

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paxene 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab paklitakseeli 6 mg/ml (30 mg paklitakseeli 5 ml-s, 100 mg paklitakseeli 16,7 ml-s, 150 mg paklitakseeli 25 ml-s või 300 mg paklitakseeli 50 ml-s).

Abiained

Üks vial sisaldab kastoorõli polüoksüüli: 527 mg/ml ja veevaba etanooli, 49,7% (mahu%).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu kuni kergelt kollaka värvusega, viskoosne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Paxene on näidustatud järgmistel juhtudel:

- AIDS-iga seotud kaugelearenenud Kaposi sarkoomi (AIDS-KS) ravi patsientidel, kellel on varem liposomaalne antratsükliinravi ebaõnnestunud;
- metastaseerunud rinnanäärmevähk raviga patsientidel, kellel on standardne antratsükliin sisaldav raviskeem ebaõnnestunud või kellele see ei sobi;
- esmavaliku ravimina kombinatsioonis tsisplatiiniga kaugelearenenud munasarjavähi korral või juhul, kui pärast esmast laparotoomiat jääb alles residuaaltuumor (> 1 cm);
- metastaseerunud munasarjakartsinoomi ravi platinapreparaate sisaldava kombinatsioonravi (ilma taksaanideta) ebaõnnestumise järgselt teise rea ravimina;
- Kombinatsioonis tsisplatiiniga kopsu mitteväikerakulise vähiga patsientidel, kellel ei ole näidustatud radikaalne kirurgiline ravi ja/või kiiritusravi. Ravimi antud näidustusel kasutamise efektiivsuse kohta käivad andmed on piiratud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Paxene't tohib manustada ainult vastava kvalifikatsiooniga onkoloogi järelevalve all, tsütotoksiliste ravimite kasutamisele spetsialiseerunud osakonnas (vt lõik 6.6).

Paxene-ravi alustamisele peab kõikide patsientide puhul eelnema premedikatsioon kortikosteroidide, antihistamiinsete preparaatide ja H₂-antagonistidega. Premedikatsiooniks soovitatakse kasutada järgmist raviskeemi: deksametasoon (8 - 20 mg), suukaudselt 12 ja 6 tundi või veenisiseselt (30 - 60 minutit) enne Paxene-ravi algust; 10 mg kloorfeniramiini intravenoosselt või ekvivalentne antihistamiinse preparaadi annus manustatuna 30 kuni 60 minutit enne Paxene ravi algust; ja intravenoosne tsimetidiin (300 mg) või ranitidiin (50 mg) süstituna pool tundi kuni tund enne ravi algust. Tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide tekke ohu tõttu peavad kohased toetavad ravimid olema käepärast.

Lisateavet tsisplatiini kasutamise kohta kaugelearenenud munasarjavähi ning mitteväikerakulise kopsuvähi korral leiate tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoomi ravi

Paxene soovitatav annus on 100 mg/m², manustatuna 3-tunnise intravenoosse infusioonina iga kahe nädala järel.

Metastaseerunud rinnanäärme- ja munasarjavähi ravi (teise rea ravimina)

Paxene soovitatav annus on 175 mg/m², manustatuna 3-tunnise intravenoosse infusioonina iga kolme nädala järel.

Kaugelearenenud munasarjavähk (esmavaliku ravimina)

Raviks soovatakse kasutada Paxene ja tsisplatiini kombinatsiooni, kuigi uurimistöö käib ka teiste annustamisskeemide ja ravimkombinatsioonide osas. Sõltuvalt infusioonravi kestusest, soovatakse kahte Paxene't sisaldavat annustamisskeemi: 175 mg/m² Paxene't, manustatuna 3-tunnise intravenoosse infusioonina, millele järgneb iga kolme nädala järel 75 mg/m² tsisplatiini; või 135 mg/m² Paxene't 24-tunnise infusioonina, millele järgneb iga kolme nädala järel 75 mg/m² tsisplatiini.

Kaugelearenenud mitteväikerakuline kopsuvähk

Paxene soovitatav annus on 175 mg/m², manustatuna 3-tunnise intravenoosse infusioonina, millele järgneb iga kolme nädala tagant 80 mg/m² tsisplatiini.

Annuste kohandamine ravi ajal

Metastaseerunud rinnanäärmevähk, munasarjavähk ja mitteväikerakuline kopsuvähk:

Paxene ravikuuri ei tohi korrata enne, kui neutrofiilide arv on vähemalt 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv vähemalt 100 000 rakku/mm³. Patsientidel, kellel Paxene-ravi ajal tekib raske neutropeenia (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm³, mis kestab üle nädala või kauem) või raske perifeerne neuropaatia, tuleb järgmiste Paxene-kuuride ajaks annust vähendada: 20 % juhul, kui tegemist on mitteväikerakulise kopsuvähi raviga või esmavalikuna teostatava munasarjavähi raviga, ning 25 % juhul, kui tegemist on metastaseerunud rinnanäärmevähi või metastaseerunud munasarjavähi raviga. Patsientidel, kellel tekib Paxene-ravi ajal mukosiit (aste 2 või halvem), tuleb järgmiste Paxene-kuuride ajaks annust langetada 25 % võrra.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

Paxene kuuri ei tohi korrata enne, kui neutrofiilide arv on tõusnud vähemalt 1000 rakuni/mm³ ning trombotsüütide arv vähemalt 75 000 rakuni/mm³. Patsientidel, kellel Paxene-ravi ajal tekib raske neutropeenia (neutrofiile < 500 rakku/mm³, kestus üks nädal või kauem), raske perifeerne neuropaatia või mukosiit (aste 3 või halvem), tuleb järgmiste kuuride ajaks Paxene annust alandada 25 % (kuni 75 mg/m²-ni).

Erinevad patsiendirühmad

Maksafunktsiooni häiretega patsiendid:

Adekvaatsed andmed annusemuudatuste soovitamiseks kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidele ei ole kättesaadavad (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Raske maksafunktsiooni häirega patsiente ei tohiks paklitakseeliga ravida.

Neerufunktsiooni häiretega patsiendid:

Neerufunktsiooni häiretega patsientidel uuringuid teostatud ei ole ja andmeid annusemuudatuste soovitamiseks on liiga vähe (vt lõik 5.2).

Kasutamine lastel:

Ravimi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (alla 18-aastastel) ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei ole paklitakseeli kasutamine lastel soovitatav.

Paxene't tuleb manustada infusioonikontrolli seadme (pumba) kaudu, kasutades mitte-PVC voolikut ja üleminekuid. Paxene infusiooni ajal tuleb kasutada jadaühendusega filtrit, mille mikropooridega membraan ei ületaks 0,22 µm ja mis oleks ühendatud intravenoosse vooliku külge (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus paklitakseeli või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Raske maksakahjustus.

Neutrofiilide arv väiksem kui < 1500 rakku/mm³ (< 1000 rakku/mm³ AIDS-KS korral).

Kaasuvad rasked ja ravile allumatud infektsioonid.

Rasedus ja imetamine.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne Paxene manustamist tuleb raskete ülitundlikkusreaktsioonide vältimiseks viia läbi rutiinne premedikatsioon kortikosteroidi, antihistamiinikumi ja H₂-retseptorite antagonistiga (vt lõik 4.2).

Kombinatsioonravi korral tsisplatiiniga tuleks Paxene't manustada enne tsisplatiini (vt lõik 4.5).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kerge te nähtude, nagu nahapunetuse ja nahareaktsioonide korral ei ole ravi katkestamine vajalik. Raskete reaktsioonide, näiteks ravi vajava hüpotensiooni, bronhodilataatorite manustamist vajava düspnoe, angioneurootilise turse või generaliseerunud nõgestõve korral, tuleb paklitakseeli kasutamine viivitamatult katkestada ja rakendada agressiivselt sümptomaatilise ravi võtteid. Kui patsiendil on ravimi kasutamisel tekkinud rasked ülitundlikkusreaktsioonid, ei tohi seda ravimit talle enam manustada.

Esimeste ravitsükli tekkimisele tuleb patsiente väga hoolikalt jälgida. Vahetult peavad olema kättesaadavad raskete ülitundlikkusreaktsioonide raviks vajalikud vahendid.

Hematoloogia

Paklitakseel põhjustab luuüdi supressiooni, eriti neutropeeniat. Seetõttu tuleb kõigil patsientidel ravi ajal sageli täielikku verevalemit määrata. Paklitakseel on vastunäidustatud patsientidel, kelle vere neutrofiilide arv on < 1500 rakku/mm³ (< 1000 rakku/mm³ AIDS-KS korral).

Uut paklitakseelravi kuuri ei tohi alustada enne, kui patsiendi neutrofiilide arv tõuseb väärtuseni ≥ 1500 rakku/mm³ (≥ 1000 rakku/mm³ AIDS-KS puhul) ning trombotsüütide arv suureneb väärtuseni $\geq 100\,000$ rakku/mm³ ($\geq 75\,000$ rakku/mm³ AIDS-KS puhul).

Patsientidel, kellel paklitakseeli kuuri ajal tekib raske neutropeenia (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm³, mis kestab 7 päeva või kauem) või neutropeeniline sepsis, tuleb järgmiste Paxene ravikuuride ajaks paklitakseeli annust vähendada (vt lõik 4.2).

Mukosiit

Paxene soovitatud annuste ja raviskeemi kasutamisel esineb mõõdukat kuni rasket mukosiiti harva. Kui siiski otsustatakse mõõduka või raske mukosiidi esinemise korral ravi jätkata, tuleb paklitakseeli annust vähendada korduvate kuuride kohta antud soovitusi järgides (vt lõik 4.2).

Neuropaatia

Neuropaatiat, eelkõige perifeerset sensoorset neuropaatiat, esineb väga sageli, kuid enamasti kerge kuni mõõduka vormina. 3 % patsientidest, keda raviti soovitatud Paxene annuste ning raviskeemiga, kujunes välja raskekujuline perifeerne neuropaatia. Mitteväikerakulise kopsuvähi ja munasarjavähi esmavaliku ravi korral on näidatud, et 3-tunnine paklitakseeli infusioon kombinatsioonis tsisplatiiniga, põhjustas rohkem tõsiseid neurotoksilisuse ilminguid võrreldes nii paklitakseeli monoterapiaga kui ka tsüklofosfamiidi ja tsisplatiini kombinatsiooniga.

Raske perifeerse neuropaatia tekkel tuleb hinnata ravi jätkumisest tuleneva kasu ja võimalike riskide suhet. Ravi jätkamisel tuleb paklitakseeli annust vähendada Paxene korduvate kuuride kohta antud soovitusi järgides (vt lõik 4.2).

Südame erutusjuhte häired ja südame rütmihäired

Paklitakseeli saavatel patsientidel esineb raskeid ülejuhtehäireid harva. Kerget muutusi elektrokardiogrammis on paklitakseeli manustamise ajal nähtud, kuid kardioloogilist jälgimist vajavad ainult tõsiste juhtehäirete ja arütmiatega patsiendid. Kui siiski peaks tekkima tõsine südame erutusjuhte häire või raske arütmia, tuleb rakendada sobilikku ravi ja ravikuuri ülejäänud tsükli ajal pidevalt jälgida patsiendi südametegevust. Paklitakseeli manustamisel on patsientidel täheldatud hüpotensiooni, hüpertensiooni ja bradükardia teket, kuid tavaliselt on need juhud olnud asümptoomsed ja ravi ei ole osutunud vajalikuks.

Lisaks on metastaseerunud rinnanäärme- ja munasarjavähi Paxene-ravi uuringutel täheldatud tahhükardiat, südamekloppimist ja sünkoopt. Seetõttu tuleb Paxene infusiooni esimeste tundide jooksul sageli hinnata patsiendi elulisi funktsioone.

Metastaseerunud rinnanäärme- ja munasarjavähiuuringutes tekkis kokku kahel patsiendil 4 astme südame paispuudulikkus. AIDS-KS patsientide ravi uuringus esines vaid üks Paxene-ravist tingitud südamepuudulikkuse juht.

Tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedus oli mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientide hulgas suurem võrreldes rinnanäärme- või munasarjavähiga patsientidega.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidel võib esineda suurenenud toksilisuse risk, eriti 3 - 4. astme müelosupressioon. Puuduvad tõendid, et paklitakseeli toksilisus suureneb manustamisel 3-tunnise infusioonina kerge maksafunktsiooni häirega patsientidele. Pikemate infusioonide puhul võib suurenenud müelosupressiooni täheldada mõõduka kuni raske maksapuudulikkusega patsientidel. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida, kuna võib areneda väljendunud müelosupressioon (vt lõik 4.2). Adekvaatsed andmed annusemuudatuse soovitamiseks kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidele ei ole kättesaadavad (vt lõik 4.2). Andmed kaasuva raske kolestaasiga patsientide kohta puuduvad. Raske maksapuudulikkusega patsiente ei tohi paklitakseeliga ravida.

Seedetrakt

Harva on esinenud pseudomembranooset koliiti, sealhulgas samaaegselt antibiootikume mittesaanud patsientidel. Selle reaktsiooniga tuleb arvestada paklitakseelravi ajal või kohe pärast ravi tekkiva raske või püsiva kõhulahtisuse diferentsiaaldiagnostikas.

Muud

Paxene sisaldab 392 mg/ml etanooli, mistõttu tuleks arvesse võtta ka etanooli võimalikke toimeid kesknärvisüsteemi ja mujale (vt lõik 4.7).

Paklitakseel-ravi monoterapiiana või eriti kasutamine koos kopsu kiiritusravi või gemtsitabiiniga võib, sõltumata nende meetodite kasutamise ajalisest järjekorrast, kaasa aidata interstitsiaalse pneumoniidi tekkele.

Sarnaselt teistele genotoksilistele tsütostaatikumidele võib paklitakseel omada genotoksilist toimet. Paxene'ga ravitavatel meespatsientidel pole ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppu soovitatav naist viljastada.

Paxene sisaldab kastoorõli polüoksüüli, mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Kuna Paxene sisaldab etanooli, tuleb arvesse võtta ka võimalikke toimeid kesknärvisüsteemi ja mujale. Alkoholi kogus selles ravimis võib muuta teiste ravimite toimeid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilisi koostoimeuuringuid Paxene'ga ei ole teostatud.

Kui paklitakseeli kasutatakse kombinatsioonis tsisplatiiniga, on Paxene't soovitatav manustada enne tsisplatiini. Sel juhul jääb paklitakseeli ohutusprofiil sarnaseks preparaadi monoterapiiana kasutamisel kirjeldatule. Paklitakseeli manustamisel pärast tsisplatiini esines patsientidel tõsisem luuüdi supressioon ja paklitakseeli kliirensi langus ligikaudu 20 %.

Kuna doksorubitsiini ja selle aktiivsete metaboliitide eliminatsioon võib väheneda, kui paklitakseeli kasutatakse kombinatsioonis doksorubitsiiniga, tuleb paklitakseeli manustada 24 tundi pärast doksorubitsiini.

Kuna paklitakseel metaboliseerub tsütokroom P450 isosüümide CYP 3A4 ja 2C8 kaudu, tuleb olla ettevaatlik teiste ravimitega, mille kohta on teada, et nad nimetatud ensüüme inhibeervad (nt erütromütsiin, fluoksetiin, gemfibrosiil, imidasool, seenevastased ravimid) või indutseerivad (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoin, fenobarbitaal, efavirenz, nevirapiin), kuna nimetatud ensüümid võivad mõjutada paklitakseeli farmakokineetikat. Samaaegne ketokonasooli – tuntud tugev CYP 3A4 inhibiitor – manustamine ei inhibeeri patsientidel paklitakseeli eliminatsiooni; seega võib mõlemaid ravimeid manustada samaaegselt, annuseid kohandamata. Täiendavad andmed võimalike paklitakseeli koostoimete kohta teiste CYP 3A4 substraatidega/inhibiitoritega on piiratud.

Paxene't ja mitmeid teisi ravimeid saanud AIDS-KS patsientidel teostatud uuringutes leiti, et samaaegselt nelfinaviiri või ritonaviiri manustanud patsientidel oli paklitakseeli süsteemne kliirens märkimisväärselt langenud ($p < 0,05$), seda ei ilmnunud indinaviiri samaaegse manustamise korral. Koostoimete kohta teiste proteaasi inhibiitoritega on andmeid ebapiisavalt. Seega tuleb Paxene't kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad samaaegset ravi proteaasi inhibiitoritega.

4.6 Rasedus ja imetamine

Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Paxene't ei tohi raseduse ajal kasutada. Naisi tuleb informeerida, et nad kasutaksid Paxene-ravi ajal rasestumise vältimiseks efektiivseid kontratseptsioonivahendeid ning rasestumise korral võtaksid viivitamatult ühendust oma arstiga.

Paxene on imetamise ajal vastunäidustatud. Ei ole teada, kas paklitakseel eritub rinnapiima. Seetõttu tuleb Paxene-ravi ajaks rinnaga toitmine katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna Paxene sisaldab alkoholi, võib Paxene infusiooni järgselt olla häiritud patsiendi võimekus viia läbi oskusi nõudvaid tegevusi, näiteks juhtida autot ja käsitseda masinaid (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Monoteraapia

Järgnevalt on ära toodud võimalikult või tõenäoliselt Paxene kasutamisest tingitud kõrvaltoimed, mis on selgunud kahes kliinilises uuringus, mis hõlmas vastavalt 166 metastaseerunud rinnanäärmevähiga ja 120 metastaseerunud munasarjavähiga patsienti, kellel kasutati Paxene't teise valiku kemoterapeutilise ravimina annuses 175 mg/m² manustatuna 3-tunnise infusioonina. Arvestades seda, et AIDS-KS patsientide näol on tegemist väga spetsiifilise patsientide grupiga, on 107 AIDS-KS patsienti kaasanud kliinilise uuringu tulemused eraldi ära toodud selle lõigu lõpus.

Olulisimaks Paxene annust piiravaks kõrvaltoimeks oli luutüdi pärssumine. Kogu raviperioodi kestel ilmnes raske neutropeenia (< 500 rakku/mm³) 26%-l kõigist Paxene-ravi saanud patsientidest. 19%-l patsientidest kestis raske neutropeenia > 7 päeva. Trombotsütopeeniat esines 6%-l protsendil patsientidest. Kahel protsendil patsientidest esines trombotsüütide arvu langus < 50 000 raku/mm³. Aneemiat (Hgb < 11 g/dl) registreeriti ligikaudu 9%-l ravitud patsientidest, kuid raske aneemia (Hgb < 8 g/dl) esines vaid 1%-l.

Neuropaatia tekkis 18 % Paxene-ravil olnud patsientidel. Paresteesiaid ilmnes 48 % patsientidest. Raskekujulist neuropaatiat ja paresteesiat nähti vastavalt 3 % ja 5 % patsientidest. Perifeerne neuropaatia võib tekkida esimese ravikuuri ajal ning süveneda iga paklitakseeliga kokkupuute järgselt. Mõnel juhul osutus perifeerne neuropaatia ka paklitakseelravi lõpetamise põhjuseks. Sensoorsed sümptomid vähenesid või kadusid mõne kuu jooksul pärast paklitakseelravi katkestamist. Eelnevate paklitakseelravi kuuride järgselt tekkinud neuropaatiad ei ole vastunäidustuseks uue paklitakseelravi tsükli alustamisel.

Närvisüsteemi häiretest sageduselt teiseks kaebuseks oli somnolentsus, mida tekkis 14 % patsientidest.

Artralgiaid esines 32 % kõikidest patsientidest (5 % raskel kujul) ning müalgiaid 47 % patsientidest (6 % raskel kujul).

Süstekohta reaktsioonid, sh ekstravasatsioonijärgsed reaktsioonid, olid tavaliselt kergekujulised ja väljendusid erüteemis, helluses, nahavärvuse muutustes või süstekohal tekkinud turses, kuid võimalik on ka tselluliidi teke. Korduvatest nahareaktsioonidest eelneva ekstravasatsiooni kohal järgmise paklitakseeli manustamisel teise süstekoha on teateid harva. Praeguseks ei ole teada spetsiifilist ravi ekstravasatsioonist tingitud reaktsioonide puhuks.

Järgnevas tabelis on ära toodud kõrvaltoimed, mis tekkisid paklitakseeli kasutamisel monoteraapiana manustatuna 3-tunnise infusioonina metastaatiliste protsesside ravi uuringutes (286 patsienti, kes osalesid Paxene kliinilistes uuringutes ja 812 paklitakseelravi saanud patsienti teistest kliinilistest uuringutest) ja mis on registreeritud paklitakseeli kliinilise kasutuse ajal *. Kõrvaltoimed, mille puhul esinemissagedus

Paxene ja teiste paklitakseeli preparaatide uuringutes erines, on kirjeldatud nende suurema esinemissageduse kategoorias.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on arvestatud vastavalt järgmisele konventsioonile:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid	<p><i>Väga sage:</i> infektsioon (sh <i>herpes simplex</i>, suu limaskesta kandidoos, farüngiit, riniit)</p> <p><i>Sage:</i> gripisündroom</p> <p><i>Aeg-ajalt:</i> rasked infektsioonid, septiline šokk</p> <p><i>Harv*:</i> kopsupõletik</p>
Vere- ja lümfisüsteemi häired	<p><i>Väga sage:</i> raske neutropeenia, raske leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia, luuüdi supressioon</p> <p><i>Sage:</i> neutopeeniline palavik</p> <p><i>Aeg-ajalt:</i> raske aneemia</p> <p><i>Väga harv*:</i> äge müeloidne leukeemia, müelodüplastiline sündroom</p>
Immuunsüsteemi häired	<p><i>Väga sage:</i> väiksemad ülitundlikkusreaktsioonid (peamiselt õhetus ja lööve)</p> <p><i>Aeg-ajalt:</i> (hilinenud) ülitundlikkus, märkimisväärsed ravi vajavad ülitundlikkusreaktsioonid (nt hüpotensioon, angioneurotiline ödeem, respiratoorne distress, generaliseerunud nõgestõbi)</p> <p><i>Harv*:</i> anafülaktilised reaktsioonid</p> <p><i>Väga harv*:</i> anafülaktiline šokk (sh fataalne ülitundlikkus)</p>
Ainevahetus- ja toitumishäired	<p><i>Väga sage:</i> isutus</p> <p><i>Aeg-ajalt:</i> dehüdratsioon, kehakaalu kaotus ja tõus</p>
Psühhiaatrilised häired	<p><i>Väga harv*:</i> segasusseisund</p>
Närvisüsteemi häired	<p><i>Väga sage:</i> neuropaatia (peamiselt perifeerne), paresteesia, somnolentsus</p> <p><i>Sage:</i> raske neuropaatia (peamiselt perifeerne), peeringlus, närvilisus, unetus, depressioon, mõttehälbed, hüpokineesia, kõnnakuhäired, hüpesteesia, maitsetundlikkuse väärustumine, peavalu</p> <p><i>Harv*:</i> motoorne neuropaatia (koos sellest tuleneva vähese distaalse nõrkusega)</p>

	<p><i>Väga harv*</i>: äge entsefalopaatia, autonoomne neuroopaatia (mis viib paralüütilise iileuse ja ortostaatilise hüpotensioonini), krambid</p>
Silma kahjustused	<p><i>Aeg-ajalt</i>: silmade kuivus, amblüopia, nägemisvälja defekt</p> <p><i>Väga harv*</i>: nägemisnärv ja/või nägemishäired (vilkuv nägemisväljatumend), eriti patsientidel, kes on saanud soovitatud annustest suuremaid annuseid</p>
Kõrva ja labürindi kahjustused	<p><i>Sage</i>: tinnitus</p> <p><i>Väga harv*</i>: sensoneuraalne kuulmiskaotus, vertiigo</p>
Südame häired	<p><i>Sage</i>: tahhükardia, südamepekslemine, bradükardia, süngoop</p> <p><i>Aeg-ajalt</i>: südame paispuudulikkus, kardiomiopaatia, asümptomaatiline ventrikulaarne tahhükardia, bigeeminus-tüüpi tahhükardia, atrioventrikulaarne blokaad ja süngoop, müokardiinfarkt</p> <p><i>Väga harv*</i>: kodade fibrillatsioon</p>
Vaskulaarsed häired	<p><i>Väga sage</i>: hüpotensioon</p> <p><i>Sage</i>: vasodilatatsioon (õhetus)</p> <p><i>Aeg-ajalt</i>: tromboflebiit, hüpertensioon, tromboos</p> <p><i>Väga harv*</i>: šokk</p>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<p><i>Sage</i>: düspnoe, epistaksis</p> <p><i>Harv</i>: pleura efusioon, kopsufibroos</p> <p><i>Väga harv*</i>: köha, pulmonaalhüpertensioon</p>
Seedetrakti häired	<p><i>Väga sage</i>: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, limaskesta põletik, kõhukinnisus, stomatiit, kõhuvalu</p> <p><i>Sage</i>: suukuivus, suuhaavandid, veriroe, düspepsia</p> <p><i>Väga harv*</i>: soolesulgus, soole perforatsioon, pseudomembranoosne koliit, isheemiline koliit, mesenteeriline tromboos, nekrotiseeriv enterokoliit, ösofagiit, astsiit, äge pankreatiit</p>
Maksa ja sapiteede häired	<p><i>Väga harv*</i>: maksanekroos, hepaatiline entsefalopaatia</p>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<p><i>Väga sage</i>: alopeetsia</p> <p><i>Sage</i>: ajutised nahamuutused, kuiv nahk, eksfoliatiivne dermatiit, kihelus, lööve, akne, kerged ja mõõduvad küüne muutused</p>

	<p><i>Aeg-ajalt</i>: küüne pigmentatsiooni ja küünevalli värvuse muutus</p> <p><i>Harv*</i>: erüteem</p> <p><i>Väga harv*</i>: Stevens-Johnsoni sündroom, epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem, urtikaaria, onühhholüüs (ravi saavad patsiendid peaksid kaitsma oma käsi ja jalgu päikese eest)</p>
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	<p><i>Väga sage</i>: liigesevalu, lihasvalu</p> <p><i>Sage</i>: luuvalu, jalakrambid, müasteenia, seljavalu</p>
Neerude ja kuseteede häired	<i>Sage</i> : düsuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<p><i>Väga sage</i>: asteenia, valu, turse, sh perifeerne ja näo turse</p> <p><i>Sage</i>: kerge reaktsioon süstekohal (erüteem, tundlikkus, naha turse või värvuse muutus, valu, ekstrasatsioon, võib viia tselluliidi ja nahahaavandite tekkeni), haiguse tunne, valu rinnus, külmavärinad, palavik</p>
Uuringud	<p><i>Sage</i>: raske transaminaaside aktiivsuse tõus, raske alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus</p> <p><i>Aeg-ajalt</i>: bilrubüüni väärtuste tõus</p>

* Nagu on kirjeldatud paklitakseeli turustamisjärgses seires.

Kombinatsioonravi

Järgnev arutelu põhineb kahel suurel munasarjavähi esmavaliku ravi käsitleval uuringul: (paklitakseel pluss tsisplatiin: üle 1050 patsiendi) ja kahel III faasi uuringul, mis keskendusid kaugelearenenud mitteväikerakulise kopsuvähi ravile: (paklitakseel pluss tsisplatiin: üle 360 patsiendi) (vt lõik 5.1).

Munasarjavähi esmavaliku kemoterapeutilise ravi korral esines 3-tunnise infusioonina paklitakseeli ja seejärel tsisplatiini saanud patsientidel sagedamini ja raskemaid neurotoksilisi reaktsioone, artralgiat/müalgiat ja ülitundlikkusreaktsioone kui patsientidel, keda raviti tsüklofosfamiidi ja tsisplatiiniga. Luuüdi supressiooni esines 3-tunnise infusioonina paklitakseeli ja seejärel tsisplatiini saanud patsientidel tsüklofosfamiidi ja tsisplatiini saanutega võrreldes seevastu vähem.

Neurotoksilisi reaktsioone, valdavalt perifeerset neuropaatiat, esines sagedamini ja raskemate vormidena selles grupis, kus paklitakseeli manustati koos hilisema tsisplatiiniga 175 mg/m² 3 tunni jooksul (85%-l esines närvikahjustus, 15% oli see raske) võrreldes grupiga, kus kasutati annust 135 mg/m² manustatuna 24-tunnise infusioonina koos hilisema tsisplatiiniga (25%-l tekkis perifeerne neuropaatia, 3% raske). Mitteväikerakulise kopsuvähi ja munasarjavähiga patsientide gruppides on selgelt näha neurotoksiliste ilmingute sagenemine 3 tunni vältel paklitakseeli ning seejärel tsisplatiini saanute grupis. Perifeerne neuropaatia võib tekkida esimese ravikuuri käigus ning võib süveneda igal järgneval kokkupuutel paklitakseeliga. Mõnel juhul osutus perifeerne neuropaatia ka paklitakseelravi lõpetamise põhjuseks. Sensored sümptomid vähenesid või kadusid mõne kuu jooksul pärast paklitakseelravi katkestamist.

Eelnevate paklitakseelravi kuuride järgselt tekkinud neuropaatiad ei ole vastunäidustuseks uue paklitakseelravi tsükli alustamisel.

Kaheksas avaldatud 4735 kaugelearenenud munasarjavähiga patsienti hõlmavas III faasi uuringus ning 12 avaldatud 4315 mitteväikerakulise kopsuvähiga patsienti käsitlevas kliinilises uuringus (üks suur II faasi uuring ja 11 III faasi uuringut), kus uuriti paklitakseeli ja platinat sisaldavaid raviskeeme, täheldati sarnaseid kõrvaltoimeid kui paklitakseeli tarvitamisel monoterapiana. Iileuse teke, muutused kreatiini kliirensis, häired elektrolüütide tasakaalus (nt hüponatreemia, hüpomagneseemia), hüperglükeemia, köha ja kopsupõletik esinesid väga harva.

Samaaegselt radioterapiat ja/või gemtsitabiini saavatel patsientidel kujunes pneumooniit väga harva.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

Järgnevalt on ära toodud tõenäoliselt või võimalikult Paxene-raviga seotud kõrvaltoimed, mis on selgunud 107 AIDS-KS patsienti hõlmavas uuringus, kus neile patsientidele manustati kliinilise uuringu käigus teise valiku kemoterapeutikumina 3-tunnise infusiooni vältel 100 mg/m² Paxene't. Välja arvatud hematoloogiliste ja hepaatiliste kaebuste osas (vt allpool), olid AIDS-KS patsientidel kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste üldiselt samad kui teiste soliidtuumorite tõttu monoterapiana paklitakseelravi saanutel.

Luuüdi supressiooni teke oli peamine Paxene annust limiteeriv faktor. Raske neutropeenia (< 500 rakku/mm³) tekkis esmakordsel ravikuuril 20 %-l patsientidest ja kogu raviperioodi vältel 39 %-l patsientidest. > 7 päeva kestis neutropeenia 41 %-l ning 30.-35 päeva 8 %-l patsientidest. Kõikidel jälgitud patsientidel lahenes neutropeenia maksimaalselt 35 päevaga. Üle nädala kestnud 4 astme neutropeeniat esines 22 % patsientidest. Paxene'st tingitud neutropeeniline palavik tekkis 14 %-l patsientidest. Kolmel juhul (2,8 %) lõppes Paxene manustamise tõttu tekkinud sepsis surmaga. Trombotsütopeeniat esines 50 %-l patsientidest, rasket vormi (< 50 000 rakku/mm³) esines 9 %-l. Paxene tarvitamisega seotud veritsushäireid esines < 3 % patsientidest, ka oli tegu lokaalsete veritsustega. Aneemia (Hgb < 11 g/dl) leiti 61 %-l patsientidest ning raske aneemia (Hgb < 8 g/dl) esines 10 %. Erütrotsüütide ülekannet vajas 21 % patsientidest.

Algselt normaalse maksafunktsiooniga patsientidest (> 50% sai raviks proteaasi inhibiitoreid) tekkis 28 %-l vere bilirubiinisalduse suurenemine, 43 %-l alkaalse fosfataasi ja 44 %-l AST (SGOT) aktiivsuse tõus. Kõikide näitajate osas esines raskeid juhte 1 %.

4.9 Üleannustamine

Paxene üleannustamise puhuks antidooti ei ole. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida. Ravi peab olema suunatud peamiste eeldatavate toksiliste ilmingute (luuüdi supressioon, mukosiit ja perifeersed neuropaatiad) raviks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: taksaanid, ATC-kood: L01CD01.

Paxene toimeaine on paklitakseel. Paklitakseeli kasvavastase toime täpne mehhanism ei ole teada. Üldiselt arvatakse, et paklitakseel soodustab mikrotobulite moodustumist tubuliini dimeeridest ja hoiab seeläbi ära depolümeerisatsiooni. Stabilisatsiooni tulemusel pärsitakse mikrotobulitest võrgustiku normaalne dünaamiline reorganiseerumine, mis on vajalik interfaasi toimumiseks ja raku mitootiliseks

jagunemiseks. Lisaks sellele indutseerib paklitakseel mikrotoobulite moodustumist kogu rakutsükli vältel ning astritaoliste mikrotoobulikogumite moodustumist mitoosifaasis.

Metastaseerunud rinnanäärmevähk

Paxene efektiivsust ja ohutust (annuses 175 mg/m² 3 tunni jooksul 3-nädalaste intervallidega) ravile raskesti alluva metastaseerunud rinnanäärme vähi korral uuriti multikeskuselises avatud disainiga III faasi uuringus 172 naisel. Kliinilise vastuse määr oli 18,5 %, keskmine haiguse progresseerumiseni kuluv aeg 2,8 kuud (CI: 2,1 - 3,3 kuud) ja elulemuse mediaan 9,9 kuud (CI: 7,8 - 13,1 kuud). Paxene'ga saadud tulemused olid väga sarnased nendega, mida on täheldatud publitseeritud paklitakseeli uurivates III faasi kliinilistes uuringutes.

Kaugelearenenud munasarjavähk (esmavaliku ravi)

Paklitakseeli efektiivsust ja ohutust hinnati kahes suures randomiseeritud kontrollitud uuringus (vs. tsüklofosfamiid 750 mg/m²/tsisplatiin 75 mg/m²). Esimeses uuringus kuulus kas ravigruppi, kus teostati maksimaalselt 9 paklitakseeli ravikuuri (175 mg/m² kolme tunni jooksul) koos hilisema tsisplatiini manustamisega (75 mg/m²), või kontrollgruppi, üle 650 IIb-c, III või IV staadiumis primaarse munasarjavähiga patsiendi. Teine suur, üle 400 III/IV staadiumis, hindava laparotoomia järgselt suurema kui 1 cm diameetrise residuaaltuumoriga või kaugmetastaasidega primaarse munasarjavähiga patsiendi hõlmav uuring võrdles omavahel maksimaalselt 6 paklitakseeli ravikuuri (135 mg/m² 24 tunni jooksul) kombinatsioonis tsisplatiiniga (75 mg/m²) saanud patsiente kontrollgrupiga. Kuigi neid kahte erinevat paklitakseeli annustamistaktikat ei ole omavahel otseselt võrreldud, selgus mõlemast uuringust siiski, et kombineeritud ravi paklitakseeli ja tsisplatiiniga saanud patsientidel tekkis standardravi grupiga võrreldes kasvaja progressioon märkimisväärselt hiljem (I uuring: mediaan 15,3 kuud vs. 11,5 kuud, p< 0,001; II uuring: mediaan 17 kuud vs. 13 kuud, p< 0,001), paranes elulemus (I uuring: mediaan 36 kuud vs. 26 kuud, p=0,0016; II uuring: mediaan 36 kuud vs. 24 kuud, p< 0,001) ja I uuringus erines ka märgatavalt kasvaja allumine ravile (I uuring: 59 % vs. 45 %, p=0,014; II uuring: 60 % vs. 50 %, statistilist erinevust ei ole). Patsientidel, kes said 3-tunnist infusiooni paklitakseeliga koos tsisplatiinraviga, esines võrreldes teise grupiga, kes said tsüklofosfamiidi koos tsisplatiiniga, rohkem närvikahjustusi, artralgiat/müalgiaid, kuid harvem luuüdi supressiooni.

Metastaseerunud munasarjavähk (teise valiku ravi)

Paxene efektiivsust ja ohutust (annuses 175 mg/m² 3 tunni jooksul 3-nädalaste intervallidega) kaugelearenenud metastaseerunud munasarjavähi korral uuriti multikeskuselises avatud disainiga II faasi uuringus 120 naisel. Kliinilise vastuse määr oli 21,7 % (CI: 14,7 - 31,1 %), progresseerumiseni kuluva aja mediaan 4,1 kuud (CI: 3,3 - 4,9 kuud) ja elulemusaja mediaan 13,4 kuud (CI: 11,5 - 15,0 kuud). Paxene'ga saadud tulemused olid väga sarnased nendega, mida on täheldatud publitseeritud paklitakseeli käsitlevates III faasi uuringutes.

Kaugelearenenud mitteväikerakuline kopsuvähk

Paklitakseeli/tsisplatiini kombinatsiooni efektiivsus on tõestatud kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus kas kaugelearenenud lokaalse või metastaasidega mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientidel.

Esimeses uuringus randomiseeriti 332 kaugelearenenud lokaalse või metastaasidega mitteväikerakulise kopsuvähiga patsienti kas tsisplatiini (80 mg/m²) ja teniposidi (100 mg/m²; n=166) või tsisplatiini (80 mg/m²) ja paklitakseeli (175 mg/m²; n=166) saavasse gruppi. Elulemusnäitajates (9,5 vs. 9,9 kuud) ega kasvaja progressioonita perioodi näitajates (5,1 vs. 5,0 kuud) ei olnud tsisplatiini/paklitakseeli vs. tsisplatiini/teniposidi gruppide vahel olulisi erinevusi. Siiski peeti kõrgemaid ravile allumise näitajaid (37 % vs. 26 %), vähem kõrvaltoimeid ja paranenud lühiajalist elukvaliteeti tsisplatiini/paklitakseeli vs.

tsisplatiini/tenopsiidi grupis antud patsientidegrupile palliatiivse ravi seisukohast oluliseks. 2. või 3. astme perifeerset närvikahjustust leiti sagedamini tsisplatiin/paklitakseel grupis (29 % vs. 6 %).

Teises uuringus randomiseeriti 599 haiguse IIIB või IV staadiumiga patsienti osadesse, kus üks grupp sai tsisplatiini (75 mg/m^2) ja etoposiidi (100 mg/m^2 ; $n=200$), teine grupp tsisplatiini (75 mg/m^2) ja paklitakseeli väikses annuses (135 mg/m^2 ; $n=198$) ning kolmas grupp tsisplatiini (75 mg/m^2) ja suures annuses paklitakseeli (250 mg/m^2) koos G-CSF-ga ($n=201$). Keskmise elulemus mõlema paklitakseelisisaldava skeemi puhul oli märkimisväärselt kõrgem kui etoposiid/tsisplatiin-grupis (p väärtused vastavalt 0,097 ja 0,090 paklitakseeli suurt ning väikest annust saanud gruppide kohta). Progressioonivaba perioodi pikkuses esines märkimisväärne statistiline erinevus kõrge doosi paklitakseeli grupis võrreldes etoposiidi/tsisplatiini grupiga ($p=0,007$). Reaktsioon ravile oli märkimisväärselt parem paklitakseeli sisaldavate skeemide korral [vastavalt 13 %, 30 % ja 26 % etoposiidi/tsisplatiini, suures annuses paklitakseeli ($p < 0,001$ vs. etoposiid/tsisplatiin) ja väikses annuses paklitakseeli ($p=0,003$ vs. etoposiid/tsisplatiin) sisaldavate skeemide korral]. Lühiajaline elukvaliteet paranes paklitakseel-ravi saanutel suuremal määral. Siiski esines ka 3. astme neurotoksilisi nähtusid märkimisväärselt rohkem suures annuses paklitakseeli saanute grupis võrreldes etoposiid/tsisplatiinigrupiga (40 % vs. 21 %).

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

Paxene efektiivsust ja ohutust uuriti ühes mittevõrdlevas uuringus 107 kauglearenenud Kaposi sarkoomiga patsiendil, kes olid varem saanud süsteemset kemoterapiat. Uuringu jooksul manustati enamikule patsientidele ka granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kasvaja parem ravivastus. Patsientidele manustati Paxene't annuses 100 mg/m^2 3-tunnise infusioonina iga 14 päeva järel. 107 patsiendist 63 loeti liposomaalsetele antratsükliinidele resistentseks. See patsientide alagrupp loeti ravimi efektiivsuse hindamise osas tuumikpopulatsiooniks.

Üldine ravi efektiivsuse määr (täielik või osaline vastus) oli pärast 15 ravitsükli liposomaalsetele antratsükliinidele resistentsete patsientide hulgas 57 % (CI: 44 - 70 %). Rohkem kui pooled ravivastused ilmnesid pärast esimest kolme ravitsükli. Liposomaalsetele antratsükliinidele resistentsetel patsientidel olid saadud ravivastuse määrad võrreldavad patsientidega, kes ei olnud kunagi saanud proteaasi inhibiitorit (55,6 %) ja patsientidel, kes said ravi proteaasi inhibiitoriga üks kuni kaks kuud enne Paxene-ravi (60,9 %).

Haiguse progresseerumiseni kuluva aja mediaan oli tuumikpopulatsioonis 468 päeva (95 % CI 257 - ei ole kindlaks tehtud). Paxene'ga saavutatud elulemuse mediaani ei saanud arvutada, kuid madalam 95 % piir oli tuumikpatsientidel 617 päeva.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Intravenoosse manustamise järgselt langeb plasmakontsentratsioon kahe- või kolmefaasiliselt. Paklitakseeli jaotumine toimub mittelineaarselt (kontsentratsioonist sõltuvalt), mistõttu organismi süsteemse ekspositsioon ravimile suureneb rohkem kui antud annuse suurendamise juures võib eeldada.

In vitro uuringute andmete põhjal seondub plasmavalkudega 88 - 98 % paklitakseelist. Hoolimata suurest seonduvusest valkudega, jaotub paklitakseel kudedes laialdaselt.

Metastaseerunud rinnanäärmevähk

Paklitakseeli farmakokineetilised parameetrid annuse 175 mg/m^2 manustamisel 3 tunni jooksul 13 rinnanäärmevähiga patsiendile olid järgnevad: maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) oli 3890 ng/ml, plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala (AUC_{last}) oli 14 090 ng/h/ml ja kliirens (CL) oli $13,3 \text{ l/h/m}^2$.

Metastaseerunud rinnanäärme- või munasarjavähk

Paklitakseeli farmakokineetilised parameetrid annuse 175 mg/m² manustamisel 3 tunni jooksul 5 rinnanäärmevähiga patsiendile ja 3 munasarjavähiga patsiendile olid järgnevad: maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) oli 4213 ng/ml, plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala (AUC_{last}) oli 12 603 ng/h/ml ja kliirens (CL) oli 20,4 l/h/m².

Eritumine neerude kaudu on paklitakseeli puhul väheoluline. Uriiniga eritub manustatud annusest vähem kui 10 % muutumatu kujul. Peamiselt elimineerub ravim metabolismi käigus, millele järgneb metaboliitide eritumine sapiga. Kuuel patsiendil eritus 39 - 87% intravenoosselt manustatud annusest (175 mg/m²) roojaga ning keskmiselt ainult 10% annusest eritus paklitakseelina muutumatu kujul. Kindlaks on tehtud terve rida metaboliite, kuid identifitseeritud on neid vaid kolm: 6—alfa-hüdroksüpaklitakseel, 3'—para-hüdroksüpaklitakseel ja 6—alfa-3'—para-dihüdroksüpaklitakseel. 6—alfa-hüdroksüpaklitakseel on peamine roojaga erituv metaboliit. *In vitro* uuringutes on näidatud, et 6—alfa-hüdroksüpaklitakseeli metabolismiga on seotud CYP 2C8 ja 3'—para-hüdroksüpaklitakseeli tekkega 3A4 isosüüm.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

100 mg/m² intravenoosse annuse manustamise järgselt 3-tunnise infusioonina 19 Kaposi sarkoomiga AIDS-i haigele, jäi ravimi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas vahemikku 761 - 2860 ng/ml (keskmiselt 1530) ning plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera (AUC) alune pindala oli keskmiselt 5619 ng/h/ml (vahemik 2609 - 9428). Kliirens oli 20,6 l/h/m² (vahemik 11 - 38) ja jaotusruumala 291 l/m² (vahemik 121 - 638). Terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg oli keskmiselt 23,7 tundi (vahemik 12 - 33).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus, mutageensus ja reproduktsioonitoksilisus

Paklitakseel osutus genotoksiliseks *in vivo* (mikronukleuste test hiirtel), kuid Ames'i testis ega hiina hamstrite munasarja/hüpoksantiin—guanüin fosforibosültransferaasi (CHO/HGPRT) geeni mutatsiooni testis ravimi mutageenset toimet ei täheldatud. Paklitakseeli kartsinogeenset toimet ei ole uuritud. Paklitakseel kuulub selliste ainete rühma, mis oma toimemehhanismi tõttu on potentsiaalselt kartsinogeensed. Väikestes annustes (0,6 mg/kg ööpäevas) põhjustas paklitakseel rottidel viljakuse langust ja toksilisi ilminguid järglaskonnal. Loomkatsetes on näidatud ka kliiniliselt kasutatavate annuste kasutamisel pöördumatuid toksilisi toimeid isasloomade paljunemisorganitele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kastoorõli polüoksüül
Sidrunhape (veevaba)
Etanool

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

Lahjendamata kontsentraadi ja infusioonilahuse valmistamisel kasutatavate PVC-plastikust esemete omavaheline kontakt ei ole soovitatav. Vähendamaks patsiendi võimalikku kokkupuudet PVC-st

infusioonipakendidest või -süsteemidest lekkida võiva plastifikaatori DEHP-ga [di-(2-etüülheksüül)ftalaadiga], tuleks ka lahjendatud Paxene lahuseid säilitada klaasist või polüpropüleenist pudelites või polüpropüleenist või polüolefiinist plastikkottides ning infundeerida polüetüleenkattega infusioonisüsteemide kaudu.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal: 2 aastat.

Viaali jäänud kasutamata ja lahjendamata ravimi keemilist, füüsikalist ja mikrobioloogilist stabiilsust on tõestatud kuni 28 päeva jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25 °C. Teiste säilitamistingimuste ja -aja eest vastutab kasutaja.

Pärast lahjendamist on lahus polüpropüleenist infusioonikottides keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne vähemalt 24 tundi, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb lahjendatud lahus kasutada ära kohe. Kui lahust ei kasutata ära kohe, vastutab säilitamistingimuste ja -aja eest selle kasutaja. Tavaliselt ei tohiks säilitusaeg temperatuuril 2°C - 8°C olla pikem kui 24 tundi, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml selgest (I tüüpi) klaasist viaal, millele on paigaldatud *flip-off* tüüpi kork, mis sisaldab 30 mg kontsentrati.

20 ml selgest (I tüüpi) klaasist viaal, millele on paigaldatud *flip-off* tüüpi kork, mis sisaldab 100 mg kontsentrati.

30 ml selgest (I tüüpi) klaasist viaal, millele on paigaldatud *flip-off* tüüpi kork, mis sisaldab 150 mg kontsentrati.

50 ml selgest (I tüüpi) klaasist viaal, millele on paigaldatud *flip-off* tüüpi kork, mis sisaldab 300 mg kontsentrati.

Saadaval on neli pakendi suurust: 30 mg/5 ml viaal, 100 mg/16,7 ml viaal, 150 mg/25 ml viaal ja 300 mg/50 ml viaal, mis on pakendatud pappkarpi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend ja hävitamise juhend

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast esimest kasutamist allesjäänud ravim tuleb hävitada.

Ettevaatusabinõud lahuse ettevalmistamise ja manustamise käigus

Kuna paklitakseel on tsütotoksiline kasvajatevastane aine, tuleb Paxene'ga ümber käia ettevaatlikult, nii nagu iga teise potentsiaalselt toksilise ainega. Soovitatav on kasutada kindaid, prille ja kaitseriietust. Kui Paxene lahus satub nahale, tuleb nahk viivitamatult ja hoolikalt seebi ja veega pesta. Kui Paxene satub limaskestadele, tuleb limaskestad põhjalikult rohke veega üle loputada. Paxene't võib ette valmistada ja manustada ainult tsütotoksiliste ainete käsitsemist õppinud personal. Rasedad personali liikmed ei tohi Paxene't käidelda.

Ettevaatusabinõud intravenoosse infusioonilahuse valmistamisel

Enne infundeerimist tuleb Paxene infusioonilahuse kontsentrati lahjendada. Paxene't võib lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) infusioonilahusega, glükoosi 50 mg/ml (5 %) süstelahusega või glükoosi 50 mg/ml (5 %) süstelahusega Ringeri lahuses. Lahuse lõppkontsentratsioon peab jääma vahemikku 0,3 kuni 1,2 mg/ml. Pärast lahjendamist on lahus polüpropüleenist infusioonikottides keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne vähemalt 24 tundi, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25 °C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb lahjendatud lahus kasutada ära koheselt. Kui lahust ei kasutata ära kohe, vastutab säilitustingimuste ja -aja eest selle kasutaja. Tavaliselt ei tohiks säilitusaeg temperatuuril 2°C - 8°C olla pikem kui 24 tundi, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Parenteraalselt manustatavaid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt vööriehade ja värvusmuutuste puudumise suhtes kontrollida. Valmistamise järgselt võib lahuses esineda hägusust – see on tingitud kasutatud lahustist.

Paxene lahuseid tuleks valmistada ja säilitada klaasist, polüpropüleenist või polüolefiinist anumates. Kasutada tuleks polüetüleeni baasil valmistatud ja teisi PVC-d mittesisaldavaid manustamissüsteeme.

Paxene tuleb manustada infusioonisüsteemi kaudu läbi mikropoorse membraaniga filtri, mille pooride suurus on alla 0,22 µm. Kui kasutatakse filtrit, millel leidub ainult lühikesi PVC-ga kaetud sisend- ja väljundtorusid, ei ole märkimisväärset DEHP-i leket esinenud.

Käsitsemine ja hävitamine

Tuleb järgida tsütotoksiliste ravimpreparaatide käsitsemis- ja hävitamiseeskirju.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 19. juuli 1999

Viimane müügiloa uuendamise kuupäev: 19. juuli 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. TOOTMISLOA HOIDJAD, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

IVAX Pharmaceuticals UK
Aston Lane North
Preston Brook
Runcorn
Cheshire
Ühendkuningriik

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa 1: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Paxene 30 mg/5 ml välispakendi tekst

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paxene 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
paclitaxelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 6 mg/ml paklitakseeli (30 mg paklitakseeli 5 ml-s).

3. ABIAINED

Lisaks sisaldab: kastoorõli polüoksüüli, sidrunhapet (veevaba) ja 49,7% (mahu/mahu) etanooli.
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
30 mg/5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIATUS: vajalik on ravimi lahjendamine
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Viaali jäänud kasutamata ja lahjendamata ravimi keemilist, füüsilist ja mikrobioloogilist stabiilsust on tõestatud kuni 28 päeva jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25 °C.

Pärast lahjendamist on lahus polüpropüleenist infusioonikottides keemiliselt ja füüsiliselt stabiilne vähemalt 24 tundi, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb lahjendatud lahus kasutada ära koheselt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal välispakendis.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete käitlemisel kehtivatele standardeeskirjadele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/113/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitteliseamiseks on heaks kiidetud.

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Paxene 30 mg/5 ml viaali tekst

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Paxene 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
paclitaxelum
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

30 mg/5 ml
HOIATUS: vajalik on ravimi lahjendamine

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Paxene 100 mg/16,7 ml välispakendi tekst

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paxene 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon
paclitaxelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 6 mg/ml paklitakseeli (100 mg paklitakseeli 16,7 ml-s)

3. ABIAINED

Lisaks sisaldab: kastoorõli polüoksüüli, sidrunhapet (veevaba) ja 49,7 % (mahu/mahu) etanooli.
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon
100 mg/16,7 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIATUS: vajalik on ravimi lahjendamine
Ainult ühekordseks kasutamiseks

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Viaali jäänud kasutamata ja lahjendamata ravimi keemilist, füüsilist ja mikrobioloogilist stabiilsust on tõestatud kuni 28 päeva jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25 °C.

Pärast lahjendamist on lahus polüpropüleenist infusioonikottides keemiliselt ja füüsiliselt stabiilne vähemalt 24 tundi, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb lahjendatud lahus kasutada ära koheselt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal välispakendis.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete käitlemisel kehtivatele standardeeskirjadele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/113/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitteliseamiseks on heaks kiidetud.

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Paxene 100 mg/16,7 ml viaali tekst

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Paxene 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
paclitaxelum
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

100 mg/16,7 ml
HOIATUS: vajalik on ravimi lahjendamine

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Paxene 150 mg/25 ml välispakendi tekst

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paxene 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon
paclitaxelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 6 mg/ml paklitakseeli (150 mg paklitakseeli 25 ml-s)

3. ABIAINED

Lisaks sisaldab: kastoorõli polüoksüüli, sidrunhapet (veevaba) ja 49,7 % (mahu/mahu) etanooli.
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon
150 mg/25 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIATUS: vajalik on ravimi lahjendamine
Ainult ühekordseks kasutamiseks

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Viaali jäänud kasutamata ja lahjendamata ravimi keemilist, füüsilist ja mikrobioloogilist stabiilsust on tõestatud kuni 28 päeva jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25 °C.

Pärast lahjendamist on lahus polüpropüleenist infusioonikottides keemiliselt ja füüsiliselt stabiilne vähemalt 24 tundi, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb lahjendatud lahus kasutada ära koheselt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal välispakendis.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete käitlemisel kehtivatele standardeeskirjadele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/113/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitteliseamiseks on heaks kiidetud.

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Paxene 150 mg/25 ml viaali tekst

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Paxene 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
paclitaxelum
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

150 mg/25 ml
HOIATUS: vajalik on ravimi lahjendamine

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Paxene 300 mg/50 ml välispakendi tekst

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paxene 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon
paclitaxelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 6 mg/ml paklitakseeli (300 mg paklitakseeli 50 ml-s)

3. ABIAINED

Lisaks sisaldab: kastoorõli polüoksüüli, sidrunhapet (veevaba) ja 49,7 % (mahu/mahu) etanooli.
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon
300 mg/50 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIATUS: vajalik on ravimi lahjendamine
Ainult ühekordseks kasutamiseks

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Viaali jäänud kasutamata ja lahjendamata ravimi keemilist, füüsilist ja mikrobioloogilist stabiilsust on tõestatud kuni 28 päeva jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25 °C.

Pärast lahjendamist on lahus polüpropüleenist infusioonikottides keemiliselt ja füüsiliselt stabiilne vähemalt 24 tundi, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb lahjendatud lahus kasutada ära koheselt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal välispakendis.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete käitlemisel kehtivatele standardeeskirjadele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/113/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitteliseamiseks on heaks kiidetud.

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Paxene 300 mg/50 ml viaali tekst

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Paxene 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
paclitaxelum
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

300 mg/50 ml
HOIATUS: vajalik on ravimi lahjendamine

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Paxene 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Paklitakseel

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Paxene ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Paxene kasutamist
3. Kuidas Paxene't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Paxene't säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON PAXENE JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Paxene kuulub ravimite rühma, mida tuntakse kasvajaavastaste ravimite nime all. Neid ravimeid kasutatakse vähi raviks.

Paxene infusioonilahuse kontsentraati kasutatakse:

- AIDS-iga seotud kaugelearenenud Kaposi sarkoomi raviks, kui teatud teised ravimid (liposomaalsed antratsükliinid) ei ole loodetud toimet avaldanud. Tegemist on kasvajaga, mis tekib naha või siseorganite veresoontest ning avaldub tavaliselt nahapinnaga tasaste või tõusnud, lillade kuni tumepruunide laikudena nahal.
- Kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks, kui teatud teised ravimid (standardne ravi antratsükliinidega) pole andnud loodetud tulemust või selline ravi ei sobi teile.
- Kaugelearenenud munasarjavähk või residuaaltumour (> 1 cm) pärast esmast operatsiooni, esmavaliku ravina kombinatsioonis tsisplatiiniga.
- Kaugelearenenud munasarjavähi raviks, kui teatud teised ravimid (kombinatsioonravi platiinat sisaldavate ravimitega ja ilma taksaanideta) ei ole loodetud toimet avaldanud (teise rea ravina).
- Kombinatsioonis tsisplatiiniga kaugelearenenud mitteväikerakulise kopsuvähi raviks, kui radikaalne operatiivne ravi ja/või kiiritusravi ei ole võimalik. Ravimi antud näidustusel kasutamise efektiivsuse kohta käivad andmed on piiratud.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE PAXENE KASUTAMIST

Ärge kasutage Paxene't

- kui te olete ülitundlik (allergiline) paklitakseeli või Paxene mõne koostisosa suhtes,
- kui teil on kunagi esinenud maksaprobleeme,
- kui teile on öeldud, et teie vere valgeliblede tase on väga madal,
- kui teil on raske ja mittekontrollitav infektsioon,
- kui te olete rase, võite rasestuda või toidate last rinnaga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Paxene

- Enne ravi alustamist Paxene'ga ja ka ravi jooksul tehakse teil regulaarselt vereproove, et hinnata ravi jätkamise turvalisust.
- Paxene't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 eluaasta.
- Teatage otsekohe oma arstile, kui ravi käigus või pärast ravi Paxene'ga tekib teil raske või pikaajaline või verine kõhulahtisus. See võib olla märk tõsisest soolepõletikust (pseudomembranoossest koliidist).
- Kui ravi käigus tekivad südame rütmihäired, peeringlus või kalduvus minestamisele.
- Kui te olete eelnevalt saanud kiiritusravi (radioteraapiat) rindkere piirkonda (vaata lõik 4: Võimalikud kõrvaltoimed).
- Kui te võtate ravimeid, mis võivad omada paklitakseeliga koostoimeid (vt: Kasutamine koos teiste ravimitega).

Kasutamine koos teiste ravimitega

Enne kui teile hakatakse manustama Paxene't, palun informeerige oma arsti, kui te:

- võtate ritonaviiri, nelfinaviiri, efavirensi, nevirapiini (kasutatakse AIDS-i ravis) või teisi teile käesoleva haiguse raviks väljakirjutatud ravimeid;
- võtate mistahes teiste haiguste jaoks arsti poolt väljakirjutatud ravimeid (näiteks erütromütsiini, fluoksetiini, gemfibrosiili, imidasoolil põhinevaid seentevastaseid ravimeid, rifampitsiini, karbamasepiini, fenütoiini, fenobarbitaali);
- võtate teisi ravimeid, mida te olete endale ostnud ilma retseptita.

Kui teil juba ravitakse käesolevat haigust doksorubitsiiniga, siis tuleks esimene paklitakseeli annus manustada 24 tundi pärast doksorubitsiini.

Paxene võib oma kõrge alkoholisisalduse tõttu mõjutada teiste ravimite toimet. Kui külastate teist arsti või lähete haiglasse, ärge unustage öelda arstile, mis ravimeid te võtate.

Rasedus ja imetamine

Enne Paxene-ravi alustamist öelge oma arstile, kui te olete rase, arvate, et võite olla rase või toidate last rinnaga. Paxene't ei tohi raseduse ajal kasutada; ja samuti ei tohi Paxene't kasutada naised last rinnaga toita. Paxene kasutamisel ajal tuleb kasutada sobivaid rasestumisvastaseid abinõusid.

Paxene'ga ravitavalistel meespatsientidel pole ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppu soovitatav naist viljastada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Paxene sisaldab alkoholi. Seega võib teil mõne tunni jooksul pärast Paxene manustamist olla ohtlik autot juhtida või mehhanisme käsitseda. Pidage nõu oma arstiga. Kui te ei tunne väsimust või peeringlust, peaksite Paxene manustamiskordade vahepeal olema võimeline autot juhtima ja masinatega töötama.

Oluline teave mõningate Paxene koostisainete suhtes

See ravim sisaldab ligikaudu 50 % (mahu%) alkoholi. Iga infusiooniga saate te kuni 21 g alkoholi. Selles ravimis sisalduv alkoholi kogus võib muuta teiste ravimite toimeid ja sellega tuleb arvestada maksahaigustega või epilepsiaga patsientide puhul. Paxene infusiooni järgselt võib alkoholi kogus kahjustada teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

Paxene sisaldab kastoorõli polüoksüüli, mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

3. KUIDAS PAXENE'T KASUTADA

Teie infusioonilahuse kontsentrati lahjendatakse ja manustatakse aeglaselt veeni ligikaudu 3 tunni jooksul, välja arvatud juhul kui on näidatud teisiti. Teie manustatav Paxene kogus (annus) arvutatakse välja sõltuvalt teie kehapindalast ruutmeetrites (m^2); arvesse võetakse ka teie vereanalüüside tulemusi ja tervislikku seisundit. Vajadusel kohandab arst annust ravi vältel.

AIDS-iga seotud Kaposi sarkoom

Tavaline Paxene annus on $100 \text{ mg}/m^2$ kehapindala kohta. Teie manustatakse Paxene't iga kahe nädala järel, kuni teie vereproovi tulemused näitavad, et ravi jätkamine on ohutu.

Kaugelearenenud rinnanäärmevähk ja munasarjavähk (teise rea ravina)

Tavaline Paxene annus on $175 \text{ mg}/m^2$ kehapindala kohta. Teie manustatakse Paxene't iga kolme nädala järel, kuni teie vereproovi tulemused näitavad, et ravi jätkamine on ohutu.

Kaugelearenenud munasarjavähk (esmaavaliku ravina)

Paxene't võib manustada kahe annustamisskeemi järgi: 175 mg Paxene't m^2 kehapinna kohta manustatuna 3 tunni pikkuse infusioonina veeni, millele järgneb iga kolme nädala tagant teine ravim, tsisplatiin; või $135 \text{ mg}/m^2$ Paxene't manustatuna 24-tunnise infusioonina, mille järel manustatakse iga kolme nädala tagant tsisplatiini. Teie ravi jätkamine sõltub teie vereanalüüside tulemustest, mis näitavad selle ravi mõju teie tervisele.

Kaugelearenenud mitteväikerakuline kopsuvähk

Tavaline Paxene annus on $175 \text{ mg}/m^2$ kehapinna kohta, millele lisandub tsisplatiini manustamine iga kolme nädala järel. Sellist ravi võib jätkata seni, kuni vereanalüüside vastuste järgi on selle ravimeetodi kasutamine teie jaoks ohutu.

Vältimaks infusiooni ajal esinevaid allergilisi reaktsioone antakse teile enne ravi algust vastavaid ravimeid. Kaksteist tundi ja kuus tundi enne infusiooni algust antakse teile deksametasooni (steroidne ravim), kas tabletina allaneelamiseks või süstena. Pool tundi kuni tund enne infusiooni algust süstitakse teile kahte erinevat ravimit (antihistamiinikumi ja H_2 -blokaatorit).

Infusioon toimub ainult arstliku järelevalve all ning protseduuri ajal jälgitakse pidevalt teie reaktsioone infusioonile. Kui teil on esinenud südamehaigusi, võidakse jälgida teie südame löögisagedust. Infusiooni ajal tekkida võivate probleemide korral on meditsiiniline personal valmis teid igal hetkel aitama.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Paxene põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed võivad tekkida Paxene manustamise ajal või pärast ravi. Te peaksite meditsiinilisele personalile teatama, kui te tunnete ennast ravi ajal halvasti. Kui te tunnete end halvasti ravikuuride vahel või pärast ravi lõppu, informeerige sellest esimesel võimalusel oma arsti või apteekrit.

Allpool loetletud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud kasutades järgmist kokkulepitut sõnastust:

väga sage (esineb rohkem kui 1 isikul 10-st)

sage (esineb 1 kuni 10 isikul 100-st)

aeg-ajalt (esineb 1 kuni 10 isikul 1000-st)

harv (esineb 1 kuni 10 isikul 10000-st)

väga harv (esineb vähem kui 1 isikul 10000-st)

teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Alljärgnevalt on loetletud väga sageli esinevad kõrvaltoimed:

- Infektsioonid – see võib olla seotud kuuma- (palavik) või külmatundega (külmavärinad), kurguvaluga ja seeninfektsiooniga suus (suu kandidoos)
- Kerged allergilised reaktsioonid, sh õhetus ja nahalööve
- Madal vererõhk, mis võib teil tekitada pearinglust püsti tõusmisel
- Söömisthäired, sh isutus
- Närvide häired, sh surisev tunne või nõelatorke tunne kätel ja jalgadel
- Iiveldus või oksendamine
- Kerge kõhulahtisus, kõhukinnisus ja kõhuvalu
- Juuste väljalangemine
- Liigeste või lihaste nõrkus, valu või tundlikkuse kadu jalgades
- Võib esineda valu ja turset süstekoha ümbruses

Alljärgnevalt on loetletud sageli esinevad kõrvaltoimed:

- Gripitaolised sümptomid
- Ajutine valgete vereliblede arvu langus, mis võib teil põhjustada infektsiooni teket
- Vereliistakute arvu langus, mis võib põhjustada ebatavalist veritsust (nt ninaverejooksu) ja seletamatut sinikate teket
- Valulik tunne kehas
- Pearingluse tunne
- Erutuse tunne
- Unepuudus
- Halb maitse suus
- Tasakaalu kadumine või tulumine
- Peavalu
- Helin kõrvus
- Ebanormaalne südame löögisagedus
- Minestuse tunne
- Naha punetus või õhetus
- Hingeldus
- Ninaverejooksud
- Suukuivus ja haavandid suus
- Seedehäire
- Väljaheite värvuse muutus
- Naha ja küünte muutused
- Kerge nahaketendus koos kuivuse, lööbe ja aknega
- Valu luudes ja seljas, samuti jalakrambid
- Valu tundmine urineerimisel
- Süstekohareaktsioonid, mis viivad valu, turse ja naha paksenemiseni süstekoha ümber. Paxene võib ka veenist välja imbuda ja põhjustada ümbritseva naha infektsiooni või haavandumist.
- Mõnede teie veres esinevate ensüümide tase võib tõusta

Alljärgnevalt on loetletud aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

- Rasked infektsioonid, nagu kopsupõletik
- Raske aneemia
- Väsimuse tunne
- Kahvatu nahk
- Dehüdratsioon, kehakaalu langus või kehakaalu tõus
- Rasked valud rinnus, ebaregulaarne südame löögisagedus, minestustunne ja südameinfarkt
- Kõrgvererõhutõbi, verehüübed ja põletik veenides
- Naha ja küünte värvumine kollaseks

Alljärgnevalt on loetletud harva esinevad kõrvaltoimed:

- Infektsioonid, nt kopsupõletik
- Piirdunud naha turse
- Rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktiline reaktsioon) – te võite tunda piirdunud sügelust ja naha, jalgade, pahklude, näo, huulte, suu, keele või kõri turset
- Toimed närvidel, mis kontrollivad teie lihaseid, mis viib käte ja jalgade nõrkuseni
- Sügelus, punane nahalööve
- Probleemid kopsudega, sh kopsuturse ja vedeliku kogunemine, mis võib põhjustada hingamisprobleeme

Alljärgnevalt on loetletud väga harva esinevad kõrvaltoimed:

- Äge leukeemia (verevähk)
- Eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline šokk)
- Segaduses näima ja käituma
- Aju haigus
- Püsiv kõha
- Hood (krambid, krambilhood)
- Nägemishäired
- Kuulmise kadu
- Tasakaaluprobleemid
- Südame löögisageduse tõus
- Šokk
- Kõhukinnisus
- Kõhuvalu, mis on põhjustatud vedeliku kogunemisest kõhuõõnde (astsiit), soolepõletik, soolesulgus, verehüübed sooltesse viivates veresoontes ja sooleseina mulgustus
- Kõhunäärme haigus
- Söögitoru (toru, mille kaudu läheb toitu makku) haigus
- Söögiisu kaotus
- Raske nahaärritus, naha kahjustused ja lööve
- Sõrme- ja varbaküünte irdumine – te peaksite kandma jalgadel ja kätel päikesekaitset, kui te viibite päikese käes
- Maksakahjustus – naha värvumine kollaseks ja mõnede maksaensüümide ebanormaalsed tasemed

Kui täheldate endal mistahes kõrvaltoimeid, mida ei ole loetletud selles infolehes, informeerige sellest oma arsti või apteekrit.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS PAXENE'T SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Paxene't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Infusioonilahuse kontsentrati säilitatakse apteegis ning infusioonilahus valmistatakse arsti või õe poolt kasutamiseks ette samuti apteegis. Pärast lahjendamist on lahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust tõestatud vähemalt 24 tundi temperatuuril kuni 25 °C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb ravim kasutada ära koheselt pärast avamist. Kui lahust ei kasutata ära kohe, vastutab säilitustingimuste ja -aja eest selle kasutaja. Tavaliselt ei tohiks säilitusaeg temperatuuril 2°C - 8°C olla pikem kui 24 tundi.

Ärge kasutage Paxene't, kui te märkate nähtavaid osakesi või lahuse värvuse muutust. Valmislahus võib tunduda hägune.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast esmakordset kasutamist allesjäänud lahus tuleb hävitada.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Paxene sisaldab

Toimeaine on paklitakseel 6 mg/ml (30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml või 300 mg/50 ml). Abiained on kastoorõli polüoksüül, sidrunhape (veevaba) ja etanool.

Kuidas Paxene välja näeb ja pakendi sisu

Paxene on selge, väryitu kuni kergelt kollakas, paks lahus, mis on pakendatud viaalidesse, mis sisaldavad 5 ml, 16,7 ml, 25 ml ja 50 ml kontsentrati.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.
Ostravská 29/305

747 70 Opava
Komárov
Tšehhi Vabariik

IVAX Pharmaceuticals UK
Runcorn
Cheshire
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

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

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

Danmark
IVAX Scandinavia AB
Tel.: + +46 850666300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
Mayne Pharma Plc
Tel: + 44 1926 821 010

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

Ísland
Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals
UK

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

Tel.: +44 8705 02 03 04

Italia

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

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu>.

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Edasised juhised infusiooni ettevalmistamiseks

Käsitsemisjuhend

Kuna Paxene on kasvajatevastane aine, tuleb Paxene'ga ümber käia ettevaatlikult, nii nagu iga teise potentsiaalselt toksilise ainega. Soovitav on kasutada kindaid, prille ja kaitseriietust. Kui Paxene lahus satub nahale, tuleb nahk viivitamatult ja hoolikalt seebi ja veega pesta. Kui Paxene satub limaskestadele, tuleb limaskestad põhjalikult rohke veega üle loputada. Paxene't võib ette valmistada ja manustada ainult tsütotoksiliste ainete käitsemist õppinud personal. Rasedad personali liikmed ei tohi Paxene't käidelda.

Infusioonilahuse ettevalmistamine

Enne infundeerimist tuleb Paxene infusioonilahuse kontsentrati asepticistes tingimustes lahjendada. Paxene't võib lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahusega või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahusega Ringeri lahuses. Lahuse lõppkontsentratsioon peab jääma vahemikku 0,3 kuni 1,2 mg/ml.

Pärast lahjendamist on lahus polüpropüleenist infusioonikottides keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne vähemalt 24 tundi, kui seda säilitada temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb lahjendatud lahus kasutada ära koheselt. Kui lahust ei kasutata ära kohe, vastutab säilitustingimuste ja -aja eest selle kasutaja. Tavaliselt ei tohiks säilitusaeg

temperatuuril 2°C - 8°C olla pikem kui 24 tundi, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Viaali jäänud kasutamata ja lahjendamata ravimi keemilist, füüsikalist ja mikrobioloogilist stabiilsust on tõestatud kuni 28 päeva jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25 °C. Teiste säilitustingimuste ja – aja eest vastutab kasutaja.

Parenteraalselt manustatavaid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt võõrkehade ja värvusmuutuste puudumise suhtes kontrollida. Valmistamise järgselt võib lahuses esineda hägusust – see on tingitud kasutatud lahustist.

Lahjenduste valmistamisel PVC-st anumates tõuseb aja ja kontsentratsiooni kasvades lahuses eralduva plastifikaatori DEHP [di-(2-etiülheksüül)ftalaat] tase. Seega pole plastikust PVC anumate ja manustamissüsteemide kasutamine soovitatav.

Paxene lahuseid tuleks valmistada ja säilitada klaasist, polüpropüleenist või polüolefiinist anumates. Kasutada tuleks polüetüleenil baasil valmistatud ja teisi PVC-d mittesisaldavaid manustamissüsteeme.

Paxene tuleb manustada infusioonisüsteemi kaudu läbi mikropoorse membraaniga filtri, mille pooride suurus on alla 0,22 µm. Kui kasutatakse filtrit, millel leidub ainult lühikesi PVC-ga kaetud sisend- ja väljundtorusid, ei ole märkimisväärset DEHP-i leket esinenud.

Käsitsemine ja hävitamine

Tuleb järgida tsütotoksiliste ravimpreparaatide käsitsemis- ja hävitamiseeskirju.

Ravimil on müügilohta lõppenud