ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paxene 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 6 mg/ml paklitakselu (30 mg paklitakselu w 5 ml lub 100 mg paklitakselu w 16,7 ml lub 150 mg paklitakselu w 25 ml lub 300 mg paklitakselu w 50 ml).

Substancje pomocnicze

Jedna fiolka zawiera polioksyetylowany olej rycynowy: 527 mg/ml oraz etanol bezwodny: 49,7 obj.%

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny lub o nieznacznie żółtym zabarwieniu lepki roztwór.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Paxene jest wskazany do leczenia pacjentów z:
- zaawansowanym mięsakiem Kaposi'ego (ang. Kaposi's Sarcoma - KS) związanym z AIDS (AIDS-KS) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii antracykliną liposomalną;
- rakiem piersi z przerzutami (ang. Metastatic Breast Carcinoma - MBC), u których nie powiodła się standardowa terapia obejmująca stosowanie antracykliny, lub u których taka terapia nie jest wskazana;
- zaawansowanym rakiem jajnika (ang. Advanced Carcinoma of the Ovary - AOC) lub z resztkowym nowotworem (>1 cm) po wcześniejszej laparotomii, jako lek pierwszego rzutu w skojarzeniu z cisplatyną;
- rakiem jajnika z przerzutami (ang. Metastatic Ovarian Carcinoma - MOC) po niepowodzeniu terapii skojarzonej z użyciem preparatów platynowych bez stosowania taksanów jako lek drugiego rzutu;
- niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. Non-small cell lung carcinoma - NSCLC), u chorych którzy nie mogą być poddani zabiegowi chirurgicznemu i (lub) radioterapii, w skojarzeniu z cisplatyną. Ograniczone dane o skuteczności potwierdzają to wskazanie (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Paxene może być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu środków cytotoksycznych (patrz punkt 6.6).

Wszyscy chorzy przed podaniem produktu Paxene muszą otrzymać premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptorów H_2. Zaleca się następujący schemat premedykacji: (8 - 20 mg) deksametazonu podawanego doustnie (12 i 6 godzin) lub dożylnie (30 - 60 minut) przed podaniem produktu Paxene, 10 mg chlorfenyraminy dożylnie lub innego leku z grupy przeciwhistaminowych od 30 do 60 minut przed rozpoczęciem podawania produktu Paxene i 300 mg cymetydyny lub 50 mg ranitydyny dożylnie od 30 do 60 minut przed podaniem produktu

Paxene. Należy zapewnić możliwość szybkiego dostępu do leków podtrzymujących na wypadek wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości.

Informacje dotyczące stosowania cisplatyny w leczeniu zaawansowanego raka jajnika i niedrobnokomórkowego raka płuca podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego cisplatynę.

Mięsak Kaposi'ego związany z AIDS:
Zalecana dawka produktu Paxene wynosi 100 mg/m^2 pc. w 3-godzinnym wlewie dożylnym co dwa tygodnie.

Rak piersi i jajnika z przerzutami (leczenie drugiego rzutu):
Zalecana dawka produktu Paxene wynosi 175 mg/m^2 pc. w 3-godzinnym wlewie dożylnym co trzy tygodnie.

Zaawansowany rak jajnika (leczenie pierwszego rzutu):
Zaleca się stosowanie schematu leczenia obejmującego produkt Paxene w skojarzeniu z cisplatyną, pomimo że badane są inne schematy dawkowania. Zależnie od czasu trwania wlewu zaleca się dwie różne dawki dla leczenia produktem Paxene: dawka produktu Paxene 175 mg/m^2 pc. podawana w 3-godzinnym wlewie dożylnym, po którym jest podawana dawka 75 mg/m^2 pc. cisplatyny co trzy tygodnie lub dawka produktu Paxene 135 mg/m^2 pc. w 24-godzinnym wlewie dożylnym, po którym jest podana dawka 75 mg/m^2 pc. cisplatyny co trzy tygodnie.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca:
Zalecana dawka produktu Paxene wynosi 175 mg/m^2 pc. w 3-godzinnym wlewie dożylnym, po którym podana jest dawka 80 mg/m^2 pc. cisplatyny co trzy tygodnie.

<u>Dostosowanie dawki w przebiegu leczenia</u>

Rak piersi z przerzutami, rak jajnika z przerzutami i niedrobnokomórkowy rak płuca z przerzutami:
Nie należy kontynuować kursów produktu Paxene dopóki liczba granulocytów obojętnochłonnych nie wyniesie co najmniej 1500 komórek/mm^3, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm^3. U pacjentów, u których wystąpiła ciężka neutropenia (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 500 komórek/mm^3 przez tydzień lub dłużej) lub ciężka neuropatia obwodowa podczas leczenia produktem Paxene, należy zmniejszyć dawkę o 20 % (NSCLC i lek pierwszego rzutu w leczeniu raka jajnika) lub 25 % (MBC i MOCI) w czasie kolejnych kursów produktu Paxene. U pacjentów, u których podczas leczenia produktem Paxene wystąpiło zapalenie błon śluzowych (stopnia 2. lub wyższego) należy zmniejszyć dawkę o 25 % w czasie kolejnych kursów produktu Paxene.

Mięsak Kaposi'ego związany z AIDS:
Nie należy kontynuować kursów produktu Paxene dopóki liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie poziomu co najmniej 1000 komórek/mm^3, a liczba płytek krwi co najmniej 75 000 komórek/mm^3. U pacjentów, u których wystąpiła ciężka neutropenia (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 500 komórek/mm^3 przez tydzień lub dłużej), ciężka neuropatia obwodowa lub zapalenie błon śluzowych (stopnia 3. lub wyższego) podczas leczenia produktem Paxene, należy zmniejszyć dawkę o 25 % do 75 mg/m^2 pc. w czasie kolejnych kursów produktu Paxene.

<u>Szczególne grupy pacjentów</u>

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:
Brak odpowiednich danych, aby zalecić zmianę dawkowania u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Paklitakselu nie należy stosować do leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:
Nie wykonano badań dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, stąd brak dostatecznych danych pozwalających na ustalenie zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Stosowanie u dzieci:
Nie uzyskano danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Z tego względu nie jest zalecane stosowanie paklitakselu u dzieci.

Produkt Paxene należy podawać poprzez urządzenie do kontrolowanego podawania wlewu (pompę), stosując przewód i łączniki wykonane z PVC. Podczas wlewu produktu Paxene, do zestawu do wstrzykiwań należy dołączyć wewnętrzny filtr z błoną o porach nie większych niż 0,22 µm (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na paklitaksel lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Początkowa liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza niż 1500 komórek/mm^3 (mniejsza niż 1000 komórek/mm^3 u pacjentów z AIDS-KS).

Współistniejące, ciężkie, nie poddające się leczeniu zakażenia.

Ciąża i laktacja.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Aby zapobiec wystąpieniu ciężkich reakcji uczuleniowych u pacjentów, przed podaniem produktu Paxene konieczne jest stosowanie premedykacji z użyciem kortykosteroidu, środka przeciwhistaminowego oraz antagonisty receptora H_2 (patrz punkt 4.2).

Jeśli produkt Paxene jest stosowany w skojarzeniu z cisplatyną, należy go podawać jako pierwszy (patrz punkt 4.5).

<u>Reakcje nadwrażliwości</u>

Łagodne objawy, takie jak uderzenia gorąca z zaczerwienieniem lub odczyny skórne nie powodują konieczności odstawienia leku. Wystąpienie jednak ciężkich reakcji, takich jak niedociśnienie tętnicze krwi wymagające interwencji medycznej, duszność wymagająca zastosowania leków rozkurczających oskrzela, obrzęk naczynioruchowy lub uogólniona pokrzywka wymagają natychmiastowego przerwania leczenia paklitakselem i wdrożenia intensywnego leczenia objawowego. U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane nie należy wznawiać podawania produktu leczniczego.

W początkowych cyklach leczenia wymagana jest ścisła obserwacja pacjentów. Należy zapewnić możliwość szybkiego wdrożenia leczenia interwencyjnego na wypadek wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości.

<u>Hematologia</u>

Paklitaksel powoduje zahamowanie czynności szpiku kostnego (szczególnie neutropenię). Z tego względu w czasie leczenia konieczne jest częste wykonywanie pełnego badania morfologicznego krwi u wszystkich pacjentów. Pacjentom z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych mniejszą niż 1500 komórek/mm^3 (pacjentom z AIDS-KS z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych mniejszą niż 1000 komórek/mm^3) nie należy podawać paklitakselu.

Produktu Paxene nie należy ponownie podawać pacjentom, dopóki liczba granulocytów obojętnochłonnych nie będzie większa niż 1500 komórek/mm^3 ($\geq$1000 komórek/mm^3 w przypadku pacjentów z AIDS-KS) a liczba płytek krwi nie będzie większa lub równa 100 000 komórek/mm^3 ($\geq$75 000 komórek/mm^3 w przypadku pacjentów z AIDS-KS).

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

U pacjentów, u których wystąpiła ciężka neutropenia (<500 komórek/mm^3 przez okres 7 dni i dłużej) w czasie podawania paklitakselu lub wystąpiła posocznica jako następstwo neutropenii, należy zmniejszyć dawkę paklitakselu w dalszej terapii produktem Paxene (patrz punkt 4.2).

Zapalenie błon śluzowych
Podczas stosowania zalecanej dawki i schematu podawania produktu Paxene umiarkowane lub ciężkie zapalenie błon śluzowych jest niezbyt często obserwowane. Niemniej jednak, jeśli leczenie ma być kontynuowane w razie wystąpienia umiarkowanych lub ciężkich reakcji tego typu dawkę paklitakselu podawaną w kolejnych kursach produktu Paxene należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2).

Neuropatia

Neuropatia, głównie neuropatia obwodowych nerwów czuciowych, występuje bardzo często i zwykle ma łagodny lub umiarkowany charakter. Ciężka neuropatia obwodowa wystąpiła u 3 % pacjentów leczonych ze stosowaniem zalecanej dawki i schematu podawania produktu Paxene. U chorych z NSCLC i chorych z rakiem jajnika stosowanie paklitakselu jako leku pierwszego rzutu we wlewie trwającym 3 godziny w skojarzeniu z cisplatyną wiązało się z większą częstością występowania ciężkiej neurotoksyczności niż w schemacie, w którym paklitaksel lub cyklofosfamid podawano pojedynczo, po czym następowało podawanie cisplatyny.

W przypadku wystąpienia ciężkiej neuropatii obwodowej należy rozważyć korzyści związane z kontynuacji leczenia w stosunku do zagrożeń. Jednak podejmując decyzję o kontynuowaniu leczenia, dawkę paklitakselu podawaną we wszystkich kolejnych kursach produktu Paxene należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia przewodzenia i rytmu serca

U pacjentów leczonych paklitakselem, rzadko obserwowane są ciężkie zaburzenia przewodzenia. Podczas podawania paklitakselu obserwowano łagodne zmiany w zapisie elektrokardiogramów. Z wyjątkiem pacjentów z poważnymi zaburzeniami przewodnictwa serca lub arytmią nie zaleca się monitorowania czynności serca. W rzadkich przypadkach poważnych zaburzeń przewodzenia lub arytmii zalecane jest wdrożenie stosownego leczenia i stałe monitorowanie czynności serca w dalszych cyklach podawania leku. W czasie podawania paklitakselu obserwowane było niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze krwi i rzadkoskurcz, zazwyczaj jednak objawy takie nie występują i nie jest wymagane wdrażanie odpowiedniej terapii interwencyjnej.

Dodatkowo w badaniach klinicznych produktu Paxene z udziałem pacjentów/pacjentek z MBC i MOC obserwowane były częstoskurcz, kołatanie serca oraz omdlenie. Z tego względu zalecane jest częste kontrolowanie czynności życiowych pacjenta w pierwszych godzinach podawania wlewu produktu Paxene.

W badaniach klinicznych dotyczących pacjentów/pacjentek z MBC i MOC zastoinowa niewydolność serca stopnia 4. wystąpiła u dwóch pacjentek. W badaniu klinicznym dotyczącym pacjentów z AIDS-KS zanotowano pojedynczy przypadek niewydolności serca związany z podawaniem produktu Paxene.

Przypadki ciężkiej niewydolności serca obserwowano częściej u pacjentów z NSCLC niż u pacjentów/pacjentek z rakiem piersi lub jajnika.

Niewydolność wątroby

Ryzyko toksycznego działania leku, szczególnie supresji szpiku stopnia 3.-4., może być zwiększone u pacjentów z niewydolnością wątroby. Brak dowodów na zwiększoną toksyczność paklitakselu w przypadku podawania leku w 3-godzinnej infuzji u chorych z niewielkimi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku podawania leku w dłuższej infuzji u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić silniejsza mielosupresja. Pacjentów należy starannie obserwować pod kątem występowania głębokiej mielosupresji (patrz punkt 4.2). Brak odpowiednich danych, aby zalecić zmiany dawkowania u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów z ciężką cholestazą w okresie pomiarów wyjściowych. Stosowanie paklitakselu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane.

Przewód pokarmowy

Rzadko donoszono o przypadkach występowania rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, w tym u pacjentów, u których nie stosowano równocześnie terapii antybiotykami. Tę reakcję należy uwzględnić przy rozpoznaniu różnicowym przypadków ciężkiej lub przewlekłej biegunki podczas leczenia paklitakselem lub krótko po leczeniu.

Inne

Ponieważ peodukt Paxene zawiera etanol (392 mg/ml) konieczne jest uwzględnienie możliwości wpływu leku na OUN i innych skutków działania leku (patrz punkt 4.7).

Paklitaksel, szczególnie u chorych poddawanych jednocześnie radioterapii płuc i (lub) leczeniu gemcytabiną niezależnie od kolejności leczenia, może przyczyniać się do wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc.

Podobnie jak inne genotoksyczne cytostatyki, paklitaksel może mieć działanie genotoksyczne. W przypadku mężczyzn leczonych produktem Paxene przeciwwskazane jest spłodzenie dziecka w trakcie kuracji i przez sześć miesięcy po zakończeniu leczenia.

Produkt Paxene zawiera polioksyetylowany olej rycynowy, który może powodować reakcje alergiczne.
Ponieważ produkt Paxene zawiera etanol, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia reakcji ze strony ośrodkowego układu nerwowego i innych działań. Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym może wpływać na działanie innych leków.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zostały wykonane formalne badania kliniczne dotyczące interakcji z innymi lekami dla produktu Paxene.

Podczas podawania w leczeniu skojarzonym z cisplatyną, zaleca się podawanie produktu Paxene przed cisplatyną. W przypadku podania paklitakselu przed cisplatyną, charakterystyka bezpieczeństwa stosowania paklitakselu jest zgodna z charakterystyką obserwowaną w monoterapii. Jeśli paklitaksel jest podany po cisplatynie, u pacjentów następuje silniejsze zahamowanie czynności szpiku kostnego i zmniejszenie klirensu paklitakselu o około 20 %.

Ponieważ wydalanie doksorubicyny i jej aktywnych metabolitów może być zmniejszone jeśli paklitaksel i doksorubicyna są podawane w skojarzeniu, paklitaksel należy podawać 24 godziny po doksorubicynie.

Ponieważ paklitaksel jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A4 i 2C8 cytochromu P450, należy zachować ostrożność podczas stosowania innych produktów leczniczych o znanym działaniu hamującym (np. erytromycyny, fluoksetyny, gemfibrozylu, imidazolowych leków przeciwgrzybiczych) lub indukującym (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, efawirenz, newirapina) te enzymy, bowiem leki takie mogą wpływać na farmakokinetykę paklitakselu. Jednoczesne stosowanie ketokonazolu, znanego silnego inhibitora CYP3A4, nie hamuje wydalania paklitakselu a więc oba te leki mogą być podawane jednocześnie bez konieczności zmiany dawkowania. Dane na temat innych potencjalnych interakcji lekowych między paklitakselem a innymi substratami/inhibitorami CYP3A4 są ograniczone.

Badania przeprowadzone z udziałem pacjentów z AIDS-KS otrzymujących Paxene oraz liczne produkty lecznicze dodatkowe w ramach terapii skojarzonej sugerują, że układowy klirens paklitakselu był znacznie mniejszy ($p < 0,05$) w obecności nelfinawiru i rytonawiru, natomiast w przypadku indynawiru nie ulegał takiemu obniżeniu. O interakcjach z innymi inhibitorami enzymów proteolitycznych nie ma dostatecznych informacji. W konsekwencji w przypadku podawania produktu Paxene pacjentom otrzymującym inhibitory proteazy w terapii skojarzonej konieczne jest zachowanie ostrożności.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu Paxene nie należy stosować w okresie ciąży. Kobiety należy poinformować o konieczności stosowania skutecznych metod zapobiegania ciąży, aby nie dopuścić do zajścia w ciążę w czasie leczenia produktem Paxene oraz o konieczności natychmiastowego poinformowania lekarzy o zajściu w ciążę.

Stosowanie produktu Paxene jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią. Nie wiadomo czy paklitaksel przenika do mleka kobiecego. Z tego względu w okresie leczenia produktem Paxene należy zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Po podaniu produktu Paxene we wlewie może ulec upośledzeniu zdolność pacjenta do wykonywania określonych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów mechanicznych, obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu ze względu na zawartość alkoholu w produkcie Paxene (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Monoterapia

Niżej wskazane reakcje niepożądane dotyczące 166 pacjentów z MBC i 120 pacjentów z MOC leczonych produktem Paxene w dawce 175 mg/m^2 pc. podawanym we wlewie trwającym 3 godziny jako chemioterapia drugiego rzutu w dwóch badaniach klinicznych uznano za możliwe lub prawdopodobnie wynikające ze stosowania produktu Paxene. Ponieważ grupa pacjentów z AIDS-KS jest bardzo specyficzna, dane dotyczące bezpieczeństwa z badania klinicznego z udziałem 107 pacjentów z AIDS-KS przedstawiono oddzielnie na końcu tego punktu.

Toksyczność limitująca wielkość dawki produktu Paxene była związana z hamowaniem czynności szpiku kostnego. W całym okresie leczenia ciężka neutropenia (<500 komórek/mm^3) wystąpiła u 26 % pacjentów leczonych produktem Paxene, u 19 % pacjentów ciężka neutropenia występowała ponad 7 dni. Małopłytkowość obserwowano u 6 % pacjentów. U dwóch procent pacjentów wystąpił spadek liczby płytek krwi (nadir) <50 000komórek/mm^3. Niedokrwistość (Hb <11 g/dl) obserwowano u około 9 % leczonych pacjentów, a niedokrwistość o ciężkim przebiegu obserwowano u mniej niż 1 % (Hb<8 g/dl).

Neuropatia wystąpiła u 18 % pacjentów leczonych produktem Paxene. Parestezje obserwowano u 48 % pacjentów. Neuropatia i parestezje o ciężkim charakterze wystąpiły odpowiednio u 3 % i 5 % pacjentów. Neuropatia obwodowa może wystąpić po podaniu pierwszego kursu leczenia, a w przypadku kontynuacji leczenia może nastąpić jej zaostrzenie. W kilku przypadkach neuropatia obwodowa była przyczyną odstawienia leczenia paklitakselem. Objawy czuciowe zwykle ulegały złagodzeniu lub zanikały kilka miesięcy po przerwaniu leczenia paklitakselem. Istniejące wcześniej neuropatie wywołane wcześniejszym leczeniem nie stanowią przeciwwskazania dla leczenia lekiem paklitaksel.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Innym najczęściej zgłaszanym objawem ze strony układu nerwowego jest senność, która wystąpiła u 14 % pacjentów.

Bóle stawów zgłoszono u 32 % wszystkich pacjentów (ciężkie u 5 %), a bóle mięśni u 47 % (ciężkie u 6 %).

Reakcje występujące w miejscu podania leku, w tym reakcje wtórne spowodowane wynaczynieniem krwi, były zazwyczaj łagodne i obejmowały rumień, tkliwość uciskową, zmiany barwy skóry lub obrzęk w miejscu wkłucia, lecz mogły także wywoływać zapalenie tkanki łącznej. Powtórne wystąpienie reakcji skórnych w miejscu uprzedniego wynaczynienia krwi po podaniu paklitakselu w innym miejscu, czyli wystąpienie tzw. "reakcji przypomnienia" było obserwowane rzadko. Swoiste leczenie reakcji powstających w wyniku wynaczynienia krwi nie jest dotąd znane.

W poniższej tabeli wyszczególniono działania niepożądane związane z podawaniem paklitakselu w monoterapii we wlewie trwającym 3 godziny w przypadku choroby przerzutowej (286 pacjentów leczonych podczas badań klinicznych z użyciem produktu Paxene i 812 pacjentów leczonych paklitakselem podczas innych badań klinicznych) oraz działania niepożądane zgłaszane podczas obserwacji po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu*. Jeśli występowała różnica pomiędzy częstością zdarzeń w badaniach z użyciem produktu Paxene i z użyciem paklitakselu przedstawiono większą częstość.

Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych określono według następującego systemu klasyfikacji:

Bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, działa niepożądane zostały pogrupowane według malejącego nasilenia.

produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	*Bardzo często:* zakażenie (w tym opryszczka pospolita, zakażenie grzybicze (kandydoza) błon śluzowych jamy ustnej, zapalenie gardła i zapalenie błon śluzowych nosa) *Często*: zespół dolegliwości grypowych *Niezbyt często:* ciężkie zakażenia, wstrząs septyczny *Rzadko*:* zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	*Bardzo często:* ciężka neutropenia, ciężka leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, mielosupresja *Często:* gorączka neutropeniczna, *Niezbyt często:* ciężka niedokrwistość *Bardzo rzadko*:* ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia układu immunologicznego	*Bardzo często:* niewielkie reakcje nadwrażliwości (głównie uderzenia gorąca i wysypka) *Niezbyt często:* (opóźnione) reakcje nadwrażliwości, znaczące reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddechowe, uogólniona pokrzywka)

	Rzadko:* reakcje anafilaktyczne *Bardzo rzadko*:* wstrząs anafilaktyczny (w tym zgon spowodowany nadwrażliwością)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	*Bardzo często:* brak łaknienia *Niezbyt często:* odwodnienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	*Bardzo rzadko*:* stany splątania
Zaburzenia układu nerwowego	*Bardzo często*: neuropatia (głównie obwodowa), parestezja, senność *Często:* ciężka neuropatia (głównie obwodowa), zawroty głowy, nerwowość, bezsenność, depresja, zaburzenia intelektualne, zmniejszona ruchliwość (hipokineza), zaburzenia chodu, upośledzenie czucia dotyku (niedoczulica), zaburzenia smaku, ból głowy. *Rzadko*:* neuropatia ruchowa (z niedowładem wiotkim) *Bardzo rzadko*:* ostra encefalopatia, neuropatia nerwów autonomicznych (prowadząca do niedrożności porażennej jelit i ortostatycznych spadków ciśnienia), napady typu padaczkowego
Zaburzenia oka	*Niezbyt często*: suchość gałek ocznych, niedowidzenie, zaburzenia pola widzenia *Bardzo rzadko**: uszkodzenie nerwu wzrokowego i (lub) zaburzenia widzenia (mroczki iskrzące), szczególnie u pacjentów otrzymujących dawki większe niż zalecane
Zaburzenia ucha i błędnika	*Często:* szumy uszne *Bardzo rzadko**: czuciowo-nerwowa utrata słuchu, zawroty głowy
Zaburzenia serca	*Często*: częstoskurcz, kołatanie serca, rzadkoskurcz, omdlenie *Niezbyt często*: zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, bezobjawowy częstoskurcz komorowy, częstoskurcz z bigeminią, blok AV i omdlenie, zawał serca *Bardzo rzadko**: migotanie przedsionków
Zaburzenia naczynowe	*Bardzo często:* niedociśnienie *Często:* rozszerzenie naczyń krwionośnych (uderzenia gorąca) *Niezbyt często:* zakrzepowe zapalenie żył, nadciśnienie, zakrzepica *Bardzo rzadko*:* wstrząs
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	*Często:* duszności, krwawienie z nosa *Rzadko*: wysięk do opłucnej, zwłóknienie płuc *Bardzo rzadko**: kaszel, nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	*Bardzo często*: nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego, zaparcia, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, bóle brzucha *Często:* suchość w ustach, owrzodzenie ust, melena, niestrawność

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

	Bardzo rzadko:* niedrożność jelit, perforacja jelit, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zakrzepica krezki, martwicze zapalenie okrężnicy, zapalenie przełyku, puchlina brzuszna, ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	*Bardzo rzadko*:* martwica wątroby, encefalopatia wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	*Bardzo często:* łysienie *Często*: przemijające zmiany skórne, suchość skóry, złuszczające zapalenie skóry, świąd, wysypka, trądzik, przejściowe i łagodne zmiany w obrębie paznokci *Niezbyt często:* zmiany wybarwienia paznokci oraz odbarwienie łożyska paznokcia *Rzadko**: rumień *Bardzo rzadko**: zespół Stevensa-Johnsona, martwica i rozpad naskórka, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, oddzielanie się płytki paznokci od łożyska (pacjenci podczas leczenia powinni stosować ochronę rąk i stóp przed światłem słonecznym)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	*Bardzo często*: ból stawów, ból mięśni *Często*: ból kości, skurcze mięśni nóg, nienormalne osłabienie pewnych grup mięśni (nużliwość), ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	*Często*: bolesne oddawanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	*Bardzo często:* osłabienie, ból, obrzęk, w tym obrzęk obwodowy i twarzy *Często*: łagodne reakcje w miejscu podania leku (rumień, tkliwość uciskowa, zmiany barwy skóry lub obrzęk w miejscu wkłucia, ból, wynaczynienie - mogą wywoływać zapalenie tkanki łącznej i owrzodzenie skóry), złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka
Badania diagnostyczne	*Często:* silne podwyższenie aktywności aminotransferaz, silne podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej *Niezbyt często:* silne podwyższenie stężenia bilirubiny

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

*Jak odnotowywano w badaniach po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu.

Leczenie skojarzone

Poniższe omówienie dotyczy dwóch dużych badań klinicznych chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika (paklitaksel plus cisplatyna: ponad 1050 pacjentek) i dwóch badań III fazy leczenia zaawansowanej postaci NSCLC (paklitaksel plus cisplatyna: ponad 360 pacjentów) (patrz punkt 5.1).

Po podaniu wlewu dożylnego trwającego 3 godziny w chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika, neurotoksyczność, ból stawów i (lub) ból mięśni oraz nadwrażliwość obserwowano częściej i o większym nasileniu u pacjentek leczonych paklitakselem, po którym podawano cisplatynę niż u pacjentek leczonych cyklofosfamidem, po którym podawano cisplatynę. Mielosupresja występowała rzadziej i miała łagodniejszy przebieg w przypadku 3-godzinnego wlewu paklitakselu z następującym po nim podaniem cisplatyny niż w przypadku leczenia cyklofosfamidem i następującym po nim podaniem cisplatyny.

Podczas podawania paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną neurotoksyczność, głównie neuropatia obwodowa, występowała częściej i miała większe nasilenie po podaniu dawki 175 mg/m^2 pc. w 3-godzinnym wlewie (neurotoksyczność u 85 % pacjentek, 15 % przypadków o ciężkim przebiegu) niż w przypadku podania dawki 135 mg/m^2 pc. w 24-godzinnym wlewie (neurotoksyczność obwodowa u 25 % pacjentek, 3 % o ciężkim przebiegu). U pacjentów z NSCLC i pacjentek z rakiem jajnika leczonych paklitakselem podawanym w 3-godzinnym wlewie, po którym podawano cisplatynę występuje widoczny wzrost częstości występowania ciężkich przypadków neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może wystąpić po podaniu pierwszego kursu leczenia, a w przypadku kontynuacji leczenia paklitakselem może nastąpić jej zaostrzenie. W kilku przypadkach neuropatia obwodowa była przyczyną przerwania leczenia paklitakselem. Objawy czuciowe zwykle ulegały złagodzeniu lub zanikały kilka miesięcy po przerwaniu leczenia paklitakselem. Istniejące wcześniej neuropatie wywołane wcześniejszym leczeniem nie stanowią przeciwwskazania dla leczenia lekiem paklitaksel.

W ośmiu opublikowanych badaniach klinicznych (8 badań III fazy) z udziałem 4735 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika oraz w dwunastu opublikowanych badaniach klinicznych (jedno duże badanie II fazy i jedenaście badań III fazy) z udziałem 4315 pacjentów z NSCLC leczonych za pomocą schematów leczenia obejmujących paklitaksel i platynę, obserwowano podobne działania niepożądane jak w stosowaniu monoterapii z użyciem paklitakselu. Ponadto bardzo rzadko występowała niedrożność jelit, wpływ na klirens kreatyniny, nieprawidłowy poziom elektrolitów (np. niedobór sodu we krwi, niedobór magnezu we krwi), hiperglikemia, kaszel i zapalenie płuc.

Bardzo rzadko obserwowano śródmiąższowe zapalenie płuc u pacjentów poddawanych równolegle radioterapii i (lub) otrzymujących gemcytabinę.

Mięsak Kaposi'ego związany z AIDS

Niżej wymienione działania niepożądane dotyczące 107 pacjentów z AIDS-KS leczonych produktem Paxene w dawce 100 mg/m^2 pc. podawanym we wlewie trwającym 3 godziny jako chemioterapia drugiego rzutu podczas badania klinicznego uznano za możliwe lub prawdopodobnie wynikające ze stosowania produktu Paxene. Z wyjątkiem zdarzeń hematologicznych i związanych z czynnością wątroby (patrz poniżej) generalnie częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów z AIDS-KS było podobne do częstości i nasilenia działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z innymi litymi guzami leczonymi monoterapią z użyciem paklitakselu.

Toksyczność limitująca wielkość dawki produktu Paxene była związana z hamowaniem czynności szpiku kostnego. Ciężka neutropenia (<500 komórek/mm^3) wystąpiła u 20 % i 39 % pacjentów odpowiednio podczas pierwszego kursu leczenia i w całym okresie leczenia. Neutropenia występowała ponad 7 dni u 41 % pacjentów i przez 30-35 dni u 8 % pacjentów. Neutropenia ustąpiła po 35 dniach u wszystkich obserwowanych pacjentów. Częstość występowania neutropenii 4. stopnia trwającej 7 lub więcej dni wynosiła 22 %. Gorączkę neutropeniczną związaną z podawaniem produktu Paxene obserwowano u 14 % pacjentów. Podczas podawania produktu Paxene wystąpiły trzy przypadki sepsy (2,8 %) związane z produktem leczniczym, które zakończyły się zgonem. Małopłytkowość obserwowano u 50 % pacjentów i miała ona ciężki charakter (<50 000 komórek/mm^3) w 9 % przypadków. Przypadki krwawienia związane z produktem Paxene obserwowano u mniej niż 3 % pacjentów, a krwawienie było miejscowe. Niedokrwistość (Hb <11 g/dl) obserwowano u 61 % pacjentów i miała ciężki przebieg (Hb <8 g/dl) u 10 % pacjentów. Transfuzja czerwonych krwinek była konieczna u 21 % pacjentów.

Spośród pacjentów (>50 % przyjmujących inhibitory proteazy) z prawidłową czynnością wątroby, u 28 %, 43 % i 44 % nastąpiło podwyższenie odpowiednio bilirubiny, fosfatazy alkalicznej i AspAT (SGOT). W przypadku tych wszystkich parametrów zwiększenia te miał ciężki przebieg w 1 % przypadków.

4.9 Przedawkowanie

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie jest znana żadna odtrutka na wypadek przedawkowania produktu Paxene. W przypadku przedawkowania leku konieczne jest ścisłe monitorowanie pacjenta. Leczenie należy wówczas ukierunkować na opanowanie najpoważniejszych toksyczności, jakimi są hamowanie czynności szpiku kostnego, zapalenie błon śluzowych oraz neuropatia obwodowa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: taksany, kod ATC: L01CD01.

Substancję czynną produktu Paxene jest paklitaksel. Dokładny mechanizm działania przeciwnowotworowego paklitakselu nie jest znany. Zgodnie z ogólnym przekonaniem paklitaksel sprzyja tworzeniu się mikrotubul z dimeru tubuliny i zapobiega depolimeryzacji tubul. Stabilizacja wynika z hamowania normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul zachodzącej w trakcie interfazy niezbędnej do podtrzymania mitotycznych funkcji komórki. Dodatkowo paklitaksel indukuje skupianie się mikrotubul w trakcie cyklu komórkowego oraz powstawanie wiązek mikrotubul astralnych w przebiegu mitozy.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Rak piersi z przerzutami

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Paxene (w dawce 175 mg/m² pc. podawanej przez 3 godziny w odstępach 3-tygodniowych) w leczeniu nawracającej postaci raka piersi z przerzutami badano w otwartej, wieloośrodkowej próbie klinicznej III fazy z udziałem 172 kobiet. Współczynnik odpowiedzi klinicznej wynosił 18,5 %, średni czas do progresji wynosił 2,8 miesiąca (CI: 2,1 – 3,3 miesiąca), a średni czas przeżycia osiągnął 9,9 miesiąca (CI: 7,8 – 13,1 miesiąca). Wyniki uzyskane dla produktu Paxene są zbliżone do opublikowanych wyników z badań klinicznych fazy III z użyciem paklitakselu.

Zaawansowany rak jajnika (leczenie pierwszego rzutu)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu oceniano podczas dwóch dużych, randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną (w porównaniu z leczeniem cyklofosfamidem w dawce 750 mg/m^2 pc./cisplatyną w dawce 75 mg/m^2 pc.). W pierwszym badaniu ponad 650 pacjentkom z pierwotnym rakiem jajnika stopnia IIb-c, III lub IV podano maksymalnie do 9 kursów paklitakselu (175 mg/m^2 pc. przez 3 godziny), po którym podano cisplatynę (75 mg/m^2 pc.), lub zastosowano lek kontrolny. Podczas drugiego dużego badania u ponad 400 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika III lub IV stopnia, z resztkowym nowotworem (>1 cm) po stopniowej laparotomii lub z odległymi przerzutami oceniano podanie maksymalnie 6 kursów paklitakselu (135 mg/m^2 pc. przez 24 godziny), po którym podano cisplatynę (75 mg/m^2 pc.), lub lek kontrolny. Chociaż nie porównywano bezpośrednio obu różnych schematów dawkowania paklitakselu w obu badaniach u pacjentek leczonych paklitakselem w połączeniu z cisplatyną, występował znamiennie dłuższy czas do progresji choroby (badanie 1: mediana 15,3 miesiąca w porównaniu do 11,5 miesiąca, p<0,001; badanie 2: mediana 17 miesięcy w porównaniu do 13 miesięcy, (p<0,001), i dłuższy czas przeżycia (badanie 1: mediana 36 miesięcy w porównaniu do 26 miesięcy, p=0,0016; badanie 2: mediana 36 miesięcy w porównaniu do 24 miesięcy, p<0,001), a w badaniu 1 znamiennie wyższy odsetek odpowiedzi (badanie 1: 59 % w porównaniu do 45 %, p= 0,014; badanie 2: 60 % w porównaniu do 50 %, NS - statystycznie nieistotne), w porównaniu do standardowej terapii. U pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, którym podawano paklitaksel/cisplatynę we wlewie trwającym 3 godziny obserwowano większą neurotoksyczność, ból stawów/ból mięśni, lecz mniejszą mielosupresję niż u pacjentek otrzymujących cyklofosfamid/cisplatynę.

Rak jajnika z przerzutami (leczenie drugiego rzutu)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Paxene (w dawce 175 mg/m² pc. podawanego przez 3 godziny w odstępach 3-tygodniowych) w leczeniu zaawansowanego raka jajnika z przerzutami zbadano w rozszerzeniu otwartej, wieloośrodkowej próby klinicznej fazy II z udziałem 120 kobiet.

Współczynnik odpowiedzi klinicznej wynosił 21,7 % (CI: 14,7 – 31,1%), średni czas do progresji 4,1 miesiąca (CI: 3,3 – 4,9 miesiąca), a średni czas przeżycia osiągnął 13,4 miesięcy (CI: 11,5 – 15,0 miesięcy). Wyniki uzyskane dla produktu Paxene są zbliżone do opublikowanych wyników z badań klinicznych fazy III z użyciem paklitakselu.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca

Skuteczność paklitakselu w leczeniu skojarzonym z cisplatyną wykazano w dwóch randomizowanych badaniach z grupą kontrolną z udziałem pacjentów z NSCLC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

W pierwszym badaniu z udziałem 332 pacjentów z NSCLC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami randomizowano do grupy otrzymującej cisplatynę (80 mg/m^2 pc.) w leczeniu skojarzonym z tenipozydem (100 mg/m^2; n = 166) lub do grupy otrzymującej cisplatynę (80 mg/m^2) i paklitaksel (175 mg/m^2; n = 166). Nie wystąpiła przewaga pod względem czasu przeżycia (9,5 miesiąca w porównaniu do 9,9 miesiąca) lub czasu przeżycia bez progresji choroby (5,1 miesiąca w porównaniu do 5,0 miesiąca) w grupie otrzymującej cisplatynę/paklitaksel w porównaniu z grupą otrzymującą cisplatynę/tenipozyd. Niemniej jednak wyższy odsetek odpowiedzi (37 % w porównaniu do 26 %), mniejszy ogólny odsetek reakcji niepożądanych i poprawa krótkoterminowej jakości życia przy zastosowaniu cisplatyny/paklitakselu w porównaniu do cisplatyny/tenipozydu zostały uznane za ważne wyniki w leczeniu grupy paliatywnej. Neurotoksyczność obwodową 2. lub 3. stopnia obserwowano częściej w grupie leczonej cisplatyną/paklitakselem (29 % w porównaniu do 6 %).

W drugim badaniu 599 pacjentów z IIIB lub IV stopniem choroby randomizowano do grupy otrzymującej cisplatynę (75 mg/m^2 pc.) i etopozyd (100 mg/m^2 pc.; n=200) lub cisplatynę (75 mg/m^2 pc.) i małą dawkę paklitakselu (135 mg/m^2; n=198) lub cisplatynę (75 mg/m^2 pc.) i dużą dawkę paklitakselu (250 mg/m^2 pc.) z G-CSF (ang. Granulocyte Colony Stimulating Factor, hemopoetyczny czynnik wzrostu) (n=201). Mediana przeżycia dla każdej grupy badania otrzymującej paklitaksel nie różniła się znamiennie w porównaniu do grupy otrzymującej etopozyd/cisplatynę (p=0,097 i 0,090 odpowiednio dla dużej i dla małej dawki paklitakselu). W odniesieniu do czasu przeżycia bez progresji choroby bardzo znamienne statystycznie wyniki odnotowano w grupie otrzymującej dużą dawkę paklitakselu w porównaniu do grupy otrzymującej etopozyd/cisplatynę (p=0,007). Odsetki odpowiedzi były znamiennie korzystne dla grup otrzymujących paklitaksel [13 %, 30 % i 26 % dla grupy otrzymującej etopozyd/cisplatynę, dużą dawkę paklitakselu (p<0,001 w porównaniu do grupy otrzymującej etopozyd/cisplatynę) i schematy dawkowania z użyciem małej dawki paklitakselu (p=0,003 w porównaniu do etopozydu/cisplatyny)]. U dużej części pacjentów leczonych paklitakselem nastąpiła poprawa krótkoterminowej jakości życia.
Niemniej jednak neurotoksyczność stopnia 3. występowała znamiennie częściej w grupie otrzymującej dużą dawkę paklitakselu w porównaniu do grupy otrzymującej etopozyd/cisplatynę (40 % w porównaniu do 21 %).

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Mięsak Kaposi'ego związany z AIDS

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Paxene badano podczas pojedynczego nieporównawczego badania z udziałem 107 pacjentów z zaawansowaną postacią KS, leczonych wcześniej chemoterapią układową. Podczas badania większości pacjentów podano hemopoetyczny czynnik wzrostu (G-CSF). Głównym punktem końcowym była najlepsza odpowiedź guza. Pacjentom podawano produkt Paxene w dawce 100 mg/m^2 pc. w 3-godzinnym wlewie, co 14 dni. Spośród 107 pacjentów 63 uznano za opornych na antracykliny liposomalne. Ta podgrupa jest uważana za stanowiącą podstawową populację analizy skuteczności.

Ogólny odsetek skuteczności (pełna lub częściowa odpowiedź) po podaniu 15 cykli leczenia wynosił 57 % (CI: 44-70 %) u pacjentów opornych na antracykliny liposomalne. Ponad połowa odpowiedzi była widoczna po pierwszych trzech cyklach leczenia. U pacjentów opornych na antracykliny liposomalne odsetki odpowiedzi były porównywalne w przypadku pacjentów, którzy nigdy nie otrzymali inhibitora proteazy (55,6 %) i tych, którzy otrzymali go raz przynajmniej 2 miesiące przed leczeniem produktem Paxene (60,9 %).

Mediana czasu do progresji u pacjentów podstawowej populacji wynosiła 468 dni (95 % CI 257-NE). Mediana czasu przeżycia dla produktu Paxene nie mogła być obliczona, lecz niższe 95 % pasmo wynosiło 617 dni u pacjentów z podstawowej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym stężenie leku w osoczu krwi malało w trybie dwufazowym lub trójfazowym. Eliminacja paklitakselu ma przebieg nieliniowy (zależny od stężenia), a ekspozycja układowa rośnie po zwiększeniu dawki bardziej niż można tego oczekiwać.

W oparciu o badania *in vitro* stwierdzono, że wiązanie z białkami osocza wynosi od 88 do 98%. Pomimo takiego dużego stopnia wiązania z białkami osocza, paklitaksel jest szeroko rozprowadzany do tkanek.

Rak piersi z przerzutami

Parametry farmakokinetyczne paklitakselu w dawce 175 mg/m^2 podawanego przez 3 godziny 13 pacjentkom z rakiem piersi przedstawiały się następująco: maksymalne stężenie (C_{max}) wynosiło 3890 ng/ml, pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu w funkcji czasu (AUC_{last}) wynosiło 14 090 ng/h/ml, natomiast klirens (CL) 13,3 l/h/m^2.

Rak piersi lub jajnika z przerzutami

Parametry farmakokinetyczne paklitakselu w dawce 175 mg/m^2 pc. podawanego przez 3 godziny 5 pacjentkom z rakiem piersi i 3 pacjentkom z rakiem jajnika przedstawiały się następująco: maksymalne stężenie (C_{max}) wynosiło 4213 ng/ml, pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu w funkcji czasu (AUC_{last}) wynosiło 12 603 ng/h/ml, natomiast klirens (CL) 20,4 l/h/m^2.

Wydalanie nerkowe odgrywa niewielką rolę w procesach wydalania paklitakselu z organizmu – stwierdzono, że mniej niż 10 % dawki jest usuwana w moczu w postaci nie zmienionej. Główną drogą eliminacji jest wydalanie z żółcią poprzedzone metabolizmem; u sześciu pacjentów 39 % do 87 % dawki podanej dożylnie (175 mg/m^2 pc.) zostało wydalone z kałem, przy czym średnio tylko 10 % dawki paklitakselu było wydalone w postaci nie zmienionej. Wykryto kilka metabolitów, ale tylko trzy z nich udało się określić: 6 alfa-hydroksypaklitaksel, 3'-para-hydroksypaklitaksel oraz 6 alfa, 3'-para-dihydroksypaklitaksel. 6 alfa-hydroksypaklitaksel stanowi główny metabolit wydalany z kałem. Badania *in vitro* wykazały, że w tworzenie produktów metabolizmu leku – 6 alfa-hydroksypaklitakselu i 3'para-dihydroksypaklitakselu zaangażowane są odpowiednio CYP 2C8 i 3A4.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Mięsak Kaposi'ego związany z AIDS

Po dożylnym podaniu dawki 100 mg/m^2 pc. w 3-godzinnym wlewie 19 pacjentom z mięsakiem Kaposi'ego związanym z AIDS, maksymalne stężenia wynosiły od 761 do 2860 ng/ml (średnio 1530), a średnie pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu w czasie (AUC) wynosiło 5619 ng/h/ml (zakres 2609 - 9428). Klirens wynosił 20,6 l/h/m^2 (zakres 11 - 38), natomiast wielkość dystrybucji 291 l/m^2 (zakres 121 - 638). Uśredniony końcowy okres półtrwania wynosił 23,7 godziny (zakres 12 - 33).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość, mutagenność, zaburzenia płodności
Stwierdzono, że paklitaksel jest genotoksyczny *in vivo* (test mikrojądrowy u szczura), lecz nie wykazuje mutagenności w teście Amesa lub w teście mutacji genowej fosforybozylotransferazy hipoksantynoguaninowej (CHO/HGPRT) z jajników chomika chińskiego. Rakotwórczy potencjał paklitakselu nie był przedmiotem badań. Tym niemniej paklitaksel należy do klasy substancji, które są potencjalnie rakotwórcze ze względu na mechanizm ich działania. Paklitaksel w małych dawkach

0,6 mg/kg mc./dobę powodował zmniejszenie płodności i szkodliwe działanie na płód u szczurów. Badania na zwierzętach wykazały występowanie nieodwracalnego działania uszkadzającego na narządy rozrodcze samców przy klinicznie istotnych poziomach narażenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polioksyetylowany olej rycynowy
Kwas cytrynowy (bezwodny)
Etanol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

Nie jest zalecane, aby nierozcieńczony koncentrat stykał się z wyposażeniem lub sprzętem medycznym wykonanym z miękkiego PCW podczas sporządzania roztworów do wlewów. Aby zminimalizować ekspozycję pacjenta na działanie zmiękczacza ftalowego DEHP (ftalan di-2-etyloheksylowy), który może ulegać wymywaniu z worków lub zestawów do wlewów wykonanych z PCW, rozcieńczone roztwory produktu Paxene należy przechowywać w butelkach (szklanych, polipropylenowych) lub w workach z tworzywa sztucznego (wykonanych z polipropylenu lub tworzyw poliolefinowych) i podawać pacjentom przez zestawy do wlewów wyposażone w dreny z wewnętrzną powłoką polietylenową.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem: 2 lata

Nierozcieńczony produkt przechowywany w fiolkach, zachowuje stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez okres do 28 dni, gdy jest przechowywany w temperaturze poniżej 25 °C. Za inny okres lub warunki przechowywania produktu odpowiada użytkownik.

Po rozcieńczeniu, stabilność chemiczną i fizyczną w polipropylenowych workach infuzyjnych roztwór do wlewów zachowuje przez co najmniej 24 godziny w temperaturze poniżej 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast po sporządzeniu, za czas i warunki przechowywania sporządzonego roztworu przed jego użyciem odpowiada użytkownik. W normalnych warunkach czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C, chyba, że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 5 ml ze szkła przezroczystego (typ I) wyposażona w nasadkę zamykającą zawiera 30 mg koncentratu.

Fiolka 20 ml ze szkła przezroczystego (typ I) wyposażona w nasadkę zamykającą zawiera 100 mg koncentratu.

Fiolka 30 ml ze szkła przezroczystego (typ I) wyposażona w nasadkę zamykającą zawiera 150 mg koncentratu.

Fiolka 50 ml ze szkła przezroczystego (typ I) wyposażona w nasadkę zamykającą zawiera 300 mg koncentratu.

Dostępne są cztery wielkości opakowań: fiolka 30 mg/5 ml, fiolka 100 mg/16,7 ml, fiolka 150 mg/25 ml oraz fiolka 300 mg/50 ml w opakowaniu tekturowym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy usunąć po pierwszym użyciu.

Przygotowanie i środki ostrożności podczas podawania
Paklitaksel jest cytotoksycznym lekiem przeciwnowotworowym, dlatego podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków chemicznych, konieczne jest zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu Paxene. Zalecane jest wykorzystanie rękawic ochronnych, okularów ochronnych oraz odzieży ochronnej. W przypadku zetknięcia produktu Paxene ze skórą należy natychmiast starannie umyć skórę mydłem i wodą. W razie zetknięcia produktu Paxene z błonami śluzowymi należy starannie spłukać skażone powierzchnie błon śluzowych wodą. Przygotowaniem i podawaniem produktu Paxene powinien wyłącznie zajmować się personel wyspecjalizowany w przygotowaniu i podawaniu leków cytotoksycznych. Kobiety w ciąży nie powinny przygotowywać i podawać produktu Paxene.

Przygotowanie wlewu dożylnego
Produkt Paxene koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć przed podaniem. Paxene należy rozcieńczyć w 0,9 mg/ml (0,9 %) roztworze chlorku sodu do wlewów, 50 mg/ml (5 %) roztworze glukozy do wstrzykiwań lub w 50 mg/ml (5 %) roztworze glukozy w płynie Ringera do wstrzykiwań, do stężenia docelowego 0,3 do 1,2 mg/ml. Po rozcieńczeniu, stabilność chemiczną i fizyczną w polipropylenowych workach infuzyjnych roztwór do wlewów zachowuje przez co najmniej 24 godziny w temperaturze poniżej 25 °C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast po sporządzeniu, za czas i warunki przechowywania sporządzonego roztworu przed jego użyciem odpowiada użytkownik. W normalnych warunkach czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8 °C, chyba, że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Produkty lecznicze stosowane pozajelitowo przed podaniem pacjentowi należy obejrzeć czy nie ma widocznych cząstek lub przebarwień. W chwili sporządzenia roztwory mogą wykazywać pewien stopień zmętnienia wywołany przez substancje pomocnicze stanowiące składniki leku.

Roztwory produktu Paxene należy sporządzać i przechowywać w pojemnikach wykonanych ze szkła, polipropylenu lub tworzyw poliolefinowych. Należy stosować zestawy infuzyjne nie zawierające PCW, takie, w których stosowana jest wykładzina polietylenowa.

Produkt Paxene należy podawać przez umieszczony w zestawie drenów infuzyjnych filtr z membraną mikroporową o porach nie większych niż 0,22 µm. Wykorzystanie sprzętu filtrującego wyposażonego w krótkie odcinki wlotowe i wylotowe drenów wykonanych z PCW nie powodowały istotnego wymywania zmiękczacza ftalowego DEHP.

Stosowanie leku i usuwanie pozostałości

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Należy przestrzegać procedur właściwego przygotowania i usuwania cytotoksycznych produktów leczniczych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Wielka Brytania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lipca 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lipca 2009 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

IVAX Pharmaceuticals UK
Aston Lane North
Preston Brook
Runcorn
Cheshire
Wielka Brytania

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST NA PUDEŁKU TEKTUROWYM DLA PAXENE 30 mg/5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paxene 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
paklitaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 6 mg/ml paklitakselu (30 mg paklitakselu w 5 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: polioksyetylowany olej rycynowy, kwas cytrynowy (bezwodny) i 49,7 % (obj./obj.) etanolu. Dalsze informacje – patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
30 mg/5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne.
Należy zapoznać się treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: należy rozcieńczyć.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Zużyć do:

Nierozcieńczony produkt przechowywany w fiolkach, zachowuje stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez okres do 28 dni, gdy jest przechowywany w temperaturze poniżej 25 °C.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Po rozcieńczeniu, stabilność chemiczną i fizyczną w polipropylenowych workach infuzyjnych roztwór do wlewów zachowuje przez co najmniej 24 godziny w temperaturze poniżej 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą zawartość należy usunąć zgodnie ze standardową praktyką dla środków cytotoksycznych.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/113/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA FIOLCE DLA PAXENE 30 mg/5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Paxene 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
paklitaksel
Podanie dożylne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Zużyć do:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

30 mg/5 ml
UWAGA: należy rozcieńczyć.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST NA PUDEŁKU TEKTUROWYM DLA PAXENE 100 mg/16,7 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paxene 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
paklitaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fioka zawiera 6 mg/ml paklitakselu (100 mg paklitakselu w 16,7 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: polioksyetylowany olej rycynowy, kwas cytrynowy (bezwodny) i 49,7 % (obj./obj.) etanolu. Dalsze informacje – patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
100 mg/16,7 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: należy rozcieńczyć.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Zużyć do:

Nierozcieńczony produkt przechowywany w fiolkach, zachowuje stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez okres do 28 dni, gdy jest przechowywany w temperaturze poniżej 25 °C.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Po rozcieńczeniu, stabilność chemiczną i fizyczną w polipropylenowych workach infuzyjnych roztwór do wlewów zachowuje przez co najmniej 24 godziny w temperaturze poniżej 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą zawartość należy usunąć zgodnie ze standardową praktyką dla środków cytotoksycznych.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/113/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA FIOLCE DLA PAXENE 100 mg/16,7 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Paxene 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
paklitaksel
Podanie dożylne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Zużyć do:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

100 mg/16,7 ml
UWAGA: należy rozcieńczyć.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST NA PUDEŁKU TEKTUROWYM DLA PAXENE 150 mg/25 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paxene 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
paklitaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 6 mg/ml paklitakselu (150 mg paklitakselu w 25 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: polioksyetylowany olej rycynowy, kwas cytrynowy (bezwodny) i 49,7 % (obj./obj.) etanolu. Dalsze informacje – patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
150 mg/25 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylne.
Należy zapoznać się a treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: należy rozcieńczyć.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Zużyć do:

Nierozcieńczony produkt przechowywany w fiolkach, zachowuje stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez okres do 28 dni, gdy jest przechowywany w temperaturze poniżej 25 °C.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Po rozcieńczeniu, stabilność chemiczną i fizyczną w polipropylenowych workach infuzyjnych roztwór do wlewów zachowuje przez co najmniej 24 godziny w temperaturze poniżej 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą zawartość należy usunąć zgodnie ze standardową praktyką dla środków cytotoksycznych.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/113/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA FIOLCE DLA PAXENE 150 mg/25 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Paxene 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
paklitaksel
Podanie dożylne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Zużyć do:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

150 mg/25 ml
UWAGA: należy rozcieńczyć.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST NA PUDEŁKU TEKTUROWYM PAXENE 300 mg/50 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paxene 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
paklitaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 6 mg/ml paklitakselu (300 mg paklitakselu w 50 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: polioksyetylowany olej rycynowy, kwas cytrynowy (bezwodny) i 49,7 % (obj./obj.) etanolu. Dalsze informacje – patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
300 mg/50 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: należy rozcieńczyć.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Zużyć do:

Nierozcieńczony produkt przechowywany w fiolkach, zachowuje stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez okres do 28 dni, gdy jest przechowywany w temperaturze poniżej 25 °C.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Po rozcieńczeniu, stabilność chemiczną i fizyczną w polipropylenowych workach infuzyjnych roztwór do wlewów zachowuje przez co najmniej 24 godziny w temperaturze poniżej 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą zawartość należy usunąć zgodnie ze standardową praktyką dla środków cytotoksycznych.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/113/004

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA FIOLCE DLA PAXENE 300 mg/50 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Paxene 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
paklitaksel
Podanie dożylne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Zużyć do:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

300 mg/50 ml
UWAGA: należy rozcieńczyć.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Paxene 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Paklitaksel

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Paxene i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Paxene
3. Jak stosować lek Paxene
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Paxene
6. Inne informacje

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. CO TO JEST LEK PAXENE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Paxene należy do grupy leków zwanych środkami przeciwnowotworowymi. Środki te są stosowane do leczenia raka.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Paxene jest stosowany do leczenia:
- Zaawansowanego mięsaka Kaposi'ego związanego z AIDS, gdy zawiodły inne zastosowane u pacjenta metody leczenia (antracykliny liposomalne). Ten nowotwór rozwija się na naczyniach krwionośnych skóry lub narządów wewnętrznych i zazwyczaj objawia się w postaci widocznych na skórze płaskich lub grudkowatych wykwitów o barwie od purpurowej do ciemnobrązowej.
- Zaawansowanego raka piersi, gdy zawiodły inne zastosowane u pacjentki metody leczenia (standardowe leczenie obejmujące stosowanie antracyklin), lub jeśli pacjentka nie jest odpowiednią kandydatką dla terapii takimi lekami.
- Zaawansowanego raka jajnika lub resztkowego nowotworu (>1 cm) po wcześniejszej operacji, w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z cisplatyną.
- Zaawansowanego raka jajnika w leczeniu drugiego rzutu, gdy zawiodły inne zastosowane u pacjentki metody leczenia (skojarzona terapia z użyciem preparatów platyny bez taksanów).
- Niedrobnokomórkowego raka płuca, jeśli pacjenci nie mogą być poddani zabiegowi chirurgicznemu i (lub) radioterapii, w skojarzeniu z cisplatyną. Ograniczone dane o skuteczności stosowania potwierdzają to wskazanie.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU PAXENE

Kiedy nie stosować leku Paxene

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na paklitaksel lub którykolwiek z pozostałych składników leku Paxene
- jeśli kiedykolwiek wystąpiły zaburzenia czynności wątroby;
- jeśli stwierdzono bardzo małą liczbę krwinek białych;
- jeśli występuje ciężkie, nie poddające się leczeniu zakażenie;
- jeśli pacjentka jest w ciąży, może zajść w ciążę lub karmi piersią.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Paxene

- Przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie leczenia lekiem Paxene wykonywane będą regularne badania morfologii krwi, w celu stwierdzenia, czy kontynuowanie leczenia jest bezpieczne.
- Stosowanie leku Paxene nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.
- W razie wystąpienia ciężkiej lub przewlekłej biegunki lub biegunki krwawej w trakcie leczenia lub po leczeniu lekiem Paxene należy natychmiast poinformować o tych objawach lekarza prowadzącego. Objawy te mogą być wskazówką poważnego zapalenia jelit (rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy).
- Jeśli podczas leczenia u pacjenta występuje nieregularny rytm serca, zawroty głowy lub zasłabnięcie.
- Jeśli u pacjenta stosowano wcześniej radioterapię klatki piersiowej (patrz punkt 4: „Możliwe działania niepożądane”).
- Jeśli pacjent stosuje inne leki, które mogą wchodzić w interakcje z paklitakselem (patrz punkt „Stosowanie leku Paxene z innymi lekami”).

Stosowanie leku Paxene z innymi lekami

Przed zastosowaniem leku Paxene należy poinformować lekarza, jeśli:
- pacjent stosuje rytonawir, nelfinawir, efawirenz, newirapinę (do leczenia AIDS) lub inne leki przepisane w związku ze stanem zdrowia;
- pacjent stosuje inne leki przepisane przez lekarza w związku ze stanem zdrowia (np. erytromycynę, fluoksetynę, gemfibrozyl, imidazolowe leki przeciwgrzybicze, ryfampicynę, karbamazepinę, fenytoinę, fenobarbital);
- pacjent stosuje inne leki dostępne bez recepty.

Jeśli w związku ze stanem zdrowia pacjent otrzymuje doksorubicynę, pierwsza dawka paklitakselu powinna być podana 24 godziny po doksorubicynie.

Lek Paxene może zmienić działanie innych leków ze względu na dużą zawartość alkoholu. W przypadku wizyty u innego lekarza lub wizyty w szpitalu należy poinformować personel gabinetu lub szpitala o stosowanych lekach.

Ciąża i karmienie piersią

Przed otrzymaniem leku Paxene należy poinformować lekarza, jeśli pacjenta jest w ciąży, podejrzewa, że jest w ciąży lub karmi piersią. Leku Paxene nie można stosować w okresie ciąży, a kobiety otrzymujące lek Paxene zaprzestanie mogą karmić piersią. W czasie podawania leku Paxene konieczne jest stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży.

W przypadku mężczyzn leczonych lekiem Paxene przeciwwskazane jest spłodzenie dziecka w trakcie kuracji i przez sześć miesięcy po zakończeniu leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Paxene zawiera alkohol. Z tego względu przez kilka godzin po otrzymaniu dawki leku prowadzenie pojazdu lub obsługa urządzeń mechanicznych może zagrażać bezpieczeństwu pacjenta. Należy zasięgnąć porady lekarza. Pomiędzy cyklami leczenia lekiem Paxene pacjent powinien być zdolny do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, chyba że odczuwa zmęczenie lub zawroty głowy.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Paxene

Ten produkt leczniczy zawiera około 50 % objętościowych alkoholu. Każdy wlew zawiera do 21 g alkoholu. Ilość alkoholu zawarta w tym leku może zmieniać działanie innych leków i należy to wziąć

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

pod uwagę w przypadku pacjentów z chorobami wątroby lub padaczką. Zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn może być ograniczona po wlewie leku Paxene.

Lek Paxene zawiera polietoksylowany olej rycynowy, który może powodować reakcje uczuleniowe.

3. JAK STOSOWAĆ LEK PAXENE

Jeśli nie podano inaczej, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zostanie rozcieńczony i podany powoli do żyły pacjenta w czasie około 3 godzin. Ilość (dawka) leku Paxene, jaka będzie podana pacjentowi, zostanie przygotowana zależnie od powierzchni ciała pacjenta liczonej w metrach kwadratowych (m^2), przy czym uwzględnione zostaną także wyniki wykonanych badań morfologii krwi pacjenta i badania lekarskiego. W razie konieczności lekarz zmieni dawkę leku podczas leczenia.

Mięsak Kaposi'ego związany z AIDS

Zwykle stosowana dawka leku Paxene wynosi 100 mg/m^2 powierzchni ciała. Pacjent otrzymuje lek Paxene co dwa tygodnie dopóki wyniki badania składu morfologicznego krwi pacjenta wskazują, że kontynuowanie leczenia nie zagraża pacjentowi.

Zaawansowany rak piersi i jajnika (leczenie drugiego rzutu)

Zwykle stosowana dawka leku Paxene wynosi 175 mg/m^2 pola powierzchni ciała. Pacjentka otrzymuje lek Paxene co trzy tygodnie dopóki wyniki badania morfologii krwi pacjentki wskazują, że kontynuowanie leczenia nie zagraża pacjentce.

Zaawansowany rak jajnika (leczenie pierwszego rzutu)

Mogą być stosowane dwie dawki leku Paxene: dawka 175 mg/m^2 powierzchni ciała podawana we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, po którym podany jest inny lek – cisplatyna, co trzy tygodnie; alternatywnie dawka leku Paxene 135 mg/m^2 powierzchni ciała podawana we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny, po którym podana jest cisplatyna, co trzy tygodnie. Dalsze leczenie będzie zależało od wyników badań krwi pacjenta wykazujących, że można bezpiecznie kontynuować leczenie.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca

Zwykła dawka leku Paxene wynosi 175 mg/m^2 powierzchni ciała, po którym podana jest dawka cisplatyny, co trzy tygodnie. Okres kontynuacji leczenia będzie zależeć od wyników badań krwi pacjenta wykazujących, że można bezpiecznie kontynuować leczenie.

Aby zapobiec wystąpieniu reakcji uczuleniowych w czasie wykonywania wlewów, przed rozpoczęciem leczenia pacjent otrzymuje leki w ramach tzw. premedykacji (terapii przygotowawczej). Dwanaście i sześć godzin przed zastosowaniem wlewu, pacjentowi jest podawany deksametazon (steroid) albo w tabletce do połknięcia, albo w zastrzyku. Na pół godziny do godziny przed podaniem wlewu pacjent otrzymuje dwa różne zastrzyki (środek przeciwhistaminowy i antagonistę receptorów H_2).

Wlew jest wykonywany wyłącznie pod nadzorem lekarza, przy czym pacjent jest często obserwowany w trakcie wlewu w celu stwierdzenia jak reaguje na podawanie leku. Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpiły dolegliwości sercowe, kontrolowana jest akcja serca (tętno) pacjenta. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek powikłań w czasie podawania leku we wlewie, personel medyczny podejmie wszelkie niezbędne środki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Jak każdy lek, Paxene może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W czasie podawania leku Paxene lub po podaniu leku we wlewie mogą wystąpić działania niepożądane. Podczas leczenia, jeśli pacjent stwierdzi pogorszenie samopoczucia należy poinformować o tym personel medyczny. W przypadku pogorszenia samopoczucia między kolejnymi kursami leczenia lub po zakończeniu leczenia, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę, tak szybko, jak to możliwe.

Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej jest zdefiniowana według następującej konwencji:
Bardzo często: (występuje u więcej niż 1 osoby na 10)
Często: (występuje u 1 do 10 osób na 100)
Niezbyt często: (występuje u 1 do 10 osób na 1000)
Rzadko: (występuje u 1 do 10 osób na 10 000)
Bardzo rzadko: (występuje u mniej niż 1 osoby na 10 000)
Nie znana: (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Bardzo częste działania niepożądane są wymienione poniżej:

- Zakażenia – może wystąpić uczucie gorąca (gorączka) lub zmina (dreszcze), ból gardła i zakażenia grzybicze w jamie ustnej (pleśniawki jamy ustnej)
- Łagodne reakcje uczuleniowe w tym uderzenia gorąca i wysypki skórne
- Niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy podczas wstawania
- Zaburzenia jedzenia, w tym jadłowstręt
- Zaburzenia nerwów, w tym uczucie mrowienia, pieczenia lub kłucia w rękach i stopach
- Nudności lub wymioty
- Łagodna biegunka, zaparcia i ból brzucha
- Wypadanie włosów
- Osłabienie mięśni lub stawów, ból lub utrata czucia w nogach
- Wokół miejsca wstrzyknięcia może wystąpić ból lub obrzęk

Częste działania niepożądane są wymienione poniżej:

- Objawy grypopodobne
- Przemijająca mała liczba białych krwinek, co może powodować podatność na zakażenia
- Mała liczba płytek krwi, co może powodować nietypowe krwawienia (np. krwawienie z nosa) i powstawania siniaków
- Odczuwanie bólu w całym ciele
- Zawroty głowy
- Pobudzenie
- Brak snu
- Niesmak w ustach
- Utrata równowagi lub chwiejność
- Ból głowy
- Dzwonienie w uszach
- Nienormalny rytm serca
- Uczucie omdlenia
- Zaczerwienienie skóry lub uderzenia gorąca
- Duszność
- Krwawienie z nosa
- Suchość w jamie ustnej lub owrzodzenie jamy ustnej
- Niestrawność
- Zmiana zabarwienia stolca
- Zmiany skóry i paznokci
- Łagodne wyłuszczenie skóry powiązane z suchością, wysypką i trądzikiem

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

- Ból kości i pleców, skurcze nóg
- Ból w czasie oddawania moczu
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia prowadzące do bólu, obrzęku i twardnienia skóry wokół miejsca wstrzyknięcia. Lek Paxene może także wyciekać z żyły i powodować zakażenia lub owrzodzenia otaczającej skóry.
- Mogą wzrosnąć aktywności niektórych enzymów we krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane są wymienione poniżej:

- Ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc
- Ciężka niedokrwistość
- Uczucie zmęczenia
- Bladość skóry
- Odwodnienie, spadek lub przyrost masy ciała
- Ciężki ból w klatce piersiowej, nieregularny rytm serca, omdlenia i zawał serca
- Wysokie ciśnienie tętnicze krwi, zakrzepy, zapalenie żył
- Zażółcenie skóry i paznokci

Rzadkie działania niepożądane są wymienione poniżej:

- Zakażenia, takie jak zapalenie płuc
- Miejscowy obrzęk skóry
- Ciężkie reakcje uczuleniowe (reakcje anafilaktyczne) – może wystąpić miejscowy świąd i obrzęk rąk, stóp, kostek stóp, twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła
- Wpływ na nerwy poruszające mięśniami, co prowadzi do osłabienia rąk i nóg
- Świąd, czerwona wysypka skórna
- Problemy z płucami, w tym obrzęk i gromadzenie płynów, co może powodować problemy z oddychaniem

Bardzo rzadkie działania niepożądane są wymienione poniżej:

- Ostra białaczka (rak krwi)
- Reakcje uczuleniowe zagrażające życiu (wstrząs anafilaktyczny)
- Stany splątania
- Choroba mózgu
- Uporczywa biegunka
- Drżenia (drgawki, napady drgawkowe)
- Zaburzenia widzenia
- Utrata słuchu
- Problemy z utrzymaniem równowagi
- Przyspieszony rytm serca
- Wstrząs
- Zaparcia
- Ból brzucha spowodowany zatrzymaniem płynów w jamie brzusznej (puchlina brzuszna), zapalenie jelit, skurcz jelit, zakrzepy w naczyniach krwionośnych jelit i perforacja ściany jelit
- Choroba trzustki
- Choroba przełyku (przewodu przenoszącego pokarm do żołądka)
- Utrata apetytu
- Ciężkie podrażnienie skóry, zmiany skórne, wysypka
- Odwarstwianie paznokci rąk i stóp – należy nosić rękawiczki ochronne na ręce i stopy w czasie ekspozycji na światło
- Uszkodzenie wątroby – zażółcenie skóry i nieprawidłowe aktywności niektórych enzymów wątrobowych.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

W przypadku zauważenia jakiegokolwiek działania niepożądanego niewymienionego w tej ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PAXENE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Paxene po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i opakowaniu zewnętrznym po wyrażeniu „Zużyć do:". Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji będzie przechowywany w aptece, której personel zajmie się jego sporządzeniem w celu przekazania lekarzowi lub pielęgniarce. Po rozcieńczeniu, stabilność chemiczną i fizyczną roztwór do wlewów zachowuje przez co najmniej 24 godziny w temperaturze poniżej 25 °C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast po otwarciu. Za inny czas i warunki przechowywania sporządzonego roztworu odpowiada użytkownik. W normalnych warunkach czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C.

Nie należy stosować leku Paxene jeśli widoczne są jakieś cząstki lub roztwór się przebarwił. Przygotowany roztwór może być lekko mętny.

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki należy usunąć po pierwszym użyciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Paxene
Substancją czynną leku jest paklitaksel 6 mg/ml (30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml lub 300 mg/50 ml).
Inne składniki leku to polioksyetylowany olej rycynowy, kwas cytrynowy (bezwodny) i etanol.

Jak wygląda lek Paxene i co zawiera opakowanie

Lek Paxene to przezroczysty, bezbarwny lub o nieznacznie żółtym zabarwieniu lepki roztwór. Dostępne są następujące wielkości opakowań: 5 ml, 16,7 ml, 25 ml i 50 ml koncentratu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Wielka Brytania

Wytwórca
IVAX Pharmaceuticals s.r.o.
Ostravská 29/305
747 70 Opava
Komárov
Republika Czeska

IVAX Pharmaceuticals UK
Runcorn
Cheshire
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

Danmark
IVAX Scandinavia AB
Tlf.: +46 850666300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z.o.o.
Tel: +48 22 345 93 00

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

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ireland
Mayne Pharma Plc
Tel: + 44 1926 821 010

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Mayne Pharma Plc
Tel: + 44 1926 821 010

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Dalsze informacje dotyczące przygotowania wlewu do podania

Zalecenia dotyczące postępowania z produktem leczniczym

Lek Paxene jest lekiem przeciwnowotworowym, dlatego podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków chemicznych, konieczne jest zachowanie ostrożności podczas stosowania leku Paxene. Zalecane jest stosowanie rękawic ochronnych, okularów ochronnych oraz odzieży ochronnej. W przypadku zetknięcia roztworu leku Paxene ze skórą należy natychmiast starannie umyć skórę mydłem i wodą. W razie zetknięcia leku Paxene z błonami śluzowymi należy starannie spłukać skażone powierzchnie błoń śluzowych wodą. Przygotowaniem i podawaniem leku Paxene powinien zajmować się wyłącznie personel wyspecjalizowany w przygotowaniu i podawaniu leków cytotoksycznych. Kobiety w ciąży nie powinny przygotowywać i podawać leku Paxene.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Lek Paxene należy przed podaniem rozcieńczyć w warunkach aseptycznych. Paxene należy rozcieńczyć w 0,9 mg/ml (0,9 %) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, 50 mg/ml (5 %) roztworze glukozy do wstrzykiwań lub w 50 mg/ml (5 %) roztworze glukozy w płynie Ringera do wstrzykiwań, do stężenia docelowego 0,3 do 1,2 mg/ml.

Po rozcieńczeniu, stabilność chemiczną i fizyczną w polipropylenowych workach infuzyjnych roztwór do wlewów zachowuje przez co najmniej 24 godziny w temperaturze poniżej 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast po sporządzeniu, za czas i warunki przechowywania sporządzonego roztworu przed jego użyciem odpowiada użytkownik. W normalnych warunkach czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8 °C, chyba, że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Nierozcieńczony produkt przechowywany w fiolkach, zachowuje stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez okres do 28 dni, gdy jest przechowywany w temperaturze poniżej 25 °C. Za inny okres lub warunki przechowywania produktu odpowiada użytkownik.

Produkty lecznicze stosowane pozajelitowo przed podaniem pacjentowi należy obejrzeć czy nie ma widocznych cząstek lub przebarwień. W chwili sporządzenia roztwory mogą wykazywać pewien stopień zmętnienia wywołany przez substancje pomocnicze stanowiące składniki leku.

Ilości i stężenie wymywanego zmiękczacza ftalowego DEHP (ftalan di-2-etyloheksylowy) rosną w czasie, kiedy roztwór do infuzji jest przygotowywany w pojemnikach wykonanych z miękkiego PCW. W konsekwencji, stosowanie pojemników i zestawów do podawania wykonanych z miękkiego PCW nie jest zalecane.

Roztwory leku Paxene należy sporządzać i przechowywać w pojemnikach wykonanych ze szkła, polipropylenu lub tworzyw poliolefinowych. Należy stosować zestawy infuzyjne nie zawierające PCW, takie, w których stosowana jest wykładzina polietylenowa.

Lek Paxene należy podawać przez umieszczony w zestawie drenów infuzyjnych filtr z membraną mikroporową o porach nie większych niż 0,22 µm. Wykorzystanie sprzętu filtrującego wyposażonego w krótkie odcinki wlotowe i wylotowe drenów wykonanych z PCW nie powodowały istotnego wymywania zmiękczacza ftalowego DEHP.

Przygotowanie leku i usuwanie pozostałości

Należy przestrzegać procedur właściwego przygotowania i usuwania cytotoksycznych produktów leczniczych.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu