

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pazenir 5 mg/ml pulver til infusionsvæske, dispersion.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 100 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml dispersion 5 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, dispersion.

Den rekonstituerede dispersion har en pH-værdi på 6-7,5 og en osmolalitet på 300-360 mOsm/kg. Pulveret er hvidt til gult.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pazenir-monoterapi er indiceret til behandling af metastaserende brystkræft hos voksne patienter ved progression efter førstelinjebehandling, hvor standardbehandling med antracyklinholdigt regime ikke er indiceret (se pkt. 4.4).

Pazenir i kombination med gemcitabin er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med metastatisk adenokarcinom i pancreas.

Pazenir i kombination med carboplatin er indiceret til førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungecancer hos voksne patienter, der ikke er kandidater til potentielt kurativ kirurgi og/eller strålebehandling.

4.2 Dosering og administration

Pazenir bør kun anvendes under supervision af en erfaren onkolog på afdelinger specialiseret i anvendelse af cytotoxiske lægemidler. Det bør ikke erstatte eller erstattes af andre paclitaxelformuleringer.

Dosering

Brystkræft

Den anbefalede dosis Pazenir er 260 mg/m² administreret intravenøst over 30 minutter hver 3. uge.

Doseringsjustering under behandlingen af brystkræft

Patienter, der udvikler svær neutropeni (neutrofiltælling på < 500 celler/mm³ i en uge eller længere) eller svær sensorisk neuropati under behandling med Pazenir, bør have doseringen reduceret til 220 mg/m² i efterfølgende behandlingsserier. Hvis svær neutropeni eller svær sensorisk neuropati alligevel forekommer, bør der foretages yderligere dosisreduktion til 180 mg/m². Pazenir bør ikke administreres, før neutrofiltallet atter er > 1.500 celler/mm³. Ved grad 3 sensorisk neuropati holdes pause i behandlingen, indtil neuropatien er faldet til grad 1 eller 2, hvorefter dosis reduceres i alle efterfølgende behandlinger.

Adenokarcinom i pancreas

Den anbefalede dosis af Pazenir i kombination med gemcitabin er 125 mg/m² administreret intravenøst i løbet af 30 minutter på Dag 1, 8 og 15 i hver 28-dages cyklus. Den anbefalede samtidige dosis af gemcitabin er 1.000 mg/m² administreret intravenøst i løbet af 30 minutter, umiddelbart efter administrationen af Pazenir er gennemført på Dag 1, 8 og 15 i hver 28-dages cyklus.

Dosisjustering i løbet af behandlingen af adenokarcinom i pancreas

Tabel 1: Reduktion i dosisniveau for patienter med adenokarcinom i pancreas

Dosisniveau	Pazenir dosis (mg/m ²)	Gemcitabin dosis (mg/m ²)
Fuld dosis	125	1000
1. reduktion i dosisniveau	100	800
2. reduktion i dosisniveau	75	600
Hvis yderligere dosisreduktioner er nødvendige	Sponer behandlingen	Sponer behandlingen

Tabel 2: Dosismodifikationer for neutropeni og/eller trombocytopeni ved cyklusstart eller i løbet af en cyklus for patienter med adenokarcinom i pancreas

Cyklus- dag	ANC-tal (celler/mm ³)		Trombocytal (celler/mm ³)	Pazenir dosis	Gemcitabin dosis
Dag 1	< 1.500	ELLER	< 100.000	Udsæt dosis indtil bedring	
Dag 8	≥ 500 men < 1.000	ELLER	≥ 50.000 men < 75.000	Reducer dosis med 1 dosisniveau	
	< 500	ELLER	< 50.000	Afbryd dosis	
Dag 15: Hvis Dag 8 doser blev givet uden modifikation:					
Dag 15	≥ 500 men < 1.000	ELLER	≥ 50.000 men < 75.000	Behandl med Dag 8 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC ELLER Reducer dosis 1 dosisniveau fra Dag 8 dosis	
	< 500	ELLER	< 50.000	Afbryd dosis	
Dag 15: Hvis Dag 8 doser blev reduceret:					
Dag 15	≥ 1.000	OG	≥ 75.000	Vend tilbage til Dag 1 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC ELLER Behandl med den samme dosis som Dag 8	
	≥ 500 men < 1.000	ELLER	≥ 50.000 men < 75.000	Behandl med Dag 8 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC ELLER Reducer dosis 1 dosisniveau fra Dag 8 dosis	

	< 500	ELLER	< 50.000	Afbryd dosis
Dag 15: Hvis Dag 8 doser blev afbrudt:				
Dag 15	≥ 1.000	OG	≥ 75.000	Vend tilbage til Dag 1 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC ELLER Reducer dosis 1 dosisniveau fra Dag 1 dosis
	≥ 500 men < 1.000	ELLER	≥ 50.000 men < 75.000	Reducer 1 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC ELLER Reducer dosis med 2 dosisniveauer fra Dag 1 dosis
	< 500	ELLER	< 50,000	Afbryd dosis

Forkortelser: ANC=Absolut neutrofilital (*ANC=Absolute Neutrophil Count*); WBC=hvide blodlegemer (*WBC=white blood cell*)

Tabel 3: Dosismodifikationer ved andre bivirkninger hos patienter med adenokarcinom i pancreas

Bivirkning (ADR)	Pazenir dosis	Gemcitabin dosis
Febril neutropeni: Grad 3 eller 4	Afbryd dosis, indtil feberen går væk, og ANC ≥ 1.500 , genoptag med det næste lavere dosisniveau ^a	
Perifer neuropati: Grad 3 eller 4	Afbryd dosis indtil bedring til $\leq$ grad 1, genoptag med det næste lavere dosisniveau ^a	Behandl med same dosis
Kutan toksicitet: Grad 2 eller 3	Reducer til det næste lavere dosisniveau ^a , seponer behandlingen, hvis bivirkningen varer ved	
Gastrointestinal toksicitet: Grad 3 mukositis eller diarré	Afbryd dosis indtil bedring til $\leq$ grad 1, genoptag med det næste lavere dosisniveau ^a	

^aSe Tabel 1 for reduktioner i dosisniveauer

Ikke-småcellet lungecancer:

Den anbefalede dosis af Pazenir er 100 mg/m² administreret som intravenøs infusion i løbet af 30 minutter på Dag 1, 8 og 15 i hver 21-dages cyklus. Den anbefalede dosis af carboplatin er AUC = 6 mg•min/ml kun på Dag 1 i hver 21-dages cyklus umiddelbart efter, administrationen af Pazenir er gennemført.

Dosisjusteringer i løbet af behandling af ikke-småcellet lungecancer

Pazenir bør ikke administreres på Dag 1 i en cyklus, før det absolutte neutrofilital (ANC) er ≥ 1.500 celler/mm³, og trombocytallet er ≥ 100.000 celler/mm³. Ved hver efterfølgende ugentlige dosis af Pazenir skal patienterne have ANC ≥ 500 celler/mm³ og trombocytter > 50.000 celler/mm³, eller dosis skal afbrydes, indtil tallene forbedres. Når tallene er forbedret, skal doseringen genoptages den følgende uge i henhold til kriterierne i Tabel 4. Reducer kun den efterfølgende dosis, hvis kriterierne i Tabel 4 er opfyldt.

Tabel 4: Dosisreduktioner ved hæmatologisk toksicitet hos patienter med ikke-småcellet lungecancer

Hæmatologisk toksicitet	Forekomