

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pazenir 5 mg/ml prášek pro infuzní disperzi.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje paclitaxelum 100 mg ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Jeden ml disperze po rekonstituci obsahuje paclitaxelum 5 mg ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní disperzi.

Rekonstituovaná disperze má pH 6 - 7,5 a osmolalitu 300 - 360 mosm/kg. Prášek je bílý až žlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pazenir v monoterapii je indikován k léčbě metastazujícího karcinomu prsu u dospělých pacientů, u kterých selhala první linie léčby metastazujícího onemocnění a pro něž není standardní léčba obsahující antracykliny indikována (viz bod 4.4).

Pazenir v kombinaci s gemcitabinem je indikován jako lék první linie k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu.

Pazenir v kombinaci s karboplatinou je indikován jako lék první linie k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů, kteří nejsou kandidáty na potenciálně kurativní chirurgický zákrok a/nebo radiační terapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pazenir smí být podáván pouze pod dohledem kvalifikovaného onkologa na pracovištích, která se specializují na podávání cytostatických přípravků. Neměl by nahrazovat jiné formy paclitaxelu a ani by jimi neměl být nahrazován.

Dávkování

Karcinom prsu

Doporučená dávka přípravku Pazenir je 260 mg/m² podávaná intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny.

Úpravy dávky během léčby karcinomem prsu

Pacientům, u nichž se rozvine závažná neutropenie (počet neutrofilů < 500 buněk/mm³ po dobu jednoho týdne nebo déle) nebo závažná senzorická neuropatie během léčby přípravkem Pazenir, má být dávka v dalších cyklech snížena na 220 mg/m². Po opětovném výskytu závažné neutropenie nebo závažné senzorické neuropatie má být provedeno další snížení dávky na 180 mg/m². Pazenir nesmí být podáván, dokud se počet neutrofilů nezvýší na > 1 500 buněk/mm³. U senzorické neuropatie 3. stupně je třeba pozastavit léčbu až do návratu na stupeň 1 nebo 2 a ve všech dalších cyklech pokračovat v podávání snížené dávky.

Adenokarcinom pankreatu

Doporučená dávka přípravku Pazenir v kombinaci s gemcitabinem je 125 mg/m² podávaná intravenózně po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu. Doporučená dávka souběžně podávaného gemcitabinu je 1 000 mg/m² podávaná intravenózně po dobu 30 minut ihned po ukončení podávání přípravku Pazenir 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu.

Úpravy dávky v průběhu léčby adenokarcinomu pankreatu

Tabulka 1: Úrovně snížení dávky u pacientů s adenokarcinodem pankreatu

Hladina dávky	Dávka přípravku Pazenir (mg/m ²)	Dávka gemcitabinu (mg/m ²)
Plná dávka	125	1 000
1. úroveň snížení dávky	100	800
2. úroveň snížení dávky	75	600
Pokud je nutné další snížení dávky	Ukončete léčbu	Ukončete léčbu

Tabulka 2: Úpravy dávkování při neutropenii a/nebo trombocytopenii na začátku cyklu nebo v průběhu cyklu u pacientů s adenokarcinodem pankreatu

Den cyklu	Počet ANC (buňky/mm ³)		Počet trombocytů (buňky/mm ³)	Dávka přípravku Pazenir	Dávka gemcitabinu
1. den	< 1 500	NEBO	< 100 000	Odložte podávání do obnovení počtu buněk	
8. den	≥ 500 ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Snižte dávky o 1 úroveň	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	
15. den: Pokud byly dávky 8. den podány beze změny:					
15. den	≥ 500 ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Podejte dávku stejné úrovně, jako byla podána 8. den, a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 1 úroveň oproti dávkám, které byly podány 8. den	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	
15. den: Pokud byly dávky podané 8. den snižené:					
15. den	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vraťte se k úrovni dávek z 1. dne a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Podejte stejné dávky jako 8. den	
	≥ 500 ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Podejte dávku stejné úrovně, jako byla podána 8. den, a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 1 úroveň oproti dávkám, které byly podány 8. den	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	

15. den: Pokud dávky nebyly 8. den podány:				
15. den	$\geq 1\ 000$	A	$\geq 75\ 000$	Vraťte se k úrovni dávek z 1. dne a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 1 úroveň oproti dávám, které byly podány 1. den
	≥ 500 ale $< 1\ 000$	NEBO	$\geq 50\ 000$ ale $< 75\ 000$	Snižte dávky o 1 úroveň a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 2 úrovně oproti dávám z 1. dne
	< 500	NEBO	$< 50\ 000$	Nepodávejte dávky

Zkratky: absolutní počet neutrofilních granulocytů (ANC = Absolute Neutrophil Count); leukocyty (WBC = white blood cells)

Tabulka 3: Úpravy dávkování z důvodu dalších nežádoucích účinků u pacientů s adenokarcinomem pankreatu

Nežádoucí účinek	Dávka přípravku Pazenir	Dávka gemcitabinu
Febrilní neutropenie: Stupeň 3 nebo 4	Pozastavte podávání dávek, dokud neustoupí horečka a ANC nebude $\geq 1\ 500$; pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a	
Periferní neuropatie: Stupeň 3 nebo 4	Nepodávejte dávku, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1 ; pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a	Podejte stejnou dávku
Kožní toxicita: Stupeň 2 nebo 3	Pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a ; pokud nežádoucí účinek přetrvává, ukončete léčbu	
Gastrointestinální toxicita: Mukositida 3. stupně nebo průjem 3. stupně	Nepodávejte dávky, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1 ; pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a	

^a Úrovně snížení dávek viz tabulka 1

Nemalobuněčný karcinom plic

Doporučená dávka přípravku Pazenir je 100 mg/m^2 podávaná intravenózní infuzí po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu. Doporučená dávka karboplatiny je $\text{AUC} = 6\text{ mg}\cdot\text{min/ml}$ pouze 1. den každého 21denního cyklu, přičemž s aplikací se začíná ihned po ukončení podání přípravku Pazenir.

Úpravy dávky během léčby nemalobuněčného karcinomu plic

Pazenir se nesmí podávat 1. den cyklu, dokud absolutní počet neutrofilů nedosáhne hodnoty $\geq 1\ 500\text{ buněk/mm}^3$ a počet trombocytů $\geq 100\ 000\text{ buněk/mm}^3$. Pro každou následující týdenní dávku přípravku Pazenir musí mít pacienti absolutní počet neutrofilů $\geq 500\text{ buněk/mm}^3$ a počet trombocytů $> 50\ 000\text{ buněk/mm}^3$, jinak je nutné podání dávky pozastavit, dokud se počty těchto krevních elementů nezvýší. Po zvýšení počtu těchto krevních elementů pokračujte v podávání následující týden podle kritérií uvedených v tabulce 4. Snižte následující dávku, pouze pokud jsou splněna kritéria uvedená v tabulce 4.

Tabulka 4: Snížení dávky z důvodu hematologické toxicity u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic

Hematologická toxicita	Výskyt	Dávka přípravku Pazenir (mg/m ²) ¹	Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml) ¹
Nejnižší dosažená hodnota (nadir) ANC < 500/mm ³ s neutropenickou horečkou > 38 °C NEBO Odložení dalšího cyklu kvůli perzistentní neutropenii ² (nadir ANC < 1 500/mm ³) NEBO Nadir ANC < 500/mm ³ po dobu > 1 týden	První	75	4,5
	Druhý	50	3,0
	Třetí	Ukončete léčbu	
Nadir počtu trombocytů < 50 000/mm ³	První	75	4,5
	Druhý	Ukončete léčbu	

¹ 1. den 21denního cyklu snižte současně dávku přípravku Pazenir a karboplatiny. 8. nebo 15. den 21denního cyklu snižte dávku přípravku Pazenir; dávku karboplatiny snižte v následujícím cyklu.

² Maximálně za 7 dnů po plánované dávce 1. den následujícího cyklu.

Při kožní toxicitě 2. nebo 3. stupně, průjmu 3. stupně nebo mukozitidě 3. stupně je třeba přerušit léčbu, dokud se toxicita nevrátí na stupeň ≤ 1, potom znovu zahajte léčbu podle pokynů uvedených v tabulce 5. U periferní neuropatie ≥ 3. stupně je třeba pozastavit léčbu až do návratu na stupeň ≤ 1. V léčbě je možné pokračovat na nejbližší nižší hladině dávek v následujících cyklech podle pokynů uvedených v tabulce 5. U jakékoli jiné nehematologické toxicity 3. nebo 4. stupně je třeba přerušit léčbu, dokud se toxicita nevrátí na stupeň ≤ 2, potom zahajte léčbu podle pokynů uvedených v tabulce 5.

Tabulka 5: Snížení dávky z důvodu nehematologické toxicity u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic

Nehematologická toxicita	Výskyt	Dávka přípravku Pazenir (mg/m ²) ¹	Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml) ¹
Kožní toxicita 2. nebo 3. stupně Průjem 3. stupně Mukozitida 3. stupně Periferní neuropatie ≥ 3. stupně Jakákoli jiná nehematologická toxicita 3. nebo 4. stupně	První	75	4,5
	Druhý	50	3,0
	Třetí	Ukončete léčbu	
Kožní toxicita, průjem nebo mukozitida 4. stupně	První	Ukončete léčbu	

¹ 1. den 21denního cyklu snižte současně dávku přípravku Pazenir a karboplatiny. 8. nebo 15. den 21denního cyklu snižte dávku přípravku Pazenir; dávku karboplatiny snižte v následujícím cyklu.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1 až ≤ 1,5 x horní hranice normy [ULN] a aspartátaminotransferáza [AST] ≤ 10 x ULN) není nutná žádná úprava dávky, bez ohledu na indikaci. Provádějte léčbu stejnými dávkami jako u pacientů s normální funkcí jater.

U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu a rovněž u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1,5 až ≤ 5 x ULN a AST ≤ 10 x ULN) se doporučuje snížit dávku o 20 %. Sníženou dávku lze zvýšit na dávku pro pacienty s normální funkcí jater, pokud pacient toleruje léčbu po dobu alespoň dvou cyklů (viz body 4.4 a 5.2).

Pro pacienty s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří mají středně těžkou až těžkou

poruchu funkce jater, nejsou dostupné dostatečné údaje, na jejichž základě by bylo možné učinit doporučení ohledně dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pro pacienty s celkovým bilirubinem $> 5 \times \text{ULN}$ nebo AST $> 10 \times \text{ULN}$ nejsou dostupné dostatečné údaje, na jejichž základě by bylo možné učinit doporučení ohledně dávkování, bez ohledu na indikaci (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Úprava počáteční dávky přípravku Pazenir není nutná u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu ≥ 30 až < 90 ml/min). Nejsou dostupné dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky přípravku Pazenir u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo konečným stadiem renálního selhání (odhadovaná clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Pro pacienty starší 65 let není doporučeno žádné další snížení dávkování kromě toho, které platí pro všechny pacienty.

Z 229 pacientů v randomizované studii, kterým byly podávány nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v monoterapii k léčbě karcinomu prsu, bylo 13 % ve věku nejméně 65 let a < 2 % bylo ve věku 75 let a více. U pacientů starších 65 let, kterým byly podávány nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem, se nevyskytovaly žádné výrazně častější toxické účinky. Nicméně následující analýza provedená u 981 pacientů, kterým byly podávány nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu, z nichž 15 % bylo ≥ 65 let a 2 % byla ≥ 75 let, prokázala vyšší incidenci epistaxe, průjmu, dehydratace, únavy a periferních edémů u pacientů ≥ 65 let.

Ze 421 pacientů s adenokarcinomem pankreatu v randomizované studii, kterým byly podávány nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v kombinaci s gemcitabinem, bylo 41 % ve věku 65 let a více a 10 % ve věku 75 let a více. U pacientů ve věku 75 let a starších, kterým byly podávány nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a gemcitabin, byla vyšší incidence závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků, které vedly k ukončení léčby (viz bod 4.4). Pacienti s adenokarcinomem pankreatu ve věku 75 let a starší by měli být před zvážením léčby důkladně vyšetřeni (viz bod 4.4).

Z 514 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic v randomizované studii, kterým byly podávány nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v kombinaci s karboplatinou, bylo 31 % ve věku 65 let a více a 3,5 % ve věku 75 let a více. Příhody myelosuprese, příhody periferní neuropatie a artralgie byly častější u pacientů ve věku 65 let a více ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let věku. Existují omezené zkušenosti s použitím nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem/karboplatiny u pacientů ve věku 75 let a více.

Farmakokinetické/farmakodynamické modely s využitím údajů od 125 pacientů s pokročilými solidními nádory naznačují, že pacienti ≥ 65 let věku mohou být náchylnější k rozvoji neutropenie během prvního léčebného cyklu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem u dětí a dospívajících ve věku od 0 do méně než 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Použití nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem pro indikaci metastazujícího karcinomu prsu, adenokarcinomu pankreatu nebo nemalobuněčného karcinomu plic u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Pazenir je určen k intravenóznímu podání. Podávejte rekonstituovanou disperzi přípravku Pazenir se podává intravenózně pomocí infuzního setu s vestavěným 15 μm filtrem. Po podání se

doporučuje propláchnout intravenózní linku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

Pacienti, kteří mají před léčbou počet neutrofilů $< 1\,500$ buněk/mm³.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pazenir obsahuje paklitaxel ve formě nanočástic vázaných na albumin. Může mít podstatně odlišné farmakologické vlastnosti v porovnání s dalšími přípravky, které obsahují paklitaxel (viz bod 5.1 a 5.2). Neměl by nahrazovat jiné formy paklitaxelu a ani by jimi neměl být nahrazován.

Hypersenzitivita

Vzácně byl hlášen výskyt těžkých hypersenzitivních reakcí, včetně velmi vzácných příhod anafylaktických reakcí s fatálním průběhem. Jestliže se projeví hypersenzitivní reakce, je nutné neprodleně přerušit podávání léčivého přípravku, zahájit symptomatickou léčbu a paklitaxel nesmí být pacientovi znovu podán.

Hematologie

Při léčbě nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem často dochází k útlumu krvetvorby v kostní dřeni (především k neutropenii). Neutropenie je závislá na dávce a je toxicitou limitující dávkou. Během léčby přípravkem Pazenir je nutné často provádět kontrolu krevního obrazu. Další cyklus podávání přípravku Pazenir nelze zahájit, dokud se neutrofily neobnoví na $> 1\,500$ buněk/mm³ a trombocyty na $> 100\,000$ buněk/mm³ (viz bod 4.2).

Neuropatie

Při léčbě nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem se často vyskytuje senzorická neuropatie, ale výskyt závažných symptomů je méně častý. Výskyt senzorické neuropatie 1. nebo 2. stupně obvykle nevyžaduje snížení dávky. Jestliže se při podávání přípravku Pazenir v monoterapii vyvine senzorická neuropatie 3. stupně, je nutné léčbu pozastavit, dokud neklesne na stupeň 1 až 2, a pro všechny následné cykly se dále doporučuje pokračovat sníženou dávkou přípravku Pazenir (viz bod 4.2). Jestliže se vyvine periferní neuropatie 3. nebo vyššího stupně při podávání kombinace přípravku Pazenir a gemcitabinu, pozastavte podávání přípravku Pazenir; pokračujte v léčbě gemcitabinem ve stejné dávce. Když periferní neuropatie dosáhne stupně 0 nebo 1, pokračujte v podávání přípravku Pazenir ve snížené dávce (viz bod 4.2). Jestliže se vyvine periferní neuropatie 3. nebo vyššího stupně při podávání kombinace přípravku Pazenir a karboplatiny, je nutné léčbu pozastavit, dokud periferní neuropatie neklesne na stupeň 0 nebo 1, a ve všech následných cyklech se pokračuje sníženou dávkou přípravku Pazenir a karboplatiny (viz bod 4.2).

Sepse

Sepse byla hlášena u 5 % pacientů s neutropenií nebo bez neutropenie, kterým byly podávány nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v kombinaci s gemcitabinem. Komplikace související se základním onemocněním adenokarcinomem pankreatu, zejména obstrukce žlučovýchodů nebo přítomnost biliárního stentu, byly identifikovány jako významně se podílející faktory. Jestliže pacient dostane horečku (bez ohledu na počet neutrofilů), zahajte léčbu širokospektrálními antibiotiky. Při febrilní neutropenii pozastavte podávání přípravku Pazenir a gemcitabinu, dokud horečka neustoupí a absolutní počet neutrofilů nedosáhne $\geq 1\,500$ buněk/mm³, poté pokračujte v podávání snížených dávek (viz bod 4.2).

Pneumonitida

Pneumonitida se objevila u 1 % pacientů, kde byly nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem

a paklitaxelem podávány v monoterapii a u 4 % pacientů, kde byly nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem použity v kombinaci s gemcitabinem. Pečlivě sledujte u všech pacientů výskyt známek a příznaků pneumonitidy. Po vyloučení infekční etiologie a po stanovení diagnózy pneumonitidy natrvalo ukončete léčbu přípravkem Pazenir a gemcitabinem a ihned zahajte vhodnou léčbu a učiňte podpůrná opatření (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že toxicita paklitaxelu může být zvýšena při poruše funkce jater, u pacientů s poruchou funkce jater je třeba opatrnosti při podávání přípravku Pazenir. Pacienti s poruchou funkce jater mohou být vystaveni zvýšenému riziku toxicity, zvláště z důvodu myelosuprese; takoví pacienti mají být pozorně sledováni, zda se u nich nevyvine těžká myelosuprese.

Přípravek Pazenir se nedoporučuje u pacientů s celkovým bilirubinem $> 5 \times \text{ULN}$ nebo AST $> 10 \times \text{ULN}$. Kromě toho se přípravek Pazenir nedoporučuje u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří mají středně těžkou až těžkou poruchu funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ nebo AST $\leq 10 \times \text{ULN}$) (viz bod 5.2).

Kardiotoxicita

U jedinců, kterým byly podávány nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem, byly zaznamenány vzácné případy kongestivního srdečního selhání a dysfunkce levé komory. Většina těchto jedinců byla předtím vystavena léčivým přípravkům s kardiotoxickým účinkem, jako např. antracyklinům, nebo měla v anamnéze srdeční onemocnění. Lékaři proto mají pozorně sledovat pacienty léčené přípravkem Pazenir z důvodu možného výskytu srdečních příhod.

Metastázy v centrální nervové soustavě

Nebyla zjištěna účinnost a bezpečnost nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem u pacientů s metastázami v centrální nervové soustavě (CNS). Systémová chemoterapie se obecně v léčbě metastáz v CNS příliš neuplatňuje.

Gastrointestinální symptomy

Jestliže se po podání přípravku Pazenir dostaví nauzea, zvracení nebo průjem, lze podávat běžně užívaná antiemetika a obstipancia.

Poruchy oka

U pacientů léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem byl hlášen cystoidní makulární edém (CME). Pacienti s poruchami zraku mají neprodleně podstoupit kompletní oftalmologické vyšetření. Pokud je diagnostikován CME, má být léčba přípravkem Pazenir ukončena a zahájena příslušná léčba (viz bod 4.8).

Pacienti ve věku 75 let a starší

U pacientů ve věku 75 let a starších nebyly prokázány žádné výhody kombinované léčby nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a gemcitabinem ve srovnání s monoterapií gemcitabinem. U velmi starých osob (≥ 75 let), kterým byly podávány nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a gemcitabinem, byla vyšší incidence závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků, které vedly k ukončení léčby. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly hematologickou toxicitu, periferní neuropatii, sníženou chuť k jídlu a dehydrataci. Pacienti s adenokarcinomem pankreatu ve věku 75 let a více by měli být důkladně vyšetřeni z hlediska své schopnosti tolerovat přípravek Pazenir v kombinaci s gemcitabinem, se zvláštním ohledem na stav výkonnosti, další choroby a zvýšené riziko infekcí (viz bod 4.2 a 4.8).

Jiné

Ačkoliv jsou k dispozici pouze omezené údaje, nebyla u pacientů s adenokarcinomem pankreatu s normálními hladinami CA 19-9 před zahájením léčby nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a gemcitabinem prokázán jasný prospěch ve smyslu prodlouženého celkového přežití (viz bod 5.1).

Erlotinib nesmí být podáván v kombinaci s přípravkem Pazenir a gemcitabinem (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 100 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus paklitaxelu je částečně katalyzován izoenzymy CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450 (viz bod 5.2). Vzhledem k absenci farmakokinetických studií lékových interakcí je proto třeba dbát zvýšené opatrnosti při podávání paklitaxelu současně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že inhibují buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. ketokonazol a jiná imidazolová antimykotika, erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidin, ritonavir, sachinavir, indinavir a nelfinavir), protože toxicita paklitaxelu může být zvýšena vyšší expozicí paklitaxelu. Podávání paklitaxelu současně s přípravky, o kterých je známo, že indukují buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) není doporučeno, protože účinnost může být snížena z důvodu nižší expozice paklitaxelu.

Paklitaxel a gemcitabin nepodléhají stejnému metabolickému zpracování. Clearance paklitaxelu primárně určuje metabolismus řízený CYP2C8 a CYP3A4, následovaný exkrecí žlučí, zatímco gemcitabin se inaktivuje cytidin-deaminázou, po níž následuje exkrece močí. Farmakokinetické interakce mezi přípravkem Pazenir a gemcitabinem nebyly u člověka hodnoceny.

U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic byla provedena farmakokinetická studie s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a karboplatinou. Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce mezi nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a karboplatinou.

Pazenir je indikován v monoterapii k léčbě karcinomu prsu, v kombinaci s gemcitabinem k léčbě adenokarcinomu pankreatu nebo v kombinaci s karboplatinou k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (viz bod 4.1). Přípravek Pazenir nesmí být používán v kombinaci s dalšími protinádorovými přípravky.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Pazenir a ještě 1 měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Mužům léčeným přípravkem Pazenir se doporučuje, aby používali účinnou antikoncepci a nepočali dítě během léčby a ani během šesti měsíců po jejím ukončení.

Těhotenství

Údaje o podávání paklitaxelu těhotným ženám jsou velmi omezené. Existuje podezření, že paklitaxel podávaný během těhotenství způsobuje těžké vrozené vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku mají před zahájením léčby přípravkem Pazenir podstoupit těhotenský test. Pazenir nemá být používán v těhotenství a ženami ve fertilním věku, které nepoužívají účinné antikoncepční metody, s výjimkou případů, kdy klinický stav matky vyžaduje léčbu paklitaxelem.

Kojení

Paklitaxel a/nebo jeho metabolity se vylučovaly do mléka laktujících potkaních samic (viz bod 5.3). Není známo, zda se paklitaxel vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možnému výskytu závažných nežádoucích účinků u kojených dětí je podávání přípravku Pazenir během kojení kontraindikováno. Kojení musí být po dobu trvání léčby přerušeno.

Fertilita

Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem způsobily neplodnost u samců potkanů (viz bod 5.3). Na základě zjištění z pokusů na zvířatech může dojít k ohrožení plodnosti u mužů a žen. Muži by se před zahájením léčby měli poradit o uchování spermatu, protože po léčbě přípravkem Pazenir existuje možnost trvalé neplodnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Paklitaxel má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Paklitaxel může vyvolat nežádoucí účinky, například únavu (velmi často) a závrať (často), které mohou ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Pacienty je třeba informovat, aby neřídili dopravní prostředky a neobsluhovali stroje, pokud se cítí unavení nebo pociťují závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější klinicky významné nežádoucí účinky spojené s použitím nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem byly neutropenie, periferní neuropatie, artralgie/myalgie a gastrointestinální poruchy.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 6 uvádí nežádoucí účinky spojené s podáním nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v monoterapii v jakékoli dávce při jakékoli indikaci během klinických hodnocení (n = 789), nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v kombinaci s gemcitabinem k léčbě adenokarcinomu pankreatu z klinického hodnocení fáze III (n = 421), nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v kombinaci s karboplatinou k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic z klinického hodnocení fáze III (n = 514) a z použití po uvedení přípravku na trh.

Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 6: Nežádoucí účinky hlášené při podávání nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem	Monoterapie (n = 789)	V kombinaci s gemcitabinem (n = 421)	V kombinaci s karboplatinou (n = 514)
Infekce a infestace			
<i>Časté:</i>	Infekce, infekce močových cest, folikulitida, infekce horních cest dýchacích, kandidóza, sinusitida	Sepse, pneumonie, orální kandidóza	Pneumonie, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest
<i>Méně časté:</i>	Sepse ¹ , neutropenická seps ¹ , pneumonie, orální kandidóza, nazofaryngitida, celulitida, herpes simplex, virová infekce, herpes zoster, mykózy, infekce spojené se zavedením katétru, infekce v místě vpichu		Sepse, orální kandidóza

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			
<i>Méně časté:</i>	Nekróza nádoru, bolest související s metastázami		
Poruchy krve a lymfatického systému			
<i>Velmi časté:</i>	Suprese kostní dřeně, neutropenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie, lymfopenie	Neutropenie, trombocytopenie, anemie	Neutropenie ³ , trombocytopenie ³ , anemie ³ , leukopenie ³
<i>Časté:</i>	Febrilní neutropenie	Pancytopenie	Febrilní neutropenie, lymfopenie
<i>Méně časté:</i>		Trombotická trombocytopenická purpura	Pancytopenie
<i>Vzácné:</i>	Pancytopenie		
Poruchy imunitního systému			
<i>Méně časté:</i>	Hypersenzitivita		Přecitlivělost na léky, hypersenzitivita
<i>Vzácné:</i>	Závažná hypersenzitivita ¹		
Poruchy metabolismu a výživy			
<i>Velmi časté:</i>	Anorexie	Dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalemie	Snížená chuť k jídlu
<i>Časté:</i>	Dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalemie		Dehydratace
<i>Méně časté:</i>	Hypofosfatemie, retence tekutin, hypalbuminemie, polydipsie, hyperglykemie, hypokalcemie, hypoglykemie, hyponatremie		
<i>Neznámé:</i>	Syndrom nádorového rozpadu ¹		
Psychiatrické poruchy			
<i>Velmi časté:</i>		Deprese, insomnie	
<i>Časté:</i>	Deprese, insomnie, úzkost	Úzkost	Insomnie
<i>Méně časté:</i>	Neklid		
Poruchy nervového systému			
<i>Velmi časté:</i>	Periferní neuropatie, neuropatie, hypestezie, parestezie	Periferní neuropatie, závratě, bolest hlavy, dysgeuzie	Periferní neuropatie
<i>Časté:</i>	Periferní senzorická neuropatie, závratě, periferní motorická neuropatie, ataxie, bolest hlavy, senzorická porucha, somnolence, dysgeuzie		Závratě, bolest hlavy, dysgeuzie
<i>Méně časté:</i>	Polyneuropatie, areflexie, synkopa, posturální závratě, dyskineze, hyporeflexie, neuralgie, neuropatická bolest, třes, ztráta citlivosti	Paralýza n. facialis	
<i>Neznámé:</i>	Mnohočetné obrny hlavových nervů ¹		
Poruchy oka			
<i>Časté:</i>	Rozmazané vidění, zvýšené slzení, suché oči, keratoconjunctivitis sicca, madaróza	Zvýšené slzení	Rozmazané vidění

<i>Méně časté:</i>	Snížená ostrost vidění, abnormální vidění, podráždění očí, bolest očí, konjunktivitida, porucha vidění, svědění očí, keratitida	Cystoidní edém makuly	
<i>Vzácné:</i>	Cystoidní edém makuly ¹		
Poruchy ucha a labyrintu			
<i>Časté:</i>	Závrať		
<i>Méně časté:</i>	Tinitus, otalgie		
Srdeční poruchy			
<i>Časté:</i>	Arytmie, tachykardie, supraventrikulární tachykardie	Kongestivní srdeční selhání, tachykardie	
<i>Vzácné:</i>	Zástava srdce, kongestivní srdeční selhání, dysfunkce levé komory, atrioventrikulární blokáda ¹ , bradykardie		
Cévní poruchy			
<i>Časté:</i>	Hypertenze, lymfedém, zrudnutí, návaly horka	Hypotenze, hypertenze	Hypotenze, hypertenze
<i>Méně časté:</i>	Hypotenze, ortostatická hypotenze, studená akra	Zrudnutí	Zrudnutí
<i>Vzácné:</i>	Trombóza		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
<i>Velmi časté:</i>		Dyspnoe, epistaxe, kašel	Dyspnoe
<i>Časté:</i>	Intersticiální pneumonitida ² , dyspnoe, epistaxe, faryngolaryngální bolest, kašel, rýma, rhinorrhea	Pneumonitida, nazální kongesce	Hemoptýza, epistaxe, kašel
<i>Méně časté:</i>	Plicní embolie, plicní tromboembolie, pleurální výpotek, námahová dušnost, kongesce sliznic vedlejších nosních dutin, oslabené dýchání, produktivní kašel, alergická rýma, chrapot, nazální kongesce, vysychání nosní sliznice, sípot	Sucho v krku, vysychání nosní sliznice	Pneumonitida
<i>Neznámé:</i>	Paréza hlasivek ¹		
Gastrointestinální poruchy			
<i>Velmi časté:</i>	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa, stomatitida	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa, bolest břicha, bolest v nadbříchku	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa
<i>Časté:</i>	Gastroezofageální reflux, dyspepsie, bolest břicha, abdominální distenze, bolest v nadbříchku, orální hypestézie	Obstrukce střev, kolitida, stomatitida, sucho v ústech	Stomatitida, dyspepsie, dysfagie, bolest břicha
<i>Méně časté:</i>	Krvácení z rekta, dysfagie, flatulence, glosodynies, sucho v ústech, bolest dásní, řídká stolice, ezofagitida, bolest v podbříchku, ulcerace v ústech, bolest v ústech,		
Poruchy jater a žlučových cest			
<i>Časté:</i>		Cholangitida	Hyperbilirubinemie
<i>Méně časté:</i>	Hepatomegalie		
Poruchy kůže a podkožní tkáně			

<i>Velmi časté:</i>	Alopecie, vyrážka	Alopecie, vyrážka	Alopecie, vyrážka
<i>Časté:</i>	Pruritus, suchá kůže, poruchy nehtů, erytém, pigmentace/diskolorace nehtů, hyperpigmentace kůže, onycholýza, změny nehtů	Pruritus, suchá kůže, poruchy nehtů	Pruritus, poruchy nehtů
<i>Méně časté:</i>	Fotosenzitivní reakce, kopřivka, bolest kůže, generalizovaný pruritus, svědivá vyrážka, poruchy kůže, porucha pigmentace, hyperhidróza, onychomadeza, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, dermatitida, noční pocení, makulopapulózní vyrážka, vitiligo, hypotrichóza, bolest nehtového lůžka, nehtový dyskomfort, makulózní vyrážka, papulózní vyrážka, kožní léze, otok obličeje		Olupování kůže, alergická dermatitida, kopřivka
<i>Velmi vzácné:</i>	Stevensův-Johnsonův syndrom ¹ , toxická epidermální nekrolýza ¹		
<i>Neznámé:</i>	Syndrom Palmoplantární erytrodysestezie ^{1, 4} , sklerodermie ¹		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
<i>Velmi časté:</i>	Artralgie, myalgie	Artralgie, myalgie, bolest v končetinách	Artralgie, myalgie
<i>Časté:</i>	Bolest zad, bolest v končetinách, bolest kostí, svalové křeče, bolest končetin	Svalová bolest, bolest kostí	Bolest zad, bolest v končetinách, muskuloskeletální bolest
<i>Méně časté:</i>	Bolest hrudní stěny, svalová slabost, bolest šíje, bolest třísel, svalové spasmy, muskuloskeletální bolest, bolest v boku, nepříjemné pocity v končetinách, svalová slabost		
Poruchy ledvin a močových cest			
<i>Časté:</i>		Akutní selhání ledvin	
<i>Méně časté:</i>	Hematurie, dysurie, polakisurie, nykturie, polyurie, inkontinence moči	Hemolyticko-uremický syndrom	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			
<i>Méně časté:</i>	Bolest prsu		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
<i>Velmi časté:</i>	Únava, astenie, horečka	Únava, astenie, horečka, periferní edém, zimnice	Únava, astenie, periferní edém,
<i>Časté:</i>	Malátnost, letargie, slabost, periferní edém, zánět sliznice, bolest, ztuhlost, edém, snížená výkonnost, bolest na hrudi, příznaky podobné chřipce, hyperpyrexie	Reakce v místě podání infuze	Horečka, bolest na hrudi

<i>Méně časté:</i>	Nepříjemné pocity na hrudi, abnormální chůze, otok, reakce v místě vpichu		Zánět sliznice, extravazace v místě podání infuze, zánět v místě podání infuze, vyrážka v místě podání infuze
<i>Vzácné:</i>	Extravazace		
Vyšetření			
<i>Velmi časté:</i>		Pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alaninaminotransferázy	
<i>Časté:</i>	Pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, pokles hematokritu, snížení počtu erytrocytů, zvýšení tělesné teploty, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi	Pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alaninaminotransferáz, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi
<i>Méně časté:</i>	Zvýšený krevní tlak, nárůst tělesné hmotnosti, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina fosforu v krvi, snížená hladina draslíku v krvi, zvýšená hladina bilirubinu v krvi		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
<i>Méně časté:</i>	Kontuze		
<i>Vzácné:</i>	Návrat postradiačních symptomů (radiační recall fenomen), radiační pneumonitida		

¹ Dle hlášení vycházejících ze sledování nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem po uvedení na trh.

² Četnost pneumonitidy se počítá na základě sdružených dat od 1 310 pacientů v klinických hodnoceních s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem podávanými v monoterapii k léčbě karcinomu prsu a v dalších indikacích.

³ Vychází z laboratorních hodnocení: maximální stupeň myelosuprese (léčená populace).

⁴ U některých pacientů dříve léčených kapecitabinem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Tato část obsahuje nejčastější a klinicky významné nežádoucí účinky související s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem.

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 229 pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli léčeni nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v dávce 260 mg/m² jednou za tři týdny, v pilotní klinické studii fáze III (nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v monoterapii).

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 421 pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu, kteří byli léčeni nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v kombinaci s gemcitabinem (nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v dávce 125 mg/m²

v kombinaci s gemcitabinem v dávce 1000 mg/m² podávanými 1., 8. a 15. den každého 28 denního cyklu) a u 402 pacientů léčených gemcitabinem v monoterapii jako systémová léčba první linie metastazujícího adenokarcinomu pankreatu (nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabin).

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 514 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v kombinaci s karboplatinou (nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v dávce 100 mg/m² podávaný 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu v kombinaci s karboplatinou podávanou 1.den každého cyklu) v randomizovaném, kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / karboplatina). Toxicita taxanu hlášená pacienty se hodnotila za použití 4 podstupnic funkčního hodnocení při léčbě rakoviny (FACT) – dotazníku pro taxan. Při použití analýzy opakovaného měření byla kombinace nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a karboplatiny favorizována ve 3 ze 4 podstupnic (periferní neuropatie, bolest rukou/nohou a sluch) ($p \leq 0,002$). U poslední podskupiny (otok) nebyl mezi léčebnými rameny zjištěn rozdíl.

Infekce a infestace

Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabin

Sepse byla hlášena u 5 % pacientů s neutropenií nebo bez neutropenie, kterým byl v průběhu klinického hodnocení léčby adenokarcinomu pankreatu podávány nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a karboplatiny v kombinaci s gemcitabinem. Z 22 případů sepse hlášených u pacientů, kteří byli léčeni nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a karboplatiny v kombinaci s gemcitabinem, 5 případů mělo fatální průběh. Jako významné přispívající faktory byly identifikovány komplikace způsobené základním karcinomem pankreatu, zejména obstrukce žlučovýchodů nebo přítomnost biliárního stentu. Jestliže pacient dostane horečku (bez ohledu na počet neutrofilů), zahajte léčbu širokospektrálními antibiotiky. Při febrilní neutropenii pozastavte podávání nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a karboplatiny a gemcitabinu, dokud horečka neustoupí a absolutní počet neutrofilů nedosáhne ≥ 1 500 buněk/mm³, poté pokračujte v podávání snížených dávek (viz bod 4.2).

Poruchy krve a lymfatického systému

Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu byla nejčastěji pozorovanou významnou hematologickou toxicitou neutropenie (hlášena u 79 % pacientů), která byla rychle reversibilní a byla závislá na dávce; leukopenie byla hlášena u 71 % pacientů. Neutropenie 4. stupně (< 500 buněk/mm³) se vyskytla u 9 % pacientů léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem. Febrilní neutropenie se vyskytla u 4 pacientů léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem. Anemie (Hb < 10 g/dl) byla pozorována u 46 % pacientů léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a ve třech případech byla závažná (Hb < 8 g/dl). Lymfopenie byla pozorována u 45 % pacientů.

Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabin

V tabulce 7 je uvedena četnost a závažnost laboratorně zjištěných hematologických abnormalit u pacientů léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v kombinaci s gemcitabinem nebo u pacientů léčených gemcitabinem.

Tabulka 7: Laboratorně zjištěné hematologické abnormality v hodnocení u pacientů s adenokarcinomem pankreatu

	Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem (125 mg/m ²)/gemcitabin		Gemcitabin	
	Stupeň 1–4 (%)	Stupeň 3–4 (%)	Stupeň 1–4 (%)	Stupeň 3–4 (%)
Anemie ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenie ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocytopenie ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 pacientů hodnocených ve skupině léčené nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabin

^b 388 pacientů hodnocených ve skupině léčené gemcitabinem

^c 404 pacientů hodnocených ve skupině léčené nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabin

Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / karboplatina

V ramenu s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem byly anemie a trombocytopenie hlášeny častěji než v ramenu s přípravkem Taxol a karboplatinou (54 % versus 28 %, resp. 45 % versus 27 %).

Poruchy nervového systému

Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v monoterapii metastazujícího karcinomu prsu

U nemocných léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem byla četnost a závažnost neurotoxicity obvykle závislá na dávce. Periferní neuropatie (většinou senzorická neuropatie 1. nebo 2. stupně) byla pozorována u 68 % pacientů léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem, z toho 10 % byla 3. stupně, žádné případy 4. stupně.

Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabin

U pacientů léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v kombinaci s gemcitabinem byl medián doby do prvního výskytu periferní neuropatie 3. stupně 140 dnů. Medián doby do zlepšení alespoň o 1 stupeň byl 21 dnů a medián doby do zlepšení z periferní neuropatie 3. stupně na stupeň 0 nebo 1 byl 29 dnů. Z pacientů, u kterých byla léčba z důvodu periferní neuropatie přerušena, se bylo schopno 44 % (31/70 pacientů) vrátit k léčbě nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem ve snížené dávce. Žádný z pacientů, který byl léčen nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v kombinaci s gemcitabinem, neměl periferní neuropatii 4. stupně.

Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / karboplatina

U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a karboplatinou byl medián doby do prvního výskytu periferní neuropatie spojené s léčbou 3. stupně 121 dnů a medián doby do návratu periferní neuropatie související s léčbou 3. stupně na stupeň 1 byl 38 dnů. U žádného pacienta léčeného nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a karboplatinou nebyla zaznamenána periferní neuropatie 4. stupně.

Poruchy oka

Po uvedení přípravku na trh byly ve vzácných případech v průběhu léčby nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem hlášeny případy snížené zrakové ostrosti v důsledku cystoidního makulárního edému (viz bod 4.4).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabin

Pneumonitida byla hlášena u 4 % pacientů při použití nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v kombinaci s gemcitabinem. Ze 17 hlášených případů pneumonitidy u

pacientů léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v kombinaci s gemcitabinem měly 2 fatální následky. Pečlivě sledujte u všech pacientů výskyt známek a příznaků pneumonitidy. Po vyloučení infekční etiologie a po stanovení diagnózy pneumonitidy natrvalo ukončete léčbu nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a gemcitabinem a ihned zahajte vhodnou léčbu a učiňte podpůrná opatření (viz bod 4.2).

Gastrointestinální poruchy

Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v monoterapii metastazujícího karcinomu prsu

U 29 % nemocných se vyskytla nauzea, u 25 % průjem.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v monoterapii metastazujícího karcinomu prsu

U > 80 % pacientů léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem byla pozorována alopecie. Většina případů alopecie se vyskytla do jednoho měsíce po zahájení léčby nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem. U většiny pacientů, u nichž se vyskytne alopecie, se očekává výrazná ztráta vlasů ≥ 50 %.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v monoterapii metastazujícího karcinomu prsu

Artralgie se vyskytla u 32 % nemocných léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a v 6 % případů byla závažná. Myalgie se vyskytla u 24 % nemocných léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a v 7 % případů byla závažná. Symptomy byly obvykle přechodné, typicky se vyskytovaly tři dny po podání nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem a do týdne vymizely.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v monoterapii metastazujícího karcinomu prsu

Astenie/únava byla hlášena u 40 % nemocných.

Pediatrická populace

Studie zahrnovala 106 pacientů, z nichž bylo 104 pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 18 let (viz bod 5.1). U každého pacienta došlo k nejméně 1 nežádoucímu účinku. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly neutropenie, anemie, leukopenie a horečka. Mezi závažné nežádoucí účinky hlášené u více než 2 pacientů patřily horečka, bolest zad, periferní otok a zvracení. U omezeného počtu pediatrických pacientů léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály a bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělé populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Při předávkování paklitaxelem není známo žádné antidotum. V případě předávkování musí být pacient pozorně sledován. Léčbu je nutno zaměřit na hlavní očekávané toxické účinky, což je suprese kostní dřeně, mukozitida a periferní neuropatie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, taxany, ATC kód: L01CD01

Mechanismus účinku

Paklitaxel je antimikrotubulová látka, která podporuje shlukování mikrotubulů z tubulinových dimerů a stabilizuje mikrotubuly tím, že brání depolymerizaci. Tato stabilita vede k inhibici normální dynamické reorganizace mikrotubulové sítě, která je nezbytná pro vitální interfázové a mitotické buněčné funkce. Paklitaxel navíc indukuje abnormální svazky mikrotubulů v průběhu celého buněčného cyklu a četné hvězdice mikrotubulů během mitózy.

Pazenir obsahuje nanočástice o velikosti přibližně 130 nm, složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu, ve kterých je paklitaxel přítomen v nekystalické, tj. amorfní formě. Po intravenózním podání dochází k rychlému rozpadu nanočástic na rozpustné komplexy paklitaxelu vázaného na albumin o velikosti přibližně 10 nm. O albuminu je známo, že zprostředkovává endotelovou transcytózu složek plazmy kaveolami, a studie *in vitro* prokázaly, že přítomnost albuminu zvyšuje transport paklitaxelu skrz endotelové buňky. Předpokládá se, že tento zvýšený kaveolární transport skrze endotel je zprostředkován receptorem albuminu gp-60 a že v oblasti tumoru je zvýšená akumulace paklitaxelu zprostředkována proteinem SPARC (*Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine*), který váže albumin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom prsu

Pro podporu využití nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem při metastazujícím karcinomu prsu jsou k dispozici údaje ze skupiny 106 pacientů, nashromážděné ze dvou otevřených studií s jedním léčebným ramenem, a ze skupiny 454 pacientů léčených v randomizované srovnávací studii fáze III. Tyto informace jsou uvedeny níže.

Otevřené studie s jedním léčebným ramenem

V jedné studii byly nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem podávány ve formě 30minutové infuze v dávce 175 mg/m² 43 pacientům s metastazujícím karcinodem prsu. Druhá studie používala dávku 300 mg/m² ve formě 30minutové infuze podávané 63 pacientům s metastazujícím karcinodem prsu. Pacienti byli léčeni bez předchozí léčby steroidy nebo plánované podpory G-CSF. Cykly byly aplikovány v třítydenních intervalech. Léčebná odpověď u všech pacientů činila 39,5 % (95% CI: 24,9 %-54,2 %) a 47,6 % (95% CI: 35,3 %-60,0 %). Medián doby do progresu onemocnění byl 5,3 měsíce (175 mg/m²; 95% CI: 4,6-6,2 měsíce) a 6,1 měsíce (300 mg/m²; 95% CI: 4,2-9,8 měsíce).

Randomizovaná srovnávací studie

Tato multicentrická studie probíhala u pacientů s metastazujícím karcinodem prsu, léčených každé 3 týdny monoterapií paklitaxelem. Paklitaxel byl podáván v rozpustné formě v dávce 175 mg/m² jako tříhodinová infuze s premedikací pro prevenci hypersenzitivity (n = 225), nebo jako nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v dávce 260 mg/m² podávané jako 30minutová infuze bez premedikace (n = 229).

Šedesát čtyři procent pacientů mělo při zařazení do studie sníženou výkonnost (ECOG 1 nebo 2); 79 % mělo viscerální metastázy a 76 % mělo metastázy na více než 3 místech. Čtrnáct procent pacientů neprodělalo dřívější chemoterapii; 27 % prodělalo chemoterapii pouze jako adjuvantní léčbu, 40 % pouze pro metastazující onemocnění a 19 % pro metastazující onemocnění i jako adjuvantní léčbu. Padesát devět procent pacientů dostávalo hodnocený léčivý přípravek jako terapii druhé nebo vyšší než druhé linie. Sedmdesát sedm procent pacientů bylo dříve vystaveno působení antracyklinů.

Výsledky pro celkový výskyt léčebné odpovědi a dobu do progresu onemocnění, přežití bez progresu

a přežití v závislosti na tom, zda šlo o terapii vyšší než první linie, jsou uvedeny níže.

Tabulka 8: Výsledky pro celkový výskyt léčebné odpovědi, medián doby do progresu choroby a přežití bez progresu podle hodnocení výzkumného pracovníka

Parametry účinnosti	Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem (260 mg/m ²)	Paklitaxel v rozpustné formě (175 mg/m ²)	p-hodnota
<i>Výskyt léčebné odpovědi [95% CI] (%)</i>			
Terapie > terapie první linie	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Medián doby do progresu onemocnění [95% CI] (týdny)</i>			
Terapie > terapie první linie	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Medián přežití bez progresu onemocnění [95% CI] (týdny)</i>			
Terapie > terapie první linie	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Přežití [95% CI] (týdny)</i>			
Terapie > terapie první linie	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Tyto údaje jsou založeny na zprávě o klinické studii: CA012-0, dodatek z 23. března 2005

^a Chi-kvadrát test

^b Log-rank test

U 229 pacientů léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v randomizovaném kontrolovaném klinickém hodnocení byla posuzována bezpečnost. Neurotoxická paklitaxelu byla posuzována na základě zlepšení o jeden stupeň kdykoli během léčby u pacientů se 3. stupněm periferní neuropatie. V důsledku kumulativní toxicity nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem nebyl hodnocen přirozený průběh periferní neuropatie a návrat k počátečnímu stavu po více než 6 cyklech léčby a zůstává neznámý.

Adenokarcinom pankreatu

Byla provedena multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, otevřená studie s 861 pacienty ke srovnání léčby nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabinem a monoterapie gemcitabinem jako léčby první linie u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu. Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem byly podávány pacientům (n = 431) intravenózní infuzí po dobu 30–40 minut v dávce 125 mg/m², potom následovalo podání gemcitabinu intravenózní infuzí po dobu 30–40 minut v dávce 1 000 mg/m². Oba léky se podávaly 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu. Ve srovnávací léčebné větvi byl gemcitabin v monoterapii podáván pacientům (n = 430) podle doporučeného dávkování a režimu. Léčba se prováděla do progresu onemocnění nebo do rozvoje nepřijatelné toxicity. Ze 431 pacientů s adenokarcinomem pankreatu, kteří byli randomizováni do větve s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v kombinaci s gemcitabinem, byla většina (93 %) běloši, 4 % byli černoši a 2 % byli Asiaté. 16 % mělo stav výkonnosti podle Karnofského (*Karnofsky performance status*, KPS) 100; 42 % mělo KPS 90; 35 % mělo KPS 80; 7 % mělo KPS 70 a < 1 % pacientů mělo KPS nižší než 70. Pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem, anamnézou periferního arteriálního onemocnění a/nebo poruch pojivové tkáně a/nebo intersticiální plicní nemoci byli ze studie vyřazeni.

Medián doby léčby pacientů byl 3,9 měsíce ve větvi s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabinem a 2,8 měsíce ve větvi s gemcitabinem. 32 % pacientů ve větvi s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabinem bylo léčeno 6 nebo více měsíců oproti 15 % pacientů ve větvi s gemcitabinem. V léčené populaci byl medián relativní intenzity dávky gemcitabinu 75 % ve větvi s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabinem a 85 % ve větvi s gemcitabinem. Medián relativní intenzity dávky nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem byl 81 %. Vyšší medián kumulativní dávky gemcitabinu byl zjištěn ve větvi s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabin (11 400 mg/m²) ve srovnání s

větví s gemcitabinem (9 000 mg/m²).

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (*overall survival*, OS). Klíčovými sekundárními cílovými parametry bylo přežití bez progresce (*progression-free survival*, PFS) a celkový výskyt odpovědi (*overall response rate*, ORR); oba sekundární cílové parametry byly posouzeny nezávislým, centrálním, zaslepeným radiologickým hodnocením za použití kritérií RECIST (verze 1.0).

Tabulka 9: Výsledky účinnosti z randomizované studie u pacientů s adenokarcinomem pankreatu (populace intent-to-treat)

	Nanočástice tvořené lidským sérovým albumínem a paklitaxelem (125 mg/m ²) / gemcitabin (n = 431)	Gemcitabin (n = 430)
Celkové přežití		
Počet úmrtí (%)	333 (77)	359 (83)
Medián celkového přežití, měsíce (95% CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Výskyt přežití % (95% CI)		
v 1. roce	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
ve 2. roce	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75. percentil celkového přežití (měsíce)	14,8	11,4
Přežití bez progresce		
Úmrtí nebo progresce, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medián přežití bez progrese, měsíce (95% CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Celkový výskyt odpovědi		
Potvrzená úplná nebo částečná celková odpověď, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G/pG} (95% CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
p-hodnota (chí- kvadrát test)	< 0,0001	

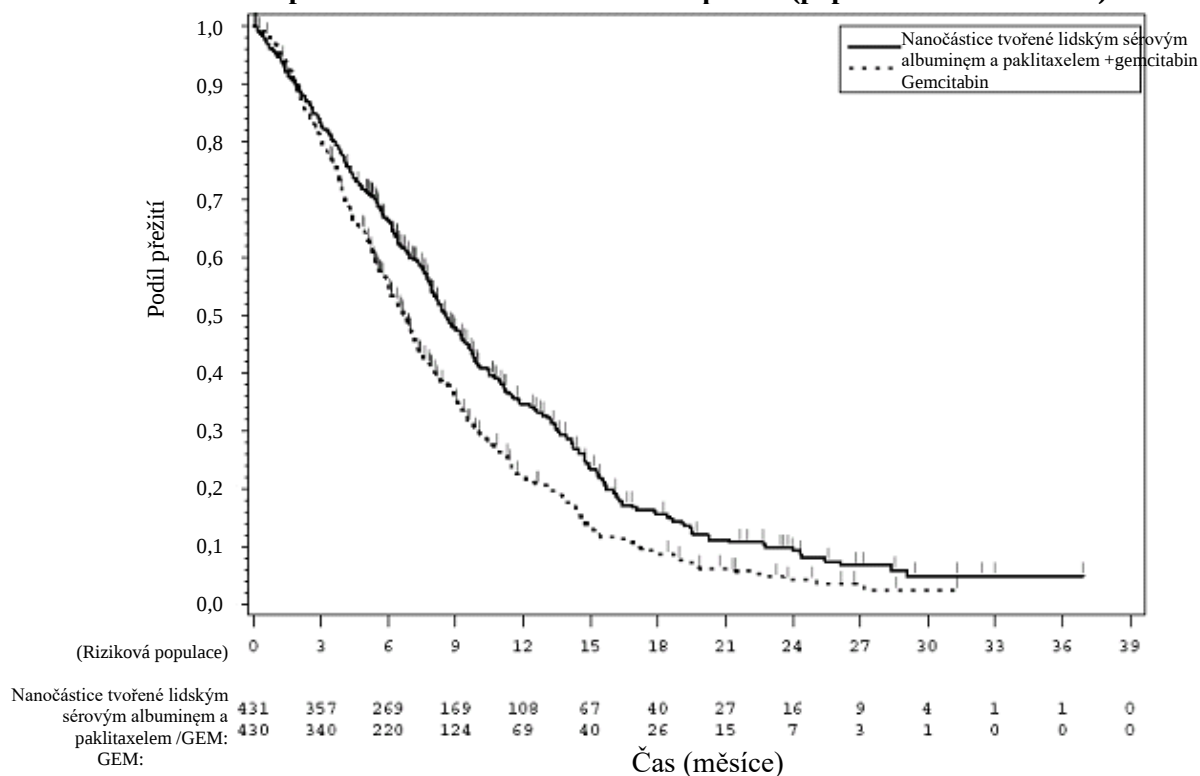
CI = interval spolehlivosti, HR_{A+G/G} = poměr rizik nanočástic tvořených lidským sérovým albumínem a paklitaxelem+gemcitabinu / gemcitabinu, p_{A+G/pG} = poměr výskytu odpovědi u nanočástic tvořených lidským sérovým albumínem a paklitaxelem+gemcitabinu / gemcitabinu

^a stratifikovaný Coxův model proporcionálních rizik

^b stratifikovaný log-rank test, stratifikovaný podle geografických regionů (severní Amerika nebo další), KPS (70 až 80 versus 90 až 100) a přítomnost metastáz v játrech (ano nebo ne).

Bylo zjištěno statisticky významné zlepšení OS u pacientů léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albumínem a paklitaxelem / gemcitabin oproti samotnému gemcitabinu s 1,8měsíčním zvýšením mediánu OS, 28% celkovým snížením rizika náhlé smrti, 59% zlepšením v 1ročním výskytu přežití a 125% zlepšením ve 2letém výskytu přežití.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití (populace intent-to-treat)



Léčebné účinky na OS favorizovaly větev s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabin napříč většinou dříve specifikovaných podskupin (zahrnujících pohlaví, KPS, geografický region, primární lokalizaci adenokarcinomu pankreatu, rozsah nádoru (stage) při diagnóze, přítomnost metastáz v játrech, přítomnost peritoneální karcinomatózy, provedenou Whippleovu operaci, přítomnost biliárního stentu na začátku léčby, přítomnost metastáz v plicích a počet míst metastáz). U pacientů ve věku ≥ 75 let byl ve větvi s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabin a ve větvi s gemcitabinem poměr rizik přežití 1,08 (95 % CI 0,653; 1,797). U pacientů s normálními hladinami CA 19-9 na začátku léčby byl poměr rizik přežití 1,07 (95 % CI 0,692; 1,661).

U pacientů léčených nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem / gemcitabin bylo zaznamenáno statisticky významné zlepšení PFS oproti pacientům léčeným samotným gemcitabinem, a to zvýšení mediánu PFS o 1,8 měsíců.

Nemalobuněčný karcinom plic

U 1 052 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic stupně IIIb/IV, kteří do té doby neabsolvovali chemoterapii, byla provedena multicentrická, randomizovaná, otevřená studie. Ve studii se porovnávaly nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v kombinaci s karboplatinou oproti paklitaxelu v rozpustné formě v kombinaci s karboplatinou jako léčba první linie u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic. Přes 99 % pacientů mělo stav výkonnosti ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 nebo 1. Pacienti s dříve existující neuropatií ≥ 2 . stupně nebo se závažnými zdravotními rizikovými faktory, týkajícími se jakéhokoli hlavního orgánového systému, byli vyloučeni. Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem byly podávány pacientům ($n = 521$) intravenózní infuzí po dobu 30 minut v dávce 100 mg/m^2 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu bez jakékoli premedikace steroidy a bez profylaxe faktorem stimulujícím kolonie granulocytů. Karboplatina v dávce $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ byla podávána intravenózně pouze 1. den každého 21denního cyklu, přičemž podávání bylo zahájeno ihned po dokončení podání nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem. Paklitaxel v rozpustné formě byl podáván pacientům ($n = 531$) v dávce 200 mg/m^2 intravenózní infuzí po dobu 3 hodin se standardní premedikací, ihned následovalo intravenózní podání karboplatiny v dávce $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$. Každý léčivý přípravek byl podán 1. den každého 21denního cyklu. V obou ramenech studie byla léčba poskytována, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo rozvoji

nepříjemné toxicity. Medián počtu léčebných cyklů u pacientů v obou ramenech studie byl 6.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl celkový výskyt odpovědi, definovaný jako procento pacientů, u kterých bylo dosaženo objektivně potvrzené úplné odpovědi nebo částečné odpovědi, založený na nezávislém, centrálním, zaslepeném, radiologickém hodnocení programem RECIST (verzí 1.0). U pacientů v rameni s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem/karboplatinou byl zaznamenán významně vyšší celkový výskyt odpovědi ve srovnání s pacienty v kontrolním rameni: 33 % versus 25 %, $p = 0,005$ (tabulka 10). Byl nalezen významný rozdíl v celkovém výskytu odpovědi u ramene s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem /karboplatinou v porovnání s kontrolním ramenem u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic skvamózní histologie ($n = 450$, 41 % vs. 24 %, $p < 0,001$), tento rozdíl se však neprojevil jako rozdíl v kategorii PFS ani OS. V rámci léčebných skupin nebyl rozdíl v ORR u pacientů s neskvamózní histologií ($n = 602$, 26 % vs. 25 %, $p = 0,808$).

Tabulka 10: Celkový výskyt odpovědi v randomizované studii nemalobuněčného karcinomu plic (populace intent-to-treat)

Parametr účinnosti	Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem (100 mg/m ² /týden) + karboplatina (n = 521)	Paklitaxel v rozpustné formě (200 mg/m ² každé 3 týdny) + karboplatina (n = 531)
Celkový výskyt odpovědi (nezávislé hodnocení)		
Potvrzená úplná nebo částečná celková odpověď, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95% CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p_A/p_T (95,1% CI)	1,313 (1,082; 1,593)	
p-hodnota ^a	0,005	

CI = interval spolehlivosti; $HR_{A/T}$ = poměr rizik nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem/karboplatinou a paklitaxelu v rozpustné formě/karboplatinou; p_A/p_T = poměr výskytu odpovědi nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem/karboplatinou a paklitaxelu v rozpustné formě/karboplatinou
^a p-hodnota vychází z chí-kvadrát testu.

Mezi oběma léčebnými rameny nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v přežití bez progresu (zaslepeným hodnocením radiologa) a celkovém přežití. Analýza non-inferiority byla provedena pro PFS a OS s předem stanovenou hranicí non-inferiority 15 %. Kritérium pro non-inferioritu bylo splněno u PFS i OS s horní hranicí 95% intervalu spolehlivosti pro související poměry rizik s hodnotami nižšími než 1,176 (tabulka 11).

Tabulka 11: Analýzy non-inferiority týkající se přežití bez progresu a celkového přežití v randomizované studii nemalobuněčného karcinomu (populace intent-to-treat)

Randomizované studie nemarokovaného karcinomu (populace intent to treat)		
	Nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem (100 mg/m ² /týden) + karboplatina (n = 521)	Paklitaxel v rozpustné formě (200 mg/m ² každé 3 týdny) + karboplatina (n = 531)
Parametr účinnosti		
Přežití bez progresu ^a (nezávislé hodnocení)		
Úmrtí nebo progresu, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Medián PFS (95% CI) (měsíce)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{A/T} (95% CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Celkové přežití		
Počet úmrtí, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Medián OS (95% CI) (měsíce)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{A/T} (95,1% CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = interval spolehlivosti; HR_{A/T} = poměr rizik nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem

a paklitaxelem/karboplatiny a paklitaxelu v rozpustné formě/karboplatiny; p_A/p_T = poměr výskytu odpovědi nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem/karboplatiny a paklitaxelu v rozpustné formě/karboplatiny

^a Podle metodologických kritérií EMA pro cílový parametr PFS nebyla chybějící pozorování nebo zahájení následné nové terapie použita pro cenzorování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena (viz bod 4.2).

Studie ABI-007-PST-001, multicentrická, otevřená, dávku zjišťující studie fáze 1/2 k vyhodnocení bezpečnosti, snášenlivosti a předběžné účinnosti nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem podávaných jednou týdně pediatrickým pacientům s rekurentními nebo refrakterními solidními nádory, zahrnovala celkem 106 pacientů ve věku ≥ 6 měsíců do ≤ 24 let.

Fáze 1 studie zahrnovala celkem 64 pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 18 let a během ní byla zjištěna maximální tolerovaná dávka (MTD) 240 mg/m² při podávání intravenózní infuzí po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu.

Do fáze 2 k posouzení protinádorové aktivity vyhodnocené podle celkového výskytu odpovědi (ORR) bylo zařazeno celkem 42 pacientů za použití Simonova dvouúrovňového mini-maximálního designu, kteří byli ve věku od 6 měsíců do 24 let a měli rekurentní nebo refrakterní Ewingův sarkom, neuroblastom nebo rhabdomyosarkom. Z těchto 42 pacientů byl 1 pacient ve věku < 2 let, 27 pacientů bylo ve věku ≥ 2 až < 12 let, 12 pacientů bylo ve věku ≥ 12 až < 18 let a 2 dospělí pacienti byli ve věku ≥ 18 až 24 let.

Medián počtu cyklů podaných pacientům byl 2 cykly při MTD. Ze 41 pacientů způsobilých k posouzení účinnosti v úrovni 1 měl jeden pacient ve skupině s rhabdomyosarkomem (n = 14) potvrzenou částečnou odpověď (PR), která vedla k 7,1% ORR (95% CI: 0,2, 33,9). Nebyla pozorována potvrzená úplná odpověď (CR) nebo PR ve skupině s Ewingovým sarkomem (n = 13) ani ve skupině s neuroblastomem (n = 14). Ani jedna léčebná větev nepokračovala do úrovně 2, protože požadavek stanovený protokolem, podle něhož musí mít ≥ 2 pacienti potvrzenou odpověď, nebyl splněn.

Výsledky mediánu celkového přežití, včetně 1ročního období sledování, byly 32,1 týdne (95% CI: 21,4, 72,9) u skupiny s Ewingovým sarkomem, 32,0 týdne (95% CI: 12, nebyl stanoven) u skupiny s neuroblastomem a 19,6 týdne (95% CI: 4, 25,7) u skupiny s rhabdomyosarkomem.

Celkový bezpečnostní profil nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem u pediatrických pacientů byl v souladu se známým bezpečnostním profilem nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem u dospělých (viz bod 4.8). Na základě těchto výsledků bylo stanoveno, že nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v monoterapii

nemají významnou klinickou aktivitu ani přínos z hlediska přežití, které by byly důvodem k dalšímu vývoji u pediatrické populace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika celkově podaného paklitaxelu v infuzích v trvání 30 a 180 minut obsahujících nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v dávkách 80 až 375 mg/m² byla stanovena v klinických studiích. Expozice paklitaxelu (křivka AUC) stoupala lineárně od 2 653 do 16 736 ng.hod/ml při dávkování od 80 do 300 mg/m².

Ve studii u pacientů s pokročilými solidními tumory byly srovnávány farmakokinetické charakteristiky paklitaxelu po intravenózní aplikaci nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v dávce 260 mg/m² po dobu 30 minut s charakteristikami paklitaxelu v rozpustné formě v dávce 175 mg/m², podávaného injekcí po dobu 3 hodin. Z non-kompartmentové farmakokinetické analýzy vyplývá, že plazmatická clearance paklitaxelu s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem byla větší (43 %) než po injekci paklitaxelu v rozpustné formě a také zde byl vyšší distribuční objem (53 %). Terminální poločasy se nelišily.

Ve studii s opakovaným podáním dávek provedené se 12 pacienty, kterým byly intravenózně podávány nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v dávce 260 mg/m², byla variabilita mezi pacienty v AUC 19 % (rozmezí = 3,21 %-37,70 %). Nebyla prokázána akumulace paklitaxelu při vícenásobných léčebných kúrách.

Distribuce

Po podání nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem pacientům se solidními tumory se paklitaxel rovnoměrně distribuuje do krevních buněk a plazmy a ve vysoké míře se váže na bílkoviny krevní plazmy (94 %).

Vazba paklitaxelu na bílkoviny po podání nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem byla stanovena ultrafiltrací v rámci srovnávací studie u pacienta. Frakce volného paklitaxelu byla signifikantně vyšší u nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem (6,2 %) než u paklitaxelu v rozpustné formě (2,3 %). To vedlo k signifikantně vyšší expozici volnému paklitaxelu u nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem ve srovnání s paklitaxelem v rozpustné formě, přestože celková expozice je srovnatelná. To je pravděpodobně způsobeno tím, že paklitaxel není zachycován Cremophor EL micelami, jak je tomu u paklitaxelu v rozpustné formě. Z publikované literatury vyplývá, že studie *in vitro*, které zkoumaly vazbu na bílkoviny lidského séra (za použití paklitaxelu v rozmezí koncentrací od 0,1 do 50 µg/ml), naznačují, že přítomnost cimetidinu, ranitidinu, dexametazonu či difenhydraminu neovlivnila vazbu paklitaxelu na bílkoviny.

Z populační farmakokinetické analýzy vyplývá, že celkový distribuční objem je přibližně 1 741 l; velký distribuční objem naznačuje rozsáhlou extravaskulární distribuci a/nebo vazbu paklitaxelu ve tkáních.

Biotransformace a eliminace

Z publikované literatury dále vyplývá, že studie *in vitro* prováděné s mikrozomy lidských jater a vzorky tkání prokázaly, že paklitaxel je metabolizován především na 6α-hydroxypaklitaxel a na dva vedlejší metabolity, 3'-p-hydroxypaklitaxel a 6α-3'-p-dihydroxypaklitaxel. Tvorbu těchto hydroxylovaných metabolitů katalyzují CYP2C8, CYP3A4, respektive oba typy izoenzymů CYP2C8 a CYP3A4.

U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu byla po 30minutové infuzi nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem v dávce 260 mg/m² průměrná hodnota kumulativní exkrece nezměněné léčivé látky močí 4 % z celkové podané dávky; méně než 1 % bylo vyloučeno močí ve formě metabolitů 6α-hydroxypaklitaxelu a 3'-p-hydroxypaklitaxelu, což naznačuje rozsáhlou non-renální clearance. Paklitaxel se eliminuje zejména metabolismem v játrech a biliární exkrecí.

Při klinickém rozmezí dávek 80 až 300 mg/m² se průměrná clearance paklitaxelu v plazmě pohybuje v rozmezí 13 až 30 l/h/m² a průměrný terminální poločas se pohybuje v rozmezí 13 až 27 hodin.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na populační farmakokinetiku nanočástic tvořených lidským sérovým albuminem a paklitaxelem byl studován u pacientů s pokročilými solidními tumory. Do této analýzy byli zahrnuti pacienti s normální funkcí jater (n = 130) a již existující lehkou (n = 8), středně těžkou (n = 7) nebo těžkou (n = 5) poruchou funkce jater (podle kritérií *Organ Dysfunction Working Group* NCI). Výsledky prokazují, že lehká porucha funkce jater (celkový bilirubin > 1 až ≤ 1,5 x ULN) nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku paklitaxelu. U pacientů se středně těžkou (celkový bilirubin > 1,5 až ≤ 3 x ULN) nebo těžkou (celkový bilirubin > 3 až ≤ 5 x ULN) poruchou funkce jater dochází k poklesu maximální rychlosti eliminace paklitaxelu o 22 % až 26 % a ke zvýšení průměrné AUC paklitaxelu přibližně o 20 % ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Porucha funkce jater nemá žádný vliv na průměrnou C_{max} paklitaxelu. Kromě toho je eliminace paklitaxelu nepřímě úměrná množství celkového bilirubinu a přímo úměrná množství sérového albuminu.

Farmakokinetické/farmakodynamické modelování naznačuje, že neexistuje žádná korelace mezi funkcí jater (stanovenou počáteční hladinou albuminu nebo hladinou celkového bilirubinu) a neutropenií po úpravě na expozici nanočásticím tvořeným lidským sérovým albuminem a paklitaxelem.

Nejsou dostupné farmakokinetické údaje pro pacienty s celkovým bilirubinem > 5 x ULN ani pro pacienty s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Do populační farmakokinetické analýzy byli zahrnuti pacienti s normální funkcí ledvin (n = 65) a dříve existující lehkou (n = 61), středně těžkou (n = 23) nebo těžkou (n = 1) poruchou funkce ledvin (podle kritérií FDA 2010 – *draft FDA guidance criteria* 2010). Lehká až středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 až < 90 ml/min) nemá žádný klinicky významný účinek na maximální rychlost eliminace a systémovou expozici (AUC a C_{max}) paklitaxelu. Farmakokinetické údaje pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin jsou nedostatečné a pro pacienty s terminálním selháním ledvin nejsou dostupné.

Starší osoby

Do populační farmakokinetické analýzy pro nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem byli zahrnuti pacienti ve věkovém rozmezí od 24 do 85 let. Bylo prokázáno, že věk nemá významný vliv na maximální rychlost eliminace a systémovou expozici (AUC a C_{max}) paklitaxelu.

Farmakokinetické/farmakodynamické modely s využitím údajů od 125 pacientů s pokročilými solidními nádory naznačují, že pacienti ≥ 65 let věku mohou být náchylnější k rozvoji neutropenie během prvního léčebného cyklu, ačkoliv plazmatická expozice paklitaxelu není ovlivněna věkem.

Pediatrická populace

Farmakokinetika paklitaxelu po 30 minutách intravenózního podávání v dávkách 120 mg/m² až 270 mg/m² byla stanovena u 64 pacientů (2 až ≤ 18 let) ve fázi 1 studie fáze 1/2 u rekurentních nebo refrakterních pediatrických solidních nádorů. Po zvýšení dávky ze 120 na 270 mg/m² byla střední AUC_(0-inf) paklitaxelu v rozsahu od 8 867 do 14 361 ng*h/ml a C_{max} v rozsahu od 3 488 do 8 078 ng/ml.

Vrcholové hodnoty expozice léku při normalizované dávce byly srovnatelné v celém zkoumaném rozsahu dávek; nicméně, hodnoty celkové expozice léku při normalizované dávce byly srovnatelné pouze od 120 mg/m² do 240 mg/m²; s nižší AUC_∞ při normalizované dávce na úrovni 270 mg/m². Při MTD 240 mg/m² byla střední CL 19,1 l/h a průměrný terminální poločas byl 13,5 hodin.

U dětských a dospívajících pacientů se expozice paklitaxelu zvyšovala s vyššími dávkami a týdenní expozice léku byla vyšší než u dospělých pacientů.

Ostatní vnitřní faktory

Populační farmakokinetické analýzy pro nanočástice tvořené lidským sérovým albuminem a paklitaxelem naznačují, že pohlaví, rasa (asiáté versus běloši) a typ solidního tumoru nemají klinicky významný vliv na systémovou expozici (AUC a C_{max}) paklitaxelu. Pacienti s tělesnou hmotností 50 kg měli AUC paklitaxelu přibližně o 25 % nižší než ti, kteří vážili 75 kg. Klinický význam těchto zjištění je nejistý.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál paklitaxelu dosud nebyl hodnocen. Z publikované literatury však vyplývá, že paklitaxel podávaný v klinických dávkách je potenciálně kancerogenní a genotoxický na základě farmakodynamického mechanismu jeho působení. Paklitaxel vykazuje klastogenní účinky *in vitro* (chromozomové aberace lidských lymfocytů) a *in vivo* (mikronukleární test u myši). Bylo prokázáno, že paklitaxel je genotoxický *in vivo* (mikronukleární test u myši), nepůsobil však mutagenitu v Amesově testu nebo v testu genové mutace hypoxanthin-guanin fosforibosyltransferázy v buněčné línii CHO z vaječníků křečička čínského (CHO/HGPRT).

Paklitaxel v dávkách nižších, než je léčebná dávka pro člověka, byl spojen s nízkou fertilitou, zjištěnou při podávání potkaním samcům a samicím před a při páření a fetální toxicitou u potkanů. Studie s nanočásticemi tvořenými lidským sérovým albuminem a paklitaxelem prováděné na zvířatech prokázaly nezvratné toxické účinky na samčí reprodukční orgány při klinicky relevantních hladinách expozice.

Paklitaxel a/nebo jeho metabolity se vylučují do mléka laktujících potkaních samic. Poté, co byl potkanům 9. a 10. den po porodu intravenózně podán radioaktivně značený paklitaxel, byla koncentrace radioaktivních látek v mléku vyšší než v plazmě a poklesla souběžně s poklesem koncentrace v plazmě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lidský albumin
Natrium-oktanoát
Racemický acetyltryptofan
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky
3 roky

Stabilita rekonstituované disperze v injekční lahvičce

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2–8 °C, je-li injekční lahvička v původním balení v krabičce a chráněna před jasným světlem. V čistých prostorech lze využít alternativní způsob ochrany před světlem. Z mikrobiologického hlediska je třeba přípravek plnit do infuzního vaku okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace. Není-li přípravek použit

okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření a před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Stabilita rekonstituované disperze v infuzním vaku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C za předpokladu, že disperze je chráněna před světlem, následovaných 4 hodinami při teplotě 15 °C–25 °C. Z mikrobiologického hlediska je třeba přípravek použít okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyvolá riziko mikrobiologické kontaminace. Není-li přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření a před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Mráz ani chlad nemají nepříznivý vliv na stabilitu přípravku.

Rekonstituovaná disperze

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50ml injekční lahvička (čiré sklo třídy 1) se zátkou (butylová pryž) a jisticím uzávěrem (hliník) obsahuje 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření pro přípravu a podávání

Paklitaxel je cytotoxická protinádorová léčivá látka. Stejně jako u ostatních potenciálně toxických sloučenin je při zacházení s přípravkem Pazenir nutná zvýšená opatrnost. Doporučuje se používat rukavice, ochranné brýle a ochranný oděv. Dojde-li ke styku disperze s kůží, je třeba zasažené místo neprodleně a důkladně omýt vodou a mýdlem. Jestliže dojde ke styku disperze se sliznicemi, je nutné je důkladně opláchnout vodou. Pazenir musí připravovat a podávat pouze personál patřičně vyškolený pro zacházení s cytotoxickými látkami. S přípravkem Pazenir nesmějí pracovat těhotné ženy.

Z důvodu možné extravazace se doporučuje v průběhu podávání léčivého přípravku pozorně sledovat místo infuze, zda nedochází k infiltraci tkání. Omezení trvání doby infuze přípravku Pazenir na 30 minut podle doporučení snižuje pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků spojených s infuzí.

Rekonstituce a podávání přípravku

Pazenir je dodáván jako sterilní lyofilizovaný prášek pro rekonstituci před použitím. Jeden mililitr disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Sterilní injekční stříkačkou je třeba pomalu, nejméně po dobu 1 minuty, vstříkovat do injekční lahvičky s přípravkem Pazenir 20 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Roztok má dopadat na vnitřní stěnu injekční lahvičky. Roztok se nesmí vstříkovat přímo na prášek, způsobilo by to napěnění.

Po dokončení vstřikování roztoku nechte lahvičku stát nejméně 5 minut, aby se prášek důkladně navlhčil. Poté lahvičkou jemně a pomalu otáčejte a/nebo převracejte po dobu nejméně 2 minut, dokud se všechny prášek zcela nerozpustí. Dbejte, aby se nevytvořila pěna. Jestliže dojde k napěnění či shluknutí, musí se disperze nechat alespoň 15 minut odstát, než pěna opadne.

Rekonstituovaná disperze má být mléčná a homogenní, bez viditelných sraženin. Může dojít k drobnému usazování rekonstituované disperze. Jestliže jsou vidět sraženiny či usazeniny, lahvičku znovu jemně převracejte, aby se před použitím zajistila kompletní redisperze.

Zkontrolujte, zda disperze v injekční lahvičce neobsahuje částice. Nepodávejte rekonstituovanou disperzi, pokud jsou v injekční lahvičce viditelné částice.

Přesný celkový objem dávky disperze o koncentraci 5 mg/ml potřebný pro pacienta je třeba vypočítat a příslušné množství rekonstituovaného přípravku Pazenir vstříknout do prázdného sterilního vaku pro intravenózní infuzi z PVC nebo jiného materiálu.

Použití zdravotnických prostředků obsahujících silikonový olej jako lubrikant (tj. stříkaček nebo vaků pro intravenózní infuzi) k rekonstituci a podání přípravku Pazenir může mít za následek tvorbu bílkovinných vláken. Podávejte přípravek Pazenir pomocí infuzního setu s vestavěným 15µm filtrem, abyste se vyvarovali podání těchto vláken. Použití 15µm filtru odstraní vlákna a nezmění fyzikální ani chemické vlastnosti rekonstituovaného přípravku.

Použití filtrů s velikostí pórů menší než 15 µm může vést k ucpání filtru.

Pro přípravu či podávání infuzí přípravku Pazenir není nutné použití speciálních nádob nebo souprav bez dioktyl-ftalátu (bis(2-ethylhexyl) ftalátu (DEHP)).

Po podání se doporučuje propláchnout intravenózní linku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1317/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. května 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 5. ledna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Německo

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Teva Nederland B.V. (další subjekt)
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pazenir 5 mg/ml prášek pro infuzní disperzi

paclitaxelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje paclitaxelum 100 mg ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Jeden ml disperze po rekonstituci obsahuje paclitaxelum 5 mg ve formě nanočástic vázaných na albumin.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: roztok lidského albuminu (obsahuje kaprylát sodný a N-acetyl-DL-tryptofan

Obsahuje sodík, další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní disperzi

1 injekční lahvička

100 mg/20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravkem nenahrazujte jiné formy paklitaxelu, ani jinými formami paklitaxelu nenahrazujte tento přípravek.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte obal v krabičce až do použití, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci jsou uvedeny v příbalové informaci.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1317/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pazenir 5 mg/ml prášek pro infuzní disperzi

paclitaxelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje paclitaxelum 100 mg ve formě nanočástic vázaných na albumin. Jeden ml disperze po rekonstituci obsahuje paclitaxelum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: roztok lidského albuminu (obsahuje kaprylát sodný a N-acetyl-DL-tryptofan).

Obsahuje sodík, další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní disperzi.

100 mg/20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravkem nenahrazujte jiné formy paclitaxelu, ani jinými formami paclitaxelu nenahrazujte tento přípravek.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte obal v krabičce až do použití, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1317/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Pazenir 5 mg/ml prášek pro infuzní disperzi

paclitaxelum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Pazenir a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Pazenir podán
3. Jak se Pazenir používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Pazenir uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Pazenir a k čemu se používá

Co je Pazenir

Léčivou látkou v přípravku Pazenir je paklitaxel navázaný na lidskou bílkovinu albumin ve formě malých částic známých jako nanočástice. Paklitaxel patří do skupiny léčiv zvaných „taxany“, které se používají k léčbě nádorových onemocnění.

- Paklitaxel představuje část léku, která působí na nádor a zastavuje dělení nádorových buněk – buňky tedy umírají.
- Albumin je část léku, která pomáhá paklitaxelu rozpustit se v krvi a procházet přes stěnu krevních cév do nádoru. To znamená, že není potřeba jiných chemických látek, které mohou způsobovat nežádoucí účinky, jež mohou ohrožovat život. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují u přípravku Pazenir v podstatně menší míře.

K čemu se Pazenir používá

Pazenir se používá k léčbě těchto typů nádorových onemocnění (rakoviny):

Rakovina (karcinom) prsu

- Rakovina (karcinom) prsu, který se rozšířil do ostatních částí těla (nazývá se „metastazující“ karcinom prsu).
- Pazenir se používá u metastazujícího karcinomu prsu v případě, kdy byla vyzkoušena nejméně jedna další léčba, která ale nebyla účinná, a není pro Vás vhodná léčba obsahující skupinu léků zvaných „antracykliny“.
- Lidé s metastazujícím karcinomem prsu, kterým byl podán paklitaxel navázaný na lidskou bílkovinu albumin poté, co u nich jiná léčba selhala, častěji zaznamenávali zmenšení velikosti nádoru a žili déle než lidé, kteří podstoupili alternativní léčbu.

Rakovina (karcinom) slinivky břišní

- Jestliže máte metastazující karcinom slinivky břišní, používá se Pazenir společně s lékem, který se jmenuje gemcitabin. Lidé s metastazujícím karcinomem slinivky břišní (nádor slinivky břišní, který se rozšířil do dalších částí těla), kteří byli v klinickém hodnocení léčeni

paklitaxelem navázaným na lidskou bílkovinu albumin s gemcitabinem, žili déle než lidé, kteří byli léčeni pouze gemcitabinem.

Rakovina (karcinom) plic

- Pazenir se používá také společně s lékem, který se nazývá karboplatina, jestliže máte nejčastější typ rakoviny (karcinomu) plic, který se označuje jako „nemalobuněčný karcinom plic“.
- Pazenir se používá u nemalobuněčného karcinomu plic, když k léčbě tohoto onemocnění není vhodná operace ani léčba ozařováním.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Pazenir podán

Nepoužívejte Pazenir

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý(á)) na paklitaxel nebo na kteroukoli další složku přípravku Pazenir (uvedenou v bodě 6);
- jestliže kojíte;
- jestliže máte nízký počet bílých krvinek (počet neutrofilů před léčbou $< 1\,500$ buněk/mm³ – Váš lékař Vás o tom bude informovat).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Pazenir se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou,

- jestliže máte špatnou funkci ledvin;
- jestliže máte závažné jaterní potíže;
- jestliže máte potíže se srdcem.

Poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže máte při léčbě přípravkem Pazenir jakékoli z následujících potíží. Váš lékař může ukončit léčbu nebo snížit dávku:

- jestliže se u Vás objeví nezvyklá tvorba modřin, krvácení nebo známky infekce, např. bolest v krku nebo horečka;
- jestliže pociťujete znečistlivění, brnění či píchání, citlivost na dotek nebo svalovou slabost;
- jestliže máte problémy s dýcháním, jako je dušnost nebo suchý kašel.

Děti a dospívající

Tento přípravek je určen pouze pro dospělé a nemají jej používat děti a dospívající do 18 let.

Další léčivé přípravky a Pazenir

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, včetně rostlinných přípravků. To proto, že by Pazenir mohl ovlivňovat působení některých léčivých přípravků. Některé jiné léčivé přípravky mohou také ovlivňovat působení přípravku Pazenir.

Postupujte s opatrností a poradte se se svým lékařem, pokud užíváte Pazenir současně s kterýmikoli z následujících léčivých přípravků:

- léky k léčbě infekcí (tj. antibiotika, jako je erythromycin, rifampicin atd.; zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka, pokud si nejste jistý(á), zda je lék, který užíváte, antibiotikem), včetně léků k léčbě plísnových infekcí (např. ketokonazol)
- léky pomáhající stabilizovat Vaši náladu, někdy také zvaná antidepresiva (např. fluoxetin)
- léky k léčbě záchvatů (epilepsie) (např. karbamazepin, fenytoin)
- léky pomáhající snižovat hladinu tuků v krvi (např. gemfibrozil)
- léky k léčbě pálení žáhy nebo žaludečních vředů (např. cimetidin)
- léky k léčbě HIV a AIDS (např. ritonavir, sachinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- lék zvaný klopidoogrel používaný k prevenci krevních sraženin

Těhotenství, kojení a plodnost

Paklitaxel může způsobit závažné vrozené vady, a proto se nemá používat v těhotenství. Lékař zajistí, abyste podstoupila těhotenský test před tím, než léčbu přípravkem Pazenir zahájíte.

Ženy v plodném věku by měly během léčby přípravkem Pazenir a ještě 1 měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Během používání přípravku Pazenir nekojte, neboť není známo, zda léčivá látka paklitaxel přechází do mateřského mléka.

Mužům se doporučuje, aby během léčby a až šest měsíců po ní používali účinnou antikoncepci a nepočali dítě a aby se před léčbou poradili ohledně uchování spermatu, protože léčba přípravkem Pazenir může způsobit trvalou neplodnost.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé mohou po podání přípravku Pazenir pociťovat únavu nebo závratě. Pokud tyto pocity zaznamenáte, neříďte dopravní prostředky ani nepoužívejte stroje nebo přístroje.

Jestliže jako součást léčby dostáváte další léky, poradte se se svým lékařem o možnosti řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů.

Pazenir obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 100 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Pazenir používá

Pazenir Vám bude v nitrožilní infuzi (kapačce) podávat lékař nebo zdravotní sestra. Dávka, kterou budete dostávat, závisí na ploše tělesného povrchu a výsledcích krevních testů. Obvyklá dávka přípravku u karcinomu prsu je 260 mg/m² povrchu těla podávaných po dobu 30 minut. Obvyklá dávka přípravku u pokročilého karcinomu slinivky břišní je 125 mg/m² plochy povrchu těla podávaných po dobu 30 minut. Obvyklá dávka přípravku u nemalobuněčného karcinomu plic je 100 mg/m² povrchu těla podávaných po dobu 30 minut.

Jak často budete Pazenir dostávat?

Při léčbě metastazujícího karcinomu prsu se Pazenir obvykle podává jednou každé tři týdny (1. den 21denního cyklu).

Při léčbě pokročilého karcinomu slinivky břišní se přípravek Pazenir podává 1., 8. a 15. den každého 28denního léčebného cyklu. Gemcitabin se podává ihned po podání přípravku Pazenir.

Při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic se Pazenir podává jednou každý týden (tj. 1., 8. a 15. den 21denního cyklu) a karboplatina se podává jednou každé tři týdny (tj. pouze 1. den každého 21denního cyklu) ihned po podání dávky přípravku Pazenir.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky se mohou vyskytnout u více než 1 z 10 lidí:

- Vypadávání vlasů (většina případů vypadávání vlasů nastala do jednoho měsíce po zahájení léčby paklitaxelem. Pokud k vypadávání vlasů dojde, je u většiny pacientů výrazné (více než 50 %))

- Vyrážka
- Abnormální snížení počtu určitých typů bílých krvinek (neutrofilů, lymfocytů nebo bílých krvinek) v krvi
- Nedostatek červených krvinek
- Snížení počtu krevních destiček v krvi
- Účinek na periferní nervy (bolest, znecitlivění, brnění nebo ztráta citu)
- Bolest v kloubu či kloubech
- Bolesti svalů
- Pocit na zvracení, průjem, zácpa, bolest úst, ztráta chuti k jídlu
- Zvracení
- Slabost a únava, horečka
- Dehydratace, poruchy chuti, úbytek tělesné hmotnosti
- Nízká hladina draslíku v krvi
- Deprese, potíže se spaním
- Bolest hlavy
- Zimnice
- Dýchací potíže
- Závratě
- Otoky sliznic a měkkých tkání
- Zvýšené hodnoty jaterních testů
- Bolest končetin
- Kašel
- Bolest břicha
- Krvácení z nosu

Časté nežádoucí účinky se mohou vyskytnout až u 1 z 10 lidí:

- Svědění, suchá kůže, vady nehtů
- Infekce, horečka se sníženým počtem určitého typu bílých krvinek (neutrofilů) v krvi, zrudnutí, kvasinková infekce, závažná infekce krve, která může být zapříčiněná sníženým počtem bílých krvinek
- Snížení počtu všech krvinek
- Bolest na hrudi nebo bolest v krku
- Trávicí potíže, nepříjemné pocity v oblasti břicha
- Ucpaný nos
- Bolest zad, bolest kostí
- Zhoršená svalová koordinace nebo potíže při čtení, zvýšená nebo snížená tvorba slz, ztráta řas
- Změny srdeční frekvence nebo rytmu, selhání srdce
- Snížený nebo zvýšený krevní tlak
- Zarudnutí nebo otok v místě vpichu jehly
- Úzkost
- Infekce v plicích
- Infekce v močových cestách
- Ucpaní střeva, zánět tlustého střeva, zánět žlučového
- Akutní selhání ledvin
- Zvýšená hladina bilirubinu v krvi
- Vykašlávání krve
- Sucho v ústech, potíže s polykáním
- Svalová slabost
- Rozmazané vidění

Méně časté nežádoucí účinky se mohou vyskytnout až u 1 ze 100 lidí:

- Nárůst tělesné hmotnosti, zvýšená hodnota laktátdehydrogenázy v krvi, snížená funkce ledvin, zvýšená hladina cukru v krvi, zvýšená hladina fosforu v krvi
- Zhoršení nebo ztráta reflexů, mimovolní pohyby, bolest v okolí nervů, mdloby, závratě při přechodu do vzpřímené polohy, třes, ochrnutí lícního nervu
- Podráždění očí, bolest očí, zarudnutí očí, svědění očí, dvojité vidění, zhoršení vidění, mžitky, rozostřené vidění v důsledku otoku sítnice (cystoidní edém makuly)

- Bolest uší, ušní šelest
- Vykašlávání hlenu, zadýchávání se při chůzi nebo chůzi do schodů, rýma, suchý nos, oslabené dýchání, voda na plicích, ztráta hlasu, krevní sraženiny v plicích, sucho v krku
- Plynatost, žaludeční křeče, bolestivé dásně, vředy na dásních, krvácení z konečníku
- Bolestivé močení, časté močení, krev v moči, neschopnost udržet moč
- Bolest nehtů, nepříjemný pocit v oblasti nehtů, vypadávání nehtů, kopřivka, bolest kůže, zčervenání kůže od slunce, změna barvy kůže, zvýšení pocení, pocení v noci, bílé skvrny na kůži, vředy, otoky obličeje
- Snížená hladina fosforu v krvi, zadržování tekutin, nízká hladina albuminu v krvi, zvýšená žízeň, snížená hladina vápníku v krvi, snížená hladina cukru v krvi, snížená hladina sodíku v krvi
- Bolest nebo otok v nose, kožní infekce, infekce v důsledku zavedení katétru
- Tvorba modřin
- Bolest v místě nádoru, odumření nádoru
- Snížení krevního tlaku při přechodu do vzpřímené polohy, studené ruce a nohy
- Obtíže při chůzi, otoky
- Alergická reakce
- Snížená funkce jater, zvětšení jater
- Bolest v prsu
- Neklid
- Drobné krvácení do kůže v důsledku krevních sraženin
- Stav zahrnující rozpad červených krvinek a akutní selhání ledvin

Vzácné nežádoucí účinky se mohou vyskytnout až u 1 z 1 000 lidí:

- Reakce kůže na jinou látku nebo zánět plic po ozáření
- Krevní sraženiny
- Velmi pomalý pulz, srdeční příhoda
- Prosakování přípravku z žíly do tkání
- Porucha srdečního elektrického převodního systému (atrioventrikulární blokáda)

Velmi vzácné nežádoucí účinky se mohou vyskytnout až u 1 z 10 000 lidí:

- Závažný zánět/závažná vyrážka kůže a sliznic (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

- Tuhnutí/zesílení kůže (sklerodermie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Pazenir uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte obal v krabičce až do použití, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po první rekonstituci musí být disperze okamžitě použita. Pokud není použita okamžitě, může být disperze uložena v chladničce (2-8 °C) na dobu až 24 hodin v injekční lahvičce, pokud je uchovávána v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovanou disperzi v nitrožilní infuzi lze uchovávat až 24 hodin při teplotě do 2 °C–8 °C za předpokladu, že je disperze chráněna před světlem, následovaných 4 hodinami při teplotě 15 °C–25 °C.

Za správnou likvidaci veškerého nepoužitého přípravku Pazenir zodpovídá Váš lékař nebo lékárník.

6. Obsah balení a další informace

Co Pazenir obsahuje

Léčivou látkou je paclitaxelum.

Jedna injekční lahvička obsahuje paclitaxelum 100 mg ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Jeden mililitr disperze po rekonstituci obsahuje paclitaxelum 5 mg ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Další složkou je lidský albumin (obsahuje kaprylát sodný a N-acetyl-DL-tryptofan), viz bod 2, „Pazenir obsahuje sodík“.

Jak Pazenir vypadá a co obsahuje toto balení

Pazenir se dodává jako bílý až žlutý prášek pro infuzní disperzi. Pazenir je k dispozici ve skleněných injekčních lahvičkách obsahujících 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Německo

Výrobce

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Německo

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Haarlem
2031 GA
Nizozemsko

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Zdravotníci pracovníci

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře a zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro použití, zacházení a likvidaci

Opatření pro přípravu a podávání

Paklitaxel je cytotoxická protinádorová léčivá látka. Stejně jako u ostatních potenciálně toxických sloučenin je při zacházení s přípravkem Pazenir nutná zvýšená opatrnost. Je třeba používat rukavice, ochranné brýle a ochranný oděv. Dojde-li ke styku disperze přípravku Pazenir s kůží, je třeba zasažené místo neprodleně a důkladně omýt vodou a mýdlem. Jestliže dojde ke styku disperze přípravku Pazenir se sliznicemi, je nutné je důkladně opláchnout vodou. Pazenir musí připravovat a podávat pouze personál patřičně vyškolený pro zacházení s cytotoxickými látkami. S přípravkem Pazenir nesmějí pracovat těhotné ženy.

Z důvodu možné extravazace se doporučuje v průběhu podávání léčivého přípravku pozorně sledovat místo infuze, zda nedochází k infiltraci tkání. Omezení trvání doby infuze přípravku Pazenir na 30 minut podle doporučení snižuje pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků spojených s infuzí.

Rekonstituce přípravku a jeho podávání

Pazenir má být podáván pod dohledem kvalifikovaného onkologa na pracovištích, která se specializují na podávání cytostatických přípravků.

Pazenir je dodáván jako sterilní lyofilizovaný prášek pro rekonstituci před použitím. Jeden mililitr disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin. Rekonstituovaná disperze přípravku Pazenir se podává intravenózně pomocí infuzního setu s vestavěným 15µm filtrem.

Rekonstituce 100 mg:

Sterilní injekční stříkačkou je třeba pomalu, nejméně po dobu 1 minuty, vstříkovat do injekční lahvičky se 100 mg přípravku Pazenir 20 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Roztok má dopadat **na vnitřní stěnu injekční lahvičky**. Roztok se nesmí vstříkovat přímo na prášek, způsobilo by to napěnění.

Po dokončení vstřikování roztoku nechte lahvičku stát nejméně 5 minut, aby se prášek důkladně navlhčil. Poté lahvičkou jemně a pomalu otáčejte a/nebo převracejte po dobu nejméně 2 minut, dokud se všechny prášek zcela nerozpustí. Dbejte, aby se nevytvořila pěna. Jestliže dojde k napěnění či

shluknutí, je třeba disperzi nechat alespoň 15 minut odstát, než pěna opadne.

Rekonstituovaná disperze má být mléčná a homogenní, bez viditelných sraženin. Může dojít k drobnému usazování rekonstituované disperze. Jestliže jsou vidět sraženiny či usazeniny, lahvičku znovu jemně převracejte, aby se před použitím zajistila kompletní redisperze.

Zkontrolujte, zda disperze v injekční lahvičce neobsahuje částice. Nepodávejte rekonstituovanou disperzi, pokud jsou v injekční lahvičce viditelné částice.

Přesný celkový objem dávky disperze o koncentraci 5 mg/ml potřebný pro pacienta je třeba vypočítat a příslušné množství rekonstituovaného přípravku Pazenir vstříknout do prázdného sterilního vaku pro intravenózní infuzi z PVC nebo jiného materiálu.

Použití zdravotnických prostředků obsahujících silikonový olej jako lubrikant (tj. stříkaček nebo vaků pro intravenózní infuzi) k rekonstituci a podání přípravku Pazenir může mít za následek tvorbu bílkovinných vláken. Podávejte přípravek Pazenir pomocí infuzního setu s vestavěným 15 µm filtrem, abyste se vyvarovali podání těchto vláken. Použití 15 µm filtru odstraní vlákna a nezmění fyzikální ani chemické vlastnosti rekonstituovaného přípravku.

Použití filtrů s velikostí pórů menší než 15 µm může vést k ucpání filtru.

Pro přípravu či podávání infuzí přípravku Pazenir není nutné použití speciálních nádob nebo souprav bez DEHP.

Po podání se doporučuje propláchnout intravenózní linku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Stabilita

Neotevřené injekční lahvičky přípravku Pazenir jsou stabilní do data vyznačeného na obalu, jestliže jsou uchovávány v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Mráz ani chlad nemají nepříznivý vliv na stabilitu přípravku. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Stabilita rekonstituované disperze v injekční lahvičce

Po první rekonstituci má být disperze okamžitě plněna do infuzního vaku. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím však byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C v původní krabičce, je-li krabička chráněna před jasným světlem.

Stabilita rekonstituované disperze v infuzním vaku

Po rekonstituci má být rekonstituovaná disperze v infuzním vaku použita okamžitě. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím však byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C za předpokladu, že je disperze chráněna před světlem, následovaných 4 hodinami při teplotě 15 °C–25 °C.