

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paxene 6 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 6 mg/ml paklitaxel (30 mg paklitaxel i 5 ml eller 100 mg paklitaxel i 16.7 ml eller 150 mg paklitaxel i 25 ml eller 300 mg paklitaxel i 50 ml).

Hjälpämnen:

En injektionsflaska innehåller makrogolglycerolricinoleat: 527 mg/ml och vattenfri etanol: 49,7 v/v%

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gulaktig, viskös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av patienter med:

- framskridet AIDS-relaterat Kaposi sarkom (AIDS-KS), som inte svarat på tidigare behandling med liposomalt antracyclin
- metastaserande bröstcancer (MBC), som inte svarat på eller som inte är lämpliga för standardbehandling som innehåller antracyclin
- avancerat ovarialcancer (AOC) eller med residualsjukdom (>1 cm) efter initial laparotomi, i kombination med cisplatin som första linjens behandling.
- metastaserande ovarialcancer (MOC), efter svikt på kombinationsbehandling som innehåller platinapreparat utan taxaner som andra linjens behandling.
- icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos patienter som ej är kandidater för potentiellt kurativ kirurgi och/eller strålbehandling, i kombination med cisplatin. Effektdata för denna indikation är begränsade (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Paxene bör endast ges under överinseende av en kvalificerad onkolog vid enhet som är specialiserad på administrering av cytostatika (se avsnitt 6.6).

Alla patienter måste premedicineras med kortikosteroider, antihistaminer och H₂-antagonister före administration av Paxene. Följande premediceringsregim rekommenderas: dexametason (8 - 20 mg) ges oralt (12 timmar före och 6 timmar före) eller intravenöst (30-60 minuter) före Paxene, klorfeniramin 10 mg intravenöst eller likvärdigt antihistaminpreparat 30 till 60 minuter före Paxene och cimetidin (300 mg) eller ranitidin (50 mg) intravenöst 30 till 60 minuter före Paxene. Lämpliga akutläkemedel bör finnas omedelbart tillgängligt om en allvarlig överkänslighetsreaktion skulle inträffa.

För användning av cisplatin vid behandling av avancerat ovarialcancer och icke-småcellig lungcancer, var god se cisplatins produktresumé för information.

AIDS-relaterat Kaposis sarkom

Rekommenderad dos av Paxene är 100 mg/m², givet som en 3-timmars intravenös infusion varannan vecka.

Metastaserande bröst- och ovarialcancer (andra linjens behandling)

Rekommenderad dos av Paxene är 175 mg/m², givet som en 3-timmars intravenös infusion var tredje vecka.

Avancerad ovarialcancer (första linjens behandling)

Även om andra doseringsregimer/kombinationer är under utredning rekommenderas en kombinationsregim med Paxene och cisplatin. Beroende av durationen av infusionen rekommenderas två olika doseringar: Paxene 175 mg/m² administrerat intravenöst under 3 timmar följt av cisplatin 75 mg/m² var tredje vecka, eller Paxene 135 mg/m² som 24-timmarsinfusion följt av cisplatin 75 mg/m² var tredje vecka.

Avancerad icke-småcellig lungcancer

Rekommenderad dos av Paxene är 175 mg/m² administrerat som en 3-timmars intravenös infusion, följt av cisplatin 80 mg/m² var tredje vecka.

Dosjusteringar under pågående behandling

Metastaserande bröstcancer, ovarialcancer och icke-småcellig lungcancer

Behandlingsomgångar med Paxene bör inte upprepas förrän antalet neutrofila granulocyter uppgår till minst 1500 celler/mm³ och trombocytvärdet är minst 100000 celler/mm³. Patienter som får allvarlig neutropeni (neutrofila granulocyter <500 celler/mm³ i en vecka eller längre) eller allvarlig perifer neuropati under behandling med Paxene bör få sin dos reducerad med 20 % (NSCLC och första linjens behandling av ovarialcancer) eller 25 % (MOC och MBC) vid efterföljande behandlingsomgångar med Paxene. Patienter som får mukositis (grad 2 eller värre) under behandling med Paxene bör få sin dos reducerad med 25 % vid efterföljande behandlingsomgångar.

AIDS-relaterat Kaposis sarkom

Behandlingsomgångar med Paxene bör inte upprepas förrän antalet neutrofiler uppgår till minst 1000 celler/mm³ och antalet trombocyter är minst 75000 celler/mm³. Patienter som får allvarlig neutropeni (neutrofiler <500 celler/mm³ i en vecka eller längre), allvarlig perifer neuropati eller mukositis (grad 3 eller högre) under behandling med Paxene bör få dosen reducerad med 25 % till 75 mg/m² vid efterföljande behandlingsomgångar med Paxene.

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

Det saknas tillräckliga data för att man skall kunna rekommendera en annan dosering till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion bör inte behandlas med Paxene.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det finns inga studier utförda på patienter med nedsatt njurfunktion och det finns därför inte tillräckliga data för rekommendationer av dos (se avsnitt 5.2).

Barn

Säkerhet och effekt hos barn och ungdomar (under 18 år) är inte fastställd. Paklitaxel rekommenderas därför inte till barn.

Paxene skall administreras via ett infusionsaggregat (pump) med slangar och anslutningar av annat material än PVC. Ett in-line filter med ett mikropormembran, där porstorleken inte överstiger 0,22 µm, skall anslutas till den intravenösa slangen vid infusion med Paxene (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot paklitaxel eller mot något hjälpämne.

Svår leverfunktionsnedsättning.

Neutrofilantal <1500 celler/ mm^3 vid behandlingsstart (<1000 celler/ mm^3 för AIDS-KS).

Samtidig, okontrollerad allvarlig infektion.

Graviditet och amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna måste rutinmässigt premedicineras med kortikosteroid, antihistamin, och H_2 -receptorantagonist före Paxene, så att allvarliga överkänslighetsreaktioner kan förhindras (se avsnitt 4.2).

Vid kombinationsbehandling bör Paxene ges före cisplatin (se avsnitt 4.5).

Överkänslighetsreaktioner

Vid lindriga symptom, såsom rodnad och hudreaktioner, behöver behandlingen inte avbrytas. Vid allvarliga reaktioner, såsom behandlingskrävande hypotoni, dyspné som kräver användning av bronkdilaterare, angioödem eller generaliserad urtikaria måste behandlingen med paklitaxel omedelbart avbrytas och kraftfull symptomatisk behandling sättas in. Patienter med allvarliga reaktioner får inte på nytt behandlas med preparatet.

Patienterna bör följas noga under de inledande behandlingsomgångarna. Adekvat understödande behandling bör finnas lättillgänglig i händelse av en allvarlig överkänslighetsreaktion.

Hematologi

Paklitaxel förorsakar benmärgshämning (speciellt neutropeni). Blodstatus bör därför kontrolleras ofta på alla patienter under behandling. Patienter med neutrofilantal <1500 celler/ mm^3 (<1000 celler/ mm^3 för AIDS-KS) vid behandlingsstart, får inte ges paklitaxel.

Patienter bör inte ges en ny behandlingsomgång med paklitaxel förrän antalet neutrofiler återgått till en nivå av ≥ 1500 celler/ mm^3 (≥ 1000 celler/ mm^3 för AIDS-KS patienter) och antalet trombocyter återgått till en nivå av ≥ 100000 celler/ mm^3 (≥ 75000 celler/ mm^3 för AIDS-KS patienter).

Patienter med allvarlig neutropeni (<500 celler/ mm^3 i 7 dagar eller längre) under en behandlingsomgång med paklitaxel eller neutropen sepsis bör få dosen paklitaxel reducerad vid efterföljande behandlingsomgångar med Paxene (se avsnitt 4.2).

Mukosit

Måttlig till allvarlig mukosit är mindre vanligt vid rekommenderad dos och regim för Paxene. Om behandling ändå skall fortgå i de fall då måttliga eller allvarliga reaktioner uppträder, bör dosen paklitaxel reduceras vid de efterföljande behandlingstillfällena med Paxene (se avsnitt 4.2).

Neuropati

Neuropati, främst perifer sensorisk neuropati, är mycket vanligt förekommande och är normalt av mild till måttlig intensitet. Allvarlig perifer neuropati förekom hos 3 % av patienterna som behandlades med den rekommenderade dosen och regimen för Paxene. Hos NSCLC-patienter och ovarialcancerpatienter som erhöll första linjens behandling, resulterade administrering av paklitaxel som 3-timmarsinfusion i kombination med cisplatin i en högre förekomst av svår neurotoxicitet än både paklitaxel som monoterapi och cyklofosamid följt av cisplatin.

Om allvarlig perifer neuropati uppträder bör nyttan av en fortsatt behandling vägas mot riskerna. Om behandlingen ändå skall fortgå bör dosen paklitaxel reduceras vid alla de efterföljande behandlingstillfällena (se avsnitt 4.2).

Störningar i hjärtats retledningssystem och arytmier

Hos patienter som behandlas med paklitaxel är allvarliga störningar i retledningssystemet sällsynta. Mindre EKG-förändringar har noterats vid tillförsel av paklitaxel. Övervakning av hjärtfunktion rekommenderas endast för patienter med allvarliga störningar i retledningssystemet eller arytmier.

Vid de sällsynta tillfällena då patienter uppvisar allvarliga störningar i retledningssystemet eller arytmier, rekommenderas adekvat behandling och kontinuerlig övervakning av hjärtfunktionen vid efterföljande behandlingsomgångar. Hypotoni, hypertoni och bradykardi har observerats under tillförsel av paklitaxel, men patienterna är i allmänhet asymptomatiska och någon behandling krävs inte.

Därutöver har takykardi, palpitationer och synkope iakttagits vid studier hos Paxene-patienter med MBC eller MOC. Därför rekommenderas frekvent övervakning av vitala funktioner under Paxene-infusionens första timmar.

Vid studierna av MBC och MOC drabbades totalt två patienter av kronisk hjärtsufficiens, grad 4. Ett fall av hjärtsvikt relaterad till paklitaxel noterades i AIDS-KS-studien.

Allvarliga kardiovaskulära händelser observerades oftare hos patienter med NSCLC än hos patienter med bröst- eller ovarialcancer.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion kan löpa ökad risk för toxicitet, i synnerhet myelosuppression av grad 3–4. Det saknas belägg för att paklitaxeltoxiciteten ökar när medlet ges som en 3-timmarsinfusion till patienter med lindrigt onormal leverfunktion. När medlet ges som en längre infusion kan man ibland se en ökad myelosuppression hos patienter med måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion. Patienter måste kontrolleras noga beträffande utvecklingen av djupgående myelosuppression (se avsnitt 4.2). Det saknas tillräckliga data för att man skall kunna rekommendera en annan dosering till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Uppgifter saknas beträffande patienter med svår kolestas i utgångsläget. Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion får inte behandlas med paklitaxel.

Gastrointestinal

Pseudomembranös kolit har rapporterats sällsynta fall, även hos patienter som ej har antibiotikabehandlats. Denna reaktion måste övervägas vid differentialdiagnosen av fall med svår eller ihållande diarré som inträffat under eller strax efter behandlingen med paklitaxel.

Övrigt

Eftersom Paxene innehåller etanol (392 mg/ml) bör eventuella CNS- och andra effekter beaktas (se avsnitt 4.7).

Paklitaxel, speciellt i kombination med strålbehandling av lungorna och/eller gemcitabin, kan eventuellt bidra till utveckling av interstitiell pneumonit.

Liksom andra genotoxiska cytostatika, kan paklitaxel ha genotoxiska effekter. Manliga patienter som behandlas med Paxene rekommenderas att inte bli far till ett barn under och upp till 6 månader efter behandlingen.

Paxene innehåller makrogolglycerolricinoleatsom kan ge upphov till en allergisk reaktion.

Eftersom Paxene innehåller etanol bör eventuella CNS- och andra effekter beaktas. Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella kliniska interaktionsstudier har utförts med Paxene.

Vid administrering som en del av en kombinationsbehandling med cisplatin, rekommenderas att Paxene ges före cisplatin. När Paxene ges före cisplatin överensstämmer biverkningsprofilen med vad som rapporterats för monoterapi. När paklitaxel gavs efter cisplatin uppvisade patienterna en mera uttalad myelosuppression och en minskning av clearance för paklitaxel med ca 20 %.

Eliminationen av doxorubicin och dess aktiva metaboliter kan reduceras när paclitaxel och doxorubicin används i kombination. Därför bör paklitaxel ges 24 timmar efter doxorubicin.

Eftersom paklitaxel metaboliseras med hjälp av cytokrom P450 isoenzymerna CYP3A4 och 2C8 bör försiktighet iaktas med andra läkemedel som är kända för att hämma (t.ex. erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, imidazol-antimykotika) eller inducera (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, efavirenz, nevirapin) dessa enzymer, då de kan påverka farmakokinetiken för paklitaxel. Samtidig administrering av ketokonazol, en erkänt effektiv hämmare av CYP3A4, hämmar inte patienternas eliminering av paklitaxel. Alltså kan båda läkemedlen administreras tillsammans utan dosjustering. Ytterligare data om potentialen för läkemedelsinteraktioner mellan paklitaxel och andra CYP3A4-substrat/-hämmare är begränsade.

Studier utförda på patienter med AIDS-KS, vilka behandlades med Paxene samtidigt med ett flertal läkemedel, tyder på att systemisk clearance för paklitaxel var signifikant lägre ($p < 0,05$) i kombination med nelfinavir och ritonavir, men inte i kombination med indinavir. Det finns inte tillräcklig information om interaktioner med andra proteashämmare. Följaktligen bör försiktighet iaktas då Paxene ges till patienter som samtidigt behandlas med proteashämmare.

4.6 Gravitet och amning

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Paxene får inte användas under graviditet. Kvinnor skall uppmanas att använda effektivt preventivmedel för att undvika graviditet under behandling med Paxene och skall omedelbart informera sin behandlande läkare om detta skulle inträffa.

Användning av Paxene är kontraindicerad under amning. Det är inte känt om paklitaxel passerar över i modersmjölk. Därför skall amning upphöra under behandling med Paxene.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Efter en infusion av Paxene kan patientens förmåga att utföra krävande uppgifter såsom bilkörning och handhavande av maskiner försämrats på grund av att Paxene innehåller alkohol (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Monoterapi

Följande biverkningar, som sågs hos 166 MBC och 120 MOC-patienter som behandlades med Paxene 175 mg/m² administrerat som en 3-timmars infusion som andra linjens kemoterapi i två kliniska studier, ansågs vara möjligen eller troligen relaterade till Paxene. Eftersom AIDS-KS-populationen är mycket specifik presenteras säkerhetsinformationen från en klinisk studie av 107 AIDS-KS patienter separat i slutet av detta avsnitt.

Benmärgshämning var den viktigaste dosbegränsande toxiciteten hos Paxene. Under hela behandlingsperioden inträffade allvarlig neutropeni (< 500 celler/mm³) hos 26 % av patienterna som behandlades med Paxene. 19 % av patienterna hade allvarlig neutropeni i > 7 dagar. Trombocytopeni observerades hos 6 % av patienterna. Två procent av patienterna hade ett trombocyt nadir

<50 000 celler/mm³. Anemi (Hb <11 g/dl) observerades hos ca 9 % av de behandlade patienterna men var allvarlig hos mindre än 1 % (Hb <8 g/dl).

Neuropati inträffade hos 18 % av patienterna som behandlades med Paxene. Parestesier observerades hos 48 % av patienterna. Allvarlig neuropati och allvarlig parestesi inträffade hos 3 % respektive 5 % av patienterna. Perifer neuropati kan inträffa efter det första behandlingstillfället och kan förvärras av ökande exponering av paklitaxel. Perifer neuropati var anledningen av seponering av paklitaxelbehandling i ett par tillfällen. Sensoriska symptom har normalt förbättrats eller försvunnit inom månader efter paklitaxel-seponering. Pre-existerande neuropatier från tidigare behandlingar är inte någon kontraindikation för paklitaxelbehandling.

Den andra mest vanligt rapporterade nervsystemsivverkningen är somnolens, vilken drabbade 14 % av patienterna.

Artralgi rapporterades hos 32 % av alla patienter (allvarlig hos 5 %) och myalgi hos 47 % (allvarlig hos 6 %).

Reaktioner vid injektionsstället, inklusive reaktioner sekundära till extravasation, var vanligen lindriga och utgjordes av erytem, ömhet, missfärgning av huden eller svullnad vid injektionsstället, men kan leda till cellulit. Recidiv av hudreaktioner i område för tidigare extravasation har rapporterats i sällsynta fall, efter administrering av paklitaxel vid ett annat ställe (dvs. "recall"). Det finns ingen känd specifik behandling för reaktioner vid extravasering.

Tabellen nedan anger biverkningar som associeras med administration av 3-timmars infusion av paklitaxel som monoterapi (286 patienter behandlade med Paxene i kliniska studier och 812 patienter behandlade i andra kliniska studier med paklitaxel), och biverkningar rapporterade efter marknadsföring*. I de fall då incidensen av händelserna skiljer sig åt i studierna av Paxene och de andra paklitaxel-studierna, anges den mest frekventa incidensen.

Frekvensen av biverkningar nämnda nedan är definierade enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer	<i>Mycket vanliga:</i> infektioner (inklusive herpes simplex, oral candidainfektion, faryngit, rinit) <i>Vanliga:</i> influensasyndrom <i>Mindre vanliga:</i> allvarliga infektioner, septisk chock <i>Sällsynta*:</i> pneumoni
Blodet och lymfsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> allvarlig neutropeni, allvarlig leukopeni, trombocytopeni, anemi, myelosuppression <i>Vanliga:</i> febril neutropeni <i>Mindre vanliga:</i> allvarlig anemi <i>Mycket sällsynta*:</i> akut myeloisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom

Immunsystemet	<p><i>Mycket vanliga:</i> milda överkänslighetsreaktioner (huvudsakligen rodnad och hudutslag)</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> (fördröjd) överkänslighetsreaktion, behandlingskrävande signifikant överkänslighetsreaktion (t ex hypotension, angioneurotiskt ödem, andnings-svårigheter, generaliserad urtikaria)</p> <p><i>Sällsynta*:</i> anafylaktiska reaktioner</p> <p><i>Mycket sällsynta*:</i> anafylaktisk chock (inklusive fatal överkänslighetsreaktion)</p>
Metabolism och nutrition	<p><i>Mycket vanliga:</i> anorexi</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> dehydrering, viktninskning och viktökning</p>
Psykiska störningar	<i>Mycket sällsynta*:</i> konfusionstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	<p><i>Mycket vanliga:</i> neuropati (huvudsakligen perifer), parestesier, somnolens</p> <p><i>Vanliga:</i> allvarlig neuropati (huvudsakligen perifer), yrsel, nervositet, insomnia, depression, tankestörning, hypokinesi, gångstörning, hypestesi, smakförändringar, huvudvärk</p> <p><i>Sällsynta*:</i> motorisk neuropati (med resulterande lättare distal svaghet)</p> <p><i>Mycket sällsynta*:</i> akut encefalopati, autonom neuropati (med paralytisk ileus och ortostatisk hypotension som följd), kramper</p>
Ögon	<p><i>Mindre vanliga:</i> torra ögon, amblyopi, synfältsdefekter</p> <p><i>Mycket sällsynta*:</i> synnervspåverkan och/eller synstörningar (flimmerskotom), speciellt hos patienter som erhållit högre doser än de rekommenderade</p>
Öron och balansorgan	<p><i>Vanliga:</i> tinnitus</p> <p><i>Mycket sällsynta*:</i> sensorineural hörselnedsättning, svindel</p>
Hjärtat	<p><i>Vanliga:</i> takykardi, palpitationer, bradykardi, synkope</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> kronisk hjärtinsufficiens, kardiomyopati, asymtomatisk ventrikulär takykardi, takykardi med bigemini, AV-block och synkope, myokardinfarkt</p> <p><i>Mycket sällsynta*:</i> förmaksflimmer</p>
Blodkärl	<p><i>Mycket vanliga:</i> hypotension</p> <p><i>Vanliga:</i> vasodilatation (flushing)</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> tromboflebit, hypertension, trombos</p> <p><i>Mycket sällsynta*:</i> chock</p>

Andningsvägar bröstorg och mediastinum	<p><i>Vanliga:</i> dyspné, epistaxis</p> <p><i>Sällsynta:</i> pleurautgjutning, lungfibros</p> <p><i>Mycket sällsynta*:</i> hosta, pulmonalishypertension</p>
Magtarmkanalen	<p><i>Mycket vanliga:</i> illamående, kräkningar, diarré, mukositt, obstipation, stomatit, buksmärta</p> <p><i>Vanliga:</i> muntorrhet, munsår, melena, dyspepsi</p> <p><i>Mycket sällsynta*:</i> tarmobstruktion, tarmperforation, pseudomembranös kolit, ischemisk kolit, mesenterial trombos, nekrotiserande enterokolit, esofagit, ascites, akut pankreatit</p>
Lever och gallvägar:	<p><i>Mycket sällsynta*:</i> levernekros, leverencefalopati</p>
Hud och subkutan vävnad:	<p><i>Mycket vanliga:</i> alopeci</p> <p><i>Vanliga:</i> övergående hudförändringar, torr hud, exfoliativ dermatit, klåda, utslag, akne, övergående lätta nagelförändringar</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> förändringar i nagelpigmentering eller missfärgning av nagelbädden)</p> <p><i>Sällsynta*:</i> erytem</p> <p><i>Mycket sällsynta*:</i> Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekros, erythema multiforme, urtikaria, onykolys (patienterna bör använda solskydd på händer och fötter)</p>
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	<p><i>Mycket vanliga:</i> artralgi, myalgi</p> <p><i>Vanliga:</i> smärta i benstommen, kramp i benen, myasteni, ryggvärk</p>
Njurar och urinvägar:	<p><i>Vanliga:</i> dysuri</p>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	<p><i>Mycket vanliga:</i> asteni, smärta, ödem inklusive perifert ödem och ansiktsödem</p> <p><i>Vanliga:</i> lindriga lokala reaktioner vid injektionsstället (erytem, ömhet, missfärgning av huden eller svullnad, smärta, extravasering, kan leda till cellulit och hudulceration), sjukdomskänsla, bröstsmärtor, frossa, pyrexia</p>
Undersökningar:	<p><i>Vanliga:</i> kraftig ökning av transaminaser, kraftig ökning av alkaliska fosfataser</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> kraftig ökning av bilirubin</p>

*Har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning av paklitaxel.

Kombinationsterapi

Nedanstående diskussion hänför sig till två stora kliniska studier avseende första linjens behandling av ovarialcancer (paklitaxel + cisplatin; fler än 1050 patienter), och två fas III-studier avseende behandling av avancerad NSCLC (paklitaxel + cisplatin; fler än 360 patienter) (se avsnitt 5.1).

Vid administrering som 3-timmarsinfusion i första linjens kemoterapi av ovarialcancer rapporterades neurotoxicitet, artralgi/myalgi och överkänslighetsreaktioner mera frekvent och som svårare hos patienter behandlade med paklitaxel efterföljt av cisplatin än hos patienter behandlade med cyklofosamid följt av cisplatin. Myelosuppression föreföll vara mindre frekvent och allvarlig med paklitaxel som 3-timmarsinfusion följt av cisplatin jämfört med cyklofosamid följt av cisplatin.

Neurotoxicitet, huvudsakligen perifer neuropati, verkade vara mer frekvent och allvarlig i samband med en 3-timmars infusion av dosen 175 mg/m² (85 % neurotoxicitet, 15 % allvarlig) jämfört med en 2-timmars infusion av dosen 135 mg/m² (25 % perifer neuropati, 3 % allvarlig), när paklitaxel kombinerades med cisplatin. Hos patienter med NSCLC och patienter med ovarialcancer som behandlades med paklitaxel under 3 timmar efterföljt av cisplatin, sågs en märkbar ökning av incidensen av allvarlig neurotoxicitet. Perifer neuropati kan förekomma efter första kuren och kan förvärras med tilltagande exponering för paklitaxel. Perifer neuropati föranledde utsättande av paklitaxel-behandlingen i några fall. I allmänhet har de sensoriska symtomen förbättrats eller försvunnit inom några månader efter utsättande av paklitaxel. Befintliga neuropatier som orsakats av tidigare behandlingar utgör inte kontraindikation för behandling med paklitaxel.

I åtta publicerade kliniska prövningar (8 fas III prövningar) som inkluderade 4735 patienter med avancerad ovarialcancer och i tolv publicerade kliniska prövningar (en stor fas II och elva fas III prövningar) som inkluderade 4315 NSCLC patienter med paklitaxel och platina-innehållande regimer, sågs en liknande biverkningsprofil jämfört med behandling med paklitaxel som monoterapi. Dessutom inträffade i mycket sällsynta fall ileus, effekter på kreatininclearance, onormala elektrolytvärden (t.ex. hyponatremi, hypomagnesemi), hyperglykemi, hosta och pneumoni.

Lunginflammation hos patienter som behandlades med samtidig strålbehandling och/eller gemcitabine har rapporterats mycket sällsynt.

AIDS-relaterat Kaposis sarkom

Följande biverkningar rapporterades hos 107 AIDS-KS patienter som behandlats med 100 mg/m² Paxene administrerat som en 3-timmars infusion som andra linjens behandling i en klinisk prövning, och bedömdes vara eventuellt eller troligtvis relaterade till Paxene. Förutom de hematologiska och hepatiska händelserna (se nedan), var generellt frekvensen och allvarlighetsgraden av biverkningarna hos AIDS-KS patienterna liknande de som noterats hos patienter med andra solida tumörer som behandlats med paklitaxel som monoterapi.

Benmärgshämning var den viktigaste dosbegränsande toxiciteten hos Paxene. Allvarlig neutropeni (<500 celler/mm³) inträffade hos 20 % respektive 39 % av patienterna under den första behandlingsomgången respektive under hela behandlingsperioden. Neutropeni som varade >7 dagar sågs hos 41 % och neutropeni som varade 30-35 dagar sågs hos 8 % av patienterna. Neutropenin försvann inom 35 dagar hos alla patienter som följdes upp. Incidensen av neutropeni grad 4 som varade i 7 dagar eller längre var 22 %. Febril neutropeni relaterad till Paxene rapporterades hos 14 % av patienterna. Tre septiska episoder (2,8 %) under Paxene-administrering som relaterades till läkemedlet, var fatala. Trombocytopeni noterades hos 50 % av patienterna, och var allvarlig (<50000 celler/mm³) hos 9 %. Blödningar relaterade till Paxene rapporterades hos <3 % av patienterna och dessa blödningar var lokala. Anemi (Hb <11 g/dl) observerades hos 61 % av patienterna och var allvarlig (Hb <8 g/dl) hos 10 %. Transfusioner av röda blodkroppar var nödvändigt hos 21 % av patienterna.

Bland patienter (>50 % erhöill behandling med proteashämmare) som hade normal leverfunktion vid behandlingsstart hade 28 % av patienterna öknings i bilirubin, 43 % av patienterna hade ökning av alkaliskt fosfat och 44 % av patienterna hade ökning av ASAT (SGOT). För var och en av dessa parametrar var ökningarna allvarliga i 1 % av fallen.

4.9 Överdoser

Någon antidot vid överdosering av Paxene är inte känd. I händelse av överdosering måste patienten noga övervakas. Behandlingen bör inriktas på de viktigaste förväntade biverkningarna, vilka är benmärgshämning, mukositt och perifer neuropati.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: taxaner, ATC-kod L01CD01.

Det aktiva ämnet i Paxene är paklitaxel. Den exakta mekanismen för paklitaxels tumörhämmande verkan är inte känd. Det anses dock allmänt att paklitaxel främjar sammansättningen av mikrotubuli från tubulindimerer och förhindrar depolymerisation. Denna stabilisering medför en hämning av den normala dynamiska reorganisationen av det mikrotubulära nätverket som är väsentligt för livsnödvändiga cellulära funktioner i såväl interfasa som mitos. Dessutom inducerar paklitaxel bildandet av knippen av mikrotubuli under celcykeln och uppkomsten av multipla aster av mikrotubuli under mitos.

Metastaserande bröstcancer

Effekt och säkerhet hos Paxene (175 mg/m² under 3 timmar med 3 veckors intervall) vid refraktär metastaserande bröstcancer undersöktes hos 172 kvinnor vid en multicenter, oblandad fas III-studie. Den kliniska svarsfrekvensen var 18,5%, mediantiden till progression var 2,8 månader (KI: 2,1 - 3,3 månader) och mediantiden för överlevnad var 9,9 månader (KI: 7,8 - 13,1 månader). Resultaten som erhöles med Paxene liknar i stor utsträckning resultaten vid publicerade paklitaxel fas III-studier.

Avancerad ovarialcancer (första linjens behandling)

Effekt och säkerhet hos paklitaxel har utvärderats i två stora randomiserade och kontrollerade studier (mot cyklofosamid 750 mg/m²/cisplatin 75 mg/m²). I den första studien erhöles över 650 patienter med primär ovarialcancer stadium IIb-c, III eller IV maximalt 9 behandlingar med paklitaxel (175 mg/m² i 3 timmar) följt av cisplatin (75 mg/m²) eller jämförelseterapi. Den andra större studien utvärderade maximalt 6 behandlingar med antingen paklitaxel (135 mg/m² i 24 timmar) följt av cisplatin (75 mg/m²) eller jämförelseterapi hos över 400 patienter med primär ovarialcancer i stadium III eller IV, med residualsjukdom \leq 1 cm efter genomgången laparotomi eller distala metastaser. Även om de två olika doseringsregimerna med paklitaxel inte jämfördes direkt med varandra hade patienterna som behandlades med paklitaxel i kombination med cisplatin i bägge dessa studier signifikant längre tid till progression (Studie 1: median 15,3 månader jämfört med 11,5 månader, p<0,001; Studie 2: median 17 månader jämfört med 13 månader, p<0,001), och längre överlevnadstid (Studie 1: median 36 månader jämfört med 26 månader, p=0,0016; Studie 2: median 36 månader jämfört med 24 månader, p<0,001), och i Studie 1 ett signifikant högre andel terapivar (Studie 1: 59 % jämfört med 45 %, p=0,014; Studie 2: 60% jämfört med 50 %, icke signifikant), i jämförelse med standardterapi. Ökad neurotoxicitet och artralgi/myalgi, men minskad myelosuppression sågs hos patienter med avancerad ovarialcancer vilka erhöles en 3-timmarsinfusion med paklitaxel/cisplatin, jämfört med patienter som erhöles cyklofosamid/cisplatin.

Metastaserande ovarialcancer (andra linjens behandling)

Effekt och säkerhet hos Paxene (175 mg/m² under 3 timmar med 3 veckors intervall) vid avancerad metastaserande ovarialcancer undersöktes hos 120 kvinnor vid en multicenter, oblandad, förlängd fas II-studie. Den kliniska svarsfrekvensen var 21,7% (KI: 14,7 - 31,1 %), mediantiden till progression var 4,1 månader (KI: 3,3 - 4,9 månader) och mediantiden för överlevnad var 13,4 månader (KI: 11,5 - 15,0 månader). Resultaten som erhöles med Paxene liknar i stor utsträckning resultaten vid publicerade paklitaxel fas III-studier.

