ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxene 6 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis contém 6 mg/ml de paclitaxel (30 mg de paclitaxel em 5 ml ou 100 mg de paclitaxel em 16,7 ml ou 150 mg de paclitaxel em 25 ml ou 300 mg de paclitaxel em 50 ml).

Excipientes

Um frasco para injectáveis contém óleo de rícino polioxil: 527 mg/ml e etanol anidro: 49,7 v/v%.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução viscosa transparente, de aspecto incolor a ligeiramente amarelada.

Medicamento já não autorizado

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Paxene está indicado no tratamento de doentes com:
- sarcoma de Kaposi (SK) avançado associado à SIDA (SK-SIDA) em que a terapêutica prévia com antraciclina lipossómica fracassou;
- carcinoma metastático da mama (CMM) que tenham falhado ou que não sejam candidatos ao tratamento padrão com antraciclina;
- carcinoma do ovário avançado (COA) ou doença residual (> 1 cm) após laparotomia inicial, em associação com a cisplatina, em tratamento de primeira linha;
- com carcinoma metastático do ovário (CMO) após a falha do tratamento de combinação à base de derivados de platina, mas não taxanos, em tratamento de segunda linha;
- carcinoma avançado das células não pequenas do pulmão (NSCLC), em combinação com a cisplatina, nos doentes que não sejam candidatos a uma intervenção cirúrgica e/ou radioterapia potencialmente curativas. A eficácia desta indicação é suportada por número limitado de dados (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O Paxene só pode ser administrado sob controlo de um oncologista qualificado, nos locais de uma unidade especializada na administração de agentes citotóxicos (ver secção 6.6).

Todos os doentes devem ser pré-medicados com corticosteróides, anti-histamínicos e antagonistas dos receptores H_2, antes da administração de Paxene. Recomenda-se o seguinte esquema de pré-medicação: Dexametasona (8-20 mg) administrada por via oral (12 e 6 horas) ou por via intravenosa (30-60 minutos) antes de Paxene, clorfeniramina 10 mg por via intravenosa ou um anti-histamínico equivalente 30 a 60 minutos antes de Paxene, e cimetidina (300 mg) ou ranitidina (50 mg) por via intravenosa, 30 a 60 minutos antes de Paxene. Devem estar disponíveis medicamentos de suporte adequados, para o caso de ocorrerem reacções de hipersensibilidade graves.

Para informação sobre o uso da cisplatina no tratamento do carcinoma avançado do ovário e no carcinoma das células não pequenas do pulmão, por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento da Cisplatina.

Sarcoma de Kaposi associado à SIDA
A dose de Paxene recomendada é de 100 mg/m^2, administrada através de perfusão intravenosa de 3 horas, cada duas semanas.

Carcinoma metastático da mama e do ovário (tratamento de segunda linha)
A dose recomendada de Paxene é 175 mg/m^2 administrada como uma perfusão intravenosa de 3 horas, a cada três semanas.

Carcinoma avançado do ovário (tratamento de primeira linha):
Embora estejam em investigação outros regimes posológicos, recomenda-se a terapêutica de associação de Paxene e cisplatina. Dependendo da duração da perfusão, recomendam-se duas dosagens diferentes para o tratamento com Paxene: 175 mg/m^2 se administrado como perfusão intravenosa durante um período de 3 horas, seguido posteriormente de 75 mg/m^2 de cisplatina, sendo esta terapia repetida em intervalos de 3 semanas, ou 135 mg/m^2 de Paxene administrado como perfusão intravenosa durante um período de 24 horas, seguido de 75 mg/m^2 de cisplatina, sendo esta terapia repetida em intervalos de 3 semanas.

Carcinoma avançado das células não pequenas do pulmão:
A dose recomendada de Paxene é de 175 mg/m^2 administrado como perfusão durante 3 horas, seguido de 80 mg/m^2 de cisplatina, sendo esta terapia repetida em intervalos de 3 semanas**.**

<u>Reajuste da dose durante o tratamento</u>

Carcinoma metastático da mama, do ovário e das células não pequenas do pulmão:
Não se deverá repetir o ciclo de Paxene, enquanto o número de neutrófilos não atingir o limiar mínimo de 1.500 células/mm^3 e o das plaquetas seja no mínimo 100.000 células/mm^3. Em doentes que apresentam neutropenia grave (neutrófilos < 500 células/mm^3 por uma semana ou mais), ou neuropatia periférica grave durante a terapia com Paxene a sua dose deve ser reduzida em 20 % (NSCLC e tratamento de primeira linha do carcinoma do ovário) ou 25 % (CMM e CMO) para os ciclos seguintes de Paxene. Os doentes que tenham apresentado mucosite (grau 2 ou pior) durante o tratamento com Paxene devem ter a sua dose reduzida em 25 % nos ciclos subsequentes de Paxene.

Sarcoma de Kaposi associado à SIDA:
Não se deverá repetir o ciclo de Paxene, enquanto o número de neutrófilos não atingir o limiar de pelo menos 1.000 células/mm^3 e o das plaquetas seja de pelo menos 75.000 células/mm^3. Em doentes que apresentem neutropenia grave (neutrófilos < 500 células/mm^3 por uma semana ou mais), neuropatia periférica grave ou mucosite (grau 3 ou pior) durante a terapia com Paxene, devem ter a sua dose reduzida em 25 %, para 75 mg/m^2, nos ciclos seguintes de Paxene.

<u>Populações especiais</u>

Doentes com compromisso da função hepática:
Não existem dados disponíveis para recomendar modificações de dose em doentes com compromisso da função hepática ligeira a moderada (ver secções 4.4 e 5.2). Os doentes com insuficiência hepática grave nunca devem de ser tratados com paclitaxel.

Doentes com compromisso da função renal:
Até à data, não se realizou nenhum estudo com doentes com compromisso da função renal. As informações disponíveis são insuficientes para permitir recomendações posológicas (ver secção 5.2).

Uso pediátrico:
A segurança e a eficácia do produto ainda não foram comprovadas em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos). Assim, o paclitaxel não é recomendado para uso pediátrico.

Medicamento já não autorizado

O Paxene deve ser administrado usando um sistema de perfusão com dispositivo de controlo (bomba), tubos e ligações, em material sem PVC. Deve ser usado um filtro em linha, ligado ao tubo de perfusão, durante a perfusão de Paxene, com uma membrana microporosa não superior a 0,22 µm (ver secção 6.6).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao paclitaxel ou a qualquer um dos excipientes.

Compromisso da função hepática grave.

Nível basal de neutrófilos < 1.500 células/mm³ (< 1.000 células/mm^3 no SK-SIDA).

Infecção concomitante grave e não controlada.

Gravidez e aleitamento.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser pré-medicados por rotina com um corticosteróide, um anti-histamínico e um antagonista dos receptores H_2, antes do Paxene, para prevenir qualquer reacção grave de hipersensibilidade (ver secção 4.2.).

O Paxene deve ser administrado antes da cisplatina quando usado em associação (ver secção 4.5)

<u>Reacções de hipersensibilidade</u>

Sintomas menores, como vermelhidão ou erupções cutâneas não obrigam a interromper o tratamento. No entanto, reacções graves como hipotensão que necessita de tratamento, dispneia que necessita de bronco-dilatadores, angioedema ou urticária generalizada, exigem a suspensão imediata do tratamento com paclitaxel e o uso de uma terapia sintomática agressiva. Os doentes que apresentam reacções graves não deverão ser reexpostos a este produto.

Os doentes devem ser seguidos de perto durante os primeiros ciclos do tratamento. Será necessário ter à disposição medicamentos apropriados em caso de reacções de hipersensibilidade grave.

<u>Hematologia</u>

O paclitaxel provoca uma atrofia da medula óssea (particularmente neutropenia). Por conseguinte, todos os doentes deverão fazer frequentemente exames hematológicos completos durante o tratamento. Os doentes com contagem basal de neutrofilos < 1.500 células/mm^3 (< 1.000 células/mm^3 no SK-SIDA) não devem receber paclitaxel.

Os doentes não devem ser re-tratados em ciclos subsequentes de paclitaxel até que a contagem de neutrofilos seja recuperada a ≥ 1.500 células/mm^3 (≥ 1.000 células/mm^3 para doentes com SK-SIDA) e as plaquetas atinjam o nível de ≥ 100.000 células/mm^3 (≥ 75.000 células/mm^3 para doentes com SK-SIDA).

Os doentes que sofram de neutropenia grave (< 500 células/mm^3 durante 7 dias ou mais), durante um ciclo com paclitaxel ou septicémia com neutropénia, deverão receber uma dose de paclitaxel reduzida nos ciclos subsequentes do tratamento do Paxene (ver secção 4.2.).

<u>Mucosite</u>

Medicamento já não autorizado

Os casos de mucosite moderados a grave são pouco frequentes quando as doses e a frequência das administrações de Paxene recomendadas forem respeitadas. No entanto, se o tratamento for continuado com a eventualidade de reacções moderadas ou graves, deverá reduzir a dose de paclitaxel nos ciclos seguintes de Paxene (ver secção 4.2).

Neuropatia

A neuropatia, principalmente neuropatia sensorial periférica, ocorre muito frequentemente e é habitualmente de intensidade ligeira a moderada. A neuropatia periférica grave ocorreu em 3 % dos doentes tratados com a dose e esquema posológico recomendado para o Paxene. No tratamento do NSCLC e no tratamento de primeira linha do carcinoma do ovário, a administração do paclitaxel em perfusão de 3 horas, em associação com a cisplatina, resultou numa maior incidência de neurotoxicidade grave do que na administração do paclitaxel como agente único e da ciclofosfamida seguida de cisplatina.

Em caso de reacções neuropatia periférica graves, as melhoras devidas à continuação do tratamento deverão ser comparadas com os riscos possíveis. No entanto, se o doente tiver de continuar com o tratamento, deverá reduzir-se a dose de paclitaxel nos ciclos seguintes de Paxene (ver secção 4.2.)

Anomalias da condução eléctrica do miocárdio e arritmias

Nos doentes tratados com paclitaxel, os casos de anomalias significativas de condução são raros. As alterações do ECG observadas durante a administração do paclitaxel foram ligeiras. A monitorização cardíaca não é recomendada excepto nos doentes com situações graves de anomalias da condução cardíaca ou arritmias. Nos casos raros de graves anomalias da condução cardíaca ou arritmias, é recomendado aplicar uma terapia apropriada e fazer um seguimento cardíaco permanente durante os ciclos seguintes. Registaram-se casos de hipotensão, hipertensão e de bradicardia durante a administração de paclitaxel, mas os doentes implicados são em geral assintomáticos e não necessitam terapia.

Adicionalmente, em estudos de Paxene com doentes com CMM ou CMO foram observados taquicardia, palpitação e síncope. Portanto, recomenda-se realizar um controle frequente das funções vitais durante as primeiras horas de perfusão do Paxene.

Em estudos com doentes com CMM ou CMO, um total de dois doentes apresentaram falha cardíaca congestiva de grau 4. Um único caso de falha cardíaca foi relacionado com Paxene e foi observado num estudo clínico de SK-SIDA.

Foram observados acontecimentos graves cardiovasculares, mais frequentemente em doentes com NSCLC do que nos doentes com carcinoma da mama ou do ovário.

Compromisso da função hepática

Os doentes com compromisso da função hepática podem apresentar um risco acrescido de toxicidade, particularmente mielossupressão de grau 3-4. Não existem provas de que a toxicidade do paclitaxel seja aumentada, quando administrado sob a forma de uma perfusão durante 3 horas a doentes com a função hepática ligeiramente afectada. Quando administrado sob a forma de uma perfusão mais prolongada, pode ser observada uma mielossupressãomielossupressão acrescida em doentes com compromisso da função hepática moderada a grave. Os doentes devem ser vigiados de perto em relação ao desenvolvimento de mielossupressãomielossupressão profunda (ver secção 4.2). Não estão disponíveis informações para recomendar modificações de dose em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (ver secção 5.2). Não existem dados relativos a doentes com colestase de base grave. Doentes com uma disfunção hepática grave não devem ser tratados com paclitaxel.

Gastrointestinal

Medicamento já não autorizado

A colite pseudomembranosa foi raramente reportada, incluindo casos ocorrendo em doentes que não foram submetidos à terapêutica concomitante com antibióticos. Esta reacção deverá ser considerada no diagnóstico diferencial de casos de diarreia grave ou persistente ocorrendo no decurso ou pouco depois da terapêutica com paclitaxel.

Outros

O Paxene contém Etanol (392 mg/ml), pelo que, entre outros, devem ser considerados os efeitos sobre o SNC (ver secção 4.7).

O paclitaxel, particularmente em associação com a radiação do pulmão e/ou gemcitabina, independentemente da ordem cronológica, pode contribuir para o desenvolvimento da penumonia intersticial.

Tal como outros citostáticos genotóxicos o paclitaxel pode ter efeitos genotóxicos. Os doentes do sexo masculinos tratados com Paxene devem ser advertidos de não tentarem procriar durante o tratamento e nos seis meses seguintes ao mesmo.

Paxene contém óleo de rícino polioxil, que pode provocar reacções alérgicas.

Como Paxene contém etanol, deve ser considerada a possibilidade de efeitos no sistema nervoso central e outros. A quantidade de alcóol neste medicamento pode alterar o efeito de outros medicamentos.

Medicamento já não autorizado

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Até à data, não se realizou nenhum estudo relativo à interacção medicamentosa com o Paxene.

Quando administrado como parte de um tratamento de associação com cisplatina, recomenda-se que o Paxene seja administrado antes da cisplatina. Quando o paclitaxel é administrado antes da cisplatina, o seu perfil de segurança é consistente com o reportado quando usado em monoterapia. Quando o paclitaxel é administrado após a cisplatina, os doentes apresentam uma mielossupressãomielossupressão mais profunda e diminuem em aproximadamente 20 % a depuração do paclitaxel.

Uma vez que a eliminação da doxorrubicina e do seu metabolito activo pode ficar reduzida quando o paclitaxel e a doxorrubicina são utilizados em associação, o paclitaxel deve ser administrado 24 horas após a doxorrubicina.

Na medida em que o paclitaxel é metabolizado pelas isoenzimas CYP 3A4 e 2C8 do citocromo P450, deve-se ter cuidado com a utilização de outros medicamentos conhecidos que inibam (ex: Eritromicina, Fluoxetina, Gemfibrozil, antifúngicos imidazol) ou estimulem (ex: Rifampicina, Carbamazepina e Fenitoina, Fenobarbital, Efavirenz, Nevirapina) estes enzimas, já que podem modificar a farmacocinética do paclitaxel. A administração simultânea de Cetoconazol, um conhecido poderoso inibidor de CYP 3A4, não inibe a eliminação de paclitaxel nos doentes; portanto, ambos os fármacos podem ser administrados em conjunto sem qualquer ajuste da dose. Informações complementares sobre o potencial de interacções de fármacos entre o paclitaxel e outros substratos/inibidores de CYP 3A4 são limitadas.

Os estudos realizados em doentes com SK-SIDA que tomaram Paxene e simultaneamente vários tipos de medicamentos, indicam que a eliminação do paclitaxel no organismo era significativamente inferior ($p < 0,05$) em presença de Nelfinavir e Ritonavir, mas não na presença de Indinavir. A respeito da utilização com outros inibidores de proteases há informações insuficientes. Por conseguinte é necessário ser muito prudente durante a administração de Paxene aos doentes tratados simultaneamente com inibidores de proteases.

4.6 Gravidez e aleitamento

Estudos em animais demosntraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3)

O Paxene não deve ser utilizado em caso de gravidez. As mulheres em tratamento com Paxene devem ser aconselhadas a usarem um meio eficaz de contracepção, durante o período da terapia e devem informar imediatamente o seu médico se ocorrer uma gravidez.

O Paxene é contra-indicado durante o aleitamento. Não se sabe se o paclitaxel é excretado no leite materno. Portanto o aleitamento deve ser interrompido durante a terapia com Paxene.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Depois de uma perfusão de Paxene, a capacidade dos doentes para realizar tarefas que necessitam uma certa habilidade, como condução e utilização de máquinas pode ser afectada devido ao conteúdo de álcool do Paxene (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Monoterapia:

As seguintes reacções adversas estão relacionadas com 166 doentes com CMM e com 120 doentes com CMO tratados com 175 mg/m^2 de Paxene, administrado em perfusão de 3 horas, como tratamento de segunda linha em dois estudos clínicos e foram considerados provável ou possivelmente relacionados com o Paxene. Como a população com SK-SIDA é muito específica, os dados de segurança do estudo clínico com 107 doentes com SK-SIDA são apresentados separadamente no final esta secção.

A depressão da medula óssea foi o principal factor de toxicidade limitante da dose do Paxene. A neutropenia grave (< 500 células/mm^3) ocorreu em 26 % dos doentes tratados com Paxene durante todo o período de tratamento. 19 % dos doentes apresentaram neutropenia grave por > 7 dias. A trombocitopenia foi observada em 6 % dos doentes. 2 %dos doentes tiveram um nadir plaquetário < 50.000 células/mm^3. A anemia (Hb < 11 g/dl) foi observada em aproximadamente 9 % dos doentes tratados mas foi grave em menos de 1 % (Hb < 8 g/dl).

A neuropatia ocorreu em 18 % dos doentes tratados com Paxene. A parestesia foi observada em 48 % dos doentes. A neuropatia e parestesia graves ocorreram em 3 % e 5 % dos doentes, respectivamente. A neuropatia periférica pode ocorrer após o primeiro ciclo e pode ser agravada com o aumento da exposição ao paclitaxel. A neuropatia periférica foi a causa da descontinuação do paclitaxel em alguns casos. Os sintomas sensoriais habitualmente melhoraram ou resolveram-se alguns meses após a descontinuação do paclitaxel. As neuropatias pré-existentes resultantes de tratamentos prévios não são uma contra-indicação para o tratamento com paclitaxel.

A outra doenca do sistema nervoso relatada mais frequentemente, foi a sonolência que afectou 14 % dos doentes.

Artralgia foi relatada em 32 % de todos os doentes (5 % grave) e a mialgia foi observada em 47 % (6 % foi grave).

As reacções no local da injecção incluindo as reacções secundárias ao extravasamento, foram geralmente moderadas e consistiram em eritema, sensibilidade, descoloração da pele, ou inchaço no local da injecção que podem resultar em celulite. O retorno de reacções da pele em um local da administração seguindo da extravasação precedente do paclitaxel num local diferente, isto é, “recall" foi relatado raramente. Não é conhecido um tratamento específico para reacções de extravasamento.

Medicamento já não autorizado

A tabela seguinte lista os efeitos indesejáveis, independentemente da gravidade, associados com a administração do paclitaxel em monoterapia, por perfusão de 3 horas nos doentes metastáticos (286 doentes tratados com Paxene nos estudos clínicos e 812 doentes tratados em outros estudos clínicos com paclitaxel) e notificados nos estudos de vigilância pós-comercialização (*) do paclitaxel. Quando há diferenças na incidência de acontecimentos entre Paxene e outros estudos clínicos com paclitaxel, é referida a incidência mais frequente.

A frequência de efeitos indesejáveis abaixo referidos expressam-se usando a seguinte convenção:

Muito frequentes (> 1/10); frequentes (> 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (> 1/1000 a < 1/100); raros (> 1/10.000 a < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Infecções e infestações:	*Muito frequentes*: infecção (incluindo herpes simples, candidíase oral, faringite, rinite) *Frequentes*: síndroma gripal. *Pouco frequentes:* infecções graves, choque séptico. Raros *: pneumonia
Doenças do sangue e do sistema linfático:	*Muito frequentes:* neutropenia grave, leucopenia grave, trombocitopenia, anemia, mielossupressão. *Frequentes:* febre neutropénica *Pouco frequentes:* anemia grave *Muito raros* *:leucemia mielóide aguda, síndroma mielodisplástico
Doenças do sistema imunitário:	*Muito Frequentes*: reacções menores de hipersensibilidade (principalmente rubor e exantema) *Pouco frequentes:* hipersensibilidade (retardada), reacções de hipersensibilidade significativas requerendo tratamento (por ex. hipotensão, edema angioneurótico, distúrbios respiratórios, urticária generalizada). *Raros *:* reacções anafilácticas *Muito raros *:* choque anafiláctico (incluindo hipersensibilidade fatal)
Doenças do metabolismo e da nutrição:	*Muito frequentes*: anorexia *Pouco frequentes:* desidratação, perda ou ganho de peso.
Perturbações do foro psiquiátrico	*Muito raros*:* estado confusional
Doenças do sistema nervosos:	*Muito frequentes*: neuropatia (principalmente periférica) parestesia, sonolência.

Medicamento já não autorizado

	Frequentes: neuropatia grave (principalmente periférica), tonturas, nervosismo, insónia, depressão, pensamentos anormais, hipocinésia, passos anormais, hipastesia, alteração do sabor, cefaleias. *Raros *:* neuropatia motora (com fraqueza distal menor resultante) *Muito raros *:* encefalopatia aguda, neuropatia autonómica (resultando em íleo paralítico e hipotensão ortostática), convulsões.
Afecções oculares:	*Pouco frequentes*: olhos secos, ambliopia, defeitos no campo visual. *Muito raros *:* distúrbios do nervo óptico e/ou visuais (*scotomata* cintilante), particularmente em doentes que recebem doses mais elevadas que as recomendadas.
Afecções do ouvido e labirinto:	*Frequentes:* acufenos *Muito raros*: perda de audição neurosensorial, vertigens
Cardiopatias:	*Frequentes:* taquicardia, palpitação, bradicardia, síncope *Pouco frequentes*: insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, taquicardia ventricular assintomática, taquicardia com bigemidade, bloqueio auriculo-ventricular e síncope, enfarte do miocárdio. *Muito raros* *: fibrilhação auricular
Vasculopatias	*Muito frequentes*: hipotensão *Frequentes*: vasodilatação (vermelhidão) *Pouco frequentes*: tromboflebite, hipertensão, trombose, *Muito raros* *: choque
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:	*Frequentes:* dispneia, epistaxis *Raros:* efusão pleural, fibrose pulmonar *Muito raros *: t*osse, hipertensão pulmonar.
Doenças gastrointestinais:	*Muito frequentes*: náuseas, vómitos, diarreia, inflamação das mucosas, obstipação, estomatite, dor abdominal *Frequentes:* boca seca, ulceração na boca, melena, dispepsia *Muito raros* *: obstrução intestinal, perfuração intestinal, colite pseudomembranosa, colite isquémica, trombose mesentérica, enterocolite necrotisante, esofagite, ascite, pancreatite aguda

Medicamento já não autorizado

Afecções hepatobiliares:	*Muito raras* *: necrose hepática, encefalopatia hepática
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	*Muito frequentes:* alopécia *Frequentes*: alteração transitória da pele, pele seca, dermatite esfoliativa, prurido, erupção, acne, alterações ligeiras e transitórias das unhas. *Pouco frequentes:* alteração da pigmentação das unhas ou descoloração da base da unha *Raros* *: eritema *Muito raros* *:* síndroma de *Stevens-Johnson*, necrose epidérmica, eritema multiforme, urticária, onicolise (os doentes tratados devem usar protectores solares nas mãos e pés)
Afecções musculo-esqueléticas e do tecidos conjuntivos:	*Muito frequentes:* artralgia, mialgia *Frequentes*: dor óssea, cãibras nas pernas, miastenia, dores nas costas
Doenças renais e urinárias:	*Frequentes*: disuria
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	*Muito frequentes:* astenia, dor, edema incluindo o periférico e face. *Frequentes*: reacções moderadas no local de administração (eritema, sensibilidade, descoloração da pele ou inchaço, dores, extravasamento, que pode resultar em celulite e ulceração cutânea), mal-estar, dor do peito, arrepios, piréxia.
Exames complementares de diagnóstico	*Frequentes*: aumento grave das transaminases, aumento grave da fosfatase alcalina *Pouco frequentes*: Aumento grave da bilirrubina

Medicamento já não autorizado

Terapêutica de associaçãode associação
A discussão seguinte refere-se a dois dos principais estudos para o tratamento de primeira linha do carcinoma do ovário (paclitaxel mais cisplatina: em mais de 1050 doentes) e dois ensaios de fase III para o tratamento do NSCLC avançado (paclitaxel mais cisplatina: em mais de 360 doentes) (ver secção 5.1).

Quando administrado numa perfusão de 3 horas, no tratamento de primeira linha do carcinoma do ovário, foram mais frequentemente notificados e com maior gravidade neurotoxicidade, artralgia/mialgia, e hipersensibilidade, em doentes tratados com paclitaxel seguido de cisplatina do que nos doentes tratados com ciclofosfamida seguida de cisplatina. A mielossupressãomielossupressão parece ser menos frequente e grave com o paclitaxel em perfusão de 3 horas seguido de cisplatina comparativamente a ciclofosfamida seguida de cisplatina.

A neurotoxicidade, principalmente neuropatia periférica, parece ser mais frequente e grave com a perfusão de 175 mg/m^2, durante 3 horas (85 % neurotoxicidade, 15 % grave) do que com a perfusão de 135 mg/m^2, durante 24 horas (25 % neuropatia periférica, 3 % grave) quando o paclitaxel foi associado com a cisplatina. Nos doentes com NSCLC e carcinoma do ovário, tratados com paclitaxel durante 3 horas, seguido de cisplatina, há um aumento aparente na incidência de neurotoxicidade grave. A neuropatia periférica pode ocorrer após o primeiro ciclo e piorar com o aumento da exposição ao paclitaxel. A neuropatia periférica foi a causa da interrupção de paclitaxel em alguns casos. Os sintomas sensoriais melhoraram ou regrediram alguns meses após a interrupção do paclitaxel. As neuropatias pre-existentes resultantes de tratamentos anteriores não são uma contra-indicação para o tratamento com o paclitaxel.

Em oito ensaios clínicos publicados (8 ensaios de fase III) incluindo 4.735 doentes com carcinoma do ovário avançado e em doze ensaios clínicos publicados (um largo de fase II e onze de fase III) incluindo 4.315 doentes com NSCLC tratados com paclitaxel e regimes contendo derivados de platina, observaram-se os mesmos efeitos indesejáveis que os observados com o paclitaxel em monoterapia. Adicionalmente ocorreram muito raramente, oclusão intestinal, efeitos sobre a depuração da creatinina, electrólitos anormais (exemplo, hiponatrémia, hipomagnesémia), hiperglicémia, tosse e pneumonia.

A pneumonia por radiação tem sido relatada muito raramente em doentes recebendo simultaneamente radioterapia e/ou gemcitabina.

Sarcoma de Kaposi associado à SIDA

Os efeitos indesejáveis listados de seguida são baseados no ensaio clínico com 107 doentes tratados com Paxene 100 mg/ m^2, administrado em perfusão de 3 horas, como tratamento de segunda linha num estudo clínico e foram considerados possíveis ou provavelmente associados ao Paxene. Excepto para os efeitos indesejáveis hematológicos e hepáticos (listados abaixo), a frequência e gravidade dos efeitos indesejáveis são geralmente semelhantes entre os doentes com SK e os doentes com tumores sólidos tratados com paclitaxel em monoterapia.

A mielossupressão foi o principal efeito tóxico dose-limitante do Paxene. A neutropenia grave (< 500 células/mm^3) foi observada em 20 % e 39 % dos doentes, respectivamente, durante o primeiro ciclo e todo o período de tratamento. A neutropenia esteve presente durante > 7 dias em 41 % dos casos e em 30 - 35 dias em 8 % dos doentes. Foi resolvida em 35 dias em todos os doentes que foram seguidos. A incidência da neutropenia de grau 4 durante 7 ou mais dias foi 22 % . A febre neutropénica relatada para o paclitaxel foi registada em 14 % dos doentes. Houve três episódios de sépsis (2,8 %) durante a administração de Paxene, com relação causal com o medicamento que se verificaram fatais. A trombocitopenia foi observada em 50 % dos doentes, e foi grave (< 50.000 células/mm^3) em 9 %. Foram registados episódios hemorrágicos em menos de 3 % dos doentes que receberam paclitaxel, mas estes episódios foram localizados. Anemia (Hb < 11 g/dl) foi observada em 61 % dos doentes e foi grave (Hb < 8 g/dl) em 10 %. A transfusão de eritrócitos foi necessária em 21 % dos doentes.

Nos doentes (> 50 % sob inibidores das proteases) com função hepática basal normal; 28 %, 43 % e 44 % tiveram aumento da bilirrubina, fosfatase alcalina e AST (SGOT), respectivamente. Para cada um destes parâmetros, os aumentos foram graves em 1 % dos casos.

4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum antídoto para uma sobredosagem de Paxene. Nesse caso o doente deve ser vigiado de perto e receber um tratamento para as principais toxicidades esperadas, as quais são a depressão da medula óssea, a mucosite e as neuropatias periféricas.

Medicamento já não autorizado

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes taxanos, código ATC: L01CD01.

A substância activa contida em Paxene é o paclitaxel. O mecanismo de acção anti tumoral exacto do paclitaxel não é conhecido. Pensa-se que provoca o ligamento de microtubulos de dimeros da tubulina, impedindo assim a despolimerização. A estabilização tem então como efeito inibir a normal reorganização dinâmica da rede microtubular, que é essencial para a interfase vital e as funções mitóticas celulares. Por outro lado, o paclitaxel induz o ligamento de microtubulos durante todo o ciclo celular e a criação de múltiplos ásteres de microtubulos durante a mitose.

Carcinoma metastático da mama:
A eficácia e segurança de Paxene (175 mg/m^2 durante 3 horas em intervalos de 3 semanas) no carcinoma da mama metastático refractário foram investigadas em 172 mulheres em um ensaio de fase III aberto e multicentrico. A taxa da resposta clínica foi de 18,5 %, a mediana do tempo para a progressão foi de 2,8 meses (IC: 2,1 - 3,3 meses) e a mediana do tempo de sobrevivência foi de 9,9 meses (IC: 7,8 - 13,1 meses). Os resultados obtidos com Paxene são quase idênticos aos dos ensaios da fase III do paclitaxel publicados.

Carcinoma avançado do ovário (tratamento de primeira linha):
A segurança e eficácia do paclitaxel foram avaliadas em dois ensaios clínicos principais controlados aleatorizados (comparado com ciclofosfamida 750 mg/m^2 + cisplatina 75 mg/m^2). No primeiro ensaio, com 650 doentes na fase IIb-c, III ou IV do carcinoma primário do ovário foi administrado paclitaxel (175 mg/m2 durante 3 horas) seguido de cisplatina (75 mg/m^2) num máximo de 9 ciclos, ou tratamento controlo. O segundo estudo principal avaliou um máximo de 6 ciclos com paclitaxel (135 mg/m2, numa perfusão de 24 horas) seguido de cisplatina (75 mg/m^2) ou tratamento controlo em mais de 400 doentes com carcinoma primário do ovário de fase III ou IV com um tumor residual > 1 cm após laparotomia, ou com metastases distantes. Embora as duas posologias diferentes de paclitaxel não tenham sido comparadas uma com a outra, directamente, em ambos os ensaios, os doentes tratados com paclitaxel em associação com cisplatina tiveram um tempo de progressão significativamente mais longo (estudo 1: mediana 15,3 meses vs 11,5 meses, p<0,001; estudo 2: mediana 17 meses vs 13 meses, p< 0,001) e um maior tempo de sobrevivência (estudo 1: mediana 36 meses vs 26 meses, p=0,0016; estudo 2: mediana 36 meses vs 24 meses, p< 0,001), e no estudo 1 houve uma taxa de resposta significativamente superior (estudo 1: 59 % vs 45 %, p=0,014; estudo 2: 60 % vs 50 %, NS), quando comparado com a terapia padrão. O aumento da neurotoxicidade, artralgia/mialgia, mas reduzida mielosupressão foram observados em doentes com carcinoma avançado do ovário, cuja perfusão de paclitaxel/cisplatina decorreu em 3 horas, em comparação com os doentes que receberam ciclofosfamida/csplatina.

Carcinoma metastático do ovário (tratamento de segunda linha):
A eficácia e segurança de Paxene (175 mg/m^2 durante 3 horas em intervalos repetidos de 3 semanas) no carcinoma metastático do ovário avançado foram investigadas em 120 mulheres em um ensaio de fase II estendida, aberto e multicentrico. A taxa da resposta clínica foi de 21,7 % (IC: 14,7 % - 31,1 %), a mediana do tempo para a progressão foi de 4,1 meses (IC: 3,3 - 4,9 meses) e a mediana do tempo de sobrevivência foi de 13,4 meses (IC: 11,5 - 15,0 meses). Os resultados obtidos com Paxene são quase idênticos àqueles dos ensaios da fase III do paclitaxel publicados.

Carcinoma das células não pequenas do pulmão
A eficácia da associação paclitaxel/cisplatina foi demonstrada em dois ensaios clínicos controlados aleatorizados, em doentes com carcinoma das células não pequenas do pulmão, localmente avançado ou metastático.

No primeiro estudo, 332 doentes com NSCLC localmente avançado ou metastático foram aleatorizados para receber cisplatina (80 mg/m2) em associação a Teniposido (100 mg/m2; n= 166), ou cisplatina (80 mg/m^2) e paclitaxel (175 mg/m2; n= 166). Não se observou vantagem no tempo de

Medicamento já não autorizado

sobrevivência (9,5 vs 9,9 meses) ou sobrevivência sem progressão da doença (5,1 vs 5,0 meses) com cisplatina/paclitaxel vs cisplatina/tenoposido. No entanto, verifou-se com cisplatina/placitaxel uma maior taxa de resposta (37 % vs 26 %), menos efeitos adversos e melhoria da qualidade de vida (QoL) a curto prazo versus cisplatina/tenoposido, o que foi considerado um resultado importante na população paliativa. A neurotoxicidade periférica de grau 2 ou 3 foi observada mais frequentemente com cisplatina/paclitaxel (29 % vs 6 %).

No segundo estudo, 599 doentes com doença em estadio IIIB ou IV foram aleatorizados para receberem cisplatina (75 mg/m^2) e etoposido (100 mg/m2; n= 200) ou cisplatina (75 mg/m^2) e dose baixa de paclitaxel (135 mg/m^2; n= 198) ou cisplatina (75 mg/m^2) e dose elevada de paclitaxel (250 mg mg/m^2) com G-CSF (n=201). O tempo médio de sobrevivência para cada braço contendo paclitaxel não foi significativamente diferente comparado com etoposido/cisplatina (p=0,097 e 0,090 para a dose mais elevada e mais baixa de paclitaxel, respectivamente). Relativamente à sobrevivência sem progressão da doença, os resultados foram significativamente diferentes e foram notados no braço com a dose mais elevada do paclitaxel comparado com etoposido/cisplatina (p=0,007). As taxas de resposta foram fortemente favoráveis aos braços contendo paclitaxel [13 %, 30 % e 26 % para etoposido/cisplatina, dose elevada de paclitaxel (p< 0,001 vs etoposido/cisplatina) e dose baixa de paclitaxel (p=0,003 vs etoposido/cisplatina), respectivamente]. Uma maior proporção de doentes tratados com paclitaxel teve melhorias na qualidade de vida a curto prazo. No entanto, a neurotoxicidade de grau 3 foi significativamente mais frequente com as doses elevadas de paclitaxel vs etoposido/cisplatina (40 % vs 21 %).

Sarcoma de Kaposi associado à SIDA:
A eficácia e segurança do Paxene foram testadas durante um estudo único não comparativo em 107 doentes com Sarcoma de Kaposi avançado previamente tratados com quimioterapia sistémica. Neste estudo os doentes receberam factor de estimulação de crescimento de granulócitos (G-CSF). O critério de avaliação primário foi a melhor resposta do tumor. Foi administrada aos doentes, numa perfusão de 3 horas, 100 mg/m² de Paxene, de 14 em 14 dias. Dos 107 doentes, 63 foram considerados resistentes às antraciclinas em lipossomas. Este sub-grupo foi constituído como a população alvo em termos de eficácia.

A taxa total de sucesso (resposta parcial ou total) foi de 57 % (valores compreendidos entre 44 e 70 %), após 15 ciclos de tratamento em doentes resistentes às antraciclinas em lipossomas. Mais de metade das respostas foram visíveis logo após os três primeiros ciclos de tratamento. Nos doentes resistentes às antraciclinas em lipossomas, os índices de resposta foram semelhantes aos índices dos doentes que nunca tinham tomado inibidores de proteases (55,6 %) e aos dos que tinham tomado um, pelo menos 2 meses antes do tratamento com Paxene (60,9 %).

A mediana do tempo para a progressão na população alvo foi de 468 dias (95 % IC 257 - NE). A mediana de sobrevivência do Paxene não pôde ser calculada, mas o limite inferior de 95 % foi de 617 dias nos doentes alvo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Depois da administração intravenosa, a concentração no plasma diminui de forma bifásica ou trifásica. A disponibilidade do paclitaxel não é linear (dependendo da concentração), visto que a exposição sistémica do organismo ao produto aumenta mais do que se poderia prever pelo aumento da dose.

Segundo estudos *in vitro*, o grau de ligação às proteínas plasmáticas oscila entre 88 a 98 %. Apesar deste valor elevado, o paclitaxel distribui-se amplamente pelos tecidos.

Carcinoma metastático da mama:
Os parâmetros farmacocinéticos de paclitaxel a 175 mg/m^2 administrado durante 3 horas a 13 doentes com carcinoma de mama foram os seguintes: concentração máxima (C_{max}) foi 3.890 ng/ml, a área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo (AUC) foi 14.090 ng·h/ml e a depuração (CL) foi de 13,3 l/h/m^2.

Medicamento já não autorizado

Carcinoma metastático da mama ou do ovário:
Os parâmetros farmacocinéticos de paclitaxel em 175 mg/m^2 administrado durante 3 horas a 3 doentes com carcinoma da mama e a 5 doentes com carcinoma do ovário foram os seguintes: concentração máxima (C_{max}) foi 4.213 ng/ml, área sob da curva da concentração plasmática em função do tempo (AUC) foi 12.603 ng h/ml e depuração (CL) foi de 20,4 l/h/m^2.

A excreção renal tem uma importância mínima na eliminação do paclitaxel, dado que em média menos de 10 % da dose foi encontrada na urina sem sofrer alteração. A principal via de eliminação é por metabolismo, seguido da eliminação biliar; entre 6 doentes, 39 a 87 % da dose intravenosa administrada (175 mg/m²) foi excretada nas fezes, com uma média apenas de uns 10 % da dose, na forma inalterada de paclitaxel. Foram detectados vários metabolitos, tendo sido apenas identificados três: 6 alfa-hidroxipaclitaxel, 3'-para-hidroxipaclitaxel e 6 alfa, 3'-para-hidroxipaclitaxel. O componente principalmente excretado nas fezes é o 6 alfa-hidroxipaclitaxel. Os estudos *in vitro* realizados mostraram que o CYP2C8 e 3A4 estão também implicados na formação do 6 alfa-hidroxipaclitaxel e do 3' para-dihidroxipaclitaxel, respectivamente.

Sarcoma de Kaposi associado à SIDA
Depois de uma dose intravenosa de 100 mg/m², administrada em forma de perfusão de 3 horas em 19 doentes que sofriam do Sarcoma de Kaposi associado à SIDA, as concentrações máximas oscilavam entre 761 a 2.860 ng/ml (1.530 em média) e a área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo (AUC) foi aproximadamente de 5.619 ng·h/ml (os valores variaram de 2.609 a 9.428). A depuração foi de 20,6 1/h/m² (de 11 a 38) e o volume de distribuição foi de 291 1/m² (de 121 a 638). A semi-vida do produto estabelece-se, em média, em 23,7 horas (de 12 a 33).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenese, mutagenese, efeitos sobre a fertilidade:
Os estudos realizados mostraram que o paclitaxel tem uma acção genotóxica *in vivo* (teste do micronúcleos no rato); no entanto não provocou nenhuma mutação no teste de Ames ou no ensaio de mutação genética CHO/HGPRT (ovário de hamster chinês/hipoxantine-guanina fosforibosiltransferase). O potencial carcinogénicoo do paclitaxel ainda não foi objecto de estudo. No entanto, o paclitaxel pertence a um grupo de substâncias que são potencialmente carcinogéneas devido ao seu mecanismo de acção. Também sabemos que o paclitaxel provoca uma diminuição da fertilidade e um perigo para o feto no rato em doses pouco elevadas (0,6 mg/kg/dia). Os estudos realizados com animais mostraram que o paclitaxel produz efeitos tóxicos irreversíveis nos órgãos reprodutores masculinos a níveis de exposição clinicamente relevantes.

Medicamento já não autorizado

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Óleo de rícino polioxil
Ácido cítrico (anidro)
Etanol

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

É desaconselhado que o produto não diluído, esteja em contacto com equipamentos ou sistemas de perfusão contendo PVC. Para evitar ao máximo a exposição do doente ao DEHP [di-(2-etilhexil)ftalato), que poderá ser dissolvido de sacos ou de recipientes de PVC, as soluções de Paxene diluídas devem de ser conservadas em frascos (de vidro ou de polipropileno) ou em sacos de plástico (de polipropileno ou de poliolefino) e administradas através de um dispositivo de perfusão em polietileno.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injectáveis fechado: 2 anos

A estabilidade química, física e microbiológica do produto não diluído remanescente, não diluído, no frasco para injectáveis, demonstrou manter-se estável durante 28 dias, quando conservado abaixo de 25 ºC. Quaisquer outras condições e tempos de conservação são da responsabilidade do utilizador.

Após a sua diluição, a sua estabilidade química e física normal, nos sacos de perfusão de polipropileno foi demonstrada durante, pelo menos 24 horas a uma temperatura inferior a 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico o produto diluído deve ser utilizado imediatamente. De modo contrário, o tempo de conservação habitual e as condições antes de começar a utilizar o produto são da responsabilidade do utilizador, não devendo normalmente ultrapassar 24 horas, a uma temperatura entre 2° e 8 °C, excepto em caso de diluição sob condições assépticas validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.
Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Para as condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

Medicamento já não autorizado

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 5 ml de vidro transparente (Tipo I) com cápsula de fecho flip-off, contendo 30 mg de concentrado.

Frasco para injectáveis de 20 ml de vidro transparente (Tipo I) com cápsula de fecho flip-off, contendo 100 mg de concentrado.

Frasco para injectáveis de 30 ml de vidro transparente (Tipo I) com cápsula de fecho flip-off, contendo 150 mg de concentrado.

Frasco para injectáveis de 50 ml de vidro transparente (Tipo I) com cápsula de fecho flip-off, contendo 300 mg de concentrado.

Encontram-se disponíveis 4 apresentações: frasco para injectáveis de 30 mg/5 ml, frasco para injectáveis de 100 mg/16,7 ml, frasco para injectáveis de 150 mg/25 ml e frasco para injectáveis de 300 mg/50 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação

Para utilização única. Rejeitar qualquer porção remanescente após a primeira utilização.

Precauções para a preparação e a administração
paclitaxel é um medicamento antineoplásico citotóxico; por conseguinte, como qualquer outro composto tóxico o Paxene deve ser manipulado com precaução. Recomenda-se a utilização de luvas, óculos e roupas de protecção. Em caso de contacto da solução de Paxene com a pele, lave imediatamente e cuidadosamente a parte afectada com agua e sabão. Em caso de contacto da solução de Paxene com as mucosas, a zona afectada deve ser abundantemente enxaguada com água. O Paxene deve ser apenas preparado e administrado por pessoal devidamente treinado na manipulação de

agentes citotóxicos. Colaboradoras grávidas não devem manusear o Paxene.

Preparação para perfusão intravenosa
O Paxene concentrado para solução para perfusão deve ser diluído antes de ser perfundido. O Paxene deve de ser diluído em solução para perfusão de Cloreto de Sódio a 9 mg/ml (0,9 %), em solução injectável de Glucose a 50 mg/ml (5 %) ou em solução injectável de Glucose a 50 mg/ml (5 %) % em solução injectável de Ringer para obter uma concentração final de 0,3 a 1,2 mg/ml. Após a sua diluição, a sua estabilidade química e física normal, nos sacos de perfusão de polipropileno foi demonstrada durante, pelo menos 24 horas a uma temperatura inferior a 25 °C.
Do ponto de vista microbiológico o produto diluído deve ser utilizado imediatamente. De modo contrário, o tempo de conservação habitual e as condições antes de utilização do produto são responsabilidade do utilizador, não devendo normalmente ultrapassar 24 horas, a uma temperatura entre 2° e 8 °C, excepto em caso de diluição sob as condições assépticas exigidas e validadas.

Os produtos que necessitam de uma administração parentérica devem de ser examinados visualmente antes de serem administrados, para identificar qualquer problema devido à presença de partículas ou qualquer descoloração. Durante a preparação, a solução pode tornar-se turva, devido ao veículo utilizado na formulação.

As soluções de Paxene devem ser preparadas e conservadas em recipientes de vidro, polipropileno ou poliolefina. Os sistemas de administração a usar devem ser livres de PVC, tais como os de polietileno.

O Paxene deve ser administrado através de um filtro em linha constituído por uma membrana micropororosa com poro máximo de 0,22 µm. A utilização de dispositivo de filtragem contendo uma tubulação curta de saída e entrada revestidos de PVC não resultou em significativa absorção de DEHP.

Manipulação e utilização
Os procedimentos indicados para a manipulação e eliminação adequadas dos medicamentos citotóxicos devem ser seguidos

Medicamento já não autorizado

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2Qj
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de Julho de 1999
Data da última renovação: 19 de Julho de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMEA) http://www.emea.europa.eu.

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

IVAX Pharmaceuticals UK
Aston Lane North
Preston Brook
Runcorn
Cheshire
Reino Unido

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR
TEXTO DA CARTONAGEM DE PAXENE DE 30 mg/5 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solução para perfusão
paclitaxel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um frasco para injectáveis contém 6 mg/ml de paclitaxel (30 mg de paclitaxel em 5 ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: óleo de rícino polioxil; ácido cítrico (anidro) e 49,7 % (v/v) de etanol. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
30 mg/5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e longe da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS

ADVERTÊNCIA: Necessita diluição
Para utilização única.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

A estabilidade química, física e microbiológica do produto não utilizado, não diluído, no frasco para injectáveis foi demonstrada durante 28 dias, quando conservado abaixo de 25 ºC.

Após a diluição, a estabilidade química e física, nos sacos de perfusão de polipropileno foi demonstrada durante 24 horas quando conservado abaixo de 25 ºC.

Medicamento já não autorizado

Do ponto de vista microbiológico o produto diluído deve ser utilizado imediatamente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 ºC.
Conservar o frasco para injectáveis na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar qualquer parte do produto que não seja utilizado, de acordo com a norma vigente sobre os Agentes Citotóxicos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londres E16 2QJ
Reino Unido

Medicamento já não autorizado

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/113/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE PAXENE DE 30 mg/5 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solução para perfusão.
paclitaxel
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

30 mg/5 ml
ADVERTÊNCIA: Necessita diluição

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR
TEXTO DA CARTONAGEM DE PAXENE DE 100 mg/16,7 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solução para perfusão
paclitaxel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um frasco para injectáveis contém 6 mg/ml de paclitaxel (100 mg de paclitaxel em 16,7 ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: óleo de rícino polioxil; ácido cítrico (anidro) e 49,7 % (v/v) de etanol. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
100 mg/16,7 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e longe da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS

ADVERTÊNCIA: Necessita diluição
Para utilização única.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

A estabilidade química, física e microbiológica do produto não utilizado, não diluído, no frasco para injectáveis foi demonstrada durante 28 dias, quando conservado abaixo de 25 ºC.

Após a diluição, a estabilidade química e física, nos sacos de perfusão de polipropileno foi demonstrada durante 24 horas quando conservado abaixo de 25 ºC.

Do ponto de vista microbiológico o produto diluído deve ser utilizado imediatamente.

Medicamento já não autorizado

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 ºC.
Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar qualquer parte do produto que não seja utilizado, de acordo com a norma vigente sobre os Agentes Citotóxicos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londres E16 2QJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/113/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE PAXENE DE 100 mg/16,7 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solução para perfusão.
paclitaxel
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

100 mg/16,7 ml
ADVERTÊNCIA: Necessita diluição

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR
TEXTO DA CARTONAGEM DE PAXENE DE 150 mg/25 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solução para perfusão
paclitaxel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um frasco para injectáveis contém 6 mg/ml de paclitaxel (150 mg de paclitaxel em 25 ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: óleo de rícino polioxil; ácido cítrico (anidro) e 49,7 % (v/v) de etanol. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
150 mg/25 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e longe da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS

ADVERTÊNCIA: Necessita diluição
Para utilização única.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

A estabilidade química, física e microbiológica do produto não utilizado, não diluído, no frasco para injectáveis foi demonstrada durante 28 dias, quando conservado abaixo de 25 ºC.

Após a diluição, a estabilidade química e física, nos sacos de perfusão de polipropileno foi demonstrada durante 24 horas quando conservado abaixo de 25 ºC.

Do ponto de vista microbiológico o produto diluído deve ser utilizado imediatamente.

Medicamento já não autorizado

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 ºC.
Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar qualquer parte do produto que não seja utilizado, de acordo com a norma vigente sobre os Agentes Citotóxicos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londres E16 2QJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/113/002

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE PAXENE DE 150 mg/25 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solução para perfusão.
paclitaxel
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

150 mg/25 ml
ADVERTÊNCIA: Necessita diluição

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR
TEXTO DA CARTONAGEM DE PAXENE DE 300 mg/50 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solução para perfusão
paclitaxel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um frasco para injectáveis contém 6 mg/ml de paclitaxel (300 mg de paclitaxel em 50 ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: óleo de rícino polioxil; ácido cítrico (anidro) e 49,7 % (v/v) de etanol. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
300 mg/50 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e longe da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS

ADVERTÊNCIA: Necessita diluição
Para utilização única.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

A estabilidade química, física e microbiológica do produto não utilizado, não diluído, no frasco para injectáveis foi demonstrada durante 28 dias, quando conservado abaixo de 25 ºC.

Após a diluição, a estabilidade química e física, nos sacos de perfusão de polipropileno foi demonstrada durante 24 horas quando conservado abaixo de 25 ºC.

Do ponto de vista microbiológico o produto diluído deve ser utilizado imediatamente.

Medicamento já não autorizado

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 ºC.
Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar qualquer parte do produto que não seja utilizado, de acordo com a norma vigente sobre os Agentes Citotóxicos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londres E16 2QJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/113/004

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE PAXENE DE 300 mg/50 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solução para perfusão
paclitaxel
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

300 mg/50 ml
ADVERTÊNCIA: Necessita diluição

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solução para perfusão
Paclitaxel

Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Paxene e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Paxene
3. Como utilizar Paxene
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Paxene
6. Outras informações

Medicamento já não autorizado

1. O QUE É PAXENE E PARA QUE É UTILIZADO

O Paxene pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como agentes antineoplásicos. Estes agentes são utilizados no tratamento do cancro.

O Paxene concentrado para solução para perfusão é utilizada no tratamento de:
- do Sarcoma de Kaposi em fase avançada relacionada com SIDA, quando outros tratamentos (lipossomas de antraciclina) foram tentados sem sucesso. Este é um tumor originário dos vasos sanguíneos da pele ou de outros órgãos e aparece na forma de manchas salientes ou lisas de cor roxa a castanho escura sobre a pele.
- carcinoma da mama avançado quando determinados tratamentos (terapia padrão contendo antraciclina) foram tentados sem sucesso ou quando o doente for inadequado para estes tratamentos.
- carcinoma do ovário avançado ou com tumor remanescente (>1 cm) após cirurgia inicial, em associação com cisplatina, como tratamento de primeira linha.
- carcinoma avançado do ovário quando determinados tratamentos (terapia padrão de combinação contendo platina mas não taxanos) foram tentados sem sucesso (como tratamento de segunda linha).
- carcinoma das células não pequenas do pulmão nos doentes que não sejam candidatos a uma intervenção cirúrgica e/ou radioterapia potencialmente curativas. A eficácia desta indicação é suportada por número limitado de dados.

2. ANTES DE UTILIZAR PAXENE

Não utilize Paxene:
- se tem hipersensibilidade (alergia) ao paclitaxel ou a qualquer outro componente do Paxene;
- alguma vez teve problemas com o seu fígado;
- se tem sido informada que a sua quantidade de células sanguíneas brancas está muito baixa;
- se tiver uma infecção grave e fora do controle
- se estiver grávida ou tiver possibilidade de vir a ficar grávida, ou estiver a amamentar.

Tome especial cuidado com Paxene

- Antes de iniciar o tratamento com Paxene e durante o mesmo, será necessário realizar análises ao sangue regularmente, para verificar se é seguro continuar com o seu tratamento.
- Paxene não é recomendado para o uso em crianças e adolescentes com idade inferior a18 anos).
- Informe o seu médico imediatamente se desenvolver diarreia com hemorragia, grave ou prolongada durante ou após o tratamento com Paxene. Isto pode ser um sinal de uma grave inflamação do intestino (colite pseudomembranosa).
- Se sentiu um ritmo cardíaco irregular, tonturas ou cansaço durante o tratamento.
- Se efectuou tratamento com radiação (radioterapia) ao peito (ver secção 4 Efeitos secundários possíveis).
- Se está a tomar outros medicamentos que possam interagir com paclitaxel (ver Ao utilizar Paxene com outros medicamentos).

Ao utilizar Paxene com outros medicamentos:

Informe o seu médico antes de utilizar Paxene se:
- estiver a tomar ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina (para tratamento da SIDA) ou quaisquer outros medicamentos receitados o para o seu estado;
- estiver a tomar outros medicamentos receitados pelo médico para todas as afecções (por ex. eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, anti-fúngicos derivados do imidazole, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital);
- estiver a tomar outros medicamentos, que tiver adquirido para si próprio sem receita médica.

Se já está a ser tratado com doxorrubicina para a sua condição, então a sua primeira dose de paclitaxel deve ser administrada 24 horas após a doxorrubicina.

O Paxene pode alterar o efeito de outros medicamentos devido ao seu elevado teor de álcool. Se consultar outro médico ou for a um hospital, não se esqueça de informar sobre os medicamentos que está a tomar.

Gravidez e aleitamento:
Comunique o seu médico se estiver grávida, pense na possibilidade de estar grávida ou no fato de estar a amamentar antes de receber o tratamento com Paxene. Paxene não pode ser usado durante a gravidez e mulheres recebendo Paxene não devem amamentar. Precauções adequadas de contracepção devem ser usadas ao receber Paxene.

Os doentes do sexo masculinos tratados com Paxene devem ser advertidos de não tentarem procriar durante o tratamento e nos seis meses seguintes ao mesmo.

Condução de veículos e utilização de máquinas:
O Paxene contém álcool. Talvez não seja seguro conduzir veículos ou utilizar máquinas durante algumas horas, depois de receber o seu tratamento. Pergunte ao seu médico. No intervalo entre os seus tratamentos com Paxene deverá ter capacidade para conduzir e usar máquinas, a não ser que sinta cansaço ou tontura.

Informações importantes sobre alguns componentes de Paxene:
Este medicamento contém aproximadamente 50 % por volume de etanol. Cada dose contém até 21 g de etanol.
A quantidade de alcoól neste medicamento pode alterar o efeito de outros medicamentos e deve ser administrado com precaução a doentes com doença hepática ou epilepsia. Após a perfusão com Paxene, a quantidade de álcool pode interferir na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.
Paxene contém óleo de rícino polioxil o qual pode causar uma reacção alérgica.

3. COMO UTILIZAR PAXENE

Medicamento já não autorizado

O seu concentradopara solução para perfusão será diluído e depois administrado lentamente numa veia durante cerca de três horas, excepto outra decisão. As quantidades (dose) de Paxene que lhe forem administradas serão calculadas com base na área da superfície do seu corpo em metros quadrados (m^2), tendo em conta também os resultados das suas análises ao sangue e a sua condição física. Se necessário, o seu médico ajustará a posologia durante o tratamento.

Sarcoma de Kaposi associado à SIDA:
A dose normal de Paxene é de 100 mg/m^2 de área de superfície corporal.
O Paxene vai ser-lhe administrado em intervalos de duas semanas, enquanto os resultados das suas análises ao sangue demonstrarem que é seguro prosseguir com seu tratamento.

Carcinoma avançado da mama e do ovário (tratamento de segunda linha):
A dose normal de Paxene é de 175 mg/m^2 de área de superfície corporal.
O Paxene vai ser-lhe administrado em intervalos de três semanas, enquanto os resultados das suas análises ao sangue demonstrarem que é seguro prosseguir com seu tratamento.

Carcinoma avançado do ovário (tratamento de primeira linha):
Podem ser administradas duas doses de Paxene: Paxene 175 mg/m^2 de área de superfície corporal durante 3 horas, seguido de outro medicamento, a cisplatina, cada 3 semanas; alternativamente, Paxene 135 mg/m^2 de área de superfície corporal durante 24 horas, seguido de outro medicamento, a cisplatina, cada 3 semanas. A continuação do tratamento dependerá dos resultados das suas análises sanguíneas, que demonstrarão se é seguro continuar o tratamento.

Carcinoma das células não pequenas do pulmão:
A dose habitual de Paxene é de 175 mg/m^2 de área de superfície corporal durante 3 horas, seguido de outro medicamento, a cisplatina, cada 3 semanas. A continuação do tratamento dependerá dos resultados das suas análises sanguíneas, que demonstrarão se é seguro continuar o tratamento.

Para ajudar a evitar a ocorrência de reacções alérgicas enquanto estiver a receber a sua perfusão, ser-lhe-ão administrados medicamentos antes de começar o tratamento. Doze horas e seis horas antes da sua perfusão, receberá Dexametasona (um esteróide) sob forma de comprimido para engolir, ou então sob forma de injecção. Entre meia hora e uma hora antes da sua perfusão, receberá dois tipos diferentes de injecção (uma de anti-histamínicos e outra de antagonistas H_2).

A perfusão só lhe será administrada sob supervisão médica, e durante esta administração será examinado regularmente para controlar a sua reacção ao tratamento. Se tiver antecedentes de problemas cardíacos, a sua frequência cardíaca poderá ser monitorizada. Se ocorrerem quaisquer problemas enquanto recebe a perfusão, a equipa médica estará a postos para tomar qualquer medida necessária.

Medicamento já não autorizado

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Paxene pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos secundários poderá ocorrer durante a administração de Paxene ou após o tratamento. Durante o tratamento, informe a equipa médica se se sentir mal. Se sentir mal-estar no intervalo entre as administrações ou após o final do tratamento, consulte o seu médico ou o seu farmacêutico o mais rápido possível.

A frequência dos possíveis efeitos secundários em baixo descriminados é definida utilizando a seguinte convenção:
Muito frequente (afectam mais de 1 pessoa em 10)
Frequente (afectam 1 a 10 pessoas em 100)
Pouco frequentes (afectam 1 a 10 pessoas em 1000)
Raros (afectam 1 a 10 pessoas em 10000)

Muito raros (afectam menos de 1 pessoa em 10000)
Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Efeitos secundários muito frequentes são descritos a seguir:

- Infecções – pode estar associado com sensação de calor (febre) ou frio (arrepios), anginas e infecção fúngica na boca (candidíase oral)
- Reacções alérgicas moderadas incluindo rubor e eritema cutâneo
- Redução da pressão sanguínea, que pode fazê-lo sentir-se tonto quanod se levanta
- Distúrbios na alimentação incluindo anorexia
- Perturbações nervosas incluindo dormência e formigueiro nas mãos e pés
- Sentir ou ou estar indisposto
- Diarreia moderada, obstipação e dor de estômago
- Perda de cabelo
- Fraqueza muscular e das articulações, dor ou perda de sensação nas pernas
- Dor e inchaço no local de administração pode ocorrer

Efeitos secundários frequentes são descritos a seguir:

- Sintomas tipo gripais
- Redução na contagem de células brancas temporárias, que pode conduzir ao desenvolvimento de uma infecção
- Reducção da contage de plaqueas que pode originar hemorragias pouco frequentes (por ex. hemorragia nasal) e hematomas inexplicáveis
- Sensação de dor no corpo
- Sensação de tonturas
- Sentir-se agitado
- Falta de sono
- Mau sabor na boca
- Perda de equilíbrio ou cambalear
- Dor de cabeça
- Zumbidos
- Ritmo cardíaco anormal
- Sensação de desmaio
- Vermelhidão ou rubor da pele
- Falta de ar
- Hemorragia nasal
- Boca seca e úlceras na boca
- Indigestão
- Descoloração das fezes
- Alterações na pele e unhas
- Pele escamada moderada com secura, eritema cutâneo e acne
- Dor nos ossos e costas, bem como cãibras
- Dor durante a micção
- Reações no local de injecção que originam dor, inchaço e dureza da pele em volta do local de injecção. Paxene pode também extravasar de uma veia e provocar infecção ou ulceração pele em redor
- O nível de algumas enzimas no sangue pode aumentar.

Medicamento já não autorizado

Efeitos secundários pouco frequentes são descritos a seguir:

- Infecção grave como pneumonia
- Anemia grave
- Sensação de cansaço
- Pele pálida

- Desidratação, perda de peso ou ganho de peso
- Dores no peito graves, batimento cardíaco irregular, sensação de desmaio e ataque cardíaco
- Aumento da pressão sanguínea, coágulos no sangue e inflamação das veias
- Amarelecimento da pele e unhas

Efeitos secundários raros são descritos a seguir:

- Infecção como pneumonia
- Inchaço localizada da pele
- Reacção alérgica grave (reacção anafiláctica) – pode sentir prurido localizado e inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca, língua ou garganta
- Efeitos nos nervos que controlam os músculos resultando em fraqueza nos braços e pernas
- Prurido, eritema cutâneo vermelho
- Problemas com os seus pulmões, incluindo inchaço e acumulação de fluidos que podem provocar um problema respiratório

Efeitos secundários muito raros são descritos a seguir:

- Leucemia aguda (cancro do sangue)
- Reacções alergicas ameaçadoras de vida (reacção anafiláctica).
- Aparentar e estar confuso
- Doença do cérebro
- Diarreia persistente
- Ataques (convulsões, crises)
- Distúrbios visuais
- Perda de audição
- Problemas de equilíbrio
- Aumento do ritmo cardíaco
- Choque
- Obstipação
- Dor abdominal provocada acumulação de fluidos no abdomén (ascite), inflamação do intestino, obstrução do intestino, coágulos nos vasos sanguíneos do seu intestino e perfuração da parede do intestino
- Doença do pâncreas
- Doença no esófago (tubo que transporta os alimentos até ao seu estômago)
- Perda de apetite
- Grave irritação, lesão e eritema da pele
- Perda de uma unha do pé ou da mão – deve usar protecções nas mãos e pés quando exposto ao sol
- Dano no fígado – amarelecimento da pele e niveís anormais de algumas enzimas do fígado

Medicamento já não autorizado

Se verificar que algum efeito secundário naõ está descrito neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR PAXENE

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Paxene após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injectáveis e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 ºC.
Manter na embalagem de origem para proteger da luz.

A sua solução Paxene será mantida na farmácia, onde será preparada, ficando pronta para ser administrada pelo médico ou enfermeira. Após a diluição, a estabilidade química e física foi demonstrada durante 24 horas quando conservado abaixo de 25 ºC. Do ponto de vista microbiológico o produto deve ser utilizado imediatamente após abertura. Outros tempos e condições de conservação sã da responsabilidade do utilizador, não devendo ser superior a 24 hora a 2 -8 ºC.

Não utilize Paxene se verificar quaisquer partículas visívies ou descoloração da solução. A solução preparada pode parecer turva.

Para utilização única. Eliminar qualqeur porção remanescente após primeira utilização.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Paxene

- A substância activa é o paclitaxel 6 mg/ml (30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml ou 300 mg/50 ml)
- Os outros componentes são óleo de rícino polioxil, ácido cítrico (anidro) e etanol.

Qual o aspecto de Paxene e conteúdo da embalagem

O Paxene é uma solução viscosa transparente, de aspecto incolor a ligeiramente amarelada, que se apresenta em frasco para injectáveis contendo 5 ml, 16,7 ml, 25 ml e 50 ml de concentrado.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Reino Unido

Fabricante

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

IVAX Pharmaceuticals UK
Runcorn
Cheshire
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

Medicamento já não autorizado

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

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

Danmark
IVAX Scandinavia AB
Tel: +46 850666300

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

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

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

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

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

Ireland
Mayne Pharma Plc
Tel: + 44 1926 821 010

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

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

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

Latvija
IVAX Pharmaceuticals s.r.o

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

Portugal
Mayne Pharma (Portugal) L.da
Tel: + 351 21 485 7430

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

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

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

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

United Kingdom
Mayne Pharma Plc

Medicamento já não autorizado

Tel: +420 553 641 111 Tel: + 44 1926 821 010

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

Este folheto foi preparado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde:

Guia para a preparação do Paxene concentrado para solução para perfusão

Medicamento já não autorizado

Recomendações para a manipulação

O Paxene é um agente antineoplásico. Como ocorre com outros compostos potencialmente tóxicos, deve-se ter cuidado ao manipulá-lo. Recomenda-se o uso de luvas. Se a solução de Paxene entrar em contacto com a pele, deve-se lavar a pele imediatamente e minuciosamente com água e sabão. Se Paxene entrar em contacto com membranas mucosas, as membranas devem ser minuciosamente enxaguadas com água. O Paxene deve ser apenas preparado e administrado por pessoal devidamente treinado na manipulação de agentes citotóxicos. Colaboradoras grávidas não devem manusear Paxene.

Preparação para a solução para perfusão

O Paxene tem de ser diluído sob condições assépticas antes da perfusão. O Paxene deve ser diluído em solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %), solução injectável de glucose 50 mg/ml (5 %) ou glucose 50 mg/ml (5 %) em solução injectável de Ringer, até uma concentração final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

Após a sua diluição, a sua estabilidade química na polipropileno dissolvido de sacos e física habitual foi demonstrada durante, pelo menos 24 horas, a uma temperatura inferior de 25 ºC.

Do ponto de vista microbiológico o produto diluído deve ser utilizado imediatamente. De modo contrário, o tempo de conservação habitual e as condições antes de começar a utilizar o produto são a responsabilidade do utilizador, não devendo normalmente ultrapassar 24 horas, a uma temperatura entre 2° e 8 °C, excepto em caso de diluição sob as condições assépticas validadas.

A estabilidade química, física e microbiológica do produto não diluído remanescente, existente no frasco para injectáveis, demonstrou manter-se até 28 dias, quando conservado abaixo de 25 ºC. Quaisquer outras condições e tempos de conservação são da responsabilidade do utilizador.

Seria conveniente que os medicamentos para administração por via parentérica fossem inspeccionados visualmente para verificar a existência de partículas e alterações de cor antes da administração. Na preparação, as soluções podem apresentar-se turvas, o que é atribuído ao veículo da formulação.

Os níveis do plastificante extraível DEHP [di-(2- etilhexil) fatalato] aumentam com o tempo e a concentração quando as diluições são preparadas em recipientes de PVC. Em consequência disto, não é recomendada a utilização de recipientes e conjuntos para administração feitos de PVC plastificado.

As soluções de Paxene devem ser preparadas e conservadas em recipientes de vidro, polipropileno ou poliolefina. Devem ser utilizados dispositivos para administração que não contenham PVC, tais como os revestidos de polietileno.

O Paxene deve ser administrado através de um filtro em linha provido de uma membrana micro porosa com poro inferior a 0,22 µm. A utilização de dispositivos de filtragem contendo uma tubulação curta de entrada e saída revestida de PVC não resultou em significativa absorção do DEHP.

Manipulação e eliminação

Os procedimentos indicados para a manipulação e eliminação adequadas dos medicamentos citotóxicos devem ser seguidos.

Medicamento já não autorizado