

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Paxene 6 mg/ml infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 6 mg/ml paklitaxelu (30 mg paklitaxelu v 5 ml alebo 100 mg paklitaxelu v 16,7 ml alebo 150 mg paklitaxelu v 25 ml alebo 300 mg paklitaxelu v 50 ml).

Pomocné látky

Jedna injekčná liekovka obsahuje polyethoxylovaný ricínový olej: 527 mg/ml a bezvodého etanolu 49,7% (V/V)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číry, bezfarebný až svetložltý, viskózný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Paxene je indikovaný na liečbu pacientov s:

- pokročilým Kaposiho sarkómom (AIDS-KS) u AIDS po zlyhaní predchádzajúcej terapie lipozomálnymi antracyklínmi;
- metastázujúcim karcinómom prsníka (MBC) po zlyhaní štandardnej liečby antracyklínmi alebo pokiaľ je štandardná terapia nevhodná;
- pokročilým karcinómom vaječníkov (AOC) alebo so zvyškami choroby (> 1 cm) po iniciálnej laparotomii, v kombinácii s cisplatinou ako liečba prvej línie;
- metastázujúcim karcinómom ovárií (MOC) po zlyhaní kombinovanej terapie cisplatinou bez taxánov ako liečby druhej línie;
- nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC), ktorí nie kandidátmi na potenciálne liečebnú chirurgickú a/alebo radiačnú terapiu v kombinácii s cisplatinou. Obmedzené informácie o účinnosti podporujú túto indikáciu (pozri časť 5.1).

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Paxene má byť podávaný iba kvalifikovaným lekárom-onkológom na špecializovaných oddeleniach na podávanie cytotoxických látok (pozri časť 6.6).

Všetci pacienti musia byť pred podaním Paxene premedikovaní kortikosteroidmi, antihistaminikami a H₂ antagonistami. Odporúčaný premedikačný režim je nasledujúci: dexamethason (8 - 20 mg) podávaný orálne alebo intravenózne (12 až 16 hodín) pred Paxene, chlórfeniramín 10 mg intravenózne alebo ekvivalentné antihistaminikum (30 až 60 minút) pred Paxene a cimetidín (300 mg) alebo ranitidín (50 mg) intravenózne 30 až 60 minút pred Paxene. Pre prípad závažnej hypersenzitívnej reakcie je potrebné mať príslušnú podpornú medikáciu pripravenú na použitie.

Prečítajte si prosím Súhrn charakteristických vlastností lieku s obsahom cisplatiny, keď budete používať cisplatinu pri liečbe pokročilého karcinómu vaječníkov a nemalobunkového karcinómu pľúc.

Kaposiho sarkóm pri syndróme AIDS

Odporúčaná dávka Paxene je 100 mg/m², podávaná ako 3-hodinová intravenózna infúzia každé 2 týždne.

Metastázujúci karcinóm prsníka a ovária (liečba druhej línie)

Odporúčaná dávka Paxene je 175 mg/m², podávaná ako 3-hodinová intravenózna infúzia každé 3 týždne.

Pokročilý karcinóm vaječníkov (liečba prvej línie)

Hoci ďalšie schémy/kombinácie sú predmetom skúmania, doporučuje sa kombinovaná liečebná schéma Paxene. Podľa dĺžky podávania infúzie sa odporúčajú dve dávkovacie schémy: Paxene 175 mg/m² podané ako 3-hodinová intravenózna infúzia, po ktorej nasleduje podanie cisplatiny 75 mg/m² každé tri týždne alebo Paxene 135 mg/m² ako 24-hodinová infúzia, s následným podaním cisplatiny 75 mg/m² každé tri týždne.

Pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc

Odporúčaná dávka Paxene je 175 mg/m² podaná ako 3-hodinová intravenózna infúzia, nasledovaná infúziou cisplatiny v dávke 80 mg/m² každé tri týždne.

Úprava dávky počas liečby

Metastázujúci karcinóm prsníka, karcinóm ovárií a nemalobunkový karcinóm pľúc:

Cykly s Paxene sa nemajú opakovať, ak počet neutrofilov klesne pod 500 buniek/mm³ a počet trombocytov pod 100 000 buniek/mm³. Pacientom s ťažkou neutropéniou (počet neutrofilov < 500 buniek/mm³ trvajúcou týždeň alebo dlhšie) alebo s ťažkou periférnou neuropatiou počas terapie s Paxene sa má v nasledujúcich cykloch s Paxene ich dávka Paxene redukovať o 20% (NSCLC a liečba prvej línie ovariálneho karcinómu) alebo o 25 % (MBC a MOC). Pacientom s mukozitídou (2. alebo vyššieho stupňa) počas terapie Paxene má byť v nasledujúcich cykloch ich dávka znížená o 25 %.

Kaposiho sarkóm pri syndróme AIDS:

Liečebné cykly s paklitaxelom nemajú byť opakované, ak počet neutrofilov nie je aspoň 1000 buniek/mm³ a počet trombocytov nie je aspoň 75000 buniek/mm³. Pacientom s ťažkou neutropéniou (počet neutrofilov < 500 buniek/mm³, trvajúcou týždeň alebo dlhšie), s ťažkou periférnou neuropatiou alebo mukozitídou (3. alebo vyššieho stupňa) má byť v nasledujúcich cykloch s Paxene podávaná dávka Paxene redukovaná o 25 % na 75 mg/m².

Špeciálne skupiny

Pacienti so zhoršenou funkciou pečene:

Na odporúčanie úpravy dávky u pacientov s miernym až stredným poškodením pečene nie sú dostupné adekvátne údaje (pozri časti 4.4 a 5.2). Pacienti s ťažkou hepatálnou dysfunkciou nemajú byť liečení paklitaxelom.

Pacienti s poškodenou funkciou obličiek:

Štúdie u pacientov s poškodenou funkciou obličiek neboli vykonané a údaje pre odporúčania v dávkovaní sú nedostatočné (pozri časť 5.2.).

Používanie v pediatrii:

Bezpečnosť a účinnosť u detí a mladistvých (do 18 rokov) nebola stanovená. Preto sa liečba paklitaxelom u detí neodporúča.

Paxene musí byť podaný infúznou pumpou, nesmú byť použité sety a koncovky z PVC materiálu. Počas infúzie Paxene musí byť k intravenóznym setom pripojený in-line filter s mikroporóznou membránou s veľkosťou póru do 0,22 µm (pozri časť 6.6).

4.3. Kontraindikácie

Precitlivosť na paklitaxel alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Ťažké poškodenie funkcie pečene.

Úroveň počtu neutrofilov $< 1\,500$ buniek/ mm^3 ($< 1\,000$ buniek/ mm^3 pre AIDS-KS)

Súčasne prebiehajúce, nezvládnuteľné, vážne infekcie.

Gravidita a laktácia.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Paxene obsahuje polyethoxylovaný ricínový olej, ktorý môže vyvolať alergickú reakciu.

Pacienti musia byť bežne premedikovaní kortikoidmi, antihistaminikami a antagonistami H_2 -receptorov pred podaním Paxene, aby sa predišlo vzniku závažných hypersenzitívnych reakcií (pozri časť 4.2.).

Paxene by mal byť podaný pred cisplatinou, ak je použitý v kombinácii (pozri časť 4.5.).

Hypersenzitívne reakcie:

Menej závažné reakcie ako začervenanie kože alebo kožné reakcie nie sú dôvodom na prerušenie liečby. Pri výrazných reakciách, ako sú hypotenzia vyžadujúca liečbu, dyspnoe vyžadujúca bronchodilatanciá, angioedém alebo generalizovaná urtikária, je však potrebné okamžite prerušiť infúziu paklitaxelu, zahájiť intenzívnu symptomatickú liečbu. Paxene sa u týchto pacientov v budúcnosti nemá použiť.

Počas prvých cyklov liečby majú byť pacienti starostlivo sledovaní. V prípade ťažkej hypersenzitívnej reakcie má byť okamžite zahájená zodpovedajúca podporná liečba.

Hematológia

Paklitaxel spôsobuje útlm kostnej drene, predovšetkým neutropéniu. Preto počas liečby sa má často monitorovať kompletný krvný obraz u všetkých pacientov. Paklitaxel sa nesmie podať, kým úroveň počtu neutrofilov je $< 1\,500$ buniek/ mm^3 (u pacientov s AIDS-KS $< 1\,000$ buniek/ mm^3) Pacienti by nemali byť liečení ďalšími cyklami paklitaxelu pokiaľ sa počet neutrofilov nezvýši na $\geq 1\,500$ buniek/ mm^3 ($\geq 1\,000$ buniek/ mm^3 u AIDS-KS pacientov) a krvné doštičky sa nezvýšia na úroveň $\geq 100\,000$ buniek/ mm^3 ($\geq 75\,000$ buniek/ mm^3 u AIDS-KS pacientov).

Pacientom so závažnou neutropéniou (< 500 buniek/ mm^3 po dobu 7 dní a dlhšie) počas cyklu liečby paklitaxelom alebo s neutropenickou sepsiou by mali byť ich dávky paklitaxelu znížené v následných cykloch liečby Paxene (pozri časť 4.2.).

Mukozitída

Výskyt miernej až závažnej mukozitídy je neobvyklý pri odporúčanom dávkovaní a schéme s Paxene. Ak sa však má napriek tomu pokračovať v liečbe aj pri výskyte miernej až závažnej reakcie, dávka paklitaxelu by mala byť znížená v nasledujúcom cykle Paxene (pozri časť 4.2.).

Neuropatia

Neuropatia, primárna neuropatia periférnych sensorov, sa vyskytuje veľmi často a je zvyčajne slabej až miernej intenzity. Závažné periférne neuropatie sa vyskytujú u 3 % pacientov liečených odporúčanými dávkami a schémami Paxene. Pri liečbe NSCLC a pri liečbe prvej línie ovariálneho

karcinómu mala aplikácia paklitaxelu ako 3-hodinovej infúzie v kombinácii s cisplatinou za následok väčšiu incidenciu závažnej neurotoxicity ako samostatné podanie paklitaxelu alebo cyklofosfamidu nasledované cisplatinou.

V prípade výskytu závažných periférnych neuropatií sa má zväziť prínos z pokračovania v terapii oproti jej rizikám. V každom prípade sa má pri pokračovaní v terapii znížiť dávka paklitaxelu vo všetkých nasledujúcich cykloch Paxene (pozri časť 4.2.).

Poruchy vedenia a arytmie

U pacientov liečených paklitaxelom sa ťažké poruchy vedenia v srdci objavili zriedkavo. Počas podávania paklitaxelu bývajú pozorované iba veľmi mierne zmeny na elektrokardiogramu. Neodporúča sa monitorovanie srdečných funkcií, okrem pacientov so závažnými poruchami vedenia alebo s arytmiami. V zriedkavých prípadoch závažných porúch vedenia a arytmií sa odporúča zahájiť primeranú terapiu a pri ďalšom cykle liečby priebežne monitorovať funkcie srdca. Počas podávania paklitaxelu bol pozorovaný výskyt hypotenzie, hypertenzie a bradykardie. Pacienti však boli spravidla asymptomatickí a ich stav nevyžadoval liečbu.

Naviac v štúdiách s Paxene s pacientmi s MBC a MOC boli pozorované tachykardie, palpitácie a synkopy. U všetkých pacientov sa preto odporúča najmä v priebehu prvej hodiny infúzie Paxene časté monitorovanie základných životných funkcií.

V štúdiách s pacientmi s MBC a MOC bolo celkovo u 2 pacientov zaznamenané kongestívne zlyhanie srdca 4. stupňa. Počas klinickej štúdie u pacientov s AIDS-KS bol zaznamenaný jeden prípad zlyhania srdca spojený s Paxene.

Závažné kardiovaskulárne príhody boli zaznamenané častejšie u pacientov s NSCLC ako pri karcinóme prsníka alebo ovárií.

Poškodenie pečene

U pacientov s poškodením pečene, predovšetkým pri 3-4 stupni myelosupresie, sa môže zvýšiť riziko toxicity. Po podaní 3-hodinovej infúzie pacientom s miernym poškodením funkcií pečene sa zvýšenie toxicity paklitaxelu nepreukázalo. Po podaní dlhšej infúzie možno u pacientov so stredným až ťažkým poškodením pečene zaznamenať zvýšenú myelosupresiu. U pacientov je potrebné dôkladne sledovať rozvoj výraznej myelosupresie (pozri časť 4.2). Na odporúčanie úpravy dávky u pacientov s miernym až stredným poškodením pečene nie sú dostupné adekvátne údaje (pozri časť 4.2). O pacientoch s vážnou počiatočnou cholestázou nie sú k dispozícii žiadne údaje. Pacienti s vážnym poškodením pečene by nemali podstupovať liečbu paklitaxelom.

Gastrointestinálny trakt

Pseudomembranózna kolitída bola hlásená veľmi zriedkavo vrátane prípadov pacientov, ktorí neboli súčasne liečení antibiotikami. Tieto reakcie sa majú jednoznačne odlišiť diferenciálnou diagnostikou od ťažkých či pretrvávajúcich hnačiek pozorovaných počas alebo krátko po terapii paklitaxelom.

Iné

Vzhľadom k tomu, že Paxene obsahuje alkohol (392 mg/ml), je potrebné vziať do úvahy aj možné účinky na CNS a jeho ďalšie účinky (pozri časť 4.7).

Paklitaxel môže prispieť k rozvoju intersticiálnej pneumonitis, obzvlášť v kombinácii s radiačnou terapiou pľúc a/alebo gemcitabinom, bez ohľadu na poradie, v akom boli podané.

Rovnako ako ostatné genotoxické cytostatiká, aj paklitaxel môže mať genotoxické účinky. Mužom, liečeným Paxenom, sa odporúča, aby nespodili dieťa skôr než šesť mesiacov po liečbe.

Paxene obsahuje polyethoxylovaný ricínový olej, ktorý môže spôsobiť alergickú reakciu.

Keďže Paxene obsahuje etanol, je potrebné zohľadniť možné účinky na centrálny nervový systém a ďalšie účinky. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zmeniť účinok iných liekov.

4.5. Liekové a iné interakcie

Formálne klinické štúdie zamerané na liekové interakcie s Paxene neboli vykonané.

Odporúča sa, aby Paxene bol podaný pred cisplatinou, v prípade, že je podávaný v kombinovanej schéme s cisplatinou. Pri podaní paklitaxelu pred cisplatinou je jeho bezpečnostný profil rovnaký, ako keby bol podaný samostatne. Pri podaní paklitaxelu po cisplatinu sa u pacientov prejavuje výraznejšia myelosupresia a približne o 20 % sa zníži klírens paklitaxelu.

Pretože eliminácia doxorubicínu a jeho aktívnych metabolitov môže byť znížená, keď sú paclitaxel a doxorubicín použité v kombinácii, paclitaxel sa má podať 24 hodín po podaní doxorubicínu.

Pretože metabolizmus paklitaxelu katalyzujú izoenzýmy CYP 2C8 a CYP 3A4 cytochrómu P450, je potrebná opatrnosť pri súčasnom podávaní iných liekov inhibujúcich (napr. erytromycín, fluoxetín, gemfibrozil, imidazolové antimykotiká) alebo indukujúcich (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, efavirenz, nevirapín) tieto enzýmy, pretože môžu ovplyvniť farmakokinetiku paklitaxelu. Súčasné podávanie ketokonazolu, známeho silného inhibítora CYP 3A4, neinhibuje u pacientov vylučovanie paklitaxelu. Preto môžu byť obe liečivá podávané súčasne bez úpravy dávkovania. Ďalších údajov o možných liekových interakciách medzi paklitaxelom a inými CYP 3A4 substrátmi/inhibítormi je málo.

Štúdie u pacientov s AIDS-KS, ktorým bol podávaný Paxene spolu s mnohými ďalšími liekmi, preukázali, že systémový klírens paklitaxelu bol signifikantne nižší ($p < 0,05$) v prítomnosti nelfinaviru a ritonaviru, na rozdiel od indinaviru. Údaje o interakciách s inými inhibítormi proteáz sú nedostatočné. Pacientom, ktorí dostávajú súbežne inhibítory proteáz, sa má Paxene podávať opatrne.

4.6. Gravidita a laktácia

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Paxene nemá byť užívaný počas gravidity. Ženy, ktoré sú liečené s Paxene, majú byť upozornené na to, aby používali účinnú antikoncepciu a aby v prípade otehotnenia ihneď informovali ošetrojúceho lekára.

Paxene je kontraindikovaný počas laktácie. Nie je známe, či sa paklitaxel vylučuje do materského mlieka, preto má byť laktácia počas liečby Paxene prerušená.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Schopnosť vykonávať činnosti vyžadujúce zvýšenú pozornosť, ako napríklad vedenie vozidla alebo obsluha strojov, bezprostredne po podaní infúzie Paxene môže byť znížená vzhľadom k obsahu alkoholu v Paxene (pozri časť 4.4).

4.8. Nežiaduce účinky

Monoterapia

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa týkajú 166 MBC a 120 MOC pacientov liečených 175 mg/m²

Paxene podaného ako 3-hodinová infúzia v chemoterapii druhej línie v dvoch klinických štúdiách a boli považované za pravdepodobne spojené s Paxene. Nakoľko je AIDS-KS populácia veľmi špecifická, údaje o bezpečnosti získané z klinickej štúdie 107 AIDS-KS pacientov sú uvedené samostatne na konci tejto časti .

Hlavným toxickým účinkom Paxene, obmedzujúcim dávkovanie, bola supresia kostnej drene. Ťažká neutropénia (<500 buniek/mm³) sa vyskytla u 26 % pacientov liečených Paxene počas celého ich liečebného obdobia. 19 % pacientov malo ťažkú neutropéniu > 7 dní. U 6 % pacientov bola pozorovaná trombocytopenia. U dvoch percent pacientov klesol minimálny počet krvných doštičiek pod <50 000 buniek/mm³. Anémia (Hb <11g/dl) bola pozorovaná u približne 9 % pacientov, ale závažná bola u menej ako 1 % (Hb <8 g/dl).

Neuropatia sa vyskytla u 18 % pacientov liečených Paxene. Parestézia bola pozorovaná u 48 % pacientov. Závažná neuropatia a parestézia sa vyskytla u 3 %, respektíve 5 % pacientov. Periférne neuropatie sa môžu vyskytnúť po prvom cykle a môžu sa zhoršovať so zvyšujúcou sa expozíciou paklitaxelu. Periférna neuropatia bola príčinou prerušenia podávania paklitaxelu v niekoľkých prípadoch. Senzorické syndrómy sa zvyčajne zlepšili alebo celkom vymizli počas mesiacov kedy paklitaxel nebol podávaný. Neurapatie, ktoré vznikli pri predchádzajúcich terapiách nie sú kontraindikáciou pre terapiu paklitaxelom.

Ďalšou najčastejšie hlásenou poruchou nervového systému je somnolencia. Vyskytla sa u 14 % pacientov.

Bolesti kĺbov boli hlásené u 32 % všetkých pacientov (u 5 % ťažké) a bolesti svalov u 47 % pacientov (u 6 % ťažké).

Reakcie v mieste podania injekcie, vrátane sekundárnych reakcií na extravazáciu, boli u pacientov s AIDS-KS obyčajne mierne a zahŕňali erytém, citlivosť zmenenú farbu kože alebo opuch v mieste podania injekcie, ale dôsledkom môže byť celulitída. Opakovaný výskyt kožných reakcií v mieste predchádzajúcej extravazácie po podaní paklitaxelu na iné miesto, čiže obnovenie, bol hlásený zriedkavo. Nie je známa špecifická liečba reakcií extravazácie.

Nižšie uvedená tabuľka uvádza zoznam nežiadúcich účinkov spojených so samostatným podaním paklitaxelu v 3-hodinovej infúzii pri metastázach (286 pacientov liečených v klinických štúdiách s Paxene a 812 pacientov liečených v iných klinických štúdiách s paklitaxelom), a ďalej tých, ktoré boli hlásené v rámci postmarketingového sledovania paklitaxelu*. Ak sa líšila incidencia nežiadúcich účinkov medzi Paxene a ostatnými klinickými štúdiami paklitaxelu, uvádzajú sa najčastejšie incidencie.

Frekvencia doleuvedených nežiaducich účinkov sa definuje podľa nasledujúcej stupnice:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| | |
|-------------------------------------|---|
| Infekcie a nákazy | <p><i>Veľmi časté:</i> infekcie (vrátane herpes simplex, orálnej kandidózy, faryngitidy, nádchy)</p> <p><i>Časté:</i> chrípkový syndróm</p> <p><i>Menej časté:</i> ťažké infekcie, septický šok</p> <p><i>Zriedkavé*:</i> pneumónia</p> |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | <p><i>Veľmi časté:</i> ťažká neutropénia, ťažká leukopénia, trombocytopenia, anémia, myelosupresia</p> <p><i>Časté:</i> neutropenická horúčka</p> |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | <p><i>Menej časté:</i> ťažká anémia</p> <p><i>Veľmi zriedkavé*:</i> akútna myeloidná leukémia, myelodysplastický syndróm</p> |
| Poruchy imunitného systému | <p><i>Veľmi časté:</i> menšie hypersenzitívne reakcie (najmä návaly a vyrážky)</p> <p><i>Menej časté:</i> (oneskorené) reakcie hypersenzitivity, významné reakcie hypersenzitivity vyžadujúce terapiu (napr. hypotenzia, angioneurotický edém, dýchacie ťažkosti, urtikária po celom tele)</p> <p><i>Zriedkavé*:</i> anafylaktické reakcie</p> <p><i>Veľmi zriedkavé*:</i> anafylaktický šok (vrátane fatálnej hypersenzitivity)</p> |
| Poruchy metabolizmu a výživy | <p><i>Veľmi časté:</i> anorexia</p> <p><i>Menej časté:</i> dehydratácia, strata a nárast telesnej hmotnosti</p> |
| Psychické poruchy | <i>Veľmi zriedkavé*:</i> stav zmätenosti. |
| Poruchy nervového systému | <p><i>Veľmi časté:</i> neuropatia (hlavne periférna), parestézia, somnolencia</p> <p><i>Časté:</i> ťažká neuropatia (hlavne periférna), závraty, nervozita, nespavosť, depresia, abnormálne myslenie, hypokinézia, abnormálne držanie tela, hypestézia, zmena chuti, bolesti hlavy</p> <p><i>Zriedkavé*:</i> motorická neuropatia (ktorej dôsledkom je menšia slabosť končatín).</p> <p><i>Veľmi zriedkavé*:</i> akútna encefalopatia, neuropatia autonómneho systému (majúca za následok paralytický ileus alebo ortostatickú hypotenziu), záchvaty</p> |
| Ochorenia oka | <p><i>Menej časté:</i> suché oči, slabozrakosť, porucha zorného poľa</p> <p><i>Veľmi zriedkavé*:</i> poruchy optického nervu a/alebo videnia (scintilačný skotom), najmä u pacientov, ktorí dostali vyššie dávky, ako sú odporúčané</p> |
| Poruchy ucha a labyrintu | <p><i>Časté:</i> tinitus</p> <p><i>Veľmi zriedkavé*:</i> senzoroneurálna strata sluchu, závraty</p> |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | <p><i>Časté:</i> tachykardia, palpitácia, bradykardia, synkopy</p> <p><i>Menej časté:</i> kongestívne zlyhanie srdca, kardiomyopatie, asymptomatická ventrikulárna tachycardia, dvojpárová tachykardia (bigemini), AV blok a synkopa, infarkt myokardu</p> <p><i>Veľmi zriedkavé*:</i> atriálne fibrilácie</p> |
| Poruchy ciev | <i>Veľmi časté:</i> hypotenzia |

| | |
|--|--|
| | <p><i>Časté:</i> vazodilatácia (návaly)</p> <p><i>Menej časté:</i> tromboflebitída, hypertenzia, trombóza</p> <p><i>Veľmi zriedkavé*:</i> šok</p> |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | <p><i>Časté:</i> dyspnoe, krvácanie z nosa</p> <p><i>Zriedkavé:</i> pleurálna efúzia, fibróza pľúc</p> <p><i>Veľmi zriedkavé*:</i> kašeľ, pulmonárna hypertenzia</p> |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | <p><i>Veľmi časté:</i> nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápal mukózy zápcha, stomatitída, bolesti žalúdka</p> <p><i>Časté:</i> suché ústa, vredy v ústach, meléna, dyspepsia</p> <p><i>Veľmi zriedkavé*:</i> črevná nepriechodnosť, perforácia črevnej steny, pseudomembránová kolitída, ischemická kolitída, trombóza mezenteria, nekrotizujúca enterokolitída, ezofagitída, ascites, akútna pankreatitída</p> |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | <i>Veľmi zriedkavé*:</i> hepatálna nekróza, hepatálna encefalopatia |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | <p><i>Veľmi časté:</i> alopecia</p> <p><i>Časté:</i> prechodná zmena kože, suchá koža, exfoliatívna dermatitída, svrbenie, vyrážky, akné, prechodné a mierne zmeny nechtov</p> <p><i>Menej časté:</i> zmeny pigmentácie nechtov alebo strata farby nechtového lôžka</p> <p><i>Zriedkavé*:</i> erytém</p> <p><i>Veľmi zriedkavé*:</i> Stevens-Johnsonov syndróm, epidermálna nekrolýza, erythema multiforme, urtikária, onycholýza (pacienti musia počas terapie používať ochranné prostriedky proti slnečnému žiareniu na rukách a nohách)</p> |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | <p><i>Veľmi časté:</i> bolesti kĺbov a svalov</p> <p><i>Časté:</i> bolesti kostí, kŕče v nohách, myasténia, bolesti chrbta</p> |
| Poruchy obličiek a močových ciest | <i>Časté:</i> dyzúria |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | <p><i>Veľmi časté:</i> asténia, bolesť, opuch, vrátane končatín a tváre</p> <p><i>Časté:</i> mierne reakcie v mieste podania (erytém, citlivosť, zmena farby kože alebo opuch, bolesť, extravazácia, môžu viesť k celulitíde a vredom na koži), nepokoj, bolesti hrudníka, triaška, horúčka</p> |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | <p><i>Časté:</i> závažné zvýšenie transamináz, závažné zvýšenie alkalických fosfatáz</p> <p><i>Menej časté:</i> závažné zvýšenie bilirubínu</p> |

* Podľa hlásenia z postmarketingového sledovania paklitaxelu.

Kombinovaná terapia

Nasledujúca diskusia sa týka dvoch najväčších štúdií chemoterapie prvej línie ovariálneho karcinómu (paklitaxel plus cisplatina: viac ako 1 050 pacientov) a dvoch fáz III štúdií liečby pokročilého NSCLC (paklitaxel plus cisplatina: viac ako 360 pacientov) (pozri časť 5.1).

Pri podávaní ako 3-hodinovej infúzie pri liečbe prvej línie ovariálneho karcinómu, neurotoxicita, artralgia/myalgia a hypersenzitivita boli hlásené ako častejšie a závažnejšie u pacientov liečených paklitaxelom, po ktorom nasledovala cisplatina, než u pacientov liečených cyklofosfamidom, po ktorom nasledovala cisplatina. Myelosupresia sa zdá byť menej častá a závažná pri paklitaxele podanom formou 3-hodinovej infúzie, po ktorom nasledovala cisplatina, v porovnaní s cyklofosfamidom nasledovanom cisplatinou.

Neurotoxicita, najmä periferna neuropatia, sa zdá byť častejšia a závažnejšia pri 175 mg/m² 3-hodinovej infúzii (85 % neurotoxicita, 15 % závažná) než pri 135 mg/m² 24-hodinovej infúzii (25 % periférna neuropatia, 3 % závažná) keď bol paklitaxel kombinovaný s cisplatinou. U pacientov s NSCLC a ovariálnym karcinómom liečeným paklitaxelom podaným počas 3 hodín a nasledovaným cisplatinou, sa výrazne zvyšuje incidencia závažnej neurotoxicity. Periférne neuropatie sa môžu vyskytnúť po prvom cykle a môžu sa zhoršovať s ďalším užívaním paklitaxelu. V niekoľkých prípadoch boli periférne neuropatie príčinou prerušenia podávania paklitaxelu. Sensorické syndrómy sa zvyčajne zlepšia, či úplne ustúpia počas mesiacov, kedy paklitaxel nie je užívaný. Neuropatie, ktoré boli dôsledkom predchádzajúcich terapií nie sú kontraindikáciou k terapii paklitaxelom.

V ôsmich publikovaných klinických štúdiách (8 štúdií vo fáze III), v ktorých sa zúčastnilo 4 735 pacientov s pokročilým karcinómom ovária a vo dvanástich publikovaných klinických štúdiách (jedna rozsiahla štúdia vo fáze II a jedenásť štúdií vo fáze III), v ktorých bolo zahrnutých 4 315 pacientov s NSCLC liečených paklitaxelom a schémami, ktoré obsahujú platínu, boli pozorované podobné nežiadúce účinky ako u jednozložkovej liečby paklitaxelom. Okrem toho sa veľmi zriedka vyskytli ileus, vplyv na klírens kreatinínu, abnormálne hladiny elektrolytov (napr.: hyponatremia, hypomagnezémia), hyperglykémia, kašeľ a pneumónia.

Vo veľmi vzácných prípadoch bola u pacientov podstupujúcich súčasnú rádioterapiu a/alebo terapiu gemcitabínom zaznamenaná pneumónia.

Kaposiho sarkóm u pacientov s AIDS

Nasledujúce nežiadúce účinky sa vzťahujú k 107 AIDS-KS pacientom, ktorí boli liečení 100 mg/m² Paxene podávaným ako 3-hodinová infúzia v klinickej štúdií ako chemoterapia druhej línie. Tieto nežiadúce účinky boli považované za možný či pravdepodobný dôsledok podávania Paxene. Okrem hematologických a hepatických nežiadúcich účinkov, bola frekvencia a závažnosť nežiadúcich účinkov u pacientov s AIDS-KS všeobecne podobná ako u pacientov s inými solídnymi nádormi liečenými monoterapiou paklitaxelu.

Najvýznamnejšou toxicitou, ktorá limitovala dávkovanie Paxene, bola supresia kostnej drene. Počas prvého cyklu liečby, respektíve celého obdobia liečby sa u 20 % respektíve 39 % vyskytla závažná neutropenia (<500 buniek/mm³). Neutropenia bola prítomná po dobu >7 dní u 41 % a po dobu 30 - 35 dní u 8 % pacientov. Neutropenia sa upravila počas 35 dní u všetkých sledovaných pacientov. Incidencia neutropenie stupňa 4, ktorá trvala 7 dní alebo dlhšie, bola 22 %. Neutropenická horúčka spôsobená Paxene bola hlásená u 14 % pacientov. Boli nahlásené tri fatálne prípady sepsie (2,8 %) počas podávania Paxene, ktoré súviseli s liečebným produktom. Trombocytopenia bola pozorovaná u 50 % pacientov, závažná (<50 000 buniek/mm³) bola u 9 %. Krvácavé stavy v súvislosti s Paxene boli hlásené v <3 % pacientov a krvácanie bolo lokálne. Anémia (Hb <11 g/dl) bola pozorovaná u 61 % pacientov a závažná (Hb <8 g/dl) bola v 10 %. Transfúzia červených krviniek bola nevyhnutná u 21 % pacientov.

Medzi pacientami (>50 % s inhibítormi proteáz) s normálnou úrovňou funkcie pečene, 28 %, 43 % a 44 % malo zvýšený bilirubín, alkalické fosfatázy respektíve AST (SGOT). U každého z týchto

parametrov bolo zvýšenie závažné u 1 % prípadov.

4.9. Predávkovanie

Špecifické antidotum Paxene v súčasnosti nie je známe. V prípade predávkovania má byť pacient starostlivo monitorovaný. Liečba predávkovania má smerovať k terapii hlavných predpokladaných prejavov toxicity, ktorými sú útlm kostnej drene, mukozitída a periférna neuropatie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: taxany, ATC kód: L01C D01.

Liečivom Paxene je paklitaxel. Presný mechanizmus jeho antitumoróznej aktivity nie je známy. Predpokladá sa, že paklitaxel podporuje zoskupenie mikrotubulov z tubulínových dimérov, a tým zabraňuje ich depolymerizácii. Dôsledkom stabilizácie je potom inhibícia normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej sústavy, nutnej pre interfázové a mitotické bunkové funkcie. Paklitaxel navyše indukuje abnormálne usporiadanie mikrotubulov a vedie ku vzniku viacpočetných mikrotubulárných asterov počas mitózy.

Metastázujúci karcinóm prsníka

Účinnosť a bezpečnosť Paxene (175 mg/m², 3-hodinová infúzia v 3-týždenných intervaloch) u pokročilého metastázujúceho karcinómu prsníka bola sledovaná u 172 žien v multicentrickej, otvorenej klinickej štúdii III. fáza. Stupeň klinickej odpovede bol 18,5 %, priemerný čas do progresie ochorenia bol 2,8 mesiaca (CI: 2,1 – 3,3 mesiaca) a priemerný čas prežitia bol 9,9 mesiaca (CI: 7,8 – 13,1 mesiaca). Výsledky získané pri podávaní Paxene sú takmer rovnaké ako výsledky získané v III. fáze klinického skúšania paklitaxelu

Pokročilý karcinóm ovárií (liečba prvej línie)

Účinnosť a bezpečnosť paklitaxelu bola sledovaná v dvoch veľkých, randomizovaných, riadených štúdiách (v porovnaní s cyklofosfamidom 750 mg/m²/ cisplatinou 75 mg/m²). V prvej štúdii bolo viac ako 650 pacientom v štádiu IIb-c, III alebo IV primárneho ovariálneho karcinómu podaných maximálne 9 cyklov liečby paklitaxelom (175 mg/m² po dobu 3 hodín), po ktorej nasledovalo podanie cisplatiny (75 mg/m²) alebo kontroly. Druhá veľká štúdia skúmala na viac ako 400 pacientoch s primárnym ovariálnym karcinómom v štádiu III/IV a so zvyškami choroby > 1 cm po laparotómii, alebo so vzdialenými metastázami maximálne 6 cyklov paklitaxelu (135 mg/m² po dobu 24 hodín), po ktorom bola podaná cisplatina (75 mg/m²) alebo kontroly. Hoci tieto dve štúdie paklitaxelu neboli vzájomne presne porovnané, u oboch mali pacienti liečení paklitaxelom v kombinácii s cisplatinou výrazne dlhší čas do výskytu progresie (Štúdia 1: stredná doba 15,3 mesiaca verus 11,5 mesiaca, p<0,001; Štúdia 2: stredná doba 17 mesiacov verus 13 mesiacov, p<0,001) a dlhší čas prežitia (Štúdia 1: stredná doba 36 mesiacov verus 26 mesiacov, p=0,0016 Štúdia 2: stredná doba 36 mesiacov verus 24 mesiacov, p<0,001) a v Štúdii 1 výrazne vyššiu mieru úspešnosti (Štúdia 1: 59 % verus 45 %, p=0,014; Štúdia 2: 60 % verus 50 %, NS) v porovnaní so štandardnou terapiou. Zvýšená neurotoxicita, bolesť svalov a kĺbov, ale zníženie myelosupresie boli pozorované u pacientov s pokročilým ovariálnym karcinómom, ktorým bola podávaná 3-hodinová infúzia paklitaxelu/cisplatiny pri porovnaní s pacientami, ktorým bol podaný cyklofosfamid/cisplatina.

Metastázujúci karcinóm ovária (liečba druhej línie)

Účinnosť a bezpečnosť Paxene (175 mg/m², počas 3 hodín, opakované v 3-týždenných intervaloch) u pokročilého metastázujúceho karcinómu ovária bola sledovaná u 120 žien v multicentrickej, otvorenej štúdii rozšírenej fázy II. Stupeň klinickej odpovede bol 21,7 % (CI: 14,7 – 31,1 %), priemerný čas do progresie ochorenia bol 4,1 mesiaca (CI: 3,3 – 4,9 mesiaca) a čas prežitia bol

13,4 mesiaca (CI: 11,5 – 15 mesiacov). Výsledky získané u Paxene sú veľmi podobné výsledkom III. fázy klinického skúšania paklitaxelu.

Pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc

Účinnosť kombinácie paklitaxelu a cisplatinu bola preukázaná v dvoch randomizovaných riadených štúdiách u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastazovaným NSCLC.

V prvej štúdií bolo 332 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázovaným NSCLC randomizovane rozdelených do dvoch skupín, v ktorých dostali cisplatinu (80 mg/m²) v kombinácii s teniposidom (100 mg/m²; n=166) alebo cisplatinu (80 mg/m²) s paklitaxelom (175 mg/m²; n=166). U týchto kombinácií cisplatinu/paklitaxel verus cisplatinu/teniposid sa neprejavilo žiadne zlepšenie prežitia (9,5 resp. 9,9 mesiacov) ani prežívanie bez progresie (5,1 resp. 5,0 mesiacov) s cisplatinou/paklitaxelom resp. cisplatinou/teniposidom. Avšak za dôležité výsledky v paliatívnej populácii sa považovala vyššia miera úspešnosti (37 % verus 26 %), menšie celkové vedľajšie účinky a lepšia krátkodobá kvalita života pri liečbe cisplatinou/paklitaxelom verus cisplatinou/teniposidom. Stupeň 2 alebo 3 periférnej neurotoxicity bol pozorovaný častejšie pri liečbe cisplatinou/paklitaxelom (29 % verus 6 %).

V druhej štúdií bolo 599 pacientov s ochorením v štádiu IIIB alebo IV randomizovane rozdelených do skupín, v ktorých dostali cisplatinu (75 mg/m²) s etoposidom (100 mg/m²; n=200), cisplatinu (75 mg/m²) s nízkymi dávkami paklitaxelu (135 mg/m²; n=198) alebo cisplatinu (75 mg/m²) s vysokými dávkami paklitaxelu (250 mg/m²) s G-CSF (n=201). Stredné prežívanie v každom type liečby obsahujúcej paklitaxel sa významne nelíšilo v porovnaní s liečbou etoposidom/cisplatinou (p=0,097 and 0,090 pre vysoké resp. nízke dávky paklitaxelu). V súvislosti s prežívaním bez progresie boli zaznamenané vysoko štatisticky významné výsledky pre liečbu s vysokými dávkami paklitaxelu v porovnaní s etoposidom/cisplatinou (p=0,007). Miera úspešnosti bola výrazne vyššia u liečby s paklitaxelom [13 % pri liečbe etoposidom/cisplatinou, 30 % pri liečbe s vysokými dávkami paklitaxelu (p<0,001 verus etoposidu/cisplatinu) a 26 % pri liečebnej schéme s nízkymi dávkami paklitaxelu (p=0,003 verus etoposidu/cisplatinu)]. U vyššieho podielu pacientov liečených paklitaxelom sa zlepšila krátkodobá kvalita života. Avšak, neurotoxicita stupňa 3 bola výrazne častejšia pri liečbe s vysokými dávkami paklitaxelu v porovnaní s liečbou etoposidom/cisplatinou (40 % vs. 21 %).

Kaposiho sarkóm pri syndróme AIDS

Účinnosť a bezpečnosť Paxene bola predmetom skúmania v samostatnej nekomparatívnej štúdií so 107 pacientami s pokročilým KS, ktorí v minulosti podstúpili liečbu systémovou chemoterapiou. V štúdií bol väčšine pacientov podávaný stimulačný faktor G-CSF (granulocyte colony stimulating factor). Hlavným cieľom bolo čo najviac zlepšiť odozvu tumor na liečbu. Pacientom bola aplikovaná 3-hodinová infúzia Paxene 100 mg/m² každých 14 dní. Zo 107 pacientov bolo 63 pacientov považovaných za nereagujúcich na lipozomálne antracyklíny. Táto podskupina pacientov predstavovala hlavnú populáciu, u ktorej bola hodnotená účinnosť.

Celková miera úspešnosti (úplná alebo čiastočná odpoveď na liečbu) po 15 cykloch liečby bola 57 % (CI 44 – 70 %) u pacientov nereagujúcich na lipozomálny antracyklín. Viac ako polovica odpovedí sa prejavila po prvých troch cykloch liečby. U pacientov nereagujúcich na lipozomálny antracyklín bola miera úspešnosti porovnateľná s pacientami, ktorým nebol nikdy podaný inhibitor proteáz (55,6 %) a s tými, ktorým bol podaný aspoň 2 mesiace pred liečbou Paxene (60,9 %).

Stredný čas do progresie u hlavnej populácie bol 468 dní (95 % CI 257-NE). Strednú dobu prežívania u Paxene nebolo možné vypočítať, ale pre spodné pásmo 95 % predstavovala 617 dní u hlavnej populácie pacientov.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Pri intravenóznom podaní paklitaxelu plazmatická koncentrácia bifázicky až trifázicky klesá. Farmakokinetika paklitaxelu je nelineárna (závislá na koncentrácii), pretože sa systémová expozícia zvyšuje viac, ako by zodpovedalo zvýšeniu dávky.

Na základe štúdií *in vitro* bolo zistené, že paklitaxel sa viaže na plazmatické bielkoviny v rozmedzí od 88-98 %. Napriek tomu je paklitaxel významne distribuovaný do tkanív.

Metastázujúci karcinóm prsníka

Farmakokinetické parametre paklitaxelu podávaného v trojhodinovej infúzii v dávke 175 mg/m² 13 pacientkám s karcinómom prsníka boli nasledovné: plazmatická koncentrácia C_{max} bola 3,890 ng/ml, plocha pod krivkou v závislosti od času (AUC_{last}) bola 14,090 ng/h/ml a klírens (CL) bol 13,3 l/h/m².

Metastázujúci karcinóm prsníka alebo karcinóm ovárií

Farmakokinetické parametre paklitaxelu podávaného v trojhodinovej infúzii v dávke 175 mg/m² 5 pacientkám s karcinómom prsníka a 3 pacientkám s karcinómom ovária boli nasledovné: plazmatická koncentrácia C_{max} bola 4,213 ng/ml, plocha pod krivkou v závislosti od času (AUC_{last}) bola 12,603 ng.h/ml a klírens (CL) bol 20,4 l/h/m².

Renálna exkrécia hrá minoritnú úlohu pri vylučovaní paklitaxelu, menej ako 10 % podanej dávky sa vylučuje močom v nezmenenej forme. Hlavnou eliminačnou cestou je metabolizmus s následnou biliárnou exkréciou. Pri sledovaní 6 pacientov sa vylúčilo 39-87 % intravenózne podanej dávky (175 mg/m²) stolicou a iba 10 % dávky v nezmenenej podobe. Niekoľko metabolitov bolo detekovaných, len 3 z nich boli identifikované: 6 alfa-hydroxypaklitaxel, 3'-para-hydroxypaklitaxel a 6 alfa, 3'-para-dihydroxypaklitaxel. 6 alfa-3'-para-hydroxypaklitaxel je najväčšou zložkou vylúčenou stolicou. *In vitro* štúdie preukázali, že tvorbu 6 alfa-hydroxypaklitaxelu a 3'-para-dihydroxypaklitaxelu katalyzujú izoenzýmy CYP 2C8 a CYP 3A4.

Kaposiho sarkóm u pacientov s AIDS

Po intravenóznom podaní dávky 100 mg/m² podávanej v trojhodinovej infúzii 19 pacientom s Kaposiho sarkómom pri syndróme AIDS sa plazmatické koncentrácie pohybovali v rozmedzí od 761 do 2 860 ng/ml (stred 1 530) a priemerná hodnota plochy pod krivkou (AUC) bola 5 619 ng.h/ml (rozmedzie 2 609 - 9 428). Klírens bol 20,6 l/h/m² (rozmedzie 11 - 38) a distribučný objem bol 291 l/m² (rozmedzie 121 - 638). Priemerný terminálny eliminačný polčas bol 23,7 hodín (rozmedzie 12 - 33).

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Kancerogenita, mutagenita, ovplyvnenie fertility

Štúdie *in vivo* (micronucleus test u myši) preukázali genotoxicitu paklitaxelu, avšak v Amesovom teste alebo skúškou na génovú mutáciu na ováriách čínskeho škrečka / hypoxantín-guanín fosforibozyl transferáza (CHO/HGPRT) nebola mutagenita zistená. Kancerogénny potenciál paklitaxelu nebol študovaný. Napriek tomu patrí paklitaxel do skupiny látok, ktoré sú na základe ich mechanizmu účinku potenciálne kancerogénne. Podávanie nízkych dávok paklitaxelu 0,6 mg/kg/deň viedlo u potkanov ku zníženiu fertility a k prejavom fetálnej toxicity. Štúdie na zvieratách preukázali ireverzibilné, toxické účinky paklitaxelu na mužské reprodukčné orgány v dávkach zodpovedajúcich klinickému podaniu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Zoznam pomocných látok

glyceromakrogol-ricinoleát
kyselina citrónová
etanol

6.2. Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Neriedený koncentrát paklitaxelu nesmie byť v kontakte s PVC materiálmi na zariadeniach alebo pomôckach, ktoré sa používajú na prípravu infúzneho roztoku. Aby sa minimalizovala expozícia pacienta di-(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP), ktorý sa môže vylúhovať z PVC infúzných vreciek alebo setov, nariadený roztok Paxene sa má uchovávať v sklenených alebo polypropylénových fľašiach alebo v plastových vakoch z polypropylénu alebo polyolefinu a má byť podávaný cez polyetylénové sety.

6.3. Čas použiteľnosti

Neporušená injekčná liekovka: 2 roky.

Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita nepoužitého nenariedeného lieku zostávajúceho v injekčnej liekovke bola preukázaná na dobu do 28 dní, ak je uchovávaný pri teplote do 25 °C. Iný čas a podmienky uchovávania sú na zodpovednosti používateľa.

Chemická a fyzikálna stabilita po nariadení na použitie bola preukázaná v polypropylénových infúzných vakoch na čas 24 hodín ak je uchovávaný pri teplote do 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska má byť nariadený liek ihneď po nariadení spotrebovaný. Ak nie je použitý okamžite, čas a uchovávanie lieku po nariadení do použitia sú v zodpovednosti používateľa a nemali by byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, ak riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie nariadeného lieku, pozri časť 6.3

6.5. Druh obalu a obsah balenia

5 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla (typ I) opatrená vyklápacím viečkom, s obsahom 30 mg koncentráту.

20 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla (typ I) opatrená vyklápacím viečkom, s obsahom 100 mg koncentráту.

30 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla (typ I) opatrená vyklápacím viečkom, s obsahom 150 mg koncentráту.

50 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla (typ I) opatrená vyklápacím viečkom, s obsahom 300 mg koncentráту.

Dostupné sú štyri veľkosti balenia: 30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml a 300 mg/50 ml v injekčných liekovkách balených v papierových skladačkách.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6. Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu

Určené iba pre jednorazové použitie. Zvyšný obsah zlikvidujte po prvom použití.

Upozornenie týkajúce sa prípravy a podania

Paklitaxel je cytotoxická antitumorózna látka obsahujúca potenciálne toxické komponenty, preto je pri manipulácii s týmto liekom potrebná veľká opatrnosť. Je nutné použitie rukavíc, ochranných okuliarov a ochranného odevu. V prípade kontaktu pokožky s roztokom Paxene, okamžite dôkladne umyte postihnuté miesto vodou a mydlom. Pri postihnutí slizníc dôkladne ich prepláchnite vodou. Paxene má pripravovať a podávať len personál náležito vyškolený v manipulácii s cytotoxickými látkami. Tehotné ženy nesmú manipulovať s Paxene.

Príprava na intravenóznú infúziu

Pred infúziou musí byť Paxene infúzny koncentrát nariadený. Paxene sa riedi v roztoku chloridu sodného na infúziu 9 mg/ml (0,9 %) , v roztoku glukózy na infúziu 50 mg/ml (5 %), alebo v roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) v Ringerovom roztoku na infúziu do konečnej koncentrácie 0,3-1,2 mg/ml. Chemická a fyzikálna stabilita následne po zriedení na použitie v polypropylénových infúzných vakoch bola preukázaná po dobu minimálne 24 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska má byť liek ihneď po nariadení spotrebovaný. Ak nie je použitý okamžite, čas po otvorení a podmienky na uchovávanie lieku po otvorení pred použitím sú v zodpovednosti používateľa a nemal by prekročiť 24 hodín pri 2 – 8 °C, ak riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Parenterálne lieky majú byť pred podaním vizuálne skontrolované, či neobsahujú čiastočky, alebo či nedošlo k odfarbeniu roztoku. Pri príprave sa môžu roztoky javiť ako zakalené, čo je spôsobené vehikulom obsiahnutým v lieku.

Paxene roztok sa musí pripravovať a uchovávať v sklenených obaloch, alebo obaloch z polypropylénu alebo polyolefinu. Musia sa používať podávacie sety, ktoré neobsahujú PVC, tak ako aj sety polyetylénovej rady.

Paxene sa musí aplikovať s použitím in-line filtra s mikroporóznou membránou s veľkosťou pórov do 0,22 µm. Použitie takýchto filtračných prístrojov s pripojenými krátkymi vstupnými hadicami z PVC nevedie k významnému vylúhovaniu DEHP.

Zaobchádzanie s liekom a likvidácia

Je nutné dodržiavať štandardné postupy pri zaobchádzaní a likvidácii cytotoxických liekov.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londýn E16 2QJ
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19.7.1999

Dátum posledného predĺženia: 19.7.2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

**A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA
UVOĽNENIE ŠARŽE**

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názvy a adresy výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarží

IVAX Pharmaceuticals UK (Runcorn, Cheshire)
Aston Lane North
Preston Brook
Runcorn
Cheshire
Veľká Británia

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

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Liek na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT NA PAPIEROVEJ SKLADAČKE PRE PAXENE 30 mg/5 ml

1. NÁZOV LIEKU

Paxene 6 mg/ml infúzny koncentrát
paklitaxel

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 6 mg/ml paklitaxelu (30 mg paklitaxelu v 5 ml)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: glyceromakrogol-ricinoleát, kyselinu citrónovú (bezvodú) a 49,7% (V/V) etanolu. Pozrite si písomnú informáciu pre používateľov pre ďalšie informácie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát,
30 mg/5 ml

5. SPÔSOB PODANIA

Vnútrožilové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Varovanie: pred podaním je nutné liek nariediť.
Určené iba pre jednorazové použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Použite do:

Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita nepoužitého nenariedeného lieku zostávajúceho v injekčnej liekovke bola preukázaná na dobu do 28 dní, ak je uchovávaný pri teplote do 25 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita následne po zriedení na použitie v polypropylénových infúzných vakoch bola preukázaná na dobu minimálne 24 hodín pri teplote do 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek ihneď po nariadení spotrebovaný.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Reziduá infúzneho roztoku sa musia zlikvidovať v súlade so štandardnými postupmi na likvidáciu cytotoxických liekov.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londýn E16 2QJ
Veľká Británia

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/113/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Liek len na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
TEXT NA INJEKČNÚ LIEKOVKU PRE PAXENE 30 mg/5 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Paxene 6 mg/ml infúzny koncentrát
paklitaxel
Vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím čítajte priloženú písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Použite do:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže.:

5. INÉ

30 mg/5 ml
VAROVANIE: pred podaním je nutné liek nariediť

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE ,KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
TEXT NA PAPIEROVEJ SKLADAČKE PRE PAXENE 100 mg/16,7 ml**

1. NÁZOV LIEKU

Paxene 6 mg/ml infúzny koncentrát
paklitaxel

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 6 mg/ml paklitaxelu (100 mg paklitaxelu v 16,7 ml)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: glyceromakrogol-ricinoleát, kyselinu citrónovú (bezvodú) a 49,7% (V/V) etanolu. Pozrite si písomnú informáciu pre používateľov pre ďalšie informácie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
100 mg/16,7 ml

5. SPÔSOB PODANIA

Vnútrožilové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU
A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Varovanie: pred podaním je nutné liek nariediť.
Určené iba pre jednorazové použitie

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Použite do:

Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita nepoužitého nenariedeného lieku zostávajúceho v injekčnej liekovke bola preukázaná na dobu do 28 dní, ak je uchovávaný pri teplote do 25 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita následne po zriedení na použitie v polypropylénových infúzných vakoch bola preukázaná po dobu minimálne 24 hodín pri teplote do 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek ihneď po nariadení spotrebovaný.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Reziduá infúzneho roztoku sa musia zlikvidovať v súlade so štandardnými postupmi na likvidáciu cytotoxických liekov.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londýn E16 2QJ
Veľká Británia

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/113/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Liek len na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
TEXT NA INJEKČNÚ LIEKOVKU PRE PAXENE 100 mg/16,7 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Paxene 6 mg/ml infúzny koncentrát
paklitaxel
Vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím čítajte priloženú písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Použite do:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže.:

5. INÉ

100 mg/16,7 ml
VAROVANIE: pred podaním je nutné liek nariediť

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
TEXT NA PAPIEROVEJ SKLADAČKE PRE PAXENE 150 mg/25 ml**

1. NÁZOV LIEKU

Paxene 6 mg/ml infúzny koncentrát
paklitaxel

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 6 mg/ml paklitaxelu (150 mg paklitaxelu v 25 ml)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: glyceromakrogol-ricinoleát, kyselinu citrónovú (bezvodú) a 49,7% (V/V) etanolu. Pozrite si písomnú informáciu pre používateľov pre ďalšie informácie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
150 mg/25 ml

5. SPÔSOB PODANIA

Vnútrožilové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU
A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. ĎALŠIE ZVLÁŠTNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

VAROVANIE: pred podaním je nutné liek nariediť
Určené iba pre jednorazové použitie

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Použite do:

Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita nepoužitého nenariedeného lieku zostávajúceho v injekčnej liekovke bola preukázaná na dobu do 28 dní, ak je uchovávaný pri teplote do 25 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita následne po zriedení na použitie v polypropylénových infúzných vakoch bola preukázaná po dobu minimálne 24 hodín pri teplote do 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek ihneď po nariadení spotrebovaný.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Reziduá infúzneho roztoku sa musia zlikvidovať v súlade so štandardnými postupmi na likvidáciu cytotoxických liekov.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londýn E16 2QJ
Veľká Británia

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/113/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Liek len na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
TEXT NA INJEKČNÚ LIEKOVKU PRE PAXENE 150 mg/25 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Paxene 6 mg/ml infúzny koncentrát
paklitaxel
Vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím čítajte priloženú písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Použite do:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

150 mg/25 ml
VAROVANIE: pred podaním je nutné liek nariediť

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
TEXT NA SKLADAČKU PRE PAXENE 300 mg/50 ml**

1. NÁZOV LIEKU

Paxene 6 mg/ml infúzny koncentrát
paklitaxel

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 6 mg/ml paklitaxelu (300 mg paklitaxelu v 50 ml)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: glyceromakrogol-ricinoleát, kyselinu citrónovú (bezvodú) a 49,7% (V/V) etanolu. Pozrite si písomnú informáciu pre používateľov pre ďalšie informácie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
300 mg/50 ml

5. SPÔSOB PODANIA

Vnútrožilové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU
A DOHĽADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

VAROVANIE: pred podaním je nutné liek nariediť.
Určené iba pre jednorazové použitie

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Použite do:

Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita nepoužitého nenariedeného lieku zostávajúceho v injekčnej liekovke bola preukázaná na dobu do 28 dní, ak je uchovávaný pri teplote do 25 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita následne po zriedení na použitie v polypropylénových infúzných

vakoch bola preukázaná po dobu minimálne 24 hodín pri teplote do 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek ihneď po nariadení spotrebovaný.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Reziduá infúzneho roztoku sa musia zlikvidovať v súlade so štandardnými postupmi na likvidáciu cytotoxických liekov.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londýn E16 2QJ
Veľká Británia

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/113/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Liek len na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

Čítajte, prosím, priloženú písomnú informáciu pre používateľov.

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
TEXT NA INJEKČNÚ LIEKOVKU PRE PAXENE 300 mg/50 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Paxene 6 mg/ml infúzny koncentrát
paklitaxel
Vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím čítajte priloženú písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Použite do:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

300 mg/50 ml
VAROVANIE: pred podaním je nutné liek nariediť

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Paxene 6mg/ml infúzny koncentrát paklitaxel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám, a nemali by ste ho dávať nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Paxene a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Paxene
3. Ako používať Paxene
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Paxene
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE PAXENE A NA ČO SA POUŽÍVA

Paxene patrí do skupiny antineoplastických látok, ktoré sa používajú na liečbu rakoviny.

Paxene infúzny koncentrát sa používa na liečbu:

- pokročilého Kaposiho sarkómu u pacientov s AIDS, ktorí boli liečení určitými inými spôsobmi liečby (lipozomálnymi antracyklínmi), ale liečba zlyhala. Tento nádor vyrastá z krvných ciev v koži alebo vnútorných orgánov a prejavuje sa ako ploché alebo vypuklé, purpurové až tmavo hnedé škvrny na koži.
- pokročilého karcinómu prsníka po zlyhaní určitých iných spôsobov liečby (štandardná terapia antracyklínmi) alebo u pacientok, pre ktoré nie sú tieto spôsoby liečby vhodné.
- pokročilého karcinómu ovária alebo zvyškov tumoru (> 1 cm) po operácii, v kombinácii s cisplatinou ako liečbou prvej línie,
- pokročilého karcinómu ovária, pri ktorom zlyhali určité iné spôsoby liečby (kombinovaná terapia s platinou bez taxánov) zlyhala (ako liečba druhej línie).
- pokročilého nemalobunkového pľúcneho karcinómu, ak nie je možná potenciálne liečivá operácia a/alebo radiačná terapia, v kombinácii s cisplatinou. Na podporu liečby tohto stavu existujú obmedzené informácie.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE PAXENE

Nepoužívajte Paxene

- keď ste precitlivený (alergický) na paklitaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Paxene,
- keď ste mali v minulosti alebo ak máte v súčasnosti problémy s pečeňou,
- keď vám bol zistený nízky počet bielych krviniek,
- keď trpíte ťažkým, nekontrolovateľným infekčným ochorením,
- keď ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná alebo dojčíte.

Buďte zvlášť opatrní pri používaní Paxene

- pred zahájením liečby s Paxene a počas liečby vám budú pravidelne robené krvné testy, ktoré ukážu, či je ďalšie pokračovanie v liečbe pre vás bezpečné.
- Paxene nie je určený pre deti a mladistvých do 18 rokov.
- ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vás objaví počas liečby alebo po liečbe Paxene ťažká, pretrvávajúca alebo krvavá hnačka. Môže byť príznakom vážneho zápalu čriev (pseudomembránová kolitída).
- ak sa u vás počas liečby prejaví nepravidelný srdcový tep, závraty alebo slabosť.
- ak ste už podstúpili rádioterapiu hrudníka (pozri časť 4: Možné vedľajšie účinky).
- ak užívate iné lieky, ktoré by mohli interagovať s paklitaxelom (pozri časť Používanie iných liekov).

Používanie iných liekov:

Prosím, informujte svojho lekára skôr, ako začnete byť liečení Paxene v prípade, že:

- ste liečení ritonavírom, nelfinavírom, efavirenzom, nevirapínom (lieky používané na liečbu AIDS) alebo inými liekmi na vaše ochorenie;
- užívate nejaké iné lieky, ktoré vám predpísal lekár, pretože trpíte nejakým ďalším ochorením (napr. erytromycín, fluoxetín, gemfibrozil, imidazolové antimykotiká, rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital).
- užívate nejaké lieky, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

Ak na liečbu Vášho ochorenia už dostávate doxorubicín, potom Vaša prvá dávka paklitaxelu sa má podať 24 hodín po podaní doxorubicínu.

V dôsledku vysokého obsahu alkoholu môže Paxene meniť účinok iných liekov. Ak navštívite iného lekára alebo pôjdete do nemocnice, nezabudnite ich informovať, aké lieky užívate.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr, ako podstúpite liečbu s Paxene, informujte svojho lekára, ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná alebo dojčíte. Paxene nie je určený na terapiu tehotných žien, ženy podrobujúce sa liečbe Paxene nesmú dojčiť. Je nutné, aby ste používali spoľahlivú antikoncepciu, ak ste liečená Paxene.

Mužom, liečeným s Paxene sa neodporúča splodiť dieťa skôr než šesť mesiacov po liečbe.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Paxene obsahuje alkohol, preto niekoľko hodín po liečbe Paxene môže byť nepriaznivo ovplyvnená vaša schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Poradte sa so svojim lekárom. Ak medzi jednotlivými cyklami liečby nepocítujete únavu ani závraty, môžete viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Paxene

Tento liek obsahuje približne 50 % obj. alkoholu. Každá infúzia obsahuje až do 21 g alkoholu. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zmeniť účinok iných liekov a túto skutočnosť je potrebné zohľadniť u pacientov s ochorením pečene a s epilepsiou. Po infúzii Paxene môže byť oslabená vaša schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Paxene obsahuje glyceromakrogol-ricinoleát, ktorý môže spôsobiť alergické reakcie.

3. AKO POUŽÍVAŤ PAXENE

Váš infúzny koncentrát, sa pred použitím nariedi a podáva sa pomaly do žily počas 3 hodín, ak nie je uvedené inak. Množstvo Paxene (dávka) sa vypočítava z plochy povrchu vášho tela v metroch štvorcových (m²) a na základe výsledkov vašich krvných testov a vášho zdravotného stavu. Ak to bude nevyhnutné, váš lekár vám počas liečby dávku upraví.

Kaposiho sarkóm u AIDS

Zvyčajná dávka Paxene je 100 mg/m² povrchu vášho tela. Paxene vám bude podávaný každé 2 týždne, pokiaľ výsledky vašich krvných testov preukážu, že je bezpečné v liečbe pokračovať.

Metastázujúci karcinóm prsníka a ovária (terapia druhej línie)

Zvyčajná dávka Paxene je 175 mg/m² povrchu vášho tela. Paxene vám bude podávaný každé 3 týždne, pokiaľ výsledky vašich krvných testov preukážu, že je bezpečné v liečbe pokračovať.

Pokročilý karcinóm ovária (terapia prvej línie)

Je možno podať 2 typy dávok Paxene: Paxene 175 mg/m² povrchu tela, podaná ako 3-hodinová infúzia do žily, nasledovaná ďalším liečivom, cisplatinou, každé tri týždne; prípadne Paxene 135 mg/m² podané ako 24-hodinová infúzia, nasledovaná cisplatinou, každé tri týždne. Pokračovanie vašej liečby bude závisieť na výsledkoch vašich krvných testov, ktoré zistia, či je bezpečné vo vašej liečbe pokračovať.

Pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc

Podáva sa zvyčajná dávka Paxene 175 mg/m² povrchu tela, nasledovaná cisplatinou, každé tri týždne. Pokračovanie tejto liečby bude závisieť na výsledkoch vašich krvných testov, ktoré zistia, či je bezpečné vo vašej liečbe pokračovať.

Skôr ako vám bude Paxene podávaný, budú vám podané lieky, ktoré majú zabrániť vzniku alergických reakcií. 12 a 6 hodín pred infúziou vám bude podaný dexametazón (steroid) v tabletách na prehltnutie alebo formou injekcie. Pol až 1 hodinu pred infúziou vám budú podané 2 rôzne injekcie (H₁ antihistaminikum a H₂ antihistaminikum).

Vždy vám bude aplikovaná infúzia pod dohľadom lekára a bude pravidelne počas infúzie kontrolovaná vaša reakcia na liečbu. Ak ste mali už predtým problémy so srdcom, je možné, že vám budú monitorovať funkcie srdca. Ak sa u vás počas podávania infúzie vyskytnú nejaké problémy, zdravotnícky pracovníci budú pripravení adekvátne reagovať.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Paxene môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas podávania infúzie Paxene alebo následne po liečbe sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky. Ak sa nebudete cítiť dobre počas liečby, v období medzi jednotlivými cyklami liečby alebo po skončení liečby, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Frekvencia možných vedľajších účinkov uvedených nižšie sa definuje nasledovne:

- veľmi časté (ovplyvňujú viac ako 1 osobu z 10)
- časté (ovplyvňujú 1 až 10 osôb zo 100)
- menej časté (ovplyvňujú 1 až 10 osôb z 1000)
- zriedkavé (ovplyvňujú 1 až 10 osôb z 10 000)
- veľmi zriedkavé (ovplyvňujú menej ako 1 osobu z 10 000)
- neznáme (z dostupných údajov)

Veľmi časté vedľajšie účinky sú nasledovné:

- infekčné ochorenia – tieto sa môžu spájať s pocitmi horúčavy (horúčka), chladu (triaška), bolesťou v hrdle a pliesňovými infekciami v ústach (orálna kandidóza)
- Mierne alergické reakcie vrátane návalov a kožných vyrážok
- Pokles krvného tlaku prejavujúci sa točením hlavy pri vstávaní
- Poruchy príjmu potravy vrátane anorexie
- Nervové poruchy vrátane brnenia či mravčenia v rukách a nohách
- Pocit na vracanie alebo vracanie
- Mierna hnačka, zápcha alebo bolesti žalúdka
- Vypadávanie vlasov
- Slabosť kĺbov alebo svalov, bolesť nôh alebo strata citlivosti v nohách
- Bolesť alebo opuch v mieste podania injekcie

Časté vedľajšie účinky sú nasledovné:

- Príznaky chrípky
- Dočasný pokles počtu bielych krviniek, ktorý môže spôsobiť, že budete náchylnejší k infekciám
- Dočasný pokles počtu krvných doštičiek, ktorý môže spôsobiť nezvyčajné krvácanie (napr. z nosa) alebo nevysvetliteľné modriny
- Bolestivé pocity po tele
- Závraty
- Neklúd
- Nedostatok spánku
- Pachuť v ústach
- Strata rovnováhy alebo zakopávanie
- Bolesti hlavy
- Zvonenie v ušiach
- Poruchy srdcového rytmu
- Mdloby
- Sčervenanie kože alebo návaly
- Dýchavičnosť
- Krvácanie z nosa
- Sucho v ústach a vredy v ústach
- Poruchy trávenia
- Zafarbenie stolice
- Zmeny na koži a nechtoch
- Mierne šupinaté kožné spojené so suchou kožou, vyrážkami a akné
- Bolesti kostí a chrbtice, kľče v nohách
- Bolesti pri močení
- Reakcie v mieste podania injekcie vedúce k bolesti, opuchom a stvrdnutiu kože v okolí miesta podania injekcie. Paxene môže unikať z cievy a spôsobiť infekciu alebo výskyt vredov na okolitej koži.
- Možné zvýšenie hladiny niektorých enzýmov v krvi

Menej časté vedľajšie účinky sú nasledovné:

- Ťažké infekcie ako zápal pľúc
- Ťažká anémia
- Pocity únavy
- Bledosť pokožky
- Dehydratácia, zvýšenie alebo zníženie telesnej hmotnosti
- Silné bolesti v hrudníku, nepravidelný tep srdca, pocity mdloby, infarkt
- Vysoký krvný tlak, krvné zrazeniny, zápal žíl

- Žltnutie pokožky a nechtov

Zriedkavé vedľajšie účinky sú nasledovné:

- Infekcie ako zápal pľúc
- Ohraničené opuchy kože
- Ťažké alergické reakcie (anafylaktická reakcia) – môže sa vyskytnúť lokalizované svrbenie či opuch rúk, chodidiel, členkov, tváre, pier, úst, jazyka či hrdla
- Účinok na nervy ovládajúce svaly s následnou slabosťou horných alebo dolných končatín
- Svrbenie, červené vyrážky
- Pľúcne ťažkosti vrátane opuchu a hromadenia vody, ktoré môžu spôsobiť ťažkosti s dýchaním

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky sú nasledovné:

- Akútna leukémia (rakovina krvi)
- Život ohrozujúca alergická reakcia (anafylaktický šok)
- Zdanie zmätenosti a zmätenosť
- Ochorenie mozgu
- Pretrvávajúca hnačka
- Záchvaty
- Poruchy zraku
- Strata sluchu
- Poruchy rovnováhy
- Zvýšený srdcový tep
- Šok
- Zápcha
- Bolesti brucha spôsobená hromadením tekutiny v bruchu (ascites), zápalom čriev, upchaním čriev, krvnými zrazeninami v cievach vedúcich do čriev a perforácia čriev
- Ochorenie slinivky
- Ochorenie pažeráka (trubica, ktorou prechádza potrava do žalúdka)
- Strata chuti do jedla
- Ťažké podráždenie kože, kožné lézie alebo vyrážky
- Uvoľňovanie nechtov na rukách a nohách – pri vystavení slnečnému žiareniu by ste mali nosiť ochranné oblečenie na rukách a nohách
- Poškodenie pečene – žltnutie pokožky a nezvyčajné hladiny niektorých pečeňových enzýmov

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ PAXENE

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Paxene nesmie byť používaný po dátume expirácie vyznačenom na štítku injekčnej liekovky a na vonkajšom obale po skratke „Použite do“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Váš infúzny koncentrát bude uchovávaný v lekární, a tam ho tiež špeciálne pre vás nariedia a pripravia na to, aby vám mohol byť podaný lekárom alebo zdravotnou sestrou. Chemická a fyzikálna stabilita

následne po zriedení na použitie bola preukázaná po dobu minimálne 24 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska má byť liek ihneď po nariadení spotrebovaný. Ak nie je použitý okamžite, čas po otvorení a podmienky na uchovávanie lieku po otvorení pred použitím sú v zodpovednosti používateľa a nemal by prekročiť 24 hodín pri 2 - 8 °C.

Paxene nepoužívajte, ak si v roztoku všimnete akékoľvek viditeľné častice alebo zafarbenie roztoku. Pripravený roztok sa môže javiť ako zakalený.

Určené iba pre jednorazové použitie. Zvyšný obsah zlikvidujte po prvom použití.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Paxene obsahuje

Liečivo je paklitaxel 6 mg/ml (30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml alebo 300 mg/50 ml).
Ďalšie zložky sú polyethoxylovaný ricínový olej, kyselina citrónová (bezvodá) a etanol.

Ako vyzerá Paxene a obsah balenia

Paxene je číry, bezfarebný až svetložltý, viskózný roztok, ktorý sa dodáva v injekčných liekvočkách s obsahom 5 ml, 16,7 ml, 25 ml and 50 ml koncentrátu.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londýn E16 2QJ
Veľká Británia

Výrobca

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

IVAX Pharmaceuticals UK
Runcorn
Cheshire
Veľká Británia

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

IVAX Scandinavia AB
Tel.: +46 850666300

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Norge

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

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Ireland

Mayne Pharma Plc
Tel: + 44 1926 821 010

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Mayne Pharma Plc
Tel: + 44 1926 821 010

Lietuva

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola schválená { dátum }

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov.

Ďalšie pokyny na prípravu infúzie

Upozornenie týkajúce sa zaobchádzania s liekom

Paklitaxel je antineoplastikum obsahujúce potenciálne toxické komponenty, preto je pri manipulácii s týmto liekom potrebná veľká opatrnosť. Je nutné použitie rukavíc, ochranných okuliarov a ochranného odevu. V prípade kontaktu pokožky s roztokom Paxene, okamžite dôkladne umyte postihnuté miesto vodou a mydlom. Pri postihnutí slizníc ich dôkladne prepláchnite vodou. Paxene má pripravovať a podávať len personál náležito vyškolený v manipulácii s cytotoxickými látkami. Tehotné ženy nesmú manipulovať s Paxene.

Príprava infúzneho roztoku

Pred infúziou musí byť Paxene infúzny koncentrát nariadený za aseptických podmienok. Paxene sa riedi v roztoku chloridu sodného na infúziu 9 mg/ml (0,9 %), v roztoku glukózy na infúziu 50 mg/ml (5 %), alebo v roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) v Ringerovom roztoku na infúziu do konečnej koncentrácie 0,3 - 1,2 mg/ml.

Chemická a fyzikálna stabilita následne po zriedení na použitie v polypropylénových infúzných vakoch bola preukázaná na dobu minimálne 24 hodín pri teplote do 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek ihneď po nariadení spotrebovaný ihneď. Ak nie je použitý okamžite, čas po otvorení a podmienky na uchovávanie lieku po otvorení pred použitím sú v zodpovednosti používateľa. Nemal by byť prekročený čas 24 hodín pri 2 – 8 °C chránený pred svetlom a ak riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita nepoužitého nenariadeného lieku zostávajúceho v injekčnej liekovke bola preukázaná na dobu do 28 dní, ak je uchovávaný pri teplote do 25 °C. Iný čas a podmienky uchovávania sú na zodpovednosti používateľa.

Parenterálne lieky majú byť pred podaním vizuálne skontrolované, či neobsahujú čiastočky, alebo či nedošlo k odfarbeniu roztoku. Pri príprave sa môžu roztoky javiť ako zakalené, čo je spôsobené vehikulom obsiahnutým v lieku.

Hladiny vylúhovaného DEHP [di-(2-etylhexyl)ftalát], sa zvyšujú v spojitosti s časom a koncentráciou ak sú pripravované v obaloch z PVC. Preto použitie obalov ako aj podávacích setov z PVC sa neodporúča.

Paxene roztok sa musí pripravovať a uchovávať v sklenených obaloch, alebo obaloch z polypropylénu alebo polyolefinu. Musia sa používať podávacie sety, ktoré neobsahujú PVC, tak ako aj sety polyetylénovej rady.

Paxene sa musí aplikovať s použitím in-line filtra s mikroporóznou membránou s veľkosťou pórov do 0,22 µm. Použitie takýchto filtračných prístrojov s pripojenými krátkymi vstupnými hadicami z PVC nevedie k signifikantnému vylúhovaniu DEHP.

Zaobchádzanie s roztokom a jeho likvidácia

Je nutné dodržiavať štandardné postupy pre likvidáciu cytotoxických látok.