

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paxene 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține paclitaxel 6 mg/ml (30 mg paclitaxel în 5 ml sau 100 mg paclitaxel în 16,7 ml sau 150 mg paclitaxel în 25 ml sau 300 mg paclitaxel în 50 ml).

Excipienți

Un flacon conține ulei de ricin polioxil 527 mg/ml și etanol anhidru 49,7 v/v %.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, vâscoasă, incoloră până la ușor gălbuie.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Paxene este indicat pentru tratamentul pacienților cu:

- sarcom Kaposi la pacienți cu SIDA (SK SIDA), în stadiu avansat, după eșecul tratamentului anterior, cu antraciclina inclusă în lipozomi;
- carcinom de sân metastatic (CSM) la care tratamentul standard cu antraciclina a eșuat sau nu poate fi aplicat;
- carcinom ovarian avansat (COA) sau rezidual (> 1 cm), după laparotomia inițială, în asociere cu cisplatina ca primă linie de tratament;
- carcinom ovarian metastatic (COM), după eșecul asocierilor terapeutice pe bază de compuși cu platină, fără taxani, ca cea de-a doua linie de tratament
- carcinom pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) la pacienți la care intervenția chirurgicală curativă și/sau radioterapia nu sunt adecvate, în asociere cu cisplatina Această indicație este susținută de un număr limitat de date referitoare la eficacitate (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Paxene trebuie administrat numai sub îndrumarea unui medic specialist oncolog, în unități medicale specializate pentru administrarea medicamentelor citotoxice (vezi pct. 6.6).

Înainte de administrarea Paxene, tuturor pacienților trebuie să li se administreze pre-medicație cu corticosteroizi, antihistaminice și antagoniști de de receptori H<sub>2</sub>. Se recomandă următoarea schemă de pre-medicație: dexametazonă (8 - 20 mg) administrată oral (la 12 și la 6 ore) sau intravenos (30 - 60 minute) înainte de Paxene, clorfeniramină 10 mg intravenos sau un antihistaminic echivalent, cu 30 - 60 minute înainte de Paxene și cimetidină (300 mg) sau ranitidină (50 mg) intravenos, cu 30 - 60 minute înainte de Paxene. Este necesar ca medicația corespunzătoare de susținere a funcțiilor vitale să fie imediat disponibilă, pentru cazul în care apar reacții severe de hipersensibilizare.

Pentru utilizarea cisplatinei în tratamentul carcinomului ovarian avansat și a carcinomului pulmonar altul decât cel cu celule mici, vă rugăm citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului referitor la cisplatină, pentru informații suplimentare.

*Sarcomul Kaposi la pacienți cu SIDA:*

Doza recomandată de Paxene este de 100 mg/m<sup>2</sup>, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 3 ore, la fiecare două săptămâni.

*Cancer de sân și ovarian, metastatic (a doua linie de tratament):*

Doza recomandată de Paxene este de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 3 ore, la fiecare trei săptămâni.

*Carcinom ovarian avansat (prima linie de tratament):*

Deși se fac investigații și asupra altor scheme/asocieri terapeutice, este recomandată utilizarea unui scheme asociate, de Paxene plus cisplatină. În funcție de durata perfuziei, se recomandă două scheme de administrare pentru Paxene: Paxene 175 mg/m<sup>2</sup> administrat sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 3 ore, urmat de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup>, la fiecare trei săptămâni sau Paxene 135 mg/m<sup>2</sup> sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 24 de ore, urmat de cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup>, la fiecare trei săptămâni.

*Carcinom pulmonar altul decât cel cu celule mici, în stadiu avansat:*

Doza recomandată de Paxene este de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 3 ore, urmat de cisplatină 80 mg/m<sup>2</sup>, la fiecare trei săptămâni.

Ajustările de doză în timpul tratamentului

*Carcinom metastatic de sân, carcinom ovarian și carcinom pulmonar altul decât cel cu celule mici:*

Curele de Paxene nu trebuie repetate decât dacă numărul neutrofilelor este de cel puțin 1.500 celule/mm<sup>3</sup> iar numărul plachetelor sanguine de cel puțin 100.000 celule/mm<sup>3</sup>. La pacienții care prezintă neutropenie severă (neutrofile < 500 celule/mm<sup>3</sup> pentru o perioadă de cel puțin o săptămână) sau neuropatie periferică severă în timpul tratamentului cu Paxene doza trebuie redusă cu 20 % (NSCLC și prima linie de tratament a cancerului ovarian) sau cu 25 % (CSM și COM) pentru curele ulterioare de Paxene. La pacienții la care a apărut mucozita (gradul 2 sau mai avansată) în timpul tratamentului cu Paxene doza trebuie redusă cu 25 % pentru curele ulterioare de Paxene.

*Sarcomul Kaposi la pacienți cu SIDA:*

Curele de Paxene nu trebuie repetate decât dacă numărul neutrofilelor este de cel puțin 1.000 celule/mm<sup>3</sup> iar numărul plachetelor sanguine de cel puțin 75.000 celule/mm<sup>3</sup>. La pacienții care prezintă neutropenie severă (neutrofilele < 500 celule/mm<sup>3</sup> pentru o perioadă de cel puțin o săptămână), neuropatie periferică severă sau mucozită (gradul 3 sau mai avansată) în timpul tratamentului cu Paxene doza trebuie redusă cu 25 %, până la 75 mg/m<sup>2</sup>, pentru curele ulterioare de Paxene.

Grupe speciale de pacienți

*Pacienți cu insuficiență hepatică:*

Nu există date adecvate pe baza cărora să se recomande modificări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Pacienții cu disfuncție hepatică severă nu trebuie tratați cu paclitaxel.

*Pacienți cu insuficiență renală:*

Nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență renală iar datele existente sunt insuficiente pentru a se putea face recomandări în privința dozelor (vezi pct. 5.2).

*Utilizare la copii și adolescenți:*

Siguranța și eficacitatea utilizării la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu a fost stabilită. De aceea, paclitaxelul nu este recomandat pentru utilizare la acest grup de vârstă.

Administrarea Paxene trebuie să se facă prin intermediul unui dispozitiv de control al perfuziei (pompă), utilizând tubulatură și conectori care nu au PVC în compoziție. La administrarea Paexene trebuie utilizat un filtru inclus în linia de perfuzie, cu membrană microporoasă de maximum 0,22  $\mu\text{m}$ , atașat la tubulatura de perfuzie intravenoasă (vezi pct. 6.6).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la paclitaxel sau la oricare dintre excipienți.

Insuficiență hepatică severă.

Numărul neutrofilelor  $<1.500 \text{ celule/mm}^3$  ( $<1.000 \text{ celule/mm}^3$  pentru SK-SIDA), la momentul inițial.

Infecții severe, concomitente, necontrolate.

Sarcina și alăptarea.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație de rutină cu un corticosteroid, un antihistaminic și un antagonist de receptori  $\text{H}_2$  înainte de administrarea Paxene, pentru a preveni reacțiile de hipersensibilizare (vezi pct. 4.2).

Paxene trebuie administrat înaintea cisplatinei, în cazul în care este utilizat în asociere cu aceasta (vezi pct. 4.5).

#### Reacții de hipersensibilizare

Simptomele minore, precum hiperemia facială sau reacțiile cutanate, nu necesită întreruperea tratamentului. Pe de altă parte, reacțiile adverse precum hipotensiunea arterială care necesită tratament, dispneea care necesită administrarea de bronhodilatatoare, angioedemul sau urticaria generalizată, solicită întreruperea imediată a tratamentului cu paclitaxel și instituirea unei terapii simptomatice susținute. La pacienții care au înregistrat reacții severe nu trebuie să mai fie administrat acest medicament.

Pacienții trebuie observați îndeaproape în timpul ciclurilor inițiale de tratament. Este necesar ca facilitățile corespunzătoare pentru terapia de susținere a funcțiilor vitale să fie imediat disponibile, pentru cazul în care apare o reacție severă de hipersensibilizare.

#### Hematologie

Paclitaxelul induce supresia măduvei osoase (în special neutropenie). Prin urmare, sunt necesare determinări frecvente ale hemoleucogramei complete, la toți pacienții, pe durata tratamentului.

Pacienților care prezintă, la momentul inițial, un număr al neutrofilelor  $<1.500 \text{ celule/mm}^3$  ( $<1.000 \text{ celule/mm}^3$  pentru SK-SIDA) nu trebuie să li se administreze paclitaxel.

Nu trebuie să se administreze un ciclu ulterior de tratament cu paclitaxel la pacienți până când recuperarea nu progresează la un număr al neutrofilelor  $\geq 1.500 \text{ celule/mm}^3$  ( $\geq 1.000 \text{ celule/mm}^3$  pentru pacienții cu SK-SIDA) și la un număr al plachetelor sanguine  $\geq 100.000 \text{ celule/mm}^3$  ( $\geq 75.000 \text{ celule/mm}^3$  pentru pacienții cu SK-SIDA).

La pacienții cu neutropenie severă ( $< 500 \text{ celule/mm}^3$  timp de cel puțin 7 zile) sau stare septică neutropenică în timpul unei cure cu paclitaxel, trebuie să fie redusă doza la următoarele cicluri de tratament cu Paxene (vezi pct. 4.2).

## Mucozită

În condițiile dozei și schemei de tratament recomandate pentru Paxene, apariția mucozitei moderate până la severe este mai puțin frecventă. Cu toate acestea, dacă se decide continuarea tratamentului în condițiile unor reacții moderate până la severe, doza de paclitaxel trebuie redusă la următoarele cicluri de tratament cu Paxene (vezi pct. 4.2).

## Neuropatia

Neuropatia, în principal neuropatia periferică senzorială, apare foarte frecvent și este, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată. Neuropatia periferică severă a apărut la 3 % dintre pacienții tratați în condițiile dozei și schemei de tratament recomandate pentru Paxene. În tratamentul NSCLC și în tratamentul de primă linie al cancerului ovarian, administrarea paclitaxelului sub forma unei perfuzii cu durată de 3 ore, în asocieră cu cisplatina, a condus la o incidență mai mare a neurotoxicității severe decât tratamentul cu paclitaxel în monoterapie sau cel cu ciclofosamidă, urmate de cisplatină.

În cazul apariției neuropatiei periferice, trebuie evaluat beneficiul continuării tratamentului prin comparație cu riscurile potențiale. Cu toate acestea, dacă se decide continuarea tratamentului, doza de paclitaxel trebuie redusă la toate ciclurile următoarele de tratament cu Paxene (vezi pct. 4.2).

## Anomalii de conducere cardiacă și aritmii

Anomaliile de conducere severe sunt rare la pacienții tratați cu paclitaxel. În cursul administrării paclitaxelului, au fost observate ușoare modificări ale electrocardiogramei. Nu se recomandă monitorizarea cardiacă, cu excepția pacienților cu grade severe de anomalii de conducere sau aritmii. În eventualitatea rar întâlnită a unor anomalii de conducere sau aritmii severe, se recomandă un tratament adecvat și monitorizarea cardiacă continuă în timpul următoarelor cicluri de tratament. În timpul administrării paclitaxelului au fost observate hipotensiune arterială, hipertensiune arterială și bradicardie, dar de obicei pacienții sunt asimptomatici și nu necesită tratament.

În plus, în cadrul studiilor de utilizare a Paxene pentru tratamentul CSM și COM, au fost observate tahicardie, palpitații și sincopă. De aceea, se recomandă monitorizarea frecventă a semnelor vitale în timpul primelor ore de administrare a perfuziei cu Paxene.

În cadrul studiilor pentru CSM și COM, un număr de doi pacienți au prezentat insuficiență cardiacă congestivă de gradul 4. În cadrul studiului referitor la SK-SIDA a fost observat un singur caz de insuficiență cardiacă legat de Paxene.

La pacienții cu NSCLC au fost observate evenimente cardiovasculare mai frecvent decât la cei cu carcinom de sân sau ovarian.

## Insuficiența hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică pot prezenta un risc crescut de toxicitate, în special supresie medulară de gradul 3-4. Nu există dovezi care să indice o creștere a toxicității paclitaxelului în condițiile administrării sub forma unei perfuzii cu durată de 3 ore la pacienți cu un grad mic de afectare a funcției hepatice. În cazul administrării sub forma unei perfuzii cu durată mai mare, poate fi observat un grad crescut de supresie medulară la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru detectarea apariției unei supresii medulare profunde (vezi pct. 4.2). Nu există date adecvate pe baza cărora să se recomande modificări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu colestază severă la momentul inițial al tratamentului. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie să fie tratați cu paclitaxel.

## Reacții gastro-intestinale

Colita pseudomembranoasă a fost raportată rareori, incluzând cazuri de pacienți care nu au fost tratați concomitent cu antibiotice. Această reacție trebuie luată în considerare la diagnosticul diferențial în cazurile cu diaree severă sau persistentă apărută în timpul tratamentului cu paclitaxel sau la scurt timp după acesta.

## Alte reacții

Întrucât Paxene conține etanol (392 mg/ml), trebuie luate în considerare posibilele efecte asupra SNC, precum și alte efecte (vezi pct. 4.7).

Paclitaxel, în special administrat în asociere cu radioterapia pulmonară și/sau gemcitabina, indiferent de ordinea lor cronologică, poate contribui la apariția pneumonitei interstițiale.

Ca toate citostaticele genotoxice, paclitaxelul poate avea efecte genotoxice. Pacienții de sex masculin tratați cu Paxene sunt sfătuiți să nu conceapă copii în timpul tratamentului și timp de până la șase luni după aceea.

Paxene conține ulei de ricin polietoxilat, care poate provoca reacții alergice.

Deoarece Paxene conține etanol, trebuie să se ia în considerație posibile efecte asupra sistemului nervos central și alte efecte. Cantitatea de etanol din acest medicament poate modifica efectele altor medicamente.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii specifice privind efectele clinice ale interacțiunilor medicamentoase, referitoare la Paxene.

Atunci când este administrat ca parte a unei scheme terapeutice, în asociere cu cisplatina, se recomandă ca Paxene să fie administrat înaintea cisplatinei. În cazul în care paclitaxelul este administrat înaintea cisplatinei, profilul de siguranță al paclitaxelului este similar cu cel din cazul utilizării sale în monoterapie. În cazurile în care paclitaxelul a fost administrat după cisplatină, pacienții au prezentat un grad mai mare de supresie medulară și o scădere de aproximativ 20 % a clearance-ului pentru paclitaxel.

Paclitaxelul trebuie administrat la 24 de ore după administrarea doxorubicinei, deoarece eliminarea doxorubicinei și a metabolizilor săi poate fi redusă atunci când paclitaxelul este administrat în asociere cu doxorubicina.

Întrucât paclitaxelul este metabolizat de către izoenzimele 3A4 și 2C8 ale citocromului P450, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul utilizării altor medicamente cunoscute pentru proprietățile lor inhibitoare (de exemplu, eritromicină, fluoxetină, gemfibrozil, antifungice imidazolice) sau inductoare (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină) asupra acestor enzime, deoarece acestea pot afecta parametrii farmacocinetici ai paclitaxelului. Administrarea concomitentă a ketoconazolului, un cunoscut inhibitor potent al CYP3A4, nu inhibă eliminarea paclitaxelului la pacienți; astfel, cele două medicamente pot fi administrate în asociere, fără a fi nevoie de o ajustare a dozelor. Informații suplimentare cu privire la potențialele interacțiuni medicamentoase între paclitaxel și alte substraturi/inhibitori ai CYP3A4 sunt limitate.

Studiile efectuate la pacienți cu SK-SIDA care au fost tratați cu Paxene și o medicație multiplă concomitentă au sugerat faptul că clearance-ul sistemic al paclitaxelului a fost semnificativ mai scăzut ( $p < 0,05$ ) în prezența nefinavirului și a ritonavirului, dar nu și a indinavirului. Informațiile existente referitoare la interacțiunile cu alți inhibitori de protează sunt insuficiente. În consecință, Paxene trebuie administrat cu precauție la pacienții care primesc inhibitori de protează ca tratament concomitent.

## 4.6 Sarcina și alăptarea

Studiile la animale au indicat efecte toxice ireversibile asupra funcției de reproducere

Paxene nu trebuie utilizat în perioada de sarcină. Femeile trebuie avertizate asupra faptului că trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție, pentru a evita să rămână gravide, în timpul tratamentului cu Paxene și să informeze medicul curant de îndată ce se întâmplă acest lucru.

Paxene este contraindicat în timpul alăptării. Nu se cunoaște dacă paclitaxelul se excretă în laptele matern la om. Prin urmare, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Paxene.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

După perfuzia cu Paxene, performanța pacienților în ceea ce privește activitățile de precizie cum ar fi conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor poate fi afectată din cauza conținutului de alcool etilic al Paxene (vezi pct. 4.4).

## 4.8 Reacții adverse

### Monoterapie

Reacțiile adverse de mai jos au fost constatate la 166 de pacienți cu CSM și 120 de pacienți cu COM, tratați cu Paxene în linia a doua de tratament chimioterapic, la o doză de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrată sub forma unei perfuzii cu durata de 3 ore, în cadrul a două studii clinice, fiind considerate, posibil sau probabil, legate de administrarea Paxene. Întrucât grupul de pacienți cu SK-SIDA este unul foarte specific, datele referitoare la siguranță provenite dintr-un studiu clinic la 107 pacienți cu SK-SIDA sunt prezentate separat, la finalul acestui punct..

Supresia măduvei osoase a reprezentat principalul efect de toxicitate care a impus limitarea dozelor de Paxene. Neutropenia severă (<500 celule/mm<sup>3</sup>) a apărut la 26 % dintre pacienții tratați cu Paxene pe întreaga perioadă a tratamentului. 19 % dintre pacienți au prezentat neutropenie severă timp de > 7 zile. Trombocitopenia a fost observată la 6 % dintre pacienți. Două procente dintre pacienți au prezentat o valoare minimă a numărului de plachete sanguine de <50.000 celule/mm<sup>3</sup>. Anemia (Hb<11 g/dl) a fost observată la aproximativ 9 % dintre pacienții tratați, dar a devenit severă la mai puțin de 1 % dintre aceștia (Hb<8 g/dl).

Au fost înregistrate cazuri de neuropatie la 18 % dintre pacienții tratați cu Paxene. Parestezia a fost observată la 48 % dintre pacienți. Neuropatia severă și parestezia severă au apărut la 3 % și, respectiv, 5 % dintre pacienți. Neuropatia periferică poate apărea în urma primului ciclu de tratament și se poate agrava odată cu creșterea expunerii la paclitaxel. În câteva cazuri, neuropatia periferică a reprezentat cauza întreruperii tratamentului cu paclitaxel. De obicei, simptomele de tip senzorial s-au îmbunătățit sau au dispărut în decurs de câteva luni după întreruperea tratamentului cu paclitaxel. Manifestările pre-existente de neuropatie, determinate de tratamente anterioare, nu reprezintă o contraindicație pentru tratamentul cu paclitaxel.

Cealaltă tulburare a sistemului nervos cel mai frecvent raportată a fost somnolența, care a afectat 14 % dintre pacienți.

Artralgia a fost raportată la 32 % dintre pacienți (severă în 5 % din cazuri), iar mialgia la 47 % dintre pacienți (severă în 6 % din cazuri).

Reacțiile apărute la nivelul locului de injectare, inclusiv reacțiile secundare procesului de extravazare, au fost de obicei ușoare și au constat în eritem, sensibilitate, modificarea culorii tegumentului sau tumefiere la locul de injectare, dar pot ajunge până la celulită. Rareori, a fost raportată recurența reacțiilor cutanate într-o zonă de extravazare anterioară, în urma administrării paclitaxelului într-un loc

diferit, fenomen cunoscut și sub denumirea de „memorie”. Nu se cunoaște un tratament specific pentru reacțiile de extravazare.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse asociate cu administrarea de paclitaxel în monoterapie, sub forma unei perfuzii cu durată de 3 ore, la pacienți cu boală în stadiu metastatic (286 pacienți tratați în cadrul studiilor clinice cu Paxene și 812 pacienți tratați în cadrul altor studii clinice care au utilizat paclitaxel), precum și pe cele raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață, pentru paclitaxel\*. În cazul în care incidența reacțiilor constatată în cadrul studiilor cu Paxene a fost diferită față de cea constatată în cadrul altor studii clinice care au utilizat paclitaxel, este prezentată cea mai mare valoare a incidenței.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită prin următoarea convenție:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ); foarte rare ( $\geq 1/10.000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări:	<p><i>Foarte frecvente:</i> infecții (incluzând herpes simplex, candidoză orală, faringită, rinită)</p> <p><i>Frecvente:</i> sindrom gripal</p> <p><i>Mai puțin frecvente:</i> infecții severe, șoc septic</p> <p><i>Rare*:</i> pneumonie</p>
Tulburări hematologice și limfatice:	<p><i>Foarte frecvente:</i> neutropenie severă, leucopenie severă, trombocitopenie, anemie, supresie medulară</p> <p><i>Frecvente:</i> febră neutropenică</p> <p><i>Mai puțin frecvente:</i> anemie severă</p> <p><i>Foarte rare*:</i> leucemie mieloidă acută, sindrom mielodisplazic</p>
Tulburări ale sistemului imunitar:	<p><i>Foarte frecvente:</i> reacții minore de hipersensibilizare (în principal, hiperemie facială și erupții cutanate tranzitorii)</p> <p><i>Mai puțin frecvente:</i> hipersensibilizare (de tip întârziat), reacții semnificative de hipersensibilizare care necesită tratament (de exemplu, hipotensiune arterială, edem angioneurotic, detresă respiratorie, urticarie generalizată)</p> <p><i>Rare*:</i> reacții anafilactice</p> <p><i>Foarte rare*:</i> șoc anafilactic (incluzând reacție letală de hipersensibilizare)</p>
Tulburări metabolice și de nutriție:	<p><i>Foarte frecvente:</i> anorexie</p> <p><i>Mai puțin frecvente:</i> deshidratare, creștere și scădere în greutate</p>
Tulburări psihice:	<p><i>Foarte rare*:</i> stare de confuzie</p>
Tulburări ale sistemului nervos:	<p><i>Foarte frecvente:</i> neuropatie (în special periferică), parestezie, somnolență</p> <p><i>Frecvente:</i> neuropatie severă (în special periferică), amețeli,</p>



	<p>nervozitate, insomnie, depresie, anomalii de gândire, hipokinezie, anomalii de mers, hipoestezie, pervertirea simțului gustativ, cefalee</p> <p><i>Rare*</i>: neuropatie motorie (conducând la instalarea unei slăbiciuni minore a extremităților)</p> <p><i>Foarte rare*</i>: encefalopatie acută, neuropatie vegetativă (conducând la apariția ileusului paralytic și a hipotensiunii arteriale ortostatice), convulsii</p>
Tulburări oculare:	<p><i>Mai puțin frecvente</i>: xeroftalmie, ambliopie, deficit de câmp vizual</p> <p><i>Foarte rare*</i>: tulburări ale nervului optic și/sau tulburări vizuale (scotoame scintilante), în special la pacienții tratați cu doze mai mari decât cele recomandate</p>
Tulburări acustice și vestibulare:	<p><i>Frecvente</i>: acufene</p> <p><i>Foarte rare*</i>: scăderea auzului prin mecanism neurosenzorial, vertij</p>
Tulburări cardiace:	<p><i>Frecvente</i>: tahicardie, palpitații, bradicardie, sincopă</p> <p><i>Mai puțin frecvente</i>: insuficiență cardiacă congestivă, cardiomiopatie, tahicardie ventriculară asimptomatică, tahicardie cu bigeminism, bloc AV și sincopă, infarct miocardic</p> <p><i>Foarte rare*</i>: fibrilație atrială</p>
Tulburări vasculare:	<p><i>Foarte frecvente</i>: hipotensiune arterială</p> <p><i>Frecvente</i>: vasodilatație (hiperemie facială)</p> <p><i>Mai puțin frecvente</i>: tromboflebită, hipertensiune arterială, tromboză</p> <p><i>Foarte rare*</i>: șoc</p>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	<p><i>Frecvente</i>: dispnee, epistaxis</p> <p><i>Rare</i>: revărsat pleural, fibroză pulmonară</p> <p><i>Foarte rare*</i>: tuse, hipertensiune pulmonară</p>
Tulburări gastro-intestinale:	<p><i>Foarte frecvente</i>: greață, vărsături, diaree, inflamație a mucoaselor, constipație, stomatită, durere abdominală</p> <p><i>Frecvente</i>: xerostomie, ulcerații bucale, melenă, dispepsie</p> <p><i>Foarte rare*</i>: obstrucția tranzitului intestinal, perforarea intestinului, colită pseudomembranoasă, colită ischemică, tromboză mezenterică, enterocolită necrozantă, esofagită, ascită, pancreatită acută</p>
Tulburări hepatobiliare:	<p><i>Foarte rare*</i>: necroză hepatică, encefalopatie hepatică</p>

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	<p><i>Foarte frecvente:</i> alopecie</p> <p><i>Frecvente:</i> modificări cutanate tranzitorii, piele uscată, dermatită exfoliativă, prurit, erupții cutanate tranzitorii, acnee, modificări ușoare și tranzitorii ale unghiilor</p> <p><i>Mai puțin frecvente:</i> modificări ale pigmentării unghiilor sau modificări de culoare ale patului unghial</p> <p><i>Rare*:</i> eritem</p> <p><i>Foarte rare*:</i> sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică, eritem multiform, urticarie, onicoliză (pacienții aflați sub tratament trebuie să utilizeze mijloace de protecție solară pentru mâini și picioare)</p>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:	<p><i>Foarte frecvente:</i> artralgie, mialgie</p> <p><i>Frecvente:</i> durere osoasă, crampe ale membrilor inferioare, miastenie, dureri de spate</p>
Tulburări renale și ale căilor urinare:	<p><i>Frecvente:</i> disurie</p>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	<p><i>Foarte frecvente:</i> astenie, durere, edem inclusiv edeme periferice și faciale</p> <p><i>Frecvente:</i> reacții ușoare la locul de injectare (eritem, sensibilitate, decolorarea sau tumefierea pielii, durere, extravazare, putând merge până la ulcerarea pielii), stare generală de rău, dureri toracice, frisoane, pirexie</p>
Investigații diagnostice:	<p><i>Frecvente:</i> creștere severă a valorilor plasmaticice a transaminazelor, creștere severă a valorilor fosfatazei alcaline</p> <p><i>Mai puțin frecvente:</i> creștere severă a bilirubinemiei</p>

\*raportat în experiența după punerea pe piață a paclitaxelului

### Tratamentul asociat

Datele prezentate mai jos se referă la două studii clinice majore, referitoare la chimioterapia de primă linie a cancerului ovarian (paclitaxel plus cisplatină: peste 1050 de pacienți) și două studii de fază III referitoare la tratamentul NSCLC avansat (paclitaxel plus cisplatină: peste 360 de pacienți) (vezi pct. 5.1).

În cazul administrării printr-o perfuzie cu durata de 3 ore, în chimioterapia de primă linie a cancerului ovarian, neurotoxicitatea, artralgia/mialgia și hipersensibilitatea au fost raportate ca fiind mai frecvente și mai severe la pacienții tratați cu paclitaxel urmat de cisplatină decât la cei tratați cu ciclofosfamidă urmată de cisplatină. Supresia medulară a părut să fie mai puțin frecventă și severă în cazul administrării de paclitaxel sub forma unei perfuzii cu durata de 3 ore urmat de cisplatină decât în cazul administrării de ciclofosfamidă urmată de cisplatină.

Neurotoxicitatea, în special neuropatia periferică, a părut să fie mai frecventă și mai severă în cazul administrării dozei de 175 mg/m<sup>2</sup> printr-o perfuzie cu durata de 3 ore (85 % cazuri de neurotoxicitate, 15 % cazuri severe) decât în cazul administrării dozei de 135 mg/m<sup>2</sup> printr-o perfuzie cu durata de 24 ore (25 % cazuri de neurotoxicitate, 3 % cazuri severe), atunci când paclitaxelul a fost asociat cu cisplatină. La pacienții cu NSCLC și cancer ovarian tratați cu paclitaxel timp de 3 ore, urmat de cisplatină, există o creștere aparentă a incidenței neurotoxicității severe. Neuropatia periferică poate

apare în urma primului ciclu de tratament și se poate agrava odată cu creșterea expunerii la paclitaxel. În câteva cazuri, neuropatia periferică a reprezentat cauza întreruperii tratamentului cu paclitaxel. De obicei, simptomele de tip senzorial s-au îmbunătățit sau au dispărut în decurs de câteva luni după întreruperea tratamentului cu paclitaxel. Manifestările pre-existente de neuropatie, determinate de tratamente anterioare, nu reprezintă o contraindicație pentru tratamentul cu paclitaxel.

În cadrul a opt studii clinice publicate (8 studii de Fază III) care au inclus 4735 pacienți cu cancer ovarian avansat și a douăsprezece studii clinice publicate (un studiu de Fază II de mari dimensiuni și unsprezece studii de Fază III) care au inclus 4315 pacienți cu NSCLC tratați cu scheme terapeutice ce includeau paclitaxel și platină, a fost observată o incidență similară a reacțiilor adverse comparativ cu tratamentul cu paclitaxel în monoterapie. În plus, cazurile de ileus, efectele asupra clearance-ului creatininei, anomaliile electrolitice (de exemplu hiponatremie, hipomagnezemie), hiperglicemia, tusea și pneumonia au apărut foarte rar.

Cazurile de pneumonită la pacienții tratați concomitent cu radioterapie și/sau gemcitabină au fost raportate foarte rar.

### **Sarcomul Kaposi la pacienții cu SIDA**

Reacțiile adverse de mai jos au fost constatate la 107 pacienți cu SK-SIDA, tratați cu Paxene în doză de 100 mg/m<sup>2</sup>, administrată sub forma unei perfuzii cu durata de 3 ore, ca a doua linie de tratament în cadrul unui studiu clinic, fiind considerate, posibil sau probabil, legate de administrarea Paxene. Cu excepția reacțiilor hematologice și hepatice (vezi mai jos), frecvența și severitatea reacțiilor adverse apărute la pacienții cu SK-SIDA au fost similare cu cele observate la pacienții cu alte categorii de tumori solide la care s-a efectuat tratament cu paclitaxel.

Supresia măduvei osoase a reprezentat principalul efect de toxicitate care a impus limitarea dozelor de Paxene. Neutropenia severă (<500 celule/mm<sup>3</sup>) a apărut la 20 % până la 39 % dintre pacienți pe durata primului ciclu de tratament și, respectiv, pe întreaga perioadă a tratamentului. Neutropenia a fost prezentă pentru >7 zile la 41 % dintre pacienți și pentru 30 - 35 zile la 8 % dintre pacienți. Neutropenia s-a remis în decurs de 35 de zile la toți pacienții urmăriți. Incidența neutropeniei de gradul 4 care a durat cel puțin 7 zile a fost de 22 %. Febra neutropenică aflată în legătură cu Paxene a fost raportată la 14 % dintre pacienți. În cursul administrării Paxene, au existat trei episoade septice (2,8 %) legate de medicament, care au avut o evoluție letală. Trombocitopenia a fost observată la 50 % dintre pacienți, luând o formă severă (<50.000 celule/mm<sup>3</sup>) în 9 % din cazuri. Episoadele hemoragice aflate în legătură cu Paxene au fost raportate la <3 % dintre pacienți, iar hemoragiile au fost locale. Anemia (Hb <11 g/dl) a fost observată la 61 % dintre pacienți, luând o formă severă (Hb <8 g/dl) în 10 % din cazuri. Transfuziile cu masă eritocitară au fost necesare la 21 % dintre pacienți.

Dintre pacienții (>50 % tratați cu inhibitori de protează) cu funcția hepatică normală la momentul inițial, 28 %, 43 % și 44 % au prezentat valori crescute ale bilirubinei, fosfatazei alcaline și, respectiv, AST (SGOT). Pentru fiecare din acești parametri, creșterile au fost severe în 1 % din cazuri.

### **4.9 Supradozaj**

Nu se cunoaște un antidot pentru supradozajul cu Paxene. În eventualitatea unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape. Tratamentul trebuie să fie adresat reacțiilor majore de toxicitate anticipate, reprezentate de supresia măduvei osoase, mucozită și neuropatie periferică.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: taxani, codul ATC: L01CD01.

Substanța activă din Paxene este paclitaxelul. Mecanismul exact al activității antitumorale a paclitaxelului nu este cunoscut. În general, se consideră că paclitaxelul stimulează formarea de microtubuli din dimerii de tubulină și previne depolimerizarea. Stabilizarea conduce la inhibarea reorganizării dinamice normale a rețelei microtubulare, care este esențială pentru funcțiile celulare vitale în interfază și mitoză. În plus, paclitaxelul induce formarea de mănunchiuri de microtubuli pe tot parcursul ciclului celular și a mai multor ochiuri de rețea de microtubuli în cursul mitozei.

#### Cancerul de sân metastatic:

Siguranța și eficacitatea Paxene (175 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie de 3 ore, la intervale de 3 săptămâni) în tratamentul cancerului de sân metastatic, refractar la tratament, au fost investigate în cadrul unui studiu deschis, multicentric, de Fază III, la 172 de pacienți. Rata de răspuns clinic a fost de 18,5 %, valoarea mediană a timpului până la apariția progresiei tumorale a fost de 2,8 luni (Î: 2,1 - 3,3 luni), iar timpul median de supraviețuire a fost de 9,9 luni (Î: 7,8 - 13,1 luni). Rezultatele obținute cu Paxene sunt foarte apropiate de cele publicate din studiile de Fază III cu paclitaxel.

#### Cancer ovarian avansat (prima linie de tratament):

Eficacitatea și siguranța utilizării paclitaxelului au fost evaluate în cadrul a două studii majore randomizate, controlate (vs. ciclofosamidă 750 mg/m<sup>2</sup> / cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup>). În primul studiu, la peste 650 de pacienți cu cancer ovarian primar aflat în stadiul IIb-c, III sau IV li s-a administrat un număr de maximum 9 cicluri de tratament cu paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie de 3 ore), urmate de cisplatină (75 mg/m<sup>2</sup>) sau placebo. Cel de-al doilea studiu major a evaluat un regim format din maximum 6 cicluri de tratament fie cu paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie de 24 de ore) urmat de cisplatină (75 mg/m<sup>2</sup>), fie cu produsul de referință, la un grup de peste 400 de pacienți cu cancer ovarian primar în stadiul III/IV, cu o tumoră reziduală > 1 cm post-laparotomie, sau cu metastaze la distanță. Deși cele două scheme de administrare ale paclitaxelului nu au fost comparate direct între ele, în ambele studii pacienții tratați cu paclitaxel în asociere cu cisplatină au prezentat un timp până la apariția progresiei tumorale semnificativ mai lung (Studiul 1: valoare mediană 15,3 luni vs 11,5 luni, p<0,001; Studiul 2: valoare mediană 17 luni vs 13 luni, p < 0,001), și un timp mai lung de supraviețuire (Studiul 1: valoare mediană 36 luni vs 26 luni, p=0,0016; Studiul 2: valoare mediană 36 luni vs 24 luni, p < 0,001), iar în cazul Studiului 1 o rată de răspuns semnificativ mai ridicată (Studiul 1: 59 % vs 45 %, p=0,014; Studiul 2: 60 % vs 50 %, NS), prin comparație cu tratamentul standard. La paciențele cu cancer ovarian avansat la care s-a administrat paclitaxel în perfuzie de 3 ore/cisplatină a fost observată o incidență mai crescută a neurotoxicității și a artralgiei/mialgiei dar un grad mai scăzut de supresie medulară față de paciențele tratate cu ciclofosamidă/cisplatină.

#### Cancer ovarian metastatic (a doua linie de tratament):

Siguranța și eficacitatea Paxene (175 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie de 3 ore, repetată la intervale de 3 săptămâni) în tratamentul cancerului de sân avansat metastatic au fost investigate în cadrul unui studiu deschis, multicentric, extins, de Fază II, la 120 de pacienți. Rata de răspuns clinic a fost de 21,7 % (Î: 14,7 - 31,1 %), valoarea mediană a timpului până la apariția progresiei tumorale a fost de 4,1 luni (Î: 3,3 - 4,9 luni), iar timpul median de supraviețuire a fost de 13,4 luni (Î: 11,5 - 15,0 luni). Rezultatele obținute cu Paxene sunt foarte apropiate de cele publicate din studiile de Fază III cu paclitaxel.

#### Carcinom pulmonar altul decât cel cu celule mici, în stadiu avansat:

Eficacitatea asocierii paclitaxel/cisplatină a fost demonstrată în cadrul a două studii randomizate, controlate, la pacienți cu NSCLC local avansat sau metastatic.

În primul studiu, 332 de pacienți cu NSCLC local avansat sau metastatic au fost randomizați pentru a li se administra cisplatină (80 mg/m<sup>2</sup>) în asociere cu teniposid (100 mg/m<sup>2</sup>; n=166), sau cisplatină (80 mg/m<sup>2</sup>) și paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>; n=166). Nu a existat o diferență în ceea ce privește timpul de supraviețuire (9,5 vs. 9,9 luni) sau timpul de supraviețuire în absența progresiei tumorale (5,1 vs. 5,0 luni) între asocierea cisplatină/paclitaxel și cisplatină/teniposid. Totuși, ratele de răspuns mai ridicate

(37 % vs. 26 %), incidența globală mai scăzută a reacțiilor adverse și îmbunătățirea pe termen scurt a indicilor de calitate a vieții furnizate de asocierea cisplatină/paclitaxel față de cisplatină/tenoposid au fost considerate rezultate importante în condițiile unei populații axate pe tratament paliativ. Neurotoxicitatea periferică de gradul 2 sau 3 a fost observată mai frecvent în cazul asocierii cisplatină/paclitaxel (29 % vs. 6 %).

În cel de-al doilea studiu, 599 de pacienți cu boală în stadiul IIIB sau IV au fost randomizați pentru a li se administra cisplatină (75 mg/m<sup>2</sup>) și etoposidă (100 mg/m<sup>2</sup>; n=200), sau cisplatină (75 mg/m<sup>2</sup>) și o doză redusă de paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>; n=198), sau cisplatină (75 mg/m<sup>2</sup>) și o doză ridicată de paclitaxel (250 mg/m<sup>2</sup>) cu G-CSF (n=201). Timpul median de supraviețuire pentru fiecare braț de tratament în care a fost administrat paclitaxel nu a fost semnificativ diferit față de schema de tratament etoposidă/cisplatină (p=0,097 și 0,090 pentru doza ridicată de paclitaxel și, respectiv, doza redusă de paclitaxel). În ceea ce privește timpul de supraviețuire în absența progresiei tumorale, au fost observate diferențe foarte semnificative din punct de vedere statistic pentru brațul tratat cu paclitaxel în doză mare comparativ cu etoposidă/cisplatină (p=0,007). Ratele de răspuns constatate au fost puternic în favoarea brațelor de tratament în care s-a administrat paclitaxel [13 %, 30 % și 26 % pentru regimurile cu etoposidă/cisplatină, paclitaxel în doză mare (p<0,001 vs etoposidă/cisplatină) și, respectiv, paclitaxel în doză mică (p=0,003 vs etoposidă/cisplatină)]. Îmbunătățirile pe termen scurt ale indicilor de calitate a vieții au cunoscut o proporție mai mare la pacienții tratați cu paclitaxel. Pe de altă parte, reacțiile de neurotoxicitate de gradul 3 au fost semnificativ mai frecvente în brațul cu paclitaxel în doză mare față de cel cu etoposidă/cisplatină (40 % vs. 21 %).

#### Sarcomul Kaposi la pacienți cu SIDA:

Eficacitatea și siguranța Paxene a fost investigată în cadrul unui studiu unic, non-comparativ, la 107 pacienți cu SK avansat, tratați anterior cu chimioterapie sistemică. În cadrul acestui studiu, a fost administrat factor de stimulare a liniei granulocitare (G-CSF) la majoritatea pacienților. Obiectivul principal a fost cel mai bun răspuns tumoral. Pacienților li s-a administrat o perfuzie de 3 ore cu Paxene 100 mg/m<sup>2</sup>, administrată la fiecare 14 zile. Din cei 107 pacienți, 63 au fost considerați rezistenți la antraciclinele incluse în lipozomi. Acest subgrup de pacienți este considerat populația de referință în ceea ce privește eficacitatea.

Rata globală de succes (răspuns complet sau parțial) după 15 cicluri de tratament a fost de 57 % (ÎI 44 – 70 %) la pacienții rezistenți la antraciclinele incluse în lipozomi. Mai mult de jumătate dintre răspunsuri au fost evidente după primele trei cicluri de tratament. La pacienții rezistenți la antraciclinele incluse în lipozomi, ratele de răspuns au fost comparabile pentru pacienții care nu au urmat niciodată tratament cu un inhibitor de protează (55,6 %) și la cei care au urmat un asemenea tratament cu cel puțin 2 luni înainte de tratamentul cu Paxene (60,9 %).

Valoarea mediană a timpului până la progresia tumorală în populația de referință a fost de 468 de zile (ÎI 95 %257-NE). Valoarea mediană a timpului de supraviețuire pentru Paxene nu a putut fi calculată, dar limita inferioară a intervalului pentru 95 % a fost de 617 zile la pacienții de referință.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

În urma administrării intravenoase, concentrațiile plasmatice scad de o manieră bifazică sau trifazică. Cinetica paclitaxelului este non-lineară (dependentă de concentrație), întrucât expunerea sistemică crește mai mult decât este anticipat în urma unei creșteri a dozajului.

Conform datelor furnizate de studiile *in vitro*, gradul de legare pe proteinele plasmatice variază în intervalul 88 – 98 %. În ciuda acestui grad ridicat de legare pe proteinele plasmatice, paclitaxelul este distribuit pe scară largă în țesuturi.

#### Cancerul de sân metastatic:

Parametrii farmacocinetici ai paclitaxelului, la doza de 175 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie de 3 ore, conform datelor obținute la 13 pacienți cu cancer la sân, au fost următorii: concentrația maximă (C<sub>max</sub>) a fost de

3.890 ng/ml, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ( $ASC_{finală}$ ) a fost de 14.090 ng·h/ml iar clearance-ul (CL) a fost de 13,3 l/h/m<sup>2</sup>.

#### Cancerul de sân sau ovarian metastatic:

Parametrii farmacocinetici ai paclitaxelului, la doza de 175 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie de 3 ore, conform datelor obținute la 5 pacienți cu cancer la sân și 3 pacienți cu cancer ovarian, au fost următorii: concentrația maximă ( $C_{max}$ ) a fost de 4.213 ng/ml, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ( $ASC_{finală}$ ) a fost de 12.603 ng·h/ml iar clearance-ul (CL) a fost de 20,4 l/h/m<sup>2</sup>.

Excreția renală joacă un rol minor în eliminarea paclitaxelului, mai puțin de 10 % din doză fiind excretată în urină în formă nemodificată. Călea principală de eliminare este metabolizarea urmată de excreție biliară; la un lot de șase pacienți studiați, 39 % până la 87 % dintr-o doză intravenoasă (175 mg/m<sup>2</sup>) a fost excretată pe cale fecală și, în medie, numai 10 % din doză a fost excretată sub formă nemodificată. Au fost detectați mai mulți metaboliți, dar numai trei dintre ei au fost identificați: 6 alfa-hidroxi-paclitaxel, 3'-para-hidroxi-paclitaxel și 6 alfa, 3'-para-dihidroxi-paclitaxel. 6 alfa-hidroxi-paclitaxelul reprezintă componenta principală excretată în fecale. Studiile *in-vitro* au arătat că CYP2C8 și 3A4 sunt implicate în formarea 6 alfa-hidroxi-paclitaxelului și, respectiv, a 3'-para-hidroxi-paclitaxelului.

#### Sarcomul Kaposi la pacienți cu SIDA:

După o doză intravenoasă de 100 mg/m<sup>2</sup>, administrată prin perfuzie cu durată de 3 ore la 19 pacienți cu sarcom Kaposi pe fond SIDA, valorile maxime ale concentrațiilor s-au situat în intervalul 761 - 2.860 ng/ml (valoarea medie, 1.530) iar valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a fost de 5.619 ng·h/ml (variind în intervalul 2.609 - 9.428). Clearance-ul a fost de 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (variind în intervalul 11 - 38) iar volumul de distribuție a fost de 291 l/m<sup>2</sup> (variind în intervalul 121 - 638). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 23,7 ore (variind în intervalul 12 - 33).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Carcinogeneză, mutageneză, afectarea fertilității:*

Paclitaxelul s-a dovedit genotoxic în condiții *in vivo* (testul pe micronuclei la șoarece), dar nu a indus mutagenicitate în cadrul testului Ames sau al testului de mutație genetică pe celule ovariene de hamster chinezesc/ hipoxantin-guanin fosforibozil transferază (CHO/HGPRT) Potențialul carcinogen al paclitaxelului nu a fost studiat. Pe de altă parte, paclitaxelul aparține unei clase de substanțe care, în baza mecanismului lor de acțiune, sunt potențial carcinogene. La doze scăzute, de 0,6 mg/kg și zi, paclitaxelul a fost asociat cu scăderea fertilității și toxicitate fetală la șobolani. Studiile la animale au indicat efecte toxice ireversibile asupra organelor de reproducere masculine la nivele de expunere relevante din punct de vedere clinic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Ulei de ricin polioxil  
Acid citric (anhidru)  
Etanol.

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Nu este recomandat contactul concentratului nediluat cu echipament sau dispozitive având în compoziție PVC, utilizate pentru prepararea soluțiilor perfuzabile. Pentru a reduce la minimum expunerea pacientului la plastifiantul DEHP [di-(2-etilhexil)ftalat], care poate proveni din pungile sau seturile de perfuzie din PVC, soluțiile diluate de Paxene trebuie păstrate în flacoane (sticlă, polipropilenă) sau pungi din plastic (polipropilenă, poliolefină) și administrate cu ajutorul unor seturi de perfuzie căptușite cu polietilenă.

### 6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul sigilat: 2 ani.

Stabilitatea chimică, fizică și microbiană a medicamentului neutilizat, nediluat, rămas în flacon, a fost demonstrată pentru un interval de până la 28 de zile în condițiile depozitării la 25 °C. În cazul utilizării altor timpuri și condiții de păstrare, responsabilitatea aparține utilizatorului.

În urma diluării, stabilitatea fizică și chimică în regim de utilizare, în pungile de perfuzie din polipropilenă a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore în condițiile depozitării la temperaturi sub 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele de depozitare în perioada de utilizare și condițiile înainte de utilizare sunt de responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2 – 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat vezi pct.6.3.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă (tip I) a 5 ml, sigilat cu dop tip „flip-off” conținând 30 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă transparentă (tip I) a 20 ml, sigilat cu capac tip „flip-off” conținând 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă transparentă (tip I) a 30 ml, sigilat cu capac tip „flip-off” conținând 150 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă transparentă (tip I) a 50 ml, sigilat cu capac tip „flip-off” conținând 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă. Sunt disponibile patru mărimi de ambalaj: flacon a 30 mg/5 ml, flacon de 100 mg/16,7 ml, flacon de 150 mg/25 ml și flacon de 300 mg/50 ml, ambalate în cutie. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Precauții speciale pentru utilizarea medicamentului, eliminarea rezidurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură utilizare. Orice cantitate de produs nefolosit va fi eliminată după prima utilizare.

Precauții privind prepararea și administrarea: paclitaxelul este medicament citotoxic împotriva cancerului și, la fel ca în cazul altor compuși cu potențial toxic, manipularea Paxene trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă utilizarea de mănuși, ochelari și îmbrăcăminte de protecție. În cazul în care soluția de Paxene intră în contact cu pielea, spălați imediat și insistent pielea cu apă și săpun. În cazul în care Paxene intră în contact cumucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundență. Prepararea și administrarea Paxene trebuie să se facă numai de către personal instruit în mod adecvat în ceea ce privește manipularea citotoxicelor. Femeile gravide care fac parte din personal nu trebuie să manipuleze Paxene.

Prepararea pentru perfuzia intravenoasă: Concentratul de Paxene pentru soluția perfuzabilă trebuie diluat înainte de administrarea prin perfuzie intravenoasă. Paxene trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/mg (5 %) sau glucoză 50 mg/ml (5 %) în soluție perfuzabilă Ringer, până la o concentrație finală de 0,3 până la 1,2 mg/ml. În urma diluării, stabilitatea fizică și chimică în regim de utilizare, în pungile de perfuzie din polipropilenă a fost demonstrată pentru un interval de cel puțin 24 de ore în condițiile depozitării la temperaturi mai mici de 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele de depozitare în perioada de utilizare și condițiile înainte de utilizare sunt de responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2 – 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie să fie inspectate vizual, înainte de administrare, pentru detectarea oricărui conținut de particule sau modificări de culoare. În timpul preparării, soluțiile pot prezenta un aspect tulbure, acest lucru fiind atribuit vehiculului utilizat în formulare.

Soluțiile de Paxene trebuie preparate și păstrate în flacoane din sticlă, polipropilenă sau poliolefine. Trebuie utilizate seturi de perfuzie care nu conțin PVC, cum sunt cele căptușite cu polietilenă.

Administrarea Paxene trebuie să se facă prin intermediul unui filtru încorporat în linia de perfuzie, cu membrană microporoasă de cel mult 0,22 μm. Utilizarea dispozitivelor de filtrare de tipul celor care prezintă tuburi scurte de intrare și ieșire căptușite cu PVC nu a condus la o eliberare semnificativă de DEHP.

Manipularea și eliminarea: trebuie să fie respectate procedurile corespunzătoare pentru manipularea și eliminarea medicamentelor citotoxice.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Docks  
London E16 2QJ  
Marea Britanie

## **8. NUMĂRUL(ILE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 iulie 1999.  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 iulie 2009.

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.eu.int/>



**ANEXA II**

**A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Produsul medicinal nu este autorizat

**A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorilor responsabili pentru eliberarea seriei

IVAX Pharmaceuticals UK  
Aston Lane North,  
Preston Brook,  
Runcorn,  
Cheshire,  
Marea Britanie

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

#### **A. ETICHETAREA**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXTUL DE PE CUTIA DE PAXENE 30 mg/5 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Paxene 6mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
paclitaxel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Un flacon conține paclitaxel 6 mg/ml (30 mg paclitaxel în 5 ml)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: ulei de ricin polioxil, acid citric (anhidru) și etanol 49,7% (v/v)  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă  
30 mg/5 ml

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

PRECAUȚIE: este necesară diluarea.  
Pentru o singură utilizare.

**8. DATA DE EXPIRARE**

Data expirării:

Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică a medicamentului neutilizat, nediluat, rămas în flacon, a fost demonstrată pentru un interval de până la 28 de zile în condițiile depozitării la temperaturi sub 25 °C.

După diluare, stabilitatea fizică și chimică în regim de utilizare, în pungile de perfuzie din polipropilenă a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore în condițiile depozitării la temperaturi sub 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat.

#### **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra flaconul în cutie.

#### **10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice cantitate de medicament rămasă nefolosită trebuie eliminată conform practicilor standard pentru citotoxice.

#### **11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin, Royal Docks  
London E16 2QJ  
Marea Britanie

#### **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/113/001

#### **13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

#### **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

#### **15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

#### **16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**TEXTUL DE PE FLACONUL DE PAXENE 30 mg/5 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Paxene 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
paclitaxel  
Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

Data expirării:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**5. ALTE INFORMAȚII**

30 mg/5 ml  
PRECAUȚIE: este necesară diluarea.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
TEXTUL DE PE CUTIA DE PAXENE 100 mg/16,7 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Paxene 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
paclitaxel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Un flacon conține paclitaxel 6 mg/ml (100 mg în 16,7 ml)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: ulei de ricin polioxil, acid citric (anhidru) și etanol 49,7% (v/v)  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă  
100 mg/16,7 ml

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

PRECAUȚIE: este necesară diluarea.  
Pentru o singură utilizare.

**8. DATA DE EXPIRARE**

Data expirării:

Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică a medicamentului neutilizat, nediluat, rămas în flacon, a fost demonstrată pentru un interval de până la 28 de zile în condițiile depozitării la temperaturi sub 25 °C.



În urma diluării, stabilitatea fizică și chimică în regim de utilizare, în pungile de perfuzie din polipropilenă a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore în condițiile depozitării la temperaturi sub 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat.

#### **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.  
A se păstra flaconul în cutie.

#### **10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice cantitate de medicament rămasă nefolosită trebuie eliminată conform practicilor standard pentru citotoxice.

#### **11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin, Royal Docks  
London E16 2QJ  
Marea Britanie

#### **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/113/003

#### **13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

#### **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

#### **15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

#### **16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**TEXTUL DE PE FLACONUL DE PAXENE 100 mg/16,7 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Paxene 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
paclitaxel  
Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

Data expirării:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**5. ALTE INFORMAȚII**

100 mg/16,7 ml  
PRECAUȚIE: este necesară diluarea.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXTUL DE PE CUTIA DE PAXENE 150 mg/25 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Paxene 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
paclitaxel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Un flacon conține paclitaxel 6 mg/ml (150 mg în 25 ml)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: ulei de ricin polioxil, acid citric (anhidru) și etanol 49,7% (v/v)  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă,  
150 mg/25 ml

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

PRECAUȚIE: este necesară diluarea.  
Pentru o singură utilizare

**8. DATA DE EXPIRARE**

Data expirării:

Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică a medicamentului neutilizat, nediluat, rămas în flacon, a fost demonstrată pentru un interval de până la 28 de zile în condițiile depozitării la temperaturi sub 25 °C.

În urma diluării, stabilitatea fizică și chimică în regim de utilizare, în pungile de perfuzie din polipropilenă a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore în condițiile depozitării la temperaturi sub 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat.

#### **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.  
A se păstra flaconul în cutie.

#### **10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice cantitate de medicament rămasă nefolosită trebuie eliminată conform practicilor standard pentru citotoxice.

#### **11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin, Royal Docks  
London E16 2QJ  
Marea Britanie

#### **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/113/002

#### **13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

#### **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

#### **15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

#### **16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**TEXTUL DE PE FLACONUL DE PAXENE 150 mg/25 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Paxene 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
paclitaxel  
Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

Data expirării:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**5. ALTE INFORMAȚII**

150 mg/25 ml  
PRECAUȚIE: este necesară diluarea

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR TEXTUL DE PE  
CUTIA DE PAXENE 300 mg/50 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Paxene 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
paclitaxel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Un flacon conține paclitaxel 6 mg/ml (300 mg paclitaxel în 50 ml)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: ulei de ricin polioxil, acid citric (anhidru) și etanol 49,7% (v/v)  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă  
300 mg/50 ml

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

PRECAUȚIE: este necesară diluarea.  
Pentru o singură utilizare

**8. DATA DE EXPIRARE**

Data expirării:

Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică a medicamentului neutilizat, nediluat, rămas în flacon, a fost demonstrată pentru un interval de până la 28 de zile în condițiile depozitării la temperaturi sub 25 °C.

În urma diluării, stabilitatea fizică și chimică în regim de utilizare, în pungile de perfuzie din polipropilenă a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore în condițiile depozitării la temperaturi sub 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat.

#### **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.  
A se păstra flaconul în cutie.

#### **10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice cantitate de medicament rămasă nefolosită trebuie eliminată conform practicilor standard pentru citotoxice.

#### **11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin, Royal Docks  
London E16 2QJ  
Marea Britanie

#### **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/113/004

#### **13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

#### **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

#### **15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

#### **16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

Produsul medicinal nu mai este autorizat



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**TEXTUL DE PE FLACONUL DE PAXENE 300 mg/50 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Paxene 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
paclitaxel  
Administrare intravenoasă.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

Data expirării:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**5. ALTE INFORMAȚII**

300 mg/50 ml

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**B. PROSPECTUL**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### Paxene 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Paclitaxel

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament:**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Paxene și pentru ce se utilizează
2. Înainte de a vi se administra Paxene
3. Cum se administrează Paxene
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Paxene
6. Informații suplimentare

#### **1. CE ESTE PAXENE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Paxene aparține unui grup de medicamente numite medicamente antineoplazice (împotriva cancerului). Acestea sunt utilizate pentru tratamentul cancerului.

Paxene concentrat pentru soluție perfuzabilă se utilizează pentru tratarea:

- sarcomului Kaposi, aflat în stare avansată, pe fond de SIDA, în cazurile în care anumite alte tratamente (antraciclone incluse în lipozomi) au fost încercate și nu s-a obținut rezultatul dorit. Aceasta este o tumoră care ia naștere din vasele sanguine ale pielii sau organelor interne și are, în mod tipic, aspectul unor pete pe piele de culoare purpurie sau maroniu întunecat, netede sau reliefate.
- cancer de sân aflat în stadiu avansat, în cazurile în care anumite alte tratamente (tratamentul standard ce conține antraciclone) au fost încercate și și nu s-a obținut rezultatul dorit sau în cazurile în care aceste tratamente sunt inadecvate pentru pacient.
- cancer ovarian avansat sau tumoră reziduală (> 1cm), după intervenția chirurgicală inițială, în asociere cu cisplatină ca primă linie de tratament.
- cancer ovarian aflat în stadiu avansat, în cazurile în care anumite alte tratamente (asocieri terapeutice ce conțin platină, fără taxani) au fost încercate și nu s-a obținut rezultatul dorit (ca a doua linie de tratament).
- carcinom pulmonar altul decât cel cu celule mici aflat în stadiu avansat în cazurile în care intervenția chirurgicală curativă și/sau radioterapia nu sunt posibile, în asociere cu cisplatină. Informațiile care susțin tratamentul în această indicație sunt limitate.

#### **2. ÎNAINTE DE A VI SE ADMINISTRA PAXENE**

##### **Nu utilizați Paxene:**

- dacă sunteți hipersensibil (alergic) la paclitaxel sau la oricare dintre celelalte componente ale Paxene,
- dacă ați avut vreodată probleme cu ficatul,
- dacă vi s-a spus că numărul celulelor albe din sângele dumneavoastră este foarte scăzut,
- dacă aveți o infecție gravă, necontrolată,
- dacă sunteți gravidă, ați putea rămâne gravidă sau alăptați.

### **Aveți grijă deosebită când utilizați Paxene:**

- Înainte de a începe tratamentul cu Paxene, precum și în timpul tratamentului, vi se vor face teste regulate de sânge pentru a verifica dacă continuarea tratamentului se poate face în condiții de siguranță.
- Paxene nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră în cazul în care aveți diaree severă sau prelungită sau care conține sânge, în timpul tratamentului cu Paxene sau după tratament. Acesta poate fi un semn de inflamație severă a intestinului (colită pseudomembranoasă).
- Dacă aveți bătăi cardiace neregulate, amețeli sau stare de slăbiciune în timpul tratamentului.
- Dacă ați efectuat anterior tratament cu radiații (radioterapie) în regiunea pieptului (vezi pct. 4: reacții adverse posibile).
- Dacă luați alte medicamente care ar putea interacționa cu paclitaxelul (vezi pct. „Utilizarea altor medicamente”).

### **Utilizarea altor medicamente:**

Înainte de a vi se administra Paxene, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- luați ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapină (pentru tratamentul SIDA), sau orice alt medicament prescris pentru afecțiunea dumneavoastră;
- luați orice alte medicamente prescrise de medicul dumneavoastră pentru orice altă problemă (de exemplu, eritromicină, fluoxetină, gemfibrozil, antifungice imidazolice, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital);
- luați orice alte medicamente pe care le-ați procurat fără prescripție medicală.

Dacă urmați deja tratament cu doxorubicină pentru cancer de sân și medicul dumneavoastră dorește să vă administreze și paclitaxel, atunci, prima doză de paclitaxel trebuie să vă fie administrată la 24 de ore după doxorubicină.

Datorită conținutului său ridicat de alcool etilic Paxene poate altera efectul altor medicamente. Dacă sunteți consultat de un alt medic sau ajungeți într-un spital, nu uitați să spuneți medicamentele pe care le luați.

### **Sarcina și alăptarea:**

Înainte de a începe tratamentul cu Paxene, spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau alăptați. Paxene nu poate fi utilizat în timpul sarcini iar femeile în tratament cu Paxene nu trebuie să alăpteze. În cazul utilizării Paxene trebuie luate măsuri de contracepție adecvate.

Pacienții de sex masculin tratați cu Paxene sunt sfătuiți să nu conceapă copii în timpul tratamentului și timp de până la șase luni după aceea.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:**

Paxene conține alcool etilic. Din acest motiv, conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor ar putea să prezinte un anumit pericol timp de câteva ore după tratament. Întrebați medicul dumneavoastră despre acest lucru. În perioada dintre tratamentele cu Paxene ar trebui să puteți conduce vehicule și folosi utilaje, cu excepția situației în care aveți o stare de oboseală sau amețală.

### **Informații importante privind unele dintre componentele Paxene:**

Acest medicament conține alcool etilic în proporție volumetrică de aproximativ 50 %. Fiecare perfuzie conține până la 21 g de alcool etilic. Cantitatea de alcool etilic din acest medicament poate modifica efectul altor medicamente și trebuie luată în considerare la pacienții cu afecțiuni ale ficatului sau

epilepsie. După o perfuzie cu Paxene, cantitatea de alcool etilic poate influența capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau folosi utilaje.

Paxene conține ulei de ricin polioxil, care poate provoca reacții alergice.

### 3. CUM SE ADMINISTREAZĂ PAXENE

Concentratul pentru soluție perfuzabilă va fi diluat și vă va fi administrat încet pe venă, în decursul a aproximativ 3 ore, dacă nu este specificat altfel. Cantitățile (dozele) de Paxene care vă vor fi administrate vor fi ajustate în funcție de suprafața dumneavoastră corporală în metri pătrați ( $m^2$ ), luându-se totodată în considerare rezultatele testelor de sânge și starea dumneavoastră din punct de vedere medical. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră va ajusta doza în timpul tratamentului.

#### **Sarcomul Kaposi la pacienți cu SIDA:**

Doza de Paxene obișnuită este de  $100 \text{ mg}/m^2$  de suprafață corporală. Vi se va administra Paxene la fiecare două săptămâni, atâta timp cât rezultatele testelor dumneavoastră de sânge indică posibilitatea continuării în siguranță a tratamentului.

#### **Cancer de sân și cancer ovarian avansat (a doua linie de tratament):**

Doza de Paxene obișnuită este de  $175 \text{ mg}/m^2$  de suprafață corporală. Vi se va administra Paxene la fiecare trei săptămâni, atâta timp cât rezultatele testelor dumneavoastră de sânge indică posibilitatea continuării în siguranță a tratamentului.

#### **Cancer ovarian avansat (prima linie de tratament):**

Pot fi administrate două doze de Paxene: Paxene  $175 \text{ mg}/m^2$  de suprafață corporală, administrat sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 3 ore, urmat de un alt medicament, cisplatină, la fiecare trei săptămâni; sau Paxene  $135 \text{ mg}/m^2$  sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 24 de ore, urmat de cisplatină la fiecare trei săptămâni. Continuarea tratamentului va depinde de rezultatele testelor dumneavoastră de sânge, care trebuie să indice posibilitatea continuării în siguranță a tratamentului.

#### **Carcinom pulmonar altul decât cel cu celule mici, în stadiu avansat:**

Doza de Paxene obișnuită este de  $175 \text{ mg}/m^2$  de suprafață corporală, urmată de cisplatină la fiecare trei săptămâni. Vi se va administra acest tratament atâta timp cât rezultatele testelor dumneavoastră de sânge indică posibilitatea continuării în siguranță a tratamentului.

Pentru a preveni apariția reacțiilor alergice în timpul administrării perfuziei, vi se vor administra anumite medicamente înainte de începerea tratamentului propriu-zis. Cu douăsprezece ore, apoi cu șase ore înainte de începerea perfuziei, vi se va administra dexametazonă (un steroid), fie sub formă de comprimat pe care să îl înghițiți, fie sub formă de injecție. Cu jumătate de oră înainte de începerea perfuziei, vi se vor face două injecții diferite (un antihistaminic și un antagonist al receptorilor  $H_2$ ).

Perfuzia va fi administrată numai sub supraveghere medicală, iar starea dumneavoastră va fi verificată cu regularitate pentru a vedea felul cum reacționați la aceasta. Dacă ați avut în trecut probleme cu inima, este posibil să vă fie monitorizată frecvența cardiacă. În cazul în care apare orice problemă în timpul administrării perfuziei, personalul medical va fi pregătit să ia măsurile necesare.

### 4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Paxene poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este posibilă apariția de reacții adverse în timpul administrării Paxene sau tratamentelor ulterioare. În timpul tratamentului, trebuie să spuneți personalului medical dacă vă simțiți rău. Dacă vă simțiți rău în perioada dintre ciclurile de tratament sau după încheierea tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, cât mai curând posibil.

Frecvența reacțiilor adverse posibile enumerate mai jos este definită folosind următoarea convenție:  
foarte frecvente (care afectează mai puțin de 1 persoană din 10).  
frecvente (care afectează 1 până la 10 persoane din 100)  
mai puțin frecvente (care afectează 1 până la 10 persoane din 1000).  
rare (care afectează 1 până la 10 persoane din 10000).  
foarte rare (care afectează mai puțin de 1 persoană din 10000).  
Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacțiile adverse foarte frecvente sunt prezentate mai jos:

- infecții - acest lucru poate fi asociat cu senzația de cald (febră) sau de frig (frisoane), durere în gât și infecții fungice în gură (candidoze orale)
- reacții alergice ușoare inclusiv înroșirea feței și erupție cutanată
- scăderea tensiunii arteriale, care poate face să vă simțiți amețit atunci când stați în picioare
- tulburări de alimentație inclusiv anorexie
- tulburări ale nervilor incluzând senzație de furnicături sau pișcături și ace la nivelul mâinilor și picioarelor
- greață sau vărsături
- diaree ușoară, constipație și dureri de stomac
- căderea părului
- slăbiciune articulară sau musculară, durere sau pierderea sensibilității la nivelul picioarelor
- poate apare durere și inflamație la locul de injectare

Reacțiile adverse frecvente sunt prezentate mai jos:

- simptome asemănătoare gripei
- scăderea trecătoare a numărului de celule albe din sânge, ceea ce poate determina să dezvoltăm o infecție
- număr scăzut al trombocitelor din sânge, care poate provoca sângerări neobișnuite (de exemplu, sângerări din nas) și vânătăi inexplicabile
- senzație de durere în organism
- senzație de amețală
- senzație de agitație
- lipsa de somn
- gust neplăcut în gură
- pierderea echilibrului sau amețală
- durere de cap
- țiuit în urechi
- ritm cardiac anormal
- senzație de leșin
- înroșirea feței
- scurtarea respirației
- sângerări din nas
- senzație de uscăciune a gurii și ulcere în gură
- indigestie
- modificarea culorii fecalelor
- modificări la nivelul pielii și unghiilor
- exfoliere ușoară a pielii asociată cu uscăciune, erupții cutanate și acnee
- durere în spate și oase, precum și crampe la nivelul picioarelor
- durere în timp urinării
- reacții la locul de injectare care determină durere, edeme și duritate a pielii la locul de injectare. De asemenea, Paxene poate să se scurgă din venă și să provoace o infecție sau ulcerare a pielii.
- concentrațiile unor enzime în sânge ar putea crește

Reacțiile adverse mai puțin frecvente sunt prezentate mai jos:

- infecții severe cum ar fi pneumonie
- anemie severă
- senzație de oboseală
- piele palidă
- deshidratare, scădere în greutate sau creștere în greutate
- dureri severe de piept, ritm cardiac neregulat, senzația de leșin și infarct miocardic
- creșterea tensiunii arteriale, cheaguri de sânge și inflamație în vene
- îngălbenirea pielii și a unghiilor

Reacțiile adverse rare sunt enumerate mai jos:

- infecții, cum ar fi pneumonie
- umflături localizate ale pielii
- reacții alergice severe (reacții anafilactice) - este posibil să aveți mâncărime și umflături localizate la nivelul mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului
- efecte asupra nervilor care vă controlează mușchii determinând slăbiciune în brațe și picioare
- mâncărimi, erupție cutanată de culoare roșie
- probleme cu plămâni inclusiv inflamație și acumulare de lichid, care poate provoca probleme respiratorii

Reacțiile adverse foarte rare sunt enumerate mai jos:

- leucemie acută (cancer de sânge)
- reacție alergică care pune în pericol viața (șoc anafilactic)
- parezi și acțiunări confuz
- boli ale creierului
- diaree persistentă
- crize convulsive, convulsii
- vedere tulbură
- pierderea auzului
- probleme de echilibru
- creșterea bătăilor inimii
- șoc
- constipație
- dureri abdominale provocate de acumulări de lichid în abdomen (ascită), inflamații ale inimii, obstrucție a intestinelor, cheaguri de sânge în vasele sanguine din intestin și perforații ale pereților intestinului
- boli ale pancreasului
- boli ale esofagului (tubul care transportă alimente în stomac)
- pierderea poftei de mâncare
- iritarea severă a pielii, erupții cutanate și leziuni
- dezlipirea unghiilor de la mâini și picioare trebuie să purtați mijloace de protecție solară pentru mâini și picioare atunci când sunteți expus la soare
- deteriorare a ficatului - îngălbenirea pielii și valori anormale ale unor enzime hepatice

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ PAXENE

### A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

Nu utilizați Paxene după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Concentratul pentru soluția perfuzabilă va fi păstrat la farmacie, unde va fi preparată soluția ce va fi administrată de către medic sau asistentă. În urma diluării, stabilitatea fizică și chimică în regim de utilizare, în pungile de perfuzie din polipropilenă a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore în condițiile depozitării la temperaturi sub 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat. Alte intervale de depozitare în perioada de utilizare și condițiile înainte de utilizare sunt de responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2 – 8°C.

Nu folosiți Paxene dacă ați observat particule vizibile în soluție sau modificări de culoare ale soluției. În timpul preparării, soluțiile pot prezenta un aspect tulbure.

Pentru o singură utilizare. A se elimina orice cantitate de medicament rămasă nefolosită după prima utilizare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține Paxene

- Substanța activă este paclitaxel 6 mg/ml ( 30 mg/5 ml, 400 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml sau 300 mg/50 ml)
- Celelalte componente sunt: ulei de ricin polioxil, acid citric (anhidru) și etanol.

### Cum arată Paxene și conținutul ambalajului

Paxene este o soluție limpede, vâscoasă, incoloră până la ușor gălbuie disponibil în flacoane a 5 ml, 16,7 ml, 25 ml și 50 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Docks  
London E16 2QJ  
Marea Britanie.

### Producătorul

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

IVAX Pharmaceuticals UK  
Runcorn  
Cheshire  
Marea Britanie.



Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

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

**Danmark**

IVAX Scandinavia AB  
Tlf.: +46 850 666 300

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

Mayne Pharma Plc  
Tel: + 44 1926 821 010

**Slovenija**

Medis, d.o.o  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

**Suomi/Finland**

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

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Mayne Pharma Plc  
Tel: + 44 1926 821 010

**Lietuva**

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

*Acest prospect a fost aprobat în {data}*

-----

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

**Instrucțiuni suplimentare pentru pregătirea perfuziei**

**Recomandări privind manipularea**

Paxene este un medicament antineoplazic și, la fel ca în cazul altor compuși cu potențial toxic, manipularea Paxene trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă utilizarea de mănuși, ochelari și îmbrăcăminte de protecție. În cazul în care soluția de Paxene intră în contact cu pielea, spălați imediat și insistent pielea cu apă și săpun. În cazul în care Paxene intră în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate cu apă din abundență. Prepararea și administrarea Paxene trebuie să se facă numai de către personal instruit în mod adecvat în ceea ce privește manipularea medicamentelor citotoxice. Femeile gravide care fac parte din personal nu trebuie să manipuleze Paxene.

**Prepararea soluției perfuzabile**

Paxene trebuie să fie diluat în condiții aseptice, înainte de perfuzare. Paxene trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %) sau glucoză 50 mg/ml (5 %) în soluție perfuzabilă Ringer, până la o concentrație finală de 0,3 până la 1,2 mg/ml.

În urma diluării, stabilitatea fizică și chimică în regim de utilizare, în pungile de perfuzie din polipropilenă a fost demonstrată pentru un interval de cel puțin 24 de ore în condițiile depozitării la temperaturi sub 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele de depozitare în perioada de utilizare și condițiile înainte de utilizare sunt de responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2 – 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică a medicamentului neutilizat, nediluat, rămas în flacon, a fost demonstrată pentru un interval de până la 28 de zile în condițiile depozitării la temperaturi sub

25 °C. Introducerea oricăror alte intervale și condiții de păstrare în cursul perioadei de utilizare se va face pe răspunderea utilizatorului.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual, înainte de administrare, pentru detectarea oricărui conținut de particule sau modificări de culoare. În timpul preparării, soluțiile pot prezenta un aspect tulbure, acest lucru fiind atribuit vehiculului utilizat în formulare.

Nivelurile de plastifiant extractabil DEHP [di-(2-etilhexil)ftalat] cresc odată cu timpul și concentrația în cazul pregătirii soluțiilor diluate în recipiente din PVC. În consecință, nu se recomandă utilizarea de recipiente și seturi de perfuzie din PVC plastifiat

Soluțiile de Paxene trebuie preparate și păstrate în recipiente din sticlă, polipropilenă sau poliolefine. Trebuie utilizate seturi de perfuzie care nu conțin PVC, cum sunt cele căptușite cu polietilenă.

Administrarea Paxene trebuie să se facă prin intermediu unui filtru încorporat în linia de perfuzie, cu membrană microporoasă de cel mult 0,22 μm. Utilizarea dispozitivelor de filtrare care prezintă tuburi scurte de intrare și ieșire căptușite cu PVC nu a condus la o eliberare semnificativă de DEHP.

### **Manipularea și eliminarea**

Trebuie să fie respectate procedurile corespunzătoare pentru manipularea și eliminarea medicamentelor citotoxice.

Produsul medicinal nu mai este autorizat