Avancerad icke-småcellig lungcancer

Effekten av kombinationen paklitaxel/cisplatin har demonstrerats i två randomiserade och kontrollerade studier på patienter med framskriden lokaliserad eller metastaserande NSCLC.

I den första studien randomiserades 332 patienter med framskriden lokaliserad eller metastaserande NSCLC till att erhålla cisplatin (80 mg/m²) i kombination med teniposid (100 mg/m², n = 166), eller cisplatin (80 mg/m²) och paklitaxel (175 mg/m², n = 166). Det sågs ingen överlevnadsvinst (9,5 månader jämfört med 9,9 månader) eller i progressionsfri överlevnad (5,1 månader jämfört med 5,0 månader) med cisplatin/paklitaxel jämfört med cisplatin/teniposid.

Paklitaxel/cisplatin gav dock en förbättring i respons (37 % jämfört med 26 %), färre biverkningar och ökad korttids livskvalitet jämfört med cisplatin/teniposid, vilket ansågs vara viktiga resultat i en palliativ population. Perifer neurotoxicitet grad 2 eller 3 observerades oftare med cisplatin/paklitaxel (29 % jämfört med 6 %).

I den andra studien randomiserades 599 patienter med sjukdom stadium IIIB eller IV till att erhålla cisplatin (75 mg/m²) och etoposid (100 mg/m², n = 200), eller cisplatin (75 mg/m²) och lågdos paklitaxel (135 mg/m², n = 198), eller cisplatin (75 mg/m²) och högdos paklitaxel (250 mg/m²) med G-CSF (n = 201). Mediantiden för överlevnad för varje paklitaxel-innehållande arm visade inte signifikanta skillnader jämfört med etoposid/cisplatin (p = 0,097 för högdos paklitaxel respektive p = 0,090 för lågdos paklitaxel).

Gällande progressionsfri överlevnad noterades statistiskt mycket signifikanta resultat för högdos paklitaxel-armen jämfört med etoposid/cisplatin (p = 0,007). Svartsfrekvensen visade en stark fördel i de paklitaxel-innehållande armarna [13 % för etoposid/cisplatin, 30 % för högdos paklitaxel (p < 0,001 jämfört med etoposid/cisplatin) och 26 % för lågdos paklitaxelregimer (p = 0,003 jämfört med etoposid/cisplatin)]. En större andel paklitaxel-behandlade patienter hade förbättringar i korttids livskvalitet. Däremot var neurotoxicitet grad 3 signifikant mer vanlig i högdos paklitaxel-armen jämfört med etoposid/cisplatin (40 % jämfört med 21 %).

AIDS-relaterat Kaposis sarkom

Paxenes effekt och säkerhet undersöktes i en icke-jämförande studie som omfattade 107 patienter med framskriden KS som tidigare behandlats med systemisk kemoterapi. De flesta av patienterna i studien erhöll granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF). Den primära parametern var bästa tumörrespons. Patienter fick en 3-timmarsinfusion med Paxene 100 mg/m² administrerat var 14:e dag. Av de 107 patienterna ansågs 63 patienter vara resistenta mot liposomalt antracyklin. Denna subgrupp av patienter anses utgöra huvudmålgruppen.

Remissionsfrekvensen (komplett och partiellt svar) efter 15 behandlingscykler var 57 % (KI: 44 – 70%) för liposomalt antracyklin-resistenta patienter. Över hälften av svaren sågs efter tre behandlingscykler. För liposomalt antracyklin-resistenta patienter var responsfrekvensen hos patienter som aldrig fått en proteashämmare (55,6 %) jämförbar med dem som fått proteashämmare minst två månader innan behandlingen med Paxene (60,9 %).

Mediantiden till progression var 468 dagar (95 % konfidensintervall 257-NE) i huvudmålgruppen. Medianöverlevnad kunde inte beräknas för Paxene, men den undre 95 % -gränsen var 617 dagar för patienterna i huvudmålgruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering sjunker plasmakoncentrationen bi- eller trifasiskt. Tillgängligheten för paklitaxel är icke-linjär (koncentrationsberoende), då den systemiska exponeringen ökar mer än förväntat efter en dosökning.

Baserat på *in vitro*-studier, har plasmaproteinbindningsgraden rapporterats ligga mellan 88 - 98 %. Trots den höga proteinbindningsgraden, har paklitaxel en omfattande vävnadsdistribution.

Metastaserande bröstcancer

Paklitaxels farmakokinetiska parametrar vid administrering av 175 mg/m² över 3 timmar till 13 patienter med bröstcancer var följande: maximal koncentration (C_{max}) var 3890 ng/ml, AUC var 14090 ng/h/ml och clearance (CL) var 13,3 l/h/m².

Metastaserande ovarialcancer

Paklitaxels farmakokinetiska parametrar vid administrering av 175 mg/m² över 3 timmar till 5 patienter med bröstcancer och till 3 patienter med ovarialcancer var följande: maximal koncentration (C_{max}) var 4213 ng/ml, AUC var 12603 ng/h/ml och clearance (CL) var 20,4 l/h/m².

Renal utsöndring är av mindre betydelse för eliminationen av paklitaxel, då mindre än 10 % av dosen utsöndras i urinen i form av oförändrad substans. Den viktigaste eliminationsvägen är metabolism följt av utsöndring via galla; hos sex patienter utsöndrades mellan 39 % och 87 % av en intravenös dos (175 mg/m²) i faeces och i medeltal utsöndrades endast 10 % av dosen som oförändrat paklitaxel. Ett flertal metaboliter har upptäckts men endast tre av dem har identifierats: 6-alfa-hydroxipaklitaxel, 3'-para-hydroxipaklitaxel och 6-alfa, 3'-para-dihydroxipaklitaxel. 6-alfa-hydroxipaklitaxel är den huvudsakliga metaboliten som utsöndras i faeces. Studier *in vitro* har visat att CYP2C8 och 3A4 deltar i bildandet av 6-alfa-hydroxipaklitaxel respektive 3'-para-dihydroxipaklitaxel.

AIDS-relaterat Kaposi sarkom

Efter en intravenös dos av 100 mg/m², given som en 3-timmarsinfusion till 19 patienter med AIDS-relaterat Kaposi sarkom, varierade den maximala koncentrationen mellan 761 och 2860 ng/ml (medelvärde 1530) och den genomsnittliga arean under kurvan (AUC, plasmakoncentration mot tid) var 5619 ng/h/ml (variationsvidd 2609 - 9428). Clearance var 20,6 l/h/m² (variationsvidd 11 - 38) och distributionsvolymen var 291 l/m² (variationsvidd 121 - 638). Den terminala halveringstiden för elimination var i genomsnitt 23,7 timmar (variationsvidd 12 - 33).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet, mutagenicitet, reproduktionstoxicitet

Paklitaxel har visat sig vara genotoxiskt *in vivo* (mikronukleärttest på mus), men det inducerade inte mutagenicitet i Ames test eller i genmutationstest på hypoxantin-guaninfosforibosyltransferas från kinesiskt hamsterovarium (CHO/HGPRT). Den karcinogena potentialen för paklitaxel har inte undersökts. Paklitaxel hör emellertid till en typ av ämnen som är potentiellt karcinogena på grund av sin verkningsmekanism. Paklitaxel givet i låg dos av 0,6 mg/kg/dag associerades med nedsatt fertilitet och fostertoxicitet hos råttor. Djurstudier visade icke-reversibla biverkningar på de manliga reproduktionsorganen vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogolglycerolricinoleat
Citronsyra (vattenfri)
Etanol

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Det utspädda koncentratet bör inte komma i kontakt med apparater eller utrustning för beredning av infusionslösning, innehållande PVC-plast med mjukgörare. För att minimera patientens exponering för mjukgöraren DEHP [di-(2-etylhexyl)ftalat], som kan lösas ut från infusionspåsar eller aggregat av PVC, bör utspädda lösningar av Paxene förvaras i flaskor (glas, polypropylen) eller plastpåsar (polypropylen, polyolefin) och ges via infusionsaggregat invändigt klädda med polyetylen.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 2 år.

Kemisk och fysikalisk och mikrobiell stabilitet av oanvänd, icke utspädd produkt i injektionsflaskan har visats för upp till 28 dagar vid förvaring under 25 °C. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden sker på användarens ansvar.

Efter spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet i infusionspåsar av polypropylen visats under 24 timmar vid förvaring under 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör det utspädda läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden, som normalt sett inte får överskrida 24 timmar vid 2 till 8 °C, om lösningen inte har späts under kontrollerade och godkända aspetiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml injektionsflaska av ofärgat glas (typ 1) med flip-off-förslutning, innehållande 30 mg koncentrat.

20 ml injektionsflaska av ofärgat glas (typ 1) med flip-off-förslutning, innehållande 100 mg koncentrat.

30 ml injektionsflaska av ofärgat glas (typ 1) med flip-off-förslutning, innehållande 150 mg koncentrat.

50 ml injektionsflaska av ofärgat glas (typ 1) med flip-off-förslutning, innehållande 300 mg koncentrat.

Fyra förpackningsstorlekar finns: 30 mg/5 ml injektionsflaska, 100 mg/16,7 ml injektionsflaska, 150 mg/25 ml injektionsflaska och 300 mg/50 ml injektionsflaska, förpackade i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Överblivet innehåll ska kasseras efter första användningen.

Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering

Paklitaxel är ett cytotoxiskt anticancermedel och, liksom med andra potentiellt toxiska ämnen, måste försiktighet iakttas vid hantering av Paxene. Användning av handskar, skyddsglasögon och skyddskläder rekommenderas. Om lösning av Paxene kommer i kontakt med huden skall huden omedelbart tvättas noga med tvål och vatten. Om Paxene kommer i kontakt med slemhinnor skall slemhinnorna sköljas noggrant med vatten. Paxene skall endast bli färdigställt och administrerat av personal med adekvat utbildning för hantering av cytotoxiska läkemedel. Gravid personal skall inte hantera Paxene.

Beredning av intravenös infusion

Paxene infusionskoncentrat måste spädas före infusion. Paxene skall spädas i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusionsvätska, lösning, eller 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska, lösning, eller 50 mg/ml (5 %) Ringer-glukos injektionsvätska, lösning, till en slutlig koncentration av 0,3 till 1,2 mg/ml. Utspädd infusionslösning har visats vara kemiskt och fysikaliskt stabil i infusionspåsar av polypropylen under minst 24 timmar vid högst 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör det utspädda läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden, som normalt sett inte får överskrida 24 timmar vid 2 till 8 °C, om lösningen inte har späts under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

Parenterala läkemedel bör kontrolleras visuellt med avseende på förekomst av partiklar och missfärgning före administrering. Efter beredning kan lösningen vara halvgenomskinlig, vilket beror på vehikeln som används i preparatet.

Paxene skall tillföras genom ett inre filter med ett mikroporöst membran med porstorlek som är högst 0,22 µm. Inget signifikant läckage av DEHP har förekommit när filter med korta PVC-överdragna slangar för inlopp och utlopp har använts.

Hantering och avfallshantering

De rutiner som gäller för korrekt hantering och avfallshantering av cytotoxiska läkemedel skall följas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 19 juli 1999.
Datum för förnyat godkännande: 19 juli 2009.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

IVAX Pharmaceuticals UK
Aston Lane North
Preston Brook
Runcorn
Cheshire
Förenade Kungariket

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn på och adress till innehavaren av tillverkningsstillståndet som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FÖRPACKNINGSTEXT FÖR PAXENE 30 mg/5 ml

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Paxene 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
paklitaxel

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En injektionsflaska innehåller 6 mg/ml paklitaxel (30 mg paklitaxel i 5 ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: makrogolglycerolricinoleat, citronsyra (vattenfri) och 49,7% (v/v) etanol.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
30 mg/5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

VARNING: Skall spädas.
Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

Kemisk, fysikalisk och mikrobiell stabilitet av oanvänd, icke utspädd produkt i injektionsflaskan har visats för upp till 28 dagar vid förvaring under 25 °C.

Efter spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet i infusionspåsar av polypropylen visats under 24 timmar vid förvaring under 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör det utspädda läkemedlet användas omedelbart.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera eventuellt oanvänt innehåll enligt praxis för cytotoxiska läkemedel.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/113/001

13. TILLVERKARENS NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKANS TEXT FÖR PAXENE 30 mg/5 ml

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Paxene 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
paklitaxel
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 mg/5 ml
VARNING: Skall spädas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FÖRPACKNINGSTEXT FÖR PAXENE 100 mg/16,7 ml

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Paxene 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
paklitaxel

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En injektionsflaska innehåller 6 mg/ml paklitaxel (100 mg paklitaxel i 16,7 ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: makrogolglycerolricinoleat, citronsyra (vattenfri) och 49,7% (v/v) etanol.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
100 mg/16,7 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

VARNING: Skall spädas.
Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

Kemisk, fysikalisk och mikrobiell stabilitet av oanvänd, icke utspädd produkt i injektionsflaskan har visats för upp till 28 dagar vid förvaring under 25 °C.

Efter spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet i infusionspåsar av polypropylen visats under 24 timmar vid förvaring under 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör det utspädda läkemedlet användas omedelbart.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera eventuellt oanvänt innehåll enligt praxis för cytotoxiska läkemedel.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/113/002

13. TILLVERKARENS NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKANS TEXT FÖR PAXENE 100 mg/16,7 ml

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Paxene 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
paklitaxel
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg/16,7 ml
VARNING: Skall spädas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FÖRPACKNINGSTEXT FÖR PAXENE 150 mg/25 ml

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Paxene 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
paklitaxel

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En injektionsflaska innehåller 6 mg/ml paklitaxel (150 mg paklitaxel i 25 ml)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: makrogolglycerolricinoleat, citronsyra (vattenfri) och 49,7% (v/v) etanol.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
150 mg/25 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

VARNING: Skall spädas.
Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

Kemisk, fysikalisk och mikrobiell stabilitet av oanvänd, icke utspädd produkt i injektionsflaskan har visats för upp till 28 dagar vid förvaring under 25 °C.

Efter spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet i infusionspåsar av polypropylen visats under 24 timmar vid förvaring under 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör det utspädda läkemedlet användas omedelbart.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera eventuellt oanvänt innehåll enligt praxis för cytotoxiska läkemedel.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/113/003

13. TILLVERKARENS NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKANS TEXT FÖR PAXENE 150 mg/25 ml

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Paxene 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
paklitaxel
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

150 mg/25 ml
VARNING: Skall spädas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN ELLER, DÄR SÅDAN SAKNAS, DIREKT PÅ LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

FÖRPACKNINGSTEXT FÖR PAXENE 300 mg/50 ml

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Paxene 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
paklitaxel

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En injektionsflaska innehåller 6 mg/ml paklitaxel (300 mg paklitaxel i 50 ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: makrogolglycerolricinoleat, citronsyra (vattenfri) och 49,7 % (v/v) etanol.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTÖRLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
300 mg/50 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS OÅTKOMLIGT FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR NÖDVÄNDIGT

VARNING: Skall spädas.
Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

Kemisk, fysikalisk och mikrobiell stabilitet av oanvänd, icke utspädd produkt i injektionsflaskan har visats för upp till 28 dagar vid förvaring under 25 °C.

Efter spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet i infusionspåsar av polypropylen visats under 24 timmar vid förvaring under 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör det utspädda läkemedlet användas omedelbart.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera eventuellt oanvänt innehåll enligt praxis för cytotoxiska läkemedel.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/113/004

13. TILLVERKARENS NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKANS TEXT FÖR PAXENE 300 mg/50 ml

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Paxene 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
paklitaxel
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

300 mg/50 ml
VARNING: Skall spädas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Paxene 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Paklitaxel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Förvara denna bipacksedel på säkert ställe, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Paxene är och vad det används för
2. Innan du använder Paxene
3. Hur du använder Paxene
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Paxene ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD PAXENE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Paxene tillhör en grupp av läkemedel som kallas antineoplastiska medel. Dessa läkemedel används vid behandling av cancer.

Paxene koncentrat till infusionsvätska, lösning, används för att behandla:

- Framskridet AIDS-relaterat Kaposi sarkom, då andra behandlingar (liposomalt antracyclin) provats men inte fungerat. Kaposi sarkom är en tumör som uppstår ur blodkärl i huden eller inre organ och som vanligtvis uppträder som platta eller upphöjda, mörklila till mörkbruna fläckar på huden.
- Framskriden bröstcancer, då andra behandlingar (standardbehandling som innehåller antracyclin) provats men inte fungerat, eller när patienten inte är lämplig för dessa behandlingar.
- Framskriden äggstockscancer eller kvarvarande tumör (>1 cm) efter kirurgi, i kombination med cisplatin som första linjens behandling
- Framskriden äggstockscancer, då andra behandlingar (kombinationsbehandling som innehåller platinapreparat utan taxaner) provats men inte fungerat (som andra linjens behandling).
- Framskriden icke-småcellig lungcancer om kirurgi och/eller strålningsterapi inte är möjliga, i kombination med cisplatin. Det finns enbart begränsad information för att stödja behandling av denna sjukdom.

2. INNAN DU ANVÄNDER PAXENE

Använd inte Paxene

- Om du är överkänslig (allergisk) mot paklitaxel eller något av övriga innehållsämnen i Paxene.
- Om du tidigare någon gång haft problem med levern.
- Om du har lågt antal vita blodkroppar.
- Om du har en allvarlig okontrollerad infektion.
- Om du är gravid, kan bli gravid eller ammar.

Var särskilt försiktig med Paxene

- Innan du börjar behandling med Paxene och under den fortsatta behandlingen kommer blodprov att tas regelbundet, för att kontrollera att det är säkert för dig att fortsätta behandlingen.
- Paxene rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 år.
- Tala med din läkare omedelbart om du får svår, långvarig eller blodig diarré under eller efter behandling med Paxene. Detta kan vara ett tecken på en allvarlig tarminflammation (pseudomembranös kolit).
- Om du upplever oregelbundna hjärtslag, yrsel eller svimningskänsla under behandlingen.
- Om du tidigare har fått strålningsterapi (radioterapi) över bröstet (se punkt 4.5 Eventuella biverkningar)
- Om du tar andra läkemedel som kan påverka paklitaxel (se Användning av andra läkemedel).

Användning av andra läkemedel

Informera din läkare innan du får Paxene om du:

- Tar ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin (för behandling av AIDS) eller något annat läkemedel som ordinerats för din sjukdom.
- Tar andra läkemedel som ordinerats av en läkare (tex. erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, imidazol-läkemedel mot svampinfektion, rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).
- Tar andra läkemedel som du själv köpt utan recept.

Om du redan behandlas med doxorubicin mot din sjukdom, bör din första dos paklitaxel ges 24 timmar efter doxorubicin.

Paxene kan påverka andra läkemedels effekt på grund av dess höga alkoholhalt. Om du behandlas av annan läkare eller på ett sjukhus, kom då ihåg att informera om vilka läkemedel du tar.

Graviditet och amning

Innan du får infusionskoncentratet, tala om för läkaren om du är gravid, om du tror att du kan bli gravid eller om du ammar. Paxene får inte användas vid graviditet och kvinnor som behandlas med Paxene får inte amma. Tillförlitligt preventivmedel skall användas under behandling med Paxene.

Manliga patienter som behandlas med Paxene rekommenderas att inte bli far till ett barn under och upp till 6 månader efter behandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner

Paxene innehåller alkohol. Därför är det inte säkert att köra bil eller handskas med maskiner upp till flera timmar efter att du har fått din behandling. Rådfråga din läkare. Du kan köra bil eller använda maskiner mellan behandlingarna med Paxene, förutsatt att du inte känner dig trött eller yr.

Viktig information om några av hjälpämnen i Paxene

Detta preparat innehåller omkring 50 volymprocent alkohol. Varje infusion innehåller upp till 21 g alkohol. Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel och bör tas i beaktande hos patienter med leversjukdom eller epilepsi. Efter en infusion av Paxene, kan mängden alkohol försämra din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Paxene innehåller makrogolglycerolricinoleatsom kan orsaka en allergisk reaktion.

3. HUR DU ANVÄNDER PAXENE

Infusionskoncentratet spädes ut och ges långsamt i en ven under cirka 3 timmar, om inte annat är anvisat. Dosen Paxene som du kommer att ges beror dels på din kroppsytta (uttryckt i kvadratmeter, m²), dels på resultaten från dina blodprov och din sjukdom. Om det är nödvändigt kommer din läkare att ändra dosen under behandlingen.

AIDS-relaterat Kaposi sarkom

Vanlig dos av Paxene är 100 mg/m² kroppsytta.

Du kommer att få Paxene varannan vecka så länge resultaten från dina blodprov visar att det är säkert för dig att fortsätta med behandlingen.

Framskriden bröstcancer och äggstockscancer (andra linjens behandling)

Vanlig dos av Paxene är 175 mg/m² kroppsytta.

Du kommer att få Paxene var tredje vecka så länge resultaten från dina blodprov visar att det är säkert för dig att fortsätta med behandlingen.

Framskriden äggstockscancer (första linjens behandling)

Två olika doser av Paxene kan ges: Paxene 175 mg/m² kroppsytta givet som en 3 timmar lång infusion i en ven, följt av en annan medicin, cisplatin, var tredje vecka; alternativt ges Paxene 135 mg/m² som en 24 timmar lång infusion följt av cisplatin, var tredje vecka. Du kommer att få denna behandling så länge resultaten från dina blodprov visar att det är säkert för dig att fortsätta med behandlingen.

Framskriden icke-småcellig lungcancer

Den vanliga dosen Paxene är 175 mg/m² kroppsytta följt av cisplatin, var tredje vecka. Du kommer att få denna behandling så länge resultaten från dina blodprov visar att det är säkert för dig att fortsätta med behandlingen.

För att förhindra allergiska reaktioner medan du får infusionen, kommer du att få andra läkemedel innan behandlingen börjar. Tolv respektive sex timmar före infusionen får du dexametason (en steroid), antingen i tablettform att svälja eller som injektion. En halv till en timme före infusionen får du två olika injektioner (ett antihistamin och en H₂-antagonist).

Du får infusionen endast under läkarens övervakning och du kommer regelbundet att kontrolleras medan du får infusionen, för att se hur du reagerar på den. Om du har haft hjärtproblem, kommer kanske din hjärtfrekvens att övervakas. Om några problem uppstår medan du får infusionen, finns vårdpersonal till hands som vidtar eventuellt nödvändiga åtgärder.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Paxene orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningarna kan uppträda medan du får Paxene eller efter behandlingen. Tala om för vårdpersonalen om du upplever obehag under behandlingen. Om du upplever obehag mellan behandlingsomgångarna eller efter behandlingens slut, skall du tala om det för läkare eller farmaceut så fort som möjligt.

Frekvensen av biverkningar nämnda nedan är definierade på följande sätt:

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 personer)

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 personer av 100)

Mindre vanliga (förekommer hos 1 till 10 personer av 1000)

Sällsynta (förekommer hos 1 till 10 personer av 10000)

Mycket sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 10000 personer)

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

Mycket vanliga biverkningar redovisas nedan:

- Infektioner – dessa kan förknippas med att känna sig varm (feber) eller kall (frossa), halsont och svampinfektion i munnen (oral candidiasis)
- Milda allergiska reaktioner inkluderande rodnad och hudutslag
- Lågt blodtryck som kan ge yrsel när man står upp.
- Ätstörningar inkluderande aptitlöshet
- Påverkan på nervsystemet inkluderande domningar eller krypningar i händer och fötter
- Illamående eller kräkningar
- Mild diarré, förstoppning eller magont
- Håravfall
- Svaghet i muskler och leder, smärta eller minskad känsel i benen
- Smärta och svullnad kan inträffa runt injektionsstället

Vanliga biverkningar redovisas nedan:

- Influensaliknande symtom
- Tillfälligt minskat antal vita blodkroppar, vilket kan leda till att du får en infektion
- Minskat antal blodplättar som kan ge en ovanlig blödning (t.ex. näsblod) och oförklarligt blåmärke
- Smärtsam känsla i kroppen
- Känsla av yrsel
- Upprymdhet (agitation)
- Minskad sömn
- Dålig smak i munnen
- Förlorad balans och gångbesvär
- Huvudvärk
- Öronringning
- Onormal hjärtrytm
- Svinningskänsla
- Hudrodnad
- Svårighet att andas
- Näsblod
- Torr mun och munsår
- Matsmältningsbesvär
- Missfärgad avföring
- Förändringar på hud och naglar
- Mild hudfjällning förknippad med torrhet, hudutslag och akne
- Värk i rygg och benstomme liksom benkramper
- Smärta vid uriner
- Reaktioner vid injektionsstället som leder till smärta, svullnad och hudförhårdnad runt injektionsstället. Paxene kan också läcka från venen och orsaka en infektion eller sårbildning hos den kringliggande huden.
- Ökning av vissa enzymnivåer i blodet

Mindre vanliga biverkningar redovisas nedan:

- Allvarliga infektioner såsom lunginflammation
- Allvarlig anemi (blodbrist)
- Känsla av trötthet
- Blek hud
- Stor förlust av kroppsvätska (dehydrering), viktnedgång eller viktökning
- Svår bröstsmärta, oregelbundna hjärtslag, svinningskänsla och hjärtattack
- Högt blodtryck, blodproppar och veninflammation
- Guldfärgning av hud och naglar

Sällsynta biverkningar redovisas nedan:

- Infektioner såsom lunginflammation
- Lokal svullnad av huden
- Svåra allergiska reaktioner (anafylaktisk reaktion) – man kan uppleva en lokal klåda och svullnad av händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun, tunga eller hals
- Påverkan på de nerver som kontrollerar musklerna vilket ger svaghet i armar och ben.
- Klåda, röda hudutslag
- Problem med lungorna inkluderande svullnad och vätskeansamling vilket kan orsaka andningsproblem.

Mycket sällsynta biverkningar redovisas nedan:

- Akut leukemi (blodcancer)
- Livshotande allergisk reaktion (anafylaktisk chock)
- Agera och uppträda förvirrat
- Hjärnsjukdom
- Ihållande diarré
- Anfall (ryckningar och kramper)
- Synstörningar
- Hörselförlust
- Problem att hålla balansen
- Hjärtklappning
- Chock
- Förstoppning
- Buksmärta orsakad av vätskeansamling i magen (ascites), tarminflammation, tarmobstruktion, blodproppar i tarmvenerna, perforering av tarmvägg
- Bukspottskörtelsjukdom
- Problem med matstrupen (gången som för maten till magsäcken)
- Aptitlöshet
- Svår hudirritation, lesioner och klåda
- Naglar som lossnar från fingrar och tår – använd skydd på händer och fötter vid exponering för solljus
- Leverskada – guldfärgad hud och onormala nivåer av vissa leverenzym

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR PAXENE SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och på ytterkartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Infusionskoncentratet förvaras på apoteket och apotekspersonalen bereder det och levererar det i färdigt skick till läkaren eller sjuksköterskan. Efter spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats under minst 24 timmar vid förvaring under 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör det utspädda läkemedlet användas omedelbart efter öppnande. Annan förvaringstid och förvaringsförhållanden är användarens ansvar och bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 till 8 °C.

Använd inte Paxene om du upptäcker några synliga partiklar eller missfärgning av lösningen. Efter beredning kan lösningen vara halvgenomskinlig.

Endast för engångsbruk. Överblivet innehåll ska kasseras efter första användningen.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är paklitaxel 6 mg/ml (30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml eller 300 mg/50 ml).

Övriga innehållsämnen är makrogolglycerolricinoleat, citronsyra (vattenfri) och etanol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Paxene är en klar, färglös till svagt gul, tjock lösning som tillhandahålls som infusionskoncentrat i injektionsflaskor på 5 ml, 16,7 ml, 25 ml och 50 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

IVAX Pharmaceuticals UK
Runcorn
Cheshire
Storbritannien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals
UK

Tel.: +44 8705 02 03 04

Danmark

IVAX Scandinavia AB
Tlf.: + 46 850666300

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Mayne Pharma Plc
Tel: + 44 1926 821 010

Lietuva

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

Denna bipacksedel godkändes senast den {datum}

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

Följande uppgifter är uteslutande för läkare och hälsovårdspersonal:

Beredningsanvisningar**Hanteringsanvisningar**

Paxene är ett cytotoxiskt medel, och skall hanteras med försiktighet liksom andra potentiellt toxiska medel. Användning av handskar, skyddsglasögon och skyddsklädsel rekommenderas vid hantering. Tvätta huden omedelbart grundligt med tvål och vatten om du fått Paxene-lösning på huden. Slemhinnor som kommit i kontakt med Paxene måste sköljas grundligt med vatten. Paxene skall enbart beredas och administreras av personal med adekvat utbildning i hantering av cytotoxiska läkemedel. Gravid personal skall inte hantera Paxene.

Beredning av infusionslösningen

Före infusionen måste Paxene spädas under aseptiska förhållanden. Paxene skall spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusionsvätska, lösning, eller 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska, lösning, eller 50 mg/ml (5 %) Ringer-glukos injektionsvätska, lösning, till en slutlig koncentration av 0,3 till 1,2 mg/ml.

Efter beredning har kemisk och fysikalisk stabilitet för infusionslösningen i infusionspåsar av polypropylen visats under minst 24 timmar vid förvaring under 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör det utspädda läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden, som normalt sett inte får överskrida 24 timmar vid 2 till 8 °C, om lösningen inte har späts under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

Kemisk och fysikalisk och mikrobiell stabilitet av oanvänd, icke utspädd produkt i injektionsflaskan har visats för upp till 28 dagar vid förvaring under 25 °C. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden sker på användarens ansvar.

Parenterala läkemedel bör kontrolleras visuellt med avseende på förekomst av partiklar och missfärgning före administrering. Efter beredning kan lösningen vara halvgenomskinlig vilket beror på vehikeln som används i preparatet.

Nivåerna av den extraherbara mjukgöraren DEHP [di(2-etylhexyl)ftalat] ökar med tid och koncentration när den utspädda lösningen bereds i PVC-behållare. Användning av behållare och infusionsset i mjuk PVC vid administrering rekommenderas därför inte. Paxene-lösningar skall beredas och förvaras i behållare av glas, polypropylen eller polyolefin. Använd utrustning som inte innehåller PVC, t.ex. material med överdrag av polyetylen.

Paxene skall tillföras genom ett "in-line" filter med en porstorlek på högst 0,22 µm. Inget signifikant läckage av DEHP har förekommit när filter med korta PVC-överdragna slangar för inlopp och utlopp har använts.

Hantering och avfallshantering

De rutiner som gäller för korrekt hantering och avfallshantering av cytotoxiska läkemedel skall följas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning