/m²; n= 198) tai sisplatiinia (75 mg/m²) ja korkeaa paklitakseliannosta (250 mg/m²) ja G-CFS:ää (n= 210). Kummassakaan paklitakselia saaneessa ryhmässä mediaanielinaika ei ollut merkittävästi erilainen kuin etoposidia/sisplatiinia saaneilla potilailla (p= 0,097 ja 0,090 korkealla ja matalalla paklitakseliannoksella vastaavasti). Elinaika ilman taudin etenemistä oli merkittävästi pitempi korkeaa paklitakseliannosta saaneilla kuin etoposidia/sisplatiinia saaneilla (p= 0,007). Vaste oli myös selvästi parempi paklitakselia saaneilla potilailla [13 %, 30 % ja

26 % etoposidia/sisplatiinia, korkeaa paklitakseliannosta ($p < 0.001$ vs. etoposidi/sisplatiini) ja matalaa paklitakseliannosta saaneilla ($p = 0.003$ vs. etoposidi/sisplatiini) vastaavasti]. Suuremmalla osalla paklitakselia saaneista potilaista oli parempi lyhyen välin elämänlaatu. Asteen 3 neurotoksisuus oli kuitenkin merkitsevästi yleisempää korkeaa paklitakseliannosta saaneilla kuin etoposidia/sisplatiinia saaneille (40 % vs. 21 %).

AIDS:iin liittyvä Kaposin sarkooma:

Paxenen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin yhdessä ei-vertailevassa tutkimuksessa 107 potilaalla, joilla oli pitkälle edennyt KS ja jotka olivat aiemmin saaneet systeemistä kemoterapiaa. Tutkimuksessa suurin osa potilaista sai granylosyytti kasvupesäkettä stimuloiva tekijä (G-CSF). Primaari päätepeite oli paras kasvaimen vaste. Potilaille annettiin 3 tunnin infuusiona Paxenea 100 mg/m^2 14 päivän välein. Yhteensä 107:sta potilaasta 63:a pidettiin resistenttinä liposomaalisille antrasykliineille. Tätä alaryhmää pidetään lääkkeen tehon kannalta ydinpopulaationa.

Keskimääräinen onnistumisprosentti (täydellinen tai osittainen vaste) 15 hoitokerran jälkeen oli 57 % (CI 44 - 70 %) liposomaalisille antrasykliineille resistenteillä potilailla. Yli puolessa tapauksista vaste näkyi selvästi jo kolmen ensimmäisen hoitokerran jälkeen. Liposomaalisille antrasykliineille resistenttien potilaiden vasteet olivat samaa luokkaa kuin potilailla, jotka eivät olleet koskaan saaneet proteaasistäjää (55,6 %), sekä niillä, jotka olivat saaneet sitä vähintään 2 kuukautta ennen Paxenehoitoa (60,9 %).

Mediaaniaika sairauden etenemiseen ydinpopulaatiossa oli 468 päivää (95 % CI 257-NE). Paxenehoitoa saaneiden mediaanielinaikaa ei voitu laskea, mutta alempi 95 %:n raja oli 617 ydinpotilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annon jälkeen pitoisuus plasmassa pienenee kaksi- tai kolmivaiheisesti. Paklitakselin eliminaatio on ei-lineaarista (pitoisuudesta riippuvaista), joten systeemialtistus lisääntyy enemmän kuin annoksen lisääminen antaa olettaa.

In vitro tutkimuksissa on sitoutumisen plasman proteiineihin havaittu vaihtelevan 88 - 98 %. Huolimatta tästä korkeasta proteiineihin sitoutumisasteesta, paklitakseli jakautuu laajalti kudoksiin.

Metastaattinen rintasyöpä

Kolmen tunnin aikana annetun 175 mg/m^2 -annoksen jälkeen, joka annettiin 13:lle rintasyöpää sairastavalle potilaalle, paklitakselin farmakokineettiset parametrit olivat seuraavat: maksimipitoisuus (C_{\max}) oli 3890 ng/ml, AUC-arvo oli 14090 ng·h/ml ja puhdistuma oli $13,3 \text{ l/h/m}^2$.

Metastaattinen rintasyöpä/ munasarjasyöpä

Kolmen tunnin aikana annetun 175 mg/m^2 -annoksen jälkeen, joka annettiin 3:lle rintasyöpää sairastavalle potilaalle ja 5:lle munasarjasyöpää sairastavalle potilaalle, paklitakselin farmakokineettiset parametrit olivat seuraavat: maksimipitoisuus (C_{\max}) oli 4213 ng/ml, AUC-arvo oli 12603 ng·h/ml ja puhdistuma oli 204 l/h/m^2 .

Munuaisilla on minimaalinen rooli paklitakselin erityksessä, sillä alle 10 % annetusta annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana. Paklitakselin pääasiallinen eliminaatioreitti on metaboloituminen, jota seuraa erityis sappiteitse. Kuudella potilaalla 39 – 87 % laskimoon annetusta annoksesta (175 mg/m^2) erittyi ulosteessa, josta keskimäärin 10 % muuttumattomana paklitakselinä. Useita metaboliitteja on havaittu, mutta vain kolme on tunnistettu: 6 alfa-hydroksipaklitakseli, 3'-para-hydroksipaklitakseli ja 6 -alfa, 3'-para-dihydroksipaklitakseli. 6 alfa-hydroksipaklitakseli on pääasiallinen ulosteessa erittynyt metaboliitti. *In vitro* tutkimukset ovat osoittaneet CYP2C8:n ja 3A4:n vaikuttavan 6 alfa-hydroksipaklitakselin ja 3'-para-hydroksipaklitakselin muodostumiseen.

AIDS:iin liittyvä Kaposin sarkooma

Kolmen tunnin aikana laskimoon annetun 100 mg/m^2 annoksen jälkeen, joka annettiin 19 AIDS:iin liittyvää Kaposin sarkoomaa sairastavalle potilaalle, olivat maksimipitoisuudet 761 - 2860 ng/ml (keskiarvo 1530) ja keskimääräinen AUC-arvo 5619 ng·h/ml (vaihteluväli 2609 - 9428). Puhdistuma

oli 20,6 l/h/m² (vaihteluväli 11 - 38) ja jakautumistilavuus 291 l/m² (vaihteluväli 121 - 638).
Terminaalisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo oli 23,7 tuntia (vaihteluväli 12 - 33).

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisyys, mutageenisyys, hedelmällisyyden aleneminen:

Paklitakseli on osoittautunut genotoksiseksi *in vivo* (hiirillä tehty micronucleus-testi), mutta se ei kuitenkaan aiheuttanut mutaatioita Ames-testissä tai CHO/HGPRT (Chinese hamster ovary/hypoxantine-guanine phosphoribosyl transferase) -geenimutaatiokokeessa. Paklitakselin karsinogeenistä potentiaalia ei ole tutkittu. Vaikutusmekanismista johtuen paklitakseli kuuluu kuitenkin potentiaalisesti karsinogeenisiin aineisiin. Alhaisilla 0,6 mg/kg/päivä annoksilla paklitakseli aiheuttaa rotilla hedelmällisyyden alenemista ja on sikiötoksinen. Eläinkokeet osoittavat, että paklitakselilla on ilmeisesti kliinisesti merkittävillä altistuspuoleisuuksilla peruuttamattomia haittavaikutuksia miehen sukupuolielimiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polyetoksiloitu risiiniöljy
sitruunahappo (vedetön)
etanoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimusten ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laimentamattoman konsentraatin kosketusta PVC-muovista valmistettujen laitteiden tai välineiden kanssa suositellaan välttämään, kuten myös niiden käyttöä infuusioliuoksen valmistuksessa. Jotta voitaisiin minimoida potilaiden altistuminen pehmentimelle DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate], jota voi liueta PVC-infuusiopusseista tai -välineistä, laimennettu Paxene -liuos tulee säilyttää pullossa (lasi, polypropyleeni) tai muovipussissa (polypropyleeni, polyolefiini) ja annostella polyetyleenipinnoitettua siirtoletkua pitkin.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 2 vuotta

Injektio pulloon käyttämättä jääneen laimentamattoman infuusiokonsentraatin kemiallinen, fysikaalinen ja mikrobiologinen säilyvyys on injektio pullossa 28 päivää alle 25 °C:ssa säilytettynä. Muut kestoajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttövalmiin laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys polypropyleeni infuusiopusseissa on 24 tuntia alle 25 °C:ssa säilytettynä.

Mikrobiologisista syistä johtuen laimennettu liuos tulisi käyttää välittömästi. Mikäli käyttövalmista liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. 24 tunnin säilytysaika 2 – 8 °C:ssa ei tulisi ylittää, ellei laimentamista ole suoritettu validoiduissa, aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi laimennetun lääkevalmisteen säilytys ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasinen, kirkas 5 ml:n injektiopullo (tyyppi I), jossa on repäistävä suljin, sisältää 30 mg infuusiokonsentraattia.

Lasinen, kirkas 20 ml:n injektiopullo (tyyppi I), jossa on repäistävä suljin, sisältää 100 mg infuusiokonsentraattia.

Lasinen, kirkas 30 ml:n injektiopullo (tyyppi I), jossa on repäistävä suljin, sisältää 150 mg infuusiokonsentraattia.

Lasinen, kirkas 50 ml:n injektiopullo (tyyppi I), jossa on repäistävä suljin, sisältää 300 mg infuusiokonsentraattia.

Neljää eri pakkauskokoa on saatavilla: 30 mg/5 ml, 100 mg/16.7 ml, 150 mg/25 ml ja 300 mg/50 ml injektiopullot pakattuina pahvilaatikoihin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt valmiste on hävitettävä ensimmäisen käytön jälkeen.

Valmistus- ja annostusohjeet: paklitakseli on sytostaattinen antisyytopälääkeaine, jonka käsittelyssä on noudatettava samanlaista varovaisuutta kuin muidenkin mahdollisesti toksisten aineiden yhteydessä. Käsineiden, suojalasien ja suojaavan vaatetuksen käyttö on suositeltavaa. Jos Paxene -liuosta joutuu kosketuksiin ihon kanssa, on iho välittömästi pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos Paxene joutuu kosketuksiin limakalvojen kanssa, on kyseinen alue huuhdeltava huolellisesti vedellä. Paxene saavat valmistaa ja annostella ainoastaan henkilöt, jotka on koulutettu asianmukaisesti sytotoksisten aineiden käsittelyyn. Raskaana olevan henkilökunnan ei tule käsitellä Paxenea.

Infuusioliuoksen valmistus: Paxene -infuusiokonsentraatti, liuosta varten on laimennettava ennen infuusion antamista. Paxene on laimennettava 0,9 %:sella (9mg/ml) natriumkloridi-infuusioliuoksella, 5 %:sella (50 mg/ml) glukoosi-infuusioliuoksella tai Ringerinliuos-infuusionesteellä, joka sisältää 5 %:a (50 mg/ml) glukoosia lopulliseen pitoisuuteen 0,3 - 1,2 mg/ml.

Käyttövalmiin laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys polypropyleeni infuusiopusseissa on 24 tuntia alle 25 °C:ssa säilytettynä.

Mikrobiologisista syistä johtuen laimennettu liuos tulisi käyttää välittömästi. Mikäli liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. 24 tunnin säilytysaika 2 - 8 °C:ssa ei tulisi ylittää, ellei laimentamista ole suoritettu validoiduissa, aseptisissä olosuhteissa.

Parenteraaliset lääkevalmisteet on ennen annostusta tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten tai värinmuutosten havaitsemiseksi, jos liuos ja pakkausmateriaali sen mahdollistavat. Valmistuksen aikana liuos voi näyttää samealta, mikä johtuu laimennuksessa käytettävistä infuusionesteistä.

Paxene liuokset tulee valmistaa ja säilyttää lasi-, polypropyleeni- ja polyolefiiniastioissa. Annostelussa tulee käyttää PVC:tä sisältämättömiä kuten esimerkiksi polyetyleenipinnoitettuja välineitä.

Paxene tulee annostella in-line suodattimen läpi, jonka huokoskoko on $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Käytettäessä suodattimia, joissa on lyhyt PVC-muovitettu tulo- ja menoletku, ei ole aiheutunut merkittävää DEHP:n liukenemista.

Käsittely ja hävittäminen

Sytostaattisista lääkevalmisteista annettuja käsittely- ja käyttöohjeita tulee noudattaa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Norton Healthcare Limited
Albert Basin, Royal Docks,
London E16 2QJ
Iso-Britannia

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/113/001 30 mg/5 ml
EU/1/99/113/002 150 mg/25 ml
EU/1/99/113/003 100 mg/16.7 ml
EU/1/99/113/004 300 mg/50 ml

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19. heinäkuuta 1999

19. heinäkuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

IVAX Pharmaceuticals UK (Runcorn, Cheshire)
Aston Lane North
Preston Brook
Runcorn
Cheshire
Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvnan haltijan nimi ja osoite.

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **MUUT EHDOT**

Myyntiluvan haltijan on tiedotettava Euroopan komissiolle tämän päätöksen perusteella hyväksytyn lääkevalmisteen markkinointisuunnitelmista

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset: Myyntiluvan haltija jatkaa määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamista vuosittain.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA**PAXENE 30 mg/5 ml PAKKAUSTEKSTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Paxene 6 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten
paklitakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 6 mg/ml paklitakselia (5 ml sisältää 30 mg)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: makrogoliglyserolirisiinioliaattia, sitruunahappoa (vedetöntä) ja 49,7 % (v/v) etanolia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti liuosta varten
30 mg/5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Laimennettava.
Vain kertakäyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Injektiopulloon käyttämättä jääneen laimentamattoman infuusiokonsentraatin kemiallinen, fysikaalinen ja mikrobiologinen säilyvyys on injektiopullossa 28 päivää alle 25 °C:ssa säilytettynä.

Käyttövalmiin laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys polypropyleeni infuusiopusseissa on 24 tuntia alle 25 °C:ssa säilytettynä.

Mikrobiologisista syistä johtuen laimennettu liuos tulisi käyttää välittömästi.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt lääke noudattaen asianmukaisia ohjeita sytostaattien hävittämisestä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Norton Healthcare Limited
Albert Basin, Royal Docks
London E16 2QJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/113/001

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

PAXENE 30 mg/5 ml INJEKTIOPULLON TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Paxene 6 mg/ml Infuusiokonsentraatti liuosta varten
paklitakseli
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

30 mg/5 ml
VAROITUS: Laimennettava.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAXENE 150 mg/25 ml PAKKAUSTEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paxene 6 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten
paklitakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 6 mg/ml paklitakselia (25 ml sisältää 150 mg)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: makrogoliglyserolirisiinioleaattia, sitruunahappoa (vedetöntä) ja 49,7 % (v/v) etanolia.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti liuosta varten 150 mg/25 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Laimennettava.
Vain kertakäyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Injektiopulloon käyttämättä jääneen laimentamattoman infuusiokonsentraatin kemiallinen, fysikaalinen ja mikrobiologinen säilyvyys on injektiopullossa 28 päivää alle 25 °C:ssa säilytettynä.

Käyttövalmiin laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys polypropyleeni infuusiopusseissa on 24 tuntia alle 25 °C:ssa säilytettynä.

Mikrobiologisista syistä johtuen laimennettu liuos tulisi käyttää välittömästi.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt lääke noudattaen asianmukaisia ohjeita sytostaattien hävittämisestä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Norton Healthcare Limited
Albert Basin, Royal Docks
London E16 2QJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/113/002

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

PAXENE 150 mg/25 ml INJEKTIOPULLON TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Paxene 6 mg/ml Infuusiokonsentraatti liuosta varten
paklitakseli
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

150 mg/25 ml
VAROITUS: Laimennettava.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAXENE 100 mg/16.7 ml PAKKAUSTEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paxene 6 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten
(paklitakseli)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 6 mg/ml paklitakselia (16,7 ml sisältää 100 mg)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: makrogoliglyserolirisiinioleaattia, sitruunahappoa (vedetöntä) ja 49,7 % (v/v) etanolia.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti liuosta varten
100 mg/16,7 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville ja näkyviltä.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Laimennettava.
Vain kertakäyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Injektiopulloon käyttämättä jääneen laimentamattoman infuusiokonsentraatin kemiallinen, fysikaalinen ja mikrobiologinen säilyvyys on injektiopullossa 28 päivää alle 25 °C:ssa säilytettynä.

Käyttövalmiin laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys polypropyleeni infuusiopusseissa on 24 tuntia alle 25 °C:ssa säilytettynä.

Mikrobiologisista syistä johtuen laimennettu liuos tulisi käyttää välittömästi.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt lääke noudattaen asianmukaisia ohjeita sytostaattien hävittämisestä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Norton Healthcare Limited
Albert Basin, Royal Docks
London E16 2QJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/113/003

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

PAXENE 100 mg/16.7 ml INJEKTIOPULLON TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Paxene 6 mg/ml Infuusiokonsentraatti liuosta varten
paklitakseli
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

100 mg/16,7 ml
VAROITUS: Laimennettava.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAXENE 300 mg/50 ml PAKKAUSTEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paxene 6 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten
paklitakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 6 mg/ml paklitakselia (50 ml sisältää 300 mg)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: makrogoliglyserolirisiiniioleaatia, sitruunahappoa (vedetöntä) ja 49,7 % (v/v) etanolia.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti liuosta varten
300 mg/50 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Laimennettava.
Vain kertakäyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Injektiopulloon käyttämättä jääneen laimentamattoman infuusiokonsentraatin kemiallinen, fysikaalinen ja mikrobiologinen säilyvyys on injektiopullossa 28 päivää alle 25 °C:ssa säilytettynä.

Käyttövalmiin laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys polypropyleeni infuusiopusseissa on 24 tuntia alle 25 °C:ssa säilytettynä.

Mikrobiologisista syistä johtuen laimennettu liuos tulisi käyttää välittömästi.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt lääke noudattaen asianmukaisia ohjeita sytostaattien hävittämisestä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Norton Healthcare Limited
Albert Basin, Royal Docks
London E16 2QJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/113/004

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

PAXENE 300 mg/50 ml INJEKTIOPULLON TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Paxene 6 mg/ml Infuusiokonsentraatti liuosta varten
paklitakseli
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

300 mg/50 ml
VAROITUS: Laimennettava.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Paxene 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten Paklitakseli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste huolellisesti. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Paxene on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Paxene -valmistetta
3. Miten Paxene -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Paxene -valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ PAXENE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Paxene infuusiokonsentraattia käytetään seuraavien sairauksien hoitoon:

- edennyt AIDS:iin liittyvä Kaposin sarkooma kun tiettyjä muita hoitoja (antrasykliini-liposomeja) on kokeiltu tuloksetta. Kyseessä on kasvain, joka nousee ihon tai sisäelinten verisuonista ja näyttää tasaiselta tai kohoineelta iholaikulta ja jonka väri vaihtelee purppurasta tummanruskeaan.
- edennyt rintasyöpä kun tiettyjä muita hoitoja (tavalliset antrasykliinejä sisältävät hoidot) on kokeiltu tuloksetta tai jos nämä hoidot eivät sovi potilaalle.
- edennyt munasarjasyöpä tai laparotomian jälkeinen jäännöskasvain (> 1 cm), yhtä aikaa ensivaiheen sisplatiini hoidon aikana.
- edennyt munasarjasyöpä kun tiettyjä muita hoitoja (platinaa sisältävät yhdistelmähoidot ilman taksaaneja) on kokeiltu tuloksetta (toisen vaiheen hoitona)
- edennyt ei-piimäsoluinen keuhkasyöpä, jos potentiaalisesti parantava kirurginen/sädehoito ei ole mahdollinen, yhdessä sisplatiinin kanssa. Tätä indikaatiota tukee rajoitettu määrä tehoa koskevaa tietoa.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT PAXENE -VALMISTETTA

Älä käytä Paxene -valmistetta:

- jos olet allerginen (yliherkkä) paklitakselille tai Paxene -valmisteen jollekin muulle aineelle,
- jos sinulla on ollut maksavaivoja,
- jos sinulle on sanottu, että valkosolujesi määrä on hyvin alhainen,
- jos sinulla on vakava kontrolloimaton infektio,
- jos olet raskaana, suunnittelet raskautta tai imetät.

Ole erityisen varovainen Paxene -valmisteen suhteen:

- Sinulle tehdään säännöllisiä verikokeita ennen Paxene -hoidon alkua ja hoidon aikana hoidon turvallisuuden varmistamiseksi.
- Paxene -valmistetta ei suositella käytettäväksi lapsilla tai nuorilla (alle 18-vuotiaat).
- Ilmoita välittömästi lääkärillesi jos sinulla ilmenee vaikea tai pitkittynyt tai verinen ripuli Paxene -hoidon aikana tai hoidon jälkeen. Tämä saattaa olla merkki vakavasta suolistotulehduksesta (pseudomembranoottinen koliitti).
- Jos sinulla epäsäännöllistä sydämensykeä, huimausta tai pyöräytystä hoidon aikana.
- Jos olet aikaisemmin saanut sädehoitoa rintaan (katso kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset).
- Jos saat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka voivat vaikuttaa Paxene -valmisteen tehoon (katso kohta Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö:

Ilmoita lääkärille ennen Paxene –valmisteen käyttöä, jos käytät:

- ritonaviiria, nelfinaviiria, efavirentsia, nevirapiinia (AIDS:in hoitoon) tai muita sairautesi hoitoon, tarkoitettuja reseptilääkkeitä,
- lääkärin muihin sairauksiin määräämiä lääkkeitä (esim. erytromysiini, fluoksetiini, gemfibrotsiili, imidatsoli-sienilääkkeet, rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali),
- muita, ilman reseptiä hankkimiasi lääkkeitä.

Jos olet jo saanut doksorubisiini –hoitoa, on ensimmäisen paklitakseli –annos annettava 24 tuntia doksorubisiini –annoksen jälkeen.

Paklitakseli saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta sen sisältämän alkoholimäärän vuoksi. Jos sinua hoitaa eri lääkäri tai saat hoitoa eri sairaalassa, muista kertoa lääkkeistä joita käytät.

Raskaus ja imettäminen:

Ilmoita lääkärillesi ennen Paxenen annostelua jos olet raskaana, suunnittelet raskautta tai imetät. Paxenea ei saa käyttää raskauden aikana ja Paxenea saavat naiset eivät saa imettää. Riittävän tehokasta ehkäisy menetelmää on käytettävä Paxene -hoidon aikana.

Paxene-hoitoa saaneiden miesten ei suositella hankkivan lasta hoidon aikana eikä kuuden kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä.

Ajaminen ja koneiden käyttö:

Paxene sisältää alkoholia, joten autolla ajaminen tai koneiden käyttö ei saata olla turvallista useampaan tuntiin hoidon jälkeen. Kysy asiasta lääkäriltäsi. Sinun pitäisi voida ajaa autoa ja käyttää koneita Paxene -hoitojen välissä, mikäli et ole väsynyt eikä sinua huimaa.

Tärkeää tietoa joistakin Paxenen aineista:

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 50 tilavuusprosenttia alkoholia. Jokainen infuusio sisältää enintään 21 g alkoholia. Tämän lääkkeen sisältämä alkoholimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta ja on otettava huomioon potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Paxene-infusion saaminen voi vaikuttaa ajamiseen ja koneiden käyttöön.

Paxene sisältää polyetoksiloitua risiiniöljyä, joka voi aiheuttaa allergisen reaktion.

3. MITEN PAXENEA KÄYTETÄÄN

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten laimennetaan ja annetaan hitaasti laskimoon noin 3 tunnin aikana, jollei muuta ole todettu. Saamasi Paxene -määrä (annos) lasketaan kehon pinta-alan (neliömetreinä) mukaan ottaen huomioon verikokeidesi tulokset ja lääketieteellisen kuntosi. Hoitava lääkäri säätää tarvittaessa annosta hoidon aikana.

AIDS:iin liittyvä Kaposin sarkooma:

Tavallinen Paxene-annos on 100 mg/m² kehon pinta-alaa.

Sinulle annetaan Paxenea kahden viikon välein niin kauan kuin verikokeidesi tulokset osoittavat, että hoitoasi voidaan jatkaa turvallisesti.

Edennyt rintasyöpä ja munasarjasyöpä (toisen vaiheen hoito):

Tavallinen Paxene-annos on 175 mg/m² kehon pinta-alaa.

Sinulle annetaan Paxenea kolmen viikon välein niin kauan kuin verikokeidesi tulokset osoittavat, että hoitoasi voidaan jatkaa turvallisesti.

Pitkälle edennyt munasarjasyöpä (ensimmäisen vaiheen hoito):

Paxenea voi antaa kahdella annostuksella: Paxene 175 mg/m² kehon pinta-alaa annetaan 3 tunnin infuusiona laskimonsisäisesti ja sen jälkeen annetaan toista lääkettä, sispplatiinia, joka kolmas viikko; vaihtoehtoisesti annetaan Paxenea 135 mg/m² 24 tunnin infuusiona ja sen jälkeen sispplatiinia joka kolmas viikko. Jatkohoitosi riippuu verikokeittesi tuloksista: niiden on oltava riittävän hyvät, jotta on turvallista jatkaa hoitoa.

Pitkälle edennyt ei-pienisoluiainen keuhkosityöpä:

Tavallinen Paxene-annos on 175 mg/m² kehon pinta-alaa ja sen jälkeen annetaan sispplatiinia joka kolmas viikko. Tätä hoitoa jatketaan niin pitkään kuin verikokeittesi tulokset osoittavat, että hoito on turvallista.

Ennen hoitosi alkamista sinulle annetaan lääkettä, jotka estävät mahdollisten allergisten reaktioiden syntyä infuusion antamisen aikana. Kaksitoista ja kuusi tuntia ennen infuusiota sinulle annetaan deksametasonia (steroidi) joko tablettina nieltäväksi tai ruiskeena. Puolesta tunnista tuntiin ennen infuusiota sinulle annetaan kaksi erilaista ruisketta (antihistamiinia ja H₂-reseptorisalpaajaa).

Saat infuusion ainoastaan lääketieteellisesti koulutetun henkilön valvonnan alaisena ja sinua tarkkaillaan säännöllisesti infuusion antamisen aikana, jotta nähdään miten sinä reagoit siihen. Mikäli sinulla on aikaisemmin ollut sydänvaivoja, sydämenrytmiäsi saatetaan tarkkailla. Jos infuusion annon aikana esiintyy ongelmia, hoitohenkilökunta on valmis ryhtymään tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Paxene –valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia saattaa ilmetä Paxenen annon yhteydessä tai hoidon jälkeen. Jos tunnet itsesi huonovointiseksi, ilmoita siitä hoitohenkilökunnalle. Mikäli sinulla esiintyy huonovointisuutta hoitojen välissä tai hoidon loputtua, kerro siitä lääkärillesi tai apteekkiin mahdollisimman pian.

Mahdollisten haittavaikutusten esiintyvyys on lueteltu alla seuraavasti:

Hyvin yleinen (esiintyy useammalla kuin 1:llä henkilöllä 10:stä)

Yleinen (esiintyy 1:stä 10:een henkilöllä 100:sta)

Melko harvinainen (esiintyy 1:stä 10:een henkilöllä 1 000:sta)

Harvinainen (esiintyy 1:stä 10:een henkilöllä 10 000:sta)

Hyvin harvinainen (esiintyy alle 1:llä henkilöllä 10 000:sta)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat:

- Infektiot – kuumetta, vilunväristyksiä, kurkkukipua ja suun sienitulehduksia (suun kandidiaasi) saattaa esiintyä.
- Lievät allergiset reaktiot mukaan lukien punoitus ja ihottuma
- Matala verenpaine, joka saattaa aiheuttaa huimausta noustessasi seisomaan
- Syömishäiriöt mukaan lukien ruokahaluttomuutta
- Hermostolliset häiriöt mukaan lukien käsien ja jalkojen kihelmöinti tai pistely
- Pahoinvointi ja oksentelu
- Lievä ripuli, ummetus ja vatsakipu
- Hiustenlähtö
- Nivel- tai lihasheikkous, kipu tai tunnottomuus jaloissasi
- Injektiokohtan kipua ja turvotusta saattaa esiintyä

Yleisiä haittavaikutuksia ovat:

- Flunssankaltaiset oireet
- Valkosolujen tilapäinen lasku. Saatat altistua herkemmin tulehduksille
- Verihiutaleiden tilapäinen lasku, mikä saattaa aiheuttaa epätavallista veren vuotoa (esimerkiksi nenäverenvuotoa) tai aiheuttomia mustelmia
- Kivuntuntemus kehossa
- Huimaus
- Kiihtymys
- Unenpuute
- Pahamaku suussa
- Tasapainon menetys tai horjahtelu
- Pääkipu
- Korvien soiminen
- Epänormaali sydämenrytmi
- Heikotuksen tunne
- Ihon punoitus
- Hengästyminen
- Nenäverenvuoto
- Suun kuivuminen ja haavaumat
- Ruoansulatushäiriöt
- Ulosteen värjäytyminen
- Iho- ja kynsimuutokset
- Lievä ihon hilseily liittyen ihon kuivumiseen, ihottumaan ja akneen
- Luu- ja selkäkipu sekä lihaskrampit
- Kivuntuntemus virtsatessa
- Injektiokohtan reaktiot – injektiokohtaa ympäröivän ihon kipu, turvotus ja kovuus. Paxene voi myös vuotaa laskimosta ja aiheuttaa ympäröivän ihon tulehdusta ja haavaumia.
- Joidenkin entsyymien pitoisuus veressä saattaa nousta

Melko harvinaisia haittavaikutuksia ovat:

- Vaikeat infektiot kuten keuhkokuume
- Vaikea anemia
- Väsymys
- Kalpeus
- Kuivuminen, painonlasku tai painonnousu
- Vaikeat rintakivut, epäsäännöllinen sydämensyke, huimaus ja sydänkohtaus
- Korkea verenpaine, verihyytymät ja laskimotulehdus

- Ihon ja kynsien keltaisuus

Harvinaisia haittavaikutuksia ovat:

- Infektiot kuten keuhkokuume
- Paikallinen ihon turvotus
- Vaikeat allergiset reaktiot (anafylaktinen sokki) – saatat kokea paikallista kutinaa ja käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotusta
- Vaikutus hermoihin, jotka kontrolloivat lihaksia, aiheuttaen voimattomuutta käsissä ja jaloissa
- Kutina ja punoittava ihottuma
- Keuhko-ongelmat mukaan lukien turvotus ja nesteen kertyminen – saattaa aiheuttaa hengitysvaikeuksia

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia ovat:

- Akuutti leukemia (verisyöpä)
- Hengenvaarallinen allerginen reaktio (anafylaktinen sokki)
- Sekavuus
- Aivosairaus
- Pitkäaikainen ripuli
- Kouristuskohtaukset
- Näköhäiriöt
- Kuulon menetys
- Tasapainohäiriöt
- Sydämen tiheälyöntisyys
- Sokki
- Ummetus
- Vatsakipu, joka johtuu nesteen kertymisestä vatsaan, suolitulehduksesta, suolitukoksesta, verihyytymistä suolen verisuonissa ja suolenseinämän puhkeamisesta
- Haimasairaus
- Ruokatorvisairaus
- Ruokahaluttomuus
- Vaikea iho ärsytys, ihovaurio ja ihottuma
- Sormien ja varpaiden kynsien irtoaminen – sinun on suojattava jalkasi ja kätesi auringolta
- Maksavauriot – ihonkeltaisuus ja epänormaalit maksaentsyymi arvot

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. PAXENEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP: jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten tulee säilyttää apteekissa, missä se myös laimennetaan käyttövalmiiksi lääkärin tai sairaanhoitajan annosteltavaksi. Käyttövalmiin laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys polypropyleeni infuusiopusseissa on vähintään 24 tuntia alle 25 °C:ssa säilytettynä.

Mikrobiologisista syistä johtuen laimennettu liuos tulisi käyttää välittömästi. Mikäli käyttövalmista liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. 24 tunnin säilytysaikaa 2 – 8 °C:ssa ei tulisi ylittää.

Älä käytä Paxene –valmistetta jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia valmisteessa. Valmis liuos voi näyttää samealta.

Ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt valmiste on hävitettävä ensimmäisen käytön jälkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Paxene sisältää

- Vaikuttava aine on paklitakseli 6 mg/ml (30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml tai 300 mg/50 ml)
- Muut aineet ovat polyetoksiloitua risiiniöljyä, sitruunahappo (vedetön) ja etanoli

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Paxene on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen viskoosi liuos.
Pakkauskoot: 5 ml, 16,7 ml, 25 ml ja 50 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Iso-Britannia

Valmistaja:

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

IVAX Pharmaceuticals UK
Runcorn
Cheshire
Iso-Britannia.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

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

България

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

IVAX Scandinavia AB
Tlf.: +46 850666300

Deutschland

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

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

Malta

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

Nederland

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Mayne Pharma Plc
Tel: + 44 1926 821 010

Lietuva

IVAX Pharmaceuticals s.r.o

Tel: +370 525 26490

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla European Medicines Agency (EMA) kotisivuilta.

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Lisäohjeita infuusion valmistamiseksi

Käsittelyohjeet

Paxene on antineoplastinen aine ja muiden toksisten yhdisteiden tavoin sitä tulee käsitellä varoen. Käsineiden käyttöä suositellaan. Jos Paxene -liuos joutuu kosketuksiin ihon kanssa, iho on pestävä heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos Paxene joutuu kosketuksiin limakalvojen kanssa, limakalvot on huuhdeltava perusteellisesti vedellä. Paxenea saavat valmistaa ja annostella ainoastaan henkilöt, jotka on koulutettu asianmukaisesti sytotoksisten aineiden käsittelyyn. Raskaana olevan henkilökunnan ei tule käsitellä Paxenea.

Infuusioliuksen valmistus

Paxene on laimennettava aseptisissa oloissa ennen käyttöä. Paxene on laimennettava 9 mg/ml natriumkloridi-infuusioliuksella, 50 mg/ml glukoosi-infuusioliuksella tai Ringerinliuos-infuusionesteellä, joka sisältää 50 mg/ml glukoosia lopulliseen pitoisuuteen 0,3 - 1,2 mg/ml.

Käyttövalmiin laimennetun liuksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys polypropyleeni infuusiopusseissa on vähintään 24 tuntia alle 25 °C:ssa säilytettynä.

Mikrobiologisista syistä johtuen laimennettu liuos tulisi käyttää välittömästi. Mikäli käyttövalmista liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. 24 tunnin säilytysaikaa 2 – 8 °C:ssa ei tulisi ylittää, ellei laimentamista ole suoritettu validoiduissa, aseptisissa olosuhteissa.

Injektiopulloon käyttämättä jääneen laimentamattoman infuusiokonsentraatin kemiallinen, fysikaalinen ja mikrobiologinen säilyvyys on injektiopullossa 28 päivää alle 25 °C:ssa säilytettynä. Muut kestoajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulisi tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen lääkkeiden antamista. Valmistusvaiheessa liukset saattavat näyttää sameilta, mikä johtuu käytetystä laimennusnesteestä.

Mikäli laimennokset valmistetaan PVC-pusseihin, uutettavan pehmentimen DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate] pitoisuudet nousevat ajan ja pitoisuuden mukaan. Tästä johtuen pehmentettyjen PVC-pussien ja nesteensiirtolaitteiden käyttö ei ole suositeltavaa. Paxene -liukset on valmistettava ja säilytettävä lasi-, polypropyleeni- tai polyolefiiniastioissa. Käyttöön suositellaan nesteensiirtolaitteita, jotka eivät sisällä PVC:tä, esim. polyetyleenillä vuoratut laitteet.

Paxene -infuusion antamisessa tulee käyttää nesteensiirtoletkuja, joihin on liitetty suodatin, jonka mikrokalvon huokoskoko on alle 0,22 µm. Sellaisten suodatinlaitteiden käyttö, joissa on lyhyet PVC-päällysteiset sisään- ja ulostuloputket, ei ole aiheuttanut merkittävää DEHP:n suodattumista.

Käsittely ja hävittäminen

Asianmukaisia sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittely- ja hävittämismenetelmiä on noudatettava.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa