

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Paxene 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 6 mg/ml paklitaksela (30 mg paklitaksela na 5 ml, 100 mg paklitaksela na 16,7 ml, 150 mg paklitaksela na 25 ml ali 300 mg paklitaksela na 50 ml).

Pomožne snovi

Ena viala vsebuje 527 mg/ml makrogolglicerol ricinolata in 49,7-odstotni v/v brezvodni etanol

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena viskozna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Paxene je indicirano za zdravljenje bolnikov z:

- napredovalim Kaposijevim sarkomom, povezanim z AIDS (AIDS-KS), pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z antraciklini v obliki liposomov neuspešno,
- metastatskim karcinomom dojke (metastatic breast cancer - MBC), pri katerih je bilo standardno zdravljenje z antraciklini neuspešno ali pa tovrstno zdravljenje za njih ni primerno,
- napredovalim karcinomom jajčnikov (advanced carcinoma of the ovary - AOC) ali z rezidualno boleznijo (> 1 cm) po prvotni laparotomiji, v kombinaciji s cisplatinom kot zdravljenje prvega izbora,
- metastatskim karcinomom jajčnika (metastatic ovarian cancer - MOC) po neuspešnem kombiniranem zdravljenju s platino, ki ne vključuje taksanov zdravljenje drugega izbora,
- nedrobnoceličnim karcinomom pljuč (non-small cell lung carcinoma - NSCLC), ki niso kandidati za potencialno zdravilni operacijski poseg in/ali zdravljenje z obsevanjem, v kombinaciji s cisplatinom. Omejeni podatki o učinkovitosti podpirajo to indikacijo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje in uporaba

Zdravilo Paxene se lahko uporablja samo pod nadzorom usposobljenega onkologa na oddelkih, ki so specializirani za aplikacijo citotoksičnih snovi (glejte poglavje 6.6).

Pred uporabo zdravila Paxene je treba vse bolnike predhodno zdraviti s kortikosteroidi, antihistaminiki in antagonisti H₂. Priporočena priprava na zdravljenje je naslednja: deksametazon (8-20 mg), ki ga dajemo peroralno (12 in 6 ur) ali intravensko (30-60 minut) pred zdravilom Paxene, 10 mg klorfeniramina ali temu ustreznega antihistaminika, ki ga dajemo intravensko 30 do 60 minut pred zdravilom Paxene, in cimetidin (300 mg) ali ranitidin (50 mg), ki ga dajemo intravensko 30 do 60 minut pred zdravilom Paxene. Zaradi morebitnih hudih preobčutljivostnih reakcij moramo imeti na razpolago ustrezna podporna zdravila.

Za uporabo cisplatina pri zdravljenju napredovalega karcinoma jajčnikov in nedrobnoceličnega karcinoma pljuč glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za cisplatin.

Kaposijev sarkom, povezan z AIDS-om

Priporočeni odmerek zdravila Paxene je 100 mg/m^2 in se daje v obliki 3 urne intravenske infuzije vsake dva tedna.

Metastatski karcinom dojke in jajčnika (zdravljenje drugega izbora)

Priporočeni odmerek zdravila Paxene je 175 mg/m^2 in se daje v obliki 3 urne intravenske infuzije vsake tri tedne.

Napredovali karcinom jajčnikov (zdravljenje prvega izbora)

Čeprav druge režime odmerjanj in kombinacije še raziskujejo, se priporoča kombinacija zdravila Paxene in cisplatina. Glede na trajanje infundiranja se priporočata dva režima odmerjanja zdravila Paxene: 175 mg/m^2 zdravila Paxene, v obliki 3 urne intravenske infuzije, nato 75 mg/m^2 cisplatina vsake tri tedne, ali 135 mg/m^2 zdravila Paxene v obliki 24 urne infuzije ter nato 75 mg/m^2 cisplatina vsake tri tedne.

Napredovali nedrobnocelični karcinom plju:

Priporočen odmerek 175 mg/m^2 zdravila Paxene v obliki 3 urne intravenske infuzije, ki mu sledi cisplatin v odmerku 80 mg/m^2 vsake tri tedne.

Prilagoditev odmerjanja med zdravljenjem

Metastatski karcinom dojke, rak jajčnika in nedrobnocelični karcinom pljuč:

Zdravljenja z zdravilom Paxene ne smemo ponoviti, dokler je število nevtrofilcev manjše od 1.500 celic/mm^3 in število trombocitov manjše od $100.000 \text{ celic/mm}^3$. Če se med zdravljenjem z zdravilom Paxene pri bolnicah pojavi huda periferna nevtropenija (število nevtrofilcev $< 500 \text{ celic/mm}^3$ in traja teden dni ali več), ali huda periferna nevropatija, je potrebno pri naslednjih ciklih zdravljenja odmerke zmanjšati za 20 % (pri pljučnem karcinomu ne-majhnih celic in prvem zdravljenju raka jajčnika) ali 25 % (MBC in MOC). Bolnicam, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Paxene pojavi vnetje sluznice (2. stopnje ali hujši), moramo v naslednjih krogih zdravljenja z zdravilom Paxene odmerek zmanjšati za 25 %.

Kaposijev sarkom, povezan z AIDS

Postopkov zdravljenja z zdravilom Paxene ne smemo ponoviti, dokler ni število nevtrofilcev vsaj 1.000 celic/mm^3 , število trombocitov pa vsaj $75.000 \text{ celic/mm}^3$. Pri bolnikih, pri katerih med zdravljenjem z zdravilom Paxene nastopi huda nevtropenija (nevtrofilci $< 500 \text{ celic/mm}^3$ za teden ali več), huda periferna nevropatija ali vnetje sluznice (3. stopnje ali hujše), moramo odmerek v nadaljnjih krogih zdravljenja z zdravilom Paxene zmanjšati za 25 % na 75 mg/m^2 .

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z zmanjšano jetrno funkcijo:

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro ni na voljo ustreznih podatkov za priporočene prilagoditve odmerkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolnikov s hudo jetrno disfunkcijo ne smemo zdraviti s paklitakselom.

Bolniki z zmanjšano ledvično funkcijo:

Študije na bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo niso bile izvedene; na voljo ni dovolj podatkov za priporočila glede odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri otrocih:

Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) ni znana, zato paklitaksela pri teh bolnikih ni priporočljivo uporabljati.

Zdravilo Paxene je treba dajati prek naprave za kontrolirano infundiranje (črpalke) s PVC ocevjem in konektorji. Na intravensko cevko mora biti med infundiranjem zdravila Paxene v sistem vgrajen filter z membrano z mikroporami, ki niso večje od 0,22 (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na paklitaksel ali katerokoli pomožno snov.

Hudo jetrno popuščanje.

Izhodiščno število nevtrofilcev $< 1.500 \text{ celic/mm}^3$ ($< 1.000 \text{ celic/mm}^3$ pri bolnikih z AIDS-KS).

Sočasne, resne, nenadzorovane okužbe.

Nosečnost in dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Paxene vsebuje polietoksilirano ricinusovo olje, ki lahko povzroči alergijsko reakcijo.

Za preprečevanje hudih preobčutljivostnih reakcij je pri bolnikih pred uporabo zdravila Paxene, potrebno rutinsko izvajanje premedikacije s kortikosteroidom, z antihistaminikom in antagonistom receptorjev H_2 (glejte poglavje 4.2)

Pri kombiniranem zdravljenju je bolnikom treba dati zdravilo Paxene pred cisplatinom (glejte poglavje 4.5).

Preobčutljivostne reakcije

Blagi simptomi, kot sta rdečica ali kožne reakcije, ne zahtevajo prekinitve zdravljenja. V primerih hudih reakcij, kot so hipotenzija, ki zahteva zdravljenje, dispneja, pri kateri so potrebni bronhodilatatorji, angioedem ali generalizirana urtikarija, pa je potrebno zdravljenje s paklitakselom takoj prekiniti in začeti z agresivnim simptomatskim zdravljenjem. Bolnikov s hudimi reakcijami pri uporabi ne smemo več zdraviti z zdravilom.

Bolnike je potrebno v začetnih ciklih zdravljenja natančno opazovati. Ustrezna oprema za podporno zdravljenje mora biti vedno na voljo za primere hudih preobčutljivostnih reakcij.

Hematologija

Paklitaksel povzroča supresijo kostnega mozga, predvsem nevtropenijo, zato je med zdravljenjem pri vseh bolnikih potrebno pogosto kontrolirati celotno krvno sliko. Bolniki z izhodiščnim številom nevtrofilcev $< 1.500 \text{ celic/mm}^3$ ($< 1.000 \text{ celic/mm}^3$ pri AIDS-KS) ne smejo prejemati paklitaksela.

Bolniki ne smejo prejemati naslednjih krogov zdravljenja s paklitakselom, dokler se število nevtrofilcev ne vrne na $\geq 1.500 \text{ celic/mm}^3$ ($\geq 1.000 \text{ celic/mm}^3$ pri bolnikih z AIDS-KS) in dokler se število trombocitov ne vrne na raven $\geq 100.000 \text{ celic/mm}^3$ ($\geq 75.000 \text{ celic/mm}^3$ pri bolnikih z AIDS-KS).

Pri bolnikih s hudo nevtropenijo ($< 500 \text{ celic/mm}^3$ in trajajočo 7 dni ali več) v času zdravljenja s paklitakselom ali z nevtropenično sepo je potrebno v naslednjih ciklih zdravljenja z zdravilom Paxene odmerke paklitaksela zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Vnetje sluznice

Zmerna do huda oblika vnetja sluznice se pri priporočenih odmerkih in razporeditvi odmerkov zdravila Paxene pojavlja občasno. Če je v primeru zmernih do hudih reakcij treba nadaljevati zdravljenje, je treba pri nadaljnjih krogih zdravljenja z zdravilom Paxene odmerek paklitaksela zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Nevropatija

Nevropatija, največkrat periferna senzorična nevropatija, se pojavlja zelo pogosto in je ponavadi blaga do zmerna. Huda periferna nevropatija se je pojavila pri 3 % bolnikov, ki so prejeli priporočen odmerek zdravila Paxene po priporočenem razporedju. Pri zdravljenju nedrobnoceličnega karcinoma pljuč in pri zdravljenju prvega izbora raka jajčnikov je uporaba paklitaksela v obliki 3 urne infuzije v kombinaciji s cisplatinom povzročila večjo pogostost hude nevrotoksičnosti kot posamezna uporaba paklitaksela in ciklofosfamida, ki mu je sledil cisplatin.

Če se pojavi huda periferna nevropatija, je potrebno pretehtati koristi nadaljnjega zdravljenja v primerjavi z možnimi tveganji. Če zdravljenje nadaljujemo, pa je treba odmerek paklitaksela pri vseh nadaljnjih krogih zdravljenja z zdravilom Paxene zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Motnje prevodnosti srca in aritmije

Pri bolnikih, ki se zdravijo s paklitakselom, so hude motnje prevodnosti redke. Med dajanjem paklitaksela so opazili blage spremembe na elektrokardiogramu. Nadzorovanje delovanja srca ni potrebno, razen pri bolnikih s hudimi motnjami prevodnosti ali z aritmijo. V redkih primerih hudih anomalij prevodnosti ali aritmij, je potrebno začeti z ustreznim zdravljenjem, v naslednjih ciklih zdravljenja s paklitakselom pa je priporočljivo stalno kardiološko spremljanje bolnika. Pri bolnikih so med zdravljenjem s paklitakselom opazili hipotenzijo, hipertenzijo in bradikardijo, vendar pa so bili bolniki običajno asimptomatski in niso potrebovali zdravljenja.

V študijah uporabe zdravila Paxene pri MBC in MOC so opazili tahikardijo, palpitacije in sinkope, zato je v prvih urah infundiranja zdravila Paxene priporočljivo pogosto spremljanje življenjskih funkcij.

V študijah pri bolnicah z MBC in MOC se je pri dveh bolnicah pojavilo kongestivno srčno popuščanje stopnje 4. V klinični študiji pri bolnikih z AIDS-KS so opazili en sam primer srčnega popuščanja, ki je povezan z zdravilom Paxene.

Hude kardiovaskularne dogodke so pogosteje opazili pri bolnikih s nedrobnoceličnim karcinomom pljuč kot pri bolnicah s karcinomom dojke ali jajčnikov.

Jetrna okvara

Bolniki z jetrno okvaro so lahko v nevarnosti za zastrupitev, še posebej v primeru mielosupresije 3.–4. stopnje. Ni dokazov o tem, da se toksičnost paklitaksela zveča pri dajanju 3 urne infuzije pri bolnikih z rahlo neobičajno jetrno funkcijo. Pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro lahko pri dajanju daljše infuzije opazimo zvečano mielosupresijo. Bolnike moramo natančno nadzorovati za razvoj izrazite mielosupresije (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro ni na voljo ustreznih podatkov za priporočene prilagoditve odmerkov (glejte poglavje 4.2). Ni podatkov o bolnikih s hudo osnovnoolestazo. Bolnikov s hudo jetrno okvaro ne smemo zdraviti s paklitakselom.

Gastrointestinalni

O psevdomembranskem kolitisu so poročali redko, vključno s primeri bolnikov, ki sočasno niso prejeli antibiotikov. Omenjeno reakcijo je treba upoštevati pri diferencialni diagnostiki primerov s hudo ali perzistirajočo diarejo, ki se pojavi med ali le kratek čas po zdravljenju s paklitakselom.

Ostalo

Zdravilo Paxene vsebuje etanol (392 mg/ml), zato je treba upoštevati morebitne učinke na osrednje živčevje in druge učinke (glejte poglavje 4.7).

Paklitaksel, zlasti v kombinaciji z obsevanjem pljuč in/ali gemcitabinom, ne glede na časovno zaporedje, lahko prispeva k razvoju intersticialnega pnevmonitisa.

Podobno drugim genotoksičnim citostatikom, ima lahko paclitaxel genotoksične učinke. Moškim bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Paxene se priporoča, da ne splodijo otroka med zdravljenjem in do šest mesecev po zdravljenju.

Zdravilo Paxene vsebuje makrogolglicerol ricinolat, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Ker vsebuje zdravilo Paxene etanol, je treba upoštevati možnost učinka na osrednji živčni sistem in druge učinke. Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinek drugih zdravil.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne klinične študije medsebojnega delovanja zdravila Paxene z drugimi zdravili niso bile izvedene.

Kadar ga uporabljamo kot del kombiniranega zdravljenja s cisplatinom, je priporočeno zdravilo Paxene dajati pred cisplatinom. Kadar paklitaksel dajemo pred cisplatinom, varnostni profil paklitaksela sovpada z varnostnim profilom, o katerem so poročali pri samostojnem zdravljenju. Kadar paklitaksel dajemo po cisplatinu, je pri bolnikih mielosupresija izrazitejša in pride do približno 20-odstotnega zmanjšanja očistka paklitaksela.

Ker se eliminacija doksorubicina in njegovih aktivnih metabolitov lahko zmanjša, kadar se paklitaksel in doksorubicin uporabljata skupaj, naj se paklitaksel uporabi šele 24 ur po doksorubicinu.

Ker se paklitaksel presnavlja z izoencimoma citokromoma P450 CYP 3A4 in 2C8, je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z zdravili, ki so znani zaviralci (npr. eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, antimikotiki imidazolskega tipa) ali induktorji (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, efavirenz, nevirapin) teh encimov in lahko vplivajo na farmakokinetiko paklitaksela. Sočasno dajanje ketokonazola, znanega zaviralca CYP 3A4, pri bolnikih ne zavre eliminacije paklitaksela, zato lahko obe zdravili dajemo sočasno brez prilagoditve odmerka. Nadaljnji podatki o morebitnih interakcijah med paklitakselom in drugimi substrati/zaviralci CYP 3A4 so omejeni.

Študije, izvedene pri bolnikih z AIDS-KS, ki so sočasno prejemali zdravilo Paxene in več drugih zdravil, kažejo, da je sistemski očistek paklitaksela značilno nižji ($p < 0,05$) ob prisotnosti nelfinavirja in ritonavirja ne pa ob prisotnosti indinavirja. O medsebojnem delovanju z drugimi zaviralci proteaz ni na voljo dovolj podatkov, zato je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci proteaz, treba zdravilo Paxene dajati previdno.

4.6 Nosečnost in dojenje

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Paxene se pri nosečnicah ne sme uporabljati. Ženske naj med zdravljenjem z zdravilom Paxene za preprečevanje zanositve uporabljajo zanesljive oblike kontracepcije; če vseeno zanosijo, naj o tem takoj obvestijo svojega zdravnika.

Zdravilo Paxene je kontraindicirano v času dojenja. Ni znano, ali se paklitaksel pri človeku izloča v mleko, zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Paxene dojenje prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ker zdravilo Paxene vsebuje alkohol, so lahko po infundiranju pri bolnikih zmanjšane sposobnosti izvajanja določenih spretnosti kot sta vožnja in upravljanje s stroji (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Samostojno zdravljenje

Navedeni neželeni učinki se nanašajo na 166 bolnic z MBC in 120 bolnic z MOC, pri katerih so v dveh kliničnih študijah kot zdravljenje drugega izbora uporabili 175 mg/m² zdravila Paxene v obliki 3-urne infuzije, in za katere menijo, da so morebiti ali verjetno povezani z zdravilom Paxene. Populacija bolnikov z AIDS-KS je zelo specifična, zato so podatki o varnosti iz klinične študije 107 bolnikov z AIDS-KS predstavljeni ločeno na koncu tega poglavja.

Supresija kostnega mozga je bila glavna oblika toksičnosti, ki omejuje velikost odmerka zdravila Paxene. Huda nevtropenija (< 500 celic/mm³) se je pojavila pri 26 % bolnikov, ki so jih ves čas zdravljenja zdravili z zdravilom Paxene. 19 % bolnikov je imelo hudo nevtropenijo > 7 dni. Trombocitopenijo so opazili pri 6 % bolnikov. Pri dveh odstotkih bolnikov je bilo najnižje število trombocitov < 50.000 celic/mm³. Anemijo (Hb < 11 g/dl) so opazili pri približno 9 % zdravljenih bolnikov, vendar je bila pri manj kot 1 % (Hb < 8 g/dl) huda.

Nevropatija se je pojavila pri 18 % bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom Paxene. Parestezijo so opazili pri 48 % bolnikov. Huda nevropatija se je pojavila pri 3 %, huda parestezija pa pri 5 % bolnikov. Po prvem krogu zdravljenja se lahko pojavi periferna nevropatija, ki se s povečano izpostavljenostjo paklitakselu lahko poslabša. V nekaj primerih je bila periferna nevropatija razlog prekinitve zdravljenja s paklitakselom. Po nekaj mesecih po prekinitvi zdravljenja s paklitakselom so se senzorični simptomi navadno izboljšali ali so izginili. Obstoječe nevropatije, ki so posledica prejšnjih zdravljenj, niso kontraindikacija za zdravljenje s paklitakselom.

Druga bolezen živčnega sistema o kateri se najpogostejše poroča je zaspanost, ki je prizadela 14 % bolnic.

O artralgiji so poročali pri 32 % vseh bolnikov (5 % huda) in o mialgiji pri 47 % (6 % huda).

Reakcije na mestu injiciranja, vključno z reakcijami, ki so sekundarne za ekstrapazacijo, so bile običajno blage in v obliki eritema, občutljivosti, spremembe barve kože ali otekline na mestu injiciranja, pa tudi celulitisa. Redko so poročali o ponovni reakciji kože na mestu prejšnje ekstrapazacije po uporabi paklitaksela na drugem mestu, tako imenovani "recall". Specifično zdravljenje za reakcije ekstrapazacije ni poznano.

V spodnji tabeli so navedeni neželeni učinki, povezani z uporabo paklitaksela kot samostojnega zdravila v obliki 3 urne infuzije v metastatičnih pogojih (286 bolnikov, zdravljenih v kliničnih študijah z zdravilom Paxene, in 812 bolnikov, zdravljenih s paklitakselom v drugih kliničnih študijah), ter neželeni učinki, o katerih so poročali v postmarketinških raziskavah paklitaksela*. Kadar se pogostost dogodka pri študijah zdravila Paxene in drugih kliničnih študijah paklitaksela razlikuje, je navedena največja pogostost.

Spodaj navedeni neželeni učinki so opredeljeni po pogostosti po naslednji konvenciji:

Zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100, < 1/100); občasni (≥ 1/1 000, < 1/100); redki (≥ 1/10 000, < 1/1 000); zelo redki (< 1/10 000), vključno s posameznimi primeri. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni v padajoči resnosti.

Infekcije in infestacije	<i>Zelo pogosti:</i> infekcije (vključno z herpes simplex, oralno kandidiazo, faringitisom, rinitisom) <i>Pogosti:</i> sindrom gripe
--------------------------	---

	<i>Občasni:</i> hude infekcije, septični šok <i>Redki*:</i> pljučnica
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>Zelo pogosti:</i> huda nevtropenija, huda levkopenija, trombocitopenija, anemija, mielosupresija <i>Pogosti:</i> nevtropenična vročina <i>Občasni:</i> huda anemija <i>Zelo redki*:</i> akutna mieloidna levkemija, mielodisplastični sindrom
Bolezni imunskega sistema	<i>Zelo pogosti:</i> manjše preobčutljivostne reakcije (večinoma vročinski oblivi in izpuščaji) <i>Občasni:</i> (odložena) reakcija preobčutljivosti, značilne preobčutljivostne reakcije, ki terjajo zdravljenje (npr. hipotenzija, angionevrotični edem, respiratorna stiska, splošna urtikarija) <i>Redki*:</i> anafilaktične reakcije <i>Zelo redki*:</i> anafilaktični šok (vključno z usodno preobčutljivostjo)
Presnovne in prehranske motnje	<i>Zelo pogosti:</i> anoreksija <i>Občasni:</i> dehidracija, izguba in povečanje telesne mase
Psihiatrične motnje	<i>Zelo redki*:</i> stanje zmedenosti
Bolezni živčevja	<i>Zelo pogosti:</i> nevropatija (večinoma periferna), parestezija, zaspanost <i>Pogosti:</i> huda nevropatija (večinoma periferna), omotičnost, živčnost, nespečnost, depresija, nenormalno razmišljanje, hipokinezija, nenormalna hoja, zmanjšana sposobnost čutenja, motnje okusa, glavobol <i>Redki*:</i> motorična nevropatija (s posledično manjšo distalno šibkostjo) <i>Zelo redki*:</i> akutna encefalopatija, avtonomna nevropatija (ki povzroča paralitični ileus in ortostatsko hipotenzijo), krči.
Očesne bolezni	<i>Občasni:</i> suhe oči in ambliopija, okvare vidnega polja <i>Zelo redki*:</i> motnje optičnega živca in/ali vida (scotoma scintilans), zlasti pri bolnikih, ki so prejeli višje odmerke od priporočenih.
Bolezni ušesa in notranjega ušesa	<i>Pogosti:</i> tinitus <i>Zelo redki*:</i> senzorinevralna izguba sluha, vrtoglavica
Srčne bolezni	<i>Pogosti:</i> tahikardija, palpitacije, bradikardija, omedlevica <i>Občasne:</i> kongestivna srčna odpoved, kardiomiopatija,

	asimptomatična ventrikularna tahikardija, tahikardija z bigeminijo, AV- blok in sinkopa, miokardni infarkt <i>Zelo redki*</i>: atrijska fibrilacija
Žilne bolezni	<i>Zelo pogosti</i>: hipotenzija <i>Pogosti</i>: vazodilatacija (vročinski oblivi) <i>Občasni</i>: tromboflebitis, hipertenzija, tromboza <i>Zelo redki*</i>: šok
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastialnega prostora	<i>Pogosti</i>: dispneja, epistaksa <i>Redki</i>: plevralni izliv, pljučna fibroza <i>Zelo redki*</i>: kašelj, pljučna hipertenzija

Bolezni prebavil	<i>Zelo pogosti</i>: slabost, bruhanje, diareja, vnetje sluznice, zaprtje, stomatitis, bolečine v trebuhu <i>Pogosti</i>: suha usta, rane v ustih, melena, dispepsija <i>Zelo redki*</i>: obstrukcija črevesa, perforacija črevesa, psevdomembranski kolitis, ishemični kolitis, mezenterična tromboza, nekrotični enterokolitis, ezofagitis, ascites, akutni pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>Zelo redki*</i>: nekroza jeter, jetrna encefalopatija
Bolezni kože in podkožja	<i>Zelo pogosti</i>: alopecija <i>Pogosti</i>: prehodne spremembe na koži, suha koža, eksfoliativni dermatitis, izpiščaj, osip, akne, prehodne in blage spremembe na nohtih <i>Občasni</i>: spremembe v pigmentaciji nohtov ali spremembe barve nohtnega ležišča <i>Redki*</i>: eritem <i>Zelo redki*</i>: Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroliza, erythema multiforme, urtikarija, oniholiza (bolniki, ki se zdravijo, morajo na rokah in stopalih nositi zaščito proti soncu)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>Zelo pogosti</i>: artralgiya, mialgiya <i>Pogosti</i>: bolečine v kosteh, krči v nogah, miastenija, bolečine v križu
Bolezni ledvic in sečil	<i>Pogosti</i>: disurija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Zelo pogosti:</i> astenija, bolečine, edem vključno z perifernim edemom in edemom lica <i>Pogosti:</i> blage reakcije na mestu injiciranja (eritem, občutljivost, spremembe barve kože ali otekline, bolečine, ektravazacija, pa tudi celulitis in rane na koži), neugodje, bolečine v prsnem košu, mrzlica, pireksija
Preiskave	<i>Pogosti:</i> hud dvig vrednosti transaminaz, hud dvig vrednosti alkalne fosfataze <i>Občasni:</i> hud dvig vrednosti bilirubina

* Kot izhaja iz poročil po začetku trženja paklitaksela.

Kombinirano zdravljenje

Naslednja razprava se nanaša na dve večji preskušnji zdravljenja prvega izbora raka jajčnikov s kemoterapijo (paklitaksel in cisplatin: več kot 1 050 bolnikov) in dve preskušnji faze III za zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega karcinoma pljuč (paklitaksel in cisplatin: več kot 360 bolnikov) (glejte poglavje 5.1).

Pri uporabi v obliki 3 urne infuzije kot kemoterapija prvega izbora pri zdravljenju raka jajčnikov so pri bolnikih, ki so jih zdravili najprej s paklitakselom in nato s cisplatinom, poročali o pogostejši ter hujši nevrotoksičnosti, artralgijs/mialgijs in preobčutljivosti kot pri bolnikih, ki so jih zdravili s ciklofosfamidom in nato s cisplatinom. Mielosupresija je bila pri uporabi paklitaksela v obliki 3 urne infuzije, ki ji je sledil cisplatin, redkejša in manj huda kot pri ciklofosfamid, ki mu je sledil cisplatin.

Pri kombinaciji paklitaksela in cisplatina je bila nevrotoksičnost, večinoma periferna nevropatija, pogostejša in hujša pri 3-urni infuziji 175 mg/m² (85 % nevrotoksičnost, 15 % huda) kot pri 24 urni infuziji 135 mg/m² (25 % periferna nevropatija, 3 % huda). Pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so jih 3 ure zdravili s paklitakselom in nato s cisplatinom, je porast pogostosti hude nevrotoksičnosti očiten. Po prvem krogu zdravljenja se lahko pojavi periferna nevropatija, ki se povečano izpostavljenostjo paklitakselu lahko poslabša. V nekaj primerih je bila periferna nevropatija razlog prekinitve zdravljenja s paklitakselom. Po nekaj mesecih po prekinitvi zdravljenja s paklitakselom so se senzorični simptomi navadno izboljšali ali so izginili. Obstoječe nevropatije, ki so posledica prejšnjih zdravljenj, niso kontraindikacija za zdravljenje s paklitakselom.

V osmih objavljenih kliničnih preskušanjih (8 preskušanjih faze III), v katerih je sodelovalo 4 735 bolnis z napredovalim rakom jajčnikov, in v dvanajstih objavljenih kliničnih preskušanjih (eno veliko preskušanje faze II in enajst preskušanj faze III), v katerih je sodelovalo 4 315 bolnikov z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, ki so jih zdravili s paklitakselom in pripravki, ki vsebujejo platino, so opazili podobne neželene učinke kot pri samostojnem zdravljenju s paklitakselom. Poleg tega so se ileus, učinki na očistek kreatinina, nenormalne koncentracije elektrolitov (npr. hiponatremija, hipomagnezemija), hiperglikemija, kašelj in pljučnica pojavili zelo redko.

O pnevmonitisu so pri bolnikih, ki so prejeli sočasno zdravljenje z obsevanjem in/ali gemcitabinom, poročali zelo redko.

Kaposijev sarkom, povezan z aidsom:

Navedeni neželeni učinki se nanašajo na 107 bolnikov z AIDS-KS, pri katerih so v klinični študiji kot kemoterapijo drugega izbora uporabili 100 mg/m² zdravila Paxene v obliki 3 urne infuzije, in za katere menijo, da so morebiti ali verjetno povezani z zdravilom Paxene. Razen hematoloških učinkov in učinkov na jetra (glejte spodaj), sta bili pogostost in resnost neželenih učinkov pri bolnikih z AIDS-KS podobni kot pri bolnikih z drugimi trdnimi tumorji, ki so jih samostojno zdravili s paklitakselom.

Supresija kostnega mozga je glavna toksičnost, ki omejuje velikost odmerka zdravila Paxene. Huda nevtropenija (< 500 celic/mm³) se je v prvem krogu zdravljenja pojavila pri 20 % bolnikov, med celotnim zdravljenjem pa pri 39 % bolnikov. Nevtropenijo je 41 % bolnikov imelo manj kot 7 dni, 8 % bolnikov pa 30-35 dni. Nevtropenija je pri vseh zdravljenih bolnikih izginila v 35 dneh. Incidenca nevtropenije 4. stopnje, ki je trajala sedem dni ali več, je bila 22-odstotna. O nevtropenični mrzlici, povezani z zdravilom Paxene, so poročali pri 14 % bolnikov. Med dajanjem zdravila Paxene je zaradi uporabe tega zdravila prišlo do treh usodnih septičnih epizod (2,8 %). Trombocitopenijo so opazili pri 50 % bolnikov, pri 9 % teh bolnikov pa je bila huda (< 50.000 celic/mm³). O krvavitvah, povezanih z uporabo zdravila Paxene, so poročali pri manj kot 3 % bolnikov, krvavitve pa so bile lokalne. Anemijo (Hb < 11 g/dl) so opazili pri 61 % bolnikov, pri 10 % teh bolnikov pa je bila anemija huda (Hb < 8 g/dl). Pri 21 % bolnikov je bila potrebna transfuzija rdečih krvnih celic.

Med bolniki (> 50 % jih je prejelo zaviralce proteaz) z normalno izhodiščno jetrno funkcijo, je 28 % bolnikov imelo povišan bilirubin, 43 % povišano alkalno fosfatazo in 44 % povišane vrednosti AST (SGOT). Do hujšega povečanja pri vsakem od teh parametrov je prišlo v 1 % primerov.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje zdravila Paxene ni znanega antidota. Pri pojavu prevelikega odmerjanja je potrebno bolnika natančno spremljati, zdravljenje pa mora biti usmerjeno predvsem k glavnim predvidenim oblikam toksičnosti in sicer supresiji kostnega mozga, vnetju sluznic in periferni nevropatiji.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: taksani, oznaka ATC: L01C D01

Zdravilna učinkovina zdravila Paxene je paklitaksel. Natančen mehanizem protitumornega delovanja paklitaksela ni znan. V splošnem velja, da pospešuje tvorbo mikrotubulov iz dimerov tubulina in preprečuje njihovo depolimerizacijo. Zaradi stabilizacije je zavrt normalna dinamična reorganizacija mreže mikrotubulov, ki je bistvenega pomena pri ključnih celičnih funkcijah v interfazi in mitozi. Poleg tega paklitaksel inducira nastanek snopov mikrotubulov v celotnem celičnem ciklu ter oblikovanje multiplih aster mikrotubulov v času mitoze.

Metastatski rak dojke

Varnost in učinkovitost zdravila Paxene (175 mg/m² aplicirano v 3 urah vsake 3 tedne) pri neozdravljivi metastatski raku dojke so preučevali pri 172 ženskah v multicentričnem, odprtem preskušanju III. faze. Klinični delež odgovorov je bil 18,5 %, mediana časa do napredovanja bolezni je bila 2,8 meseca (CI: 2,1 – 3,3 meseca), mediana preživetja pa je bila 9,9 meseca (CI: 7,8 - 13,1 meseca). Rezultati, dobljeni pri uporabi zdravila Paxene, so zelo podobni objavljenim iz III. faze preskušanj paklitaksela.

Napredovali rak jajčnikov (zdravljenje prvega izbora)

Učinkovitost in varnost paklitaksela so ocenili v dveh večjih randomiziranih, nadzorovanih preskušanjih (v primerjavi s 750 mg/m² ciklofosfamida/75 mg/m² cisplatina). V prvem preskušanju je več kot 650 bolnic s primarnim rakom jajčnikov faze IIb-c, III ali IV prejelo največ 9 krogov zdravljenja s paklitakselom (175 mg/m² v 3 urah) in nato cisplatin (75 mg/m²) ali kontrolo. V drugem večjem preskušanju so pri več kot 400 bolnicah s primarnim rakom jajčnikov faze III/IV, z a > 1-centimetrsko osnovno boleznijo po laparotomiji ali z oddaljenimi metastazami, ocenili do 6 krogov zdravljenja s paklitakselom (135 mg/m² v 24 urah) in nato cisplatinom (75 mg/m²) ali kontrolo. Čeprav teh dveh odmerjanj paklitaksela niso neposredno primerjali med seboj, je bil pri obeh preskušanjih pri bolnikih, ki so jih zdravili s paklitakselom v kombinaciji s cisplatinom, čas do

progresije daljši (študija 1: mediana 15,3 meseca v primerjavi z 11,5 meseca, $p < 0,001$; študija 2: mediana 17 mesecev v primerjavi s 13 meseci, $p < 0,001$), in obdobje preživetja je bilo daljše (študija 1: mediana 36 mesecev v primerjavi s 26 meseci, $p = 0,0016$; študija 2: mediana 36 mesecev v primerjavi s 24 meseci, $p < 0,001$), v študiji 1 pa je bila stopnja odzivnosti značilno večja (študija 1: 59 % v primerjavi 45 %, $p = 0,014$; študija 2: 60 % v primerjavi s 50 %, NS) v primerjavi s standardnim zdravljenjem. Pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnikov, ki so jim dajali 3 urno infuzijo paklitaksela/cisplatina, so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli ciklofosamid/cisplatin, opazili povečano nevrotoksičnost in artralgijsko/mialgijsko ter zmanjšano mielosupresijo.

Metastatski rak jajčnika (zdravljenje drugega izbora)

Varnost in učinkovitost zdravila Paxene (175 mg/m² aplicirano v 3 urah vsake 3 tedne) pri napredovalim metastatskem raku jajčnika so preučevali pri 120 ženskah v multicentričnem, odprtem preskušanju II. faze. Klinični delež odgovorov je bil 21,7 % (CI: 14,7 - 31,1 %), mediana časa do napredovanja bolezni je bila 4,1 meseca (CI: 3,3 - 4,9 mesecev), mediana čas preživetja pa je bila 13,4 meseca (CI: 11,5 - 15,0 mesecev). Rezultati, dobljeni pri uporabi zdravila Paxene, so zelo podobni objavljenim iz III. faze preskušanj paklitaksela.

Napredovali nedrobnocelični karcinom pljuč

Učinkovitost kombinacije paklitaksela in cisplatina so pokazali pri bolnikih z lokalno napredovalimi ali metastaziranimi nedrobnoceličnim karcinomom pljuč v dveh randomiziranih, nadzorovanih preskušanjih.

V prvi študiji so naključno razporedili 332 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastaziranim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč tako, da so prejeli cisplatin (80 mg/m²) v kombinaciji s tenipozidom (100 mg/m²; n= 166), ali cisplatin (80 mg/m²) in paklitaksel (175 mg/m²; n= 166). Pri primerjavi cisplatina/paklitaksela in cisplatina/tenipozida ni bilo prednosti pri preživetju (9,5 v primerjavi z 9,9 meseca) ali preživetja brez progresije (5,1 v primerjavi s 5,0 meseci). Vendar so večja stopnja odzivnosti (37 % v primerjavi s 26 %), manjši skupni neželeni učinki in izboljšana kratkoročna kakovost življenja pri cisplatinu/paklitakselu kot pri cisplatinu/tenipozidu pomembni rezultati pri paliativni populaciji. Periferna nevrotoksičnost 2. in 3. stopnje je bila pri cisplatinu/paklitakselu pogostejša (29 % v primerjavi s 6 %).

V drugi študiji so naključno razporedili 599 bolnikov s stopnjo bolezni IIIB ali IV tako, da so prejeli cisplatin (75 mg/m²) in etopozid (100 mg/m²; n= 200), ali cisplatin (75 mg/m²) ter majhne odmerke paklitaksela (135 mg/m²; n= 198) ali pa cisplatin (75 mg/m²) in velike odmerke paklitaksela (250 mg/m²) z G-CSF (n= 201). Mediana preživetja v vseh skupinah, ki so prejemale paklitaksel, ni bila značilno različna od tistih, ki so prejemale etopozid/cisplatin ($p = 0,097$ za skupino, ki je prejela velik odmerek paklitaksela, in 0,090 za skupino, ki je prejela majhen odmerek paklitaksela). Pri preživetju brez progresije so pri skupini, ki je prejela paklitaksel, v primerjavi s skupino, ki je prejela etopozid/cisplatin, opazili statistično zelo značilne rezultate ($p = 0,007$). Stopnje odzivnosti so bile bistveno boljše pri skupinah, ki so prejemale paklitaksel [13 % pri skupini, ki je prejela etopozid/cisplatin, 30 % pri skupini, ki je prejela velike odmerke paklitaksela ($p < 0,001$ v primerjavi s skupino, ki je prejela etopozid/cisplatin), in 26 % pri skupini, ki je prejela majhne odmerke paklitaksela ($p = 0,003$ v primerjavi s skupino, ki je prejela etopozid/cisplatin)]. Kratkoročna kakovost življenja se je izboljšala pri večjem deležu bolnikov, ki so prejeli paklitaksel. Vendar je nevrotoksičnost 3. stopnje bila značilno pogostejša pri skupini, ki je prejela velike odmerke paklitaksela (40 %), kot pri skupini, ki je prejela etopozid/cisplatin (21 %).

Kaposijev sarkom, povezan z aidsom

Učinkovitost in varnost zdravila Paxene so raziskovali v eni sami, neprimerjalni študiji na 107 bolnikih z napredovalim Kaposijevim sarkomom, ki so se prej zdravili s sistemsko kemoterapijo. V študiji so večini bolnikov dali granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF). Primarna točka ocene učinkovitosti je bila boljša odzivnost tumorja. Bolniki so vsakih 14 dni prejeli 3-urno infuzijo

zdravila Paxene 100 mg/m². Od 107 je bilo 63 bolnikov odpornih proti liposomskim antraciklinom. Ta podskupina bolnikov predstavlja glavno populacijo, pri kateri je bila učinkovitost največja.

Skupna stopnja uspešnosti (popoln ali delni odziv) po 15 krogih zdravljenja pri bolnikih, odpornih proti liposomskim antraciklinom, je bila 57-odstotna (CI 44 – 70 %). Več kot pol odzivov je bilo očitnih po prvih treh krogih zdravljenja. Pri bolnikih, odpornih proti liposomskim antraciklinom, so bile stopnje odzivnosti primerljive s stopnjami pri tistih bolnikih, ki niso nikoli prejeli proteaznih inhibitorjev (55,6 %), in pri tistih, ki so ga prejeli vsaj dva meseca pred zdravljenjem z zdravilom Paxene (60,9 %).

Srednja vrednost do stopnjevanja pri glavni populaciji je bila 468 dni (95 % CI 257-NE). Srednje vrednosti preživetja pri uporabi zdravila Paxene ni bilo mogoče določiti, sicer pa je bila pri glavni skupini bolnikov spodnja meja 95-odstotna, torej 617 dni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski aplikaciji je padanje plazemskih koncentracij dvofazno ali trofazno. Izpostavljenost paklitakselu je nelinearna (odvisna od koncentracije), ker se s povečevanjem odmerka sistemska izpostavljenost poveča bolj, kot bi pričakovali.

Na osnovi študij *in vitro* so poročali, da je stopnja vezave na plazemske beljakovine med 88 in 98 %. Kljub visoki vezanosti na beljakovine se paklitaksel široko porazdeljuje v tkiva.

Metastatski rak dojke

Farmakokinetični parametri paklitaksela pri odmerku 175 mg/m², apliciranem v 3 urah 13 bolnicam z rakom dojke, so bili naslednji: največja koncentracija (C_{max}) je bila 3.890 ng/ml, površina pod krivuljo plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa (AUC_{last}) je bila 14.090 ng/h/ml, očistek (CL) pa 13,3 l/h/m².

Metastatski rak dojke ali jajčnika

Farmakokinetični parametri paklitaksela pri odmerku 175 mg/m², apliciranem v 3 urah 5 bolnicam z rakom dojke in 3 bolnicam z rakom jajčnika, so bili naslednji: največja koncentracija (C_{max}) je bila 4.213 ng/ml, površina pod krivuljo plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa (AUC_{last}) je bila 12.603 ng-h/ml, očistek (CL) pa 20,4 l/h/m².

Ekskrecija preko ledvic igra pri izločanju paklitaksela majhno vlogo; poročali so, da se manj kot 10 % odmerka izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Glavna pot izločanja je presnova, ki ji sledi ekskrecija v žolč. Pri šestih bolnikih se je 39 % do 87 % intravenskega odmerka (175 mg/m²) izločilo z blatom, samo 10 % odmerka pa se je v povprečju izločilo v obliki nespremenjenega paklitaksela. Zaznali so več presnovkov, od katerih so identificirali le tri: 6 alfa-hidroksipaklitaksel, 3'-para-hidroksipaklitaksel in 6 alfa-3'-para-dihidroksipaklitaksel. 6 alfa-hidroksipaklitaksel je glavna spojina, ki se izloča z blatom. Študije *in vitro* so pokazale, da pri tvorbi 6 alfa-hidroksipaklitaksela sodeluje CYP 2C8, pri tvorbi 3'-para-hidroksipaklitaksela pa CYP 3A4.

Kaposijev sarkom, povezan z aidsom

Po intravenskem odmerku 100 mg/m², ki ga je s triurno infuzijo dobilo 19 bolnikov, ki imajo z aidsom povezan Kaposijev sarkom, se je največja koncentracija gibala v intervalu od 761 do 2860 ng/ml (kar pomeni 1530), povprečna površina pod koncentracijo plazme v primerjavi s časovno krivuljo (AUC) pa je bila 5619 ng h/ml (v intervalu 2609 - 9428). Očistek je bil 20,6 l/h/m² (v intervalu 11 - 38), volumen porazdelitve pa 291 l/m² (v intervalu 121 - 638). Razpolovni čas popolne izločitve je bil v povprečju 23,7 ure (v intervalu 12 - 33).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogeneza, mutagenesa, zmanjšana plodnost

Paklitaksel ima *in vivo* genotoksične učinke (mikronukleusni test pri miših), čeprav pri Amesovem testu ali analizi genskih mutacij z uporabo jajčnika kitajskega hrčka brez gena za hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferazo (CHO/HGPRT) ni induciral mutagenosti. Karcinogenega potenciala paklitaksela niso preučevali. Vendar pa sodi paklitaksel v skupino snovi, ki so zaradi svojega mehanizma delovanja potencialno karcinogene. Pri podganah je bil paklitaksel pri nizkih odmerkih 0,6 mg/kg/dan povezan z zmanjšano plodnostjo in pojavom toksičnosti pri plodu. Študije na živalih kažejo pri klinično pomembnih nivojih izpostavljenosti nepovratne toksične učinke zdravila na reproduktivne organe pri moških.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

makrogolglicerol ricinolat
citronska kislina (brezvodna)
etanol

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Stik med nerazredčenim koncentratom in plastično PVC opremo ali pripomočki, ki se uporabljajo za pripravo raztopin za infundiranje, ni priporočljiv. Da bi zmanjšali izpostavljenost bolnika mehčalcu DEHP [di-(2-etilheksil)ftalat], ki se sprošča iz PVC infuzijskih vrečk ali kompletov, je potrebno razredčene raztopine zdravila Paxene shranjevati v steklenicah ali plastenkah (polipropilen) ali pa v plastičnih vrečkah (polipropilen, poliolefin) ter jih dajati s pomočjo kompletov za aplikacijo iz polietilena.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 2 leti.

Neporabljeno in nerazredčeno zdravilo, ki ostane v viali, je kemijsko, fizikalno in mikrobiološko stabilno 28 dni pri temperaturi do 25 °C. Drugačni časi in pogoji shranjevanja zdravila po prvem odpiranju so odgovornost uporabnika.

Po redčenju se fizikalna in kemijska stabilnost v polipropilenskih infuzijskih vrečah ohrani 24 ur, če so shranjene pri temperaturi do 25 °C.

Iz mikrobiološkega stališča je razredčeno zdravilo potrebno uporabiti takoj. Če zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabimo takoj, sta čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika; normalno naj bi zdravilo shranjevali največ 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje izvedeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujete v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml viala iz prozornega stekla (tip I) z dvižno zaporko, ki vsebuje 30 mg koncentrata.

20 ml viala iz prozornega stekla (tip I) z dvižno zaporko, ki vsebuje 100 mg koncentrata.

30 ml viala iz prozornega stekla (tip I) z dvižno zaporko, ki vsebuje 150 mg koncentrata.

50 ml viala iz prozornega stekla (tip I) z dvižno zaporko, ki vsebuje 300 mg koncentrata.

Na voljo so štiri velikosti pakiranja: škatlica 30 mg/5 ml vialo, 100 mg/16,7 ml vialo, 150 mg/25 ml in vialo 300 mg/50 ml zapakiranih v škatlo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo, ravnanje in odlaganje zdravila

Samo za enkratno uporabo. Po prvi uporabi zavržite preostalo vsebino.

Priprava zdravila in previdnost pri uporabi

Ker je paklitaksel citotoksično zdravilo za zdravljenje raka, je, tako kot pri drugih potencialno toksičnih snoveh, tudi pri ravnanju z zdravilom Paxene potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic, zaščitnih očal in oblek. Če pride raztopina zdravila Paxene v stik s kožo, je potrebno le-to takoj dobro sprati z milom in vodo. Če pride zdravilo Paxene v stik s sluznicami, je le-te potrebno dobro sprati z vodo. Zdravilo Paxene naj pripravijo in dajo samo osebe, ki so primerno izučene v postopanju z citostatičnimi sredstvi. Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom Paxene.

Priprava za intravensko infundiranje

Zdravilo Paxene koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti. Zdravilo Paxene je treba razredčiti do končne koncentracije 0,3 do 1,2 mg/ml v natrijevem kloridu 9 mg/ml (0,9 %) raztopini za infundiranje, glukozi 50 mg/ml (5 %) raztopini za injiciranje ali glukozi 50 mg/ml (5 %) v Ringerjevi raztopini za injiciranje. Po redčenju se fizikalna in kemijska stabilnost v polipropilenskih infuzijskih vrečah ohrani 24 ur, če so shranjene pri temperaturi do 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je razredčeno zdravilo potrebno uporabiti takoj. Če zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabimo takoj, sta čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika; normalno naj bi zdravilo shranjevali največ 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje izvedeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Zdravila za parenteralno uporabo je potrebno pred uporabo vizualno pregledati na prisotnost delcev in spremembo barve. Pri pripravi lahko raztopina postane motna, k čemur prispeva predvsem sestava topila.

Raztopine zdravila Paxene je potrebno pripraviti in shranjevati v vsebnikih iz stekla, polipropilena ali poliolefina. Uporabljati je potrebno komplete za aplikacijo, ki ne vsebujejo PVC in so npr. izdelani iz polietilena.

Zdravilo Paxene je potrebno dajati preko v sistem vgrajenega filtra z membrano z mikroporami, ki niso večje od 0,22 µm. Uporaba pripomočkov za filtriranje, ki imajo kratke cevke, prevlečene s PVC, na dotoku in odtoku ni povzročila pomembnega sproščanja DEHP.

Ravnanje in odlaganje

Potrebno je upoštevati postopke za ustrezno ravnanje in odlaganje citotoksičnih zdravil.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. julij 1999.
Datum podaljšanja: 19. julij 2009.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA): <http://www.emea.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIKI DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

IVAX Pharmaceuticals UK
Aston Lane North
Preston Brook
Runcorn
Cheshire
Velika Britanija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (Glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI ZA PAXENE 30 mg/5 ml****1. IME ZDRAVILA**

Paxene 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
paklitaksel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 6 mg/ml paklitaksela (30 mg paklitaksela v 5 ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: makrogolglicerol ricinolat, citronsko kislino (brezvodno) in 49,7 % (v/v) etanola. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje
30 mg/5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: potrebno redčiti.
Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

Kemična, fizična in mikroba stabilnost neuporabljenega, nerazredčenega zdravila v viali je bila dokazana za obdobje do 28 dni pri shranjevanju do 25 °C.

Po razredčitvi je bila kemična in fizična stabilnost v polipropilenskih infuzijskih vrečkah dokazana 24 ur pri shranjevanju do 25 °C.

Iz mikrobiološkega vidika je treba razredčeno zdravilo porabiti takoj.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno zdravilo zavrzite v skladu s standardnimi postopki za citotoksične snovi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/113/001

13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

Prosimo, preberite priloženo navodilo za uporabo.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

BESEDILO NA VIALI ZA PAXENE 30 mg/5 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Paxene 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
paklitaksel
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

30 mg/5 ml
OPOZORILO: potrebno redčiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI ZA PAXENE 100 mg/16,7 ml****1. IME ZDRAVILA**

Paxene 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
paklitaksel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 6 mg/ml paklitaksela (100 mg paklitaksela v 16,7 ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: makrogolglicerol ricinolat, citronska kislina (brezvodno) in 49,7 % (v/v) etanola. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje
100 mg/16,7 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: potrebno redčiti.
Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

Kemična, fizična in mikrobna stabilnost neuporabljenega, nerazredčenega zdravila v viali je bila dokazana za obdobje do 28 dni pri shranjevanju do 25 °C.

Po razredčitvi je bila kemična in fizična stabilnost v polipropilenskih infuzijskih vrečkah dokazana 24 ur pri shranjevanju do 25 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno zdravilo zavrzite v skladu s standardnimi postopki za citotoksične snovi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/113/003

13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

Prosimo, preberite priloženo navodilo za uporabo.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

BESEDILO NA VIALI ZA PAXENE 100 mg/16,7 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Paxene 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
paklitaksel
Intravenska uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. DRUGI PODATKI

100 mg/16,7 ml
OPOZORILO: potrebno redčiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI ZA PAXENE 150 mg/25 ml****1. IME ZDRAVILA**

Paxene 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
paklitaksel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 6 mg/ml paklitaksela (150 mg paklitaksela v 25 ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: makrogolglicerol ricinolat, citronska kislina (brezvodno) in 49,7 % (v/v) etanola. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje
150 mg/25 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: potrebno redčiti.
Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

Kemična, fizična in mikroba stabilnost neuporabljenega, nerazredčenega zdravila v viali je bila dokazana za obdobje do 28 dni pri shranjevanju do 25 °C.

Po razredčitvi je bila kemična in fizična stabilnost v polipropilenskih infuzijskih vrečkah dokazana 24 ur pri shranjevanju do 25 °C.

Iz mikrobiološkega vidika je treba razredčeno zdravilo porabiti takoj.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno zdravilo zavrzite v skladu s standardnimi postopki za citotoksične snovi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/113/002

13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

Prosimo, preberite priloženo navodilo za uporabo.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

BESEDILO NA VIALI ZA PAXENE 150 mg/25 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Paxene 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
paklitaksel
Intravenska uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

150 mg/25 ml
OPOZORILO: potrebno redčiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI ZA PAXENE 300 mg/50 ml****1. IME ZDRAVILA**

Paxene 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
paklitaksel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 6 mg/ml paklitaksela (300 mg paklitaksela v 50 ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: makrogol glicerol ricinolat, citronska kislina (brezvodno) in 49,7 % (v/v) etanola. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje
300 mg/50 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: potrebno redčiti.
Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

Kemična, fizična in mikrobna stabilnost neuporabljenega, nerazredčenega zdravila v viali je bila dokazana za obdobje do 28 dni pri shranjevanju do 25 °C.

Po razredčitvi je bila kemična in fizična stabilnost v polipropilenskih infuzijskih vrečkah dokazana 24 ur pri shranjevanju do 25 °C.

Iz mikrobiološkega vidika je treba razredčeno zdravilo porabiti takoj.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno zdravilo zavrzite v skladu s standardnimi postopki za citotoksične snovi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/113/004

13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

Prosimo, preberite priloženo navodilo za uporabo.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

BESEDILO NA VIALI ZA PAXENE 300 mg/50 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Paxene 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
(paklitaksel)
Intravenska uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

300 mg/50 ml
OPOZORILO: potrebno redčiti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Paxene 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje paklitaksel

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Paxene in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Paxene
3. Kako uporabljati zdravilo Paxene
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Paxene
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO PAXENE IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Paxene sodi v skupino zdravil, znanih kot antineoplastična zdravila. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje raka.

Zdravilo Paxene koncentrat za raztopino za infundiranje se uporablja za zdravljenje:

- napredovalega Kaposikevega sarkoma povezanega z AIDS-om, pri katerem so bile nekatere druge oblike predhodnega zdravljenja (antraciklini v obliki liposomov) neuspešne. To je tumor, ki izvira iz krvnih žil v koži ali notranjih organih in se običajno pojavi kot ploska ali izbočena, temno rdeča do rjava zaplata na koži
- napredovalega raka dojke, pri katerem so bile nekatere druge oblike zdravljenja (standardno zdravljenje z antraciklini) neuspešne, ali pri katerih tovrstno zdravljenje ni primerno
- napredovalega karcinoma jajčnikov ali preostalega tumorja (> 1 cm) po začetni operaciji, v kombinaciji s cisplatinom kot zdravljenje prvega izbora
- napredovalim rakom jajčnika, pri katerem so bile nekatere druge oblike zdravljenja (s platino, ki ne vključuje taksanov) neuspešne, kot zdravljenje drugega izbora
- nedrobnoceličnim rakom pljuč, če potencialno zdravilni operacijski poseg in/ali zdravljenje z obsevanjem v kombinaciji s cisplatinom ni možno. Omejeni podatki o učinkovitosti podpirajo to indikacijo

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO PAXENE

Ne uporabljajte zdravila Paxene

- če ste preobčutljivi za (alergični na) paklitaksel ali katerikoli sestavino zdravila Paxene
- če ste kdaj imeli težave z jetri
- če so vam povedali, da je vaše število belih krvnih teles zelo majhno
- če imate resno, nenadzorovano okužbo
- če ste noseči, bi lahko zanosili ali če dojite

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Paxene

- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Paxene in med zdravljenjem vam bodo redno pregledovali kri, da bi ugotovili, ali je nadaljevanje zdravljenja za vas varno.
- Zdravila Paxene ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.
- Takoj povejte svojemu zdravniku, če se je med ali po zdravljenju z zdravilom Paxene pri vas pojavila huda, dalj časa trajajoča ali krvava driska. To je namreč lahko znak resnega vnetja črevesja (psevdomembranski kolitis).
- Če med zdravljenjem opazite nepravilno bitje srca, vrtoglavice ali omedlevice.
- Če so vas zdravili z obsevanjem (radioterapijo) prsnega koša (glejte poglavje 4: Možni neželeni učinki).
- Če jemljete druga zdravila, ki bi lahko medsebojno delovala s paklitakselom (glejte Uporaba drugih zdravil).

Uporaba drugih zdravil

Prosimo, da predno boste prejeli zdravilo Paxene, svojemu zdravniku poveste, če:

- jemljete ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin (za zdravljenje AIDS-a) ali katerokoli drugo zdravilo, ki so vam ga predpisali za vašo bolezen;
- jemljete katerokoli drugo zdravilo, ki vam ga je predpisal zdravnik za druge bolezni (npr. eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, antimikotiki imidazolskega tipa, rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital);
- jemljete druga zdravila, ki ste jih kupili brez recepta.

Ce se z doksorubicinom že zdravite zaradi vašega stanja, potem morate prvi odmerek paklitaksela prejeti 24 ur po doksorubicinu.

Zdravilo Paxene lahko zaradi velike vsebnosti alkohola spremeni učinek drugih zdravil. Če boste obiskali drugega zdravnika ali bolnišnico, mu morate povedati, katera zdravila prejimate.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Paxene povejte svojemu zdravniku, če ste noseči, mislite, da ste noseči ali če dojite. Zdravila Paxene se v času nosečnosti ne sme uporabljati; ženske, ki prejemajo zdravilo Paxene, ne smejo doiti. Med zdravljenjem z zdravilom Paxene je treba uporabljati ustrezno kontracepcijo.

Moškim bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Paxene se priporoča, da ne splodijo otroka med zdravljenjem in do šest mesecev po zdravljenju.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Paxene vsebuje alkohol, zato še več ur po zdravljenju ni varno, da vozite ali upravljate s stroji. Posvetujte se s svojim zdravnikom. Če ne občutite utrujenosti ali omotičnosti, bi lahko med dvema zdravljenjema z zdravilom Paxene vozili in upravljali s stroji.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Paxene

Zdravilo Paxene vsebuje približno 50 % alkohola glede na prostornino. Vsaka infuzija zdravila vsebuje do 21 g alkohola. Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinek drugih zdravil, kar je treba upoštevati pri zdravljenju z obolelimi jetri ali z epilepsijo. Po infundiranju zdravila Paxene bo vaša sposobnost vožnje in upravljanja s stroji morda zmanjšana.

Zdravilo Paxene vsebuje makrogolglicerol ricinolat, ki lahko povzroči alergijsko reakcijo.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO PAXENE

Koncentrat za raztopino za infundiranje bodo najprej razredčili in vam ga nato v 3 urah počasi dali v veno, razen če ni drugače navedeno. Količino (odmerek) zdravila Paxene, ki jo boste prejeli bodo določili glede na vašo telesno površino, izraženo v kvadratnih metrih (m^2), in ob upoštevanju rezultatov krvnih preiskav ter vašega zdravstvenega stanja. Vaš zdravnik bo med zdravljenjem po potrebi prilagodil odmerek.

Kaposijev sarkom, povezan z AIDS-om

Običajen odmerek zdravila Paxene je $100 \text{ mg}/m^2$ telesne površine. Zdravilo Paxene boste prejeli vsaka dva tedna, dokler bodo rezultati krvnih preiskav kazali, da je varno nadaljevati z zdravljenjem.

Napredovali rak dojke in jajčnika (zdravljenje drugega izbora)

Običajen odmerek zdravila Paxene je $175 \text{ mg}/m^2$ telesne površine. Zdravilo Paxene boste prejeli vsake tri tedne, dokler bodo rezultati krvnih preiskav kazali, da je varno nadaljevati z zdravljenjem.

Napredovali rak jajčnikov (zdravljenje prvega izbora)

Prejmete lahko dva odmerka zdravila Paxene: $175 \text{ mg}/m^2$ telesne površine zdravila Paxene v obliki 3 urne infuzije v veno in nato drugo zdravilo, cisplatin, vsake tri tedne, drugo odmerjanje je $135 \text{ mg}/m^2$ zdravila Paxene v obliki 24 urne infuzije in nato vsake tri tedne cisplatin. Nadaljevanje zdravljenja bo odvisno od rezultatov krvnih preiskav, ki bodo pokazale, ali je zdravljenje varno nadaljevati.

Napredovali nedrobnocelični rak pljuč

Običajni odmerek zdravila Paxene je $175 \text{ mg}/m^2$ telesne površine, nato pa cisplatin vsake tri tedne. To zdravljenje boste prejemali, dokler bodo rezultati krvnih preiskav kazali, da je nadaljevanje zdravljenja varno.

Da bi preprečili alergijske reakcije, ki se lahko pojavijo med dajanjem infuzije, boste pred začetkom zdravljenja prejeli nekatera zdravila. Dvanajst in nato šest ur pred infuzijo boste prejeli deksametazon (steroid) v obliki tablete ali injekcije. Pol ure do eno uro pred infuzijo boste prejeli še dve vrsti injekcij (antihistaminik in antagonist receptorjev H_2).

Infuzijo boste prejeli pod zdravniškim nadzorom, kjer bodo med infundiranjem redno preverjali, kako se odzivaste na zdravljenje. Če ste kdaj imeli težave s srcem, bodo morda spremljali tudi vaš srčni utrip. Če boste med infundiranjem imeli kakšne težave, vam bo za ustrezno ukrepanje na voljo zdravstveno osebje.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Paxene neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med ali po zdravljenju z zdravilom Paxene se bodo pri vas morda pojavili neželeni učinki. Če se med zdravljenjem ne počutite dobro, o tem obvestite zdravstveno osebje. Če se slabo počutite med dvema cikloma zdravljenja ali po koncu zdravljenja, o tem čimprej obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Pogostnost spodaj naštetih možnih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti (prizadenejo več kot 1 od 10 bolnikov)

pogosti (prizadenejo 1 do 10 od 100 bolnikov)
občasni (prizadenejo 1 do 10 od 1.000 bolnikov)
redki (prizadenejo 1 do 10 od 10.000 bolnikov)
zelo redki (prizadenejo manj kot 1 od 10.000 bolnikov)
neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Zelo pogosti neželeni učinki so naštetih spodaj:

- okužbe – povezane so lahko z vročicami (zvišano telesno temperaturo) ali mrzlicami (hladnim oblivanjem), vnetim grlom in glivičnimi okužbami v ustih (ustna kandidiaza)
- blage alergijske reakcije vključno z vročicami in kožnim osipom
- nizek krvni pritisk, ki povzroči občutek prazne glave po vstajanju
- motnje prehranjevanja vključno z anoreksijo
- motnje živčevja vključno s ščemenjem ali zbadanjem v dlaneh in stopalih
- občutek slabosti ali slabost
- blaga driska, zaprtje in bolečine v trebuhu
- izpadanje las
- oslabelost sklepov ali mišic, bolečina ali izguba občutka v nogah
- okoli mesta injiciranja se lahko pojavijo bolečine in oteklina

Pogosti neželeni učinki so naštetih spodaj:

- gripi podporni simptomi
- začasna nizka raven levkocitov, zaradi katere se lahko razvije okužba
- nizka raven trombocitov, ki lahko povzroči neobičajno krvavitev (npr. krvavitev iz nosu) in nerazložljive modrice
- boleč občutek v telesu
- občutek omotičnosti
- občutek vznemirjenosti
- pomanjkanje spanja
- slab okus v ustih
- izguba ravnotežja ali nestabilnost
- glavobol
- zvonjenje v ušes
- nenormalen srčni ritem
- občutek omedlevanja
- pordelost ali oblivanje obraza
- kratka sapa
- krvavitev iz nosu
- suha usta in razjede ust
- prebavne težave
- obarvano blato
- spremembe kože in nohtov
- blaga luskavost kože, povezana s suho kožo, osipom in aknami
- bolečine v kosteh in hrbtu ter krči v nogah
- občutek bolečine med odvajanjem seča
- reakcije na mestu injiciranja, ki povzročijo bolečino, oteklost in otrdelost kože okoli mesta injiciranja. Zdravilo Paxene lahko izteka tudi iz vene in povzroči okužbo in razjede okoliške kože.
- v krvi se lahko povečajo ravni nekaterih encimov

Občasni neželeni učinki so naštetih spodaj:

- hude okužbe kot je pljučnica
- huda anemija

- občutek utrujenosti
- bledica
- dehidracija, znižanje ali zvišanje telesne mase
- hude bolečine v prsih, nepravilen srčni ritem, občutek omedlevanja in srčni napad
- visok krvni pritisk, krvni strdki in vnetje ven
- porumenelost kože in nohtov

Redki neželeni učinki so naštetih spodaj:

- okužbe kot je pljučnica
- lokalna oteklina kože
- hude alergijske reakcije (anafilaktična reakcija) – pojavi se lahko lokalno srbenje in oteklost rok, nog, gležnjev, obraza, ustnic, ust, jezika ali grla
- učinek na živce, ki nadzirajo mišice, kar povzroči oslabelost rok in nog
- srbenje, rdeč kožni osip
- težave s pljuči, vključni z otekanjem in nabiranjem tekočine, ki lahko povzročijo težave z dihanjem

Zelo redki neželeni učinki so naštetih spodaj:

- akutna levkemija (krvni rak)
- življenjsko nevarna alergijska reakcija (anafilaktični šok)
- zmedena pojava in ravnanje
- bolezen možgan
- trajna driska
- krči (konvulzije, epileptični napadi)
- motnje vida
- izguba sluha
- težave z ravnotežjem
- zvišan srčni utrip
- šok
- zaprtje
- bolečine v trebuhu, ki jih povzroči nabiranje tekočine v trebuhu (ascites), vnetje črevesja, obstrukcija črevesja, krvni strdki v krvnih žilah do vašega črevesja in perforacija črevesne stene
- bolezen slinavke
- bolezen ezofagusa (cevka, po kateri pride hrana v želodec)
- izguba apetita
- hudo draženje kože, rane in osip
- zrahljanje nohtov na rokah in nogah – nositi morate zaščito rok in nog, če jih izpostavljate soncu
- poškodovanje jeter – porumenelost kože in nenormalne ravni nekaterih jetrnih encimov

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA PAXENE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Paxene ne smete uporabljati po izteku datuma uporabnosti, I je naveden na oznaki viala in škatli poleg oznake „uporabno do“. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperature do 25 °C.

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Vaš koncentrat za raztopino za infundiranje bodo shranjevali v lekarni in ga zdravniku ali medicinski sestri pripravili za uporabo. Po razredčitvi je bila kemična in fizična stabilnost dokazana vsaj 24 ur pri shranjevanju do 25 °C. Iz mikrobiološkega vidika je treba odprto zdravilo porabiti takoj. Za čas shranjevanja med uporabo in pogoje je odgovoren uporabnik.

Ne uporabljajte zdravila Paxene, če opazite vidne delce ali obarvanje raztopine. Pripravljena raztopina je lahko motnega videza.

Samo za enkratno uporabo. Preostalo vsebino zavržite po prvi uporabi.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Paxene

Zdravilna učinkovina je paklitaksel 6 mg/ml (30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml ali 300 mg/50 ml).

Pomožne snovi so makrogolglicerol ricinolat, citronska kislina (brezvodno) in etanol.

Izgled zdravila Paxene in vsebina pakiranja

Zdravilo Paxene je bistra, brezbarvna do rahlo rumena viskozna tekočina v vialah s po 5 ml, 16,7 ml, 25 ml in 50 ml koncentrata.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
London E16 2QJ
Velika Britanija.

Izdelovalec

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

IVAX Pharmaceuticals UK
Runcorn
Cheshire
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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 850666300

Nederland

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

Deutschland

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Mayne Pharma Plc
Tel: + 44 1926 821 010

Ísland

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

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

Navodilo je bilo odobreno {datum}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

Dodatna navodila za pripravo infuzije**Priporočila za rokovanje z zdravilom**

Ker je Paxene zdravilo z delovanjem na novotvorbe, je, tako kot pri drugih potencialno toksičnih snoveh, tudi pri ravnanju z njim potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic, zaščitnih očal in oblek. Če pride raztopina zdravila Paxene v stik s kožo, je potrebno le-to takoj dobro sprati z milom in vodo. Če pride zdravilo Paxene v stik s sluznicami, je le-te potrebno dobro sprati z vodo. Paxene naj pripravijo in dajo samo osebe, ki so primerno izučene v postopanju s citostatičnimi sredstvi. Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom Paxene.

Priprava raztopine za infundiranje

Zdravilo Paxene je treba pred uporabo razredčiti v aseptičnih pogojih. Zdravilo Paxene je treba razredčiti do končne koncentracije 0,3 do 1,2 mg/ml v natrijevem kloridu 9 mg/ml (0,9 %) raztopini za infundiranje, glukozi 50 mg/ml (5 %) raztopini za injiciranje ali glukozi 50 mg/ml (5 %) v Ringerjevi raztopini za injiciranje..

Po redčenju se fizikalna in kemijska stabilnot v polipropilenskih infuzijskih vrečah ohrani 24 ur, če so shranjene pri temperaturi do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je razredčeno zdravilo potrebno uporabiti takoj. Če zdravila, pripravljenega za uporabo, ne uporabimo takoj, sta čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika; normalno naj bi zdravilo shranjevali največ 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen, če je bilo redčenje izvedeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Neporabljeno in nerazredčeno zdravilo, ki ostane v viali, je kemijsko, fizikalno in mikrobiološko stabilno 28 dni pri temperaturi do 25 °C. Drugačni časi in pogoji shranjevanja zdravila po prvem odpiranju so odgovornost uporabnika.

Zdravila za parenteralno uporabo je potrebno pred uporabo vizualno pregledati na prisotnost delcev in spremembo barve. Pri pripravi lahko raztopina postane motna, k čemur prispeva predvsem sestava topila.

Če so razredčene raztopine pripravljene v vsebnikih iz PVC, koncentracije sproščenega mehčalca DEHP [di-(2-etilheksil)ftalat] naraščajo s časom in koncentracijo, zato uporaba plastičnih vsebnikov in kompletov za aplikacijo iz PVC ni priporočljiva.

Raztopine zdravila Paxene je potrebno pripraviti in shranjevati v vsebnikih iz stekla, polipropilena ali poliolefina. Uporabljati je potrebno komplete za aplikacijo, ki ne vsebujejo PVC in so npr. izdelani iz polietilena.

Zdravilo Paxene je potrebno dajati preko v sistem vgrajenega filtra z membrano z mikroporami, ki niso večje od 0,22 µm. Uporaba pripomočkov za filtriranje, ki imajo kratke cevke, prevlečene s PVC, na dotoku in odtoku ni povzročila pomembnega sproščanja DEHP.

Ravnanje in odlaganje

Potrebno je upoštevati postopke za ustrezno ravnanje in odlaganje citotoksičnih zdravil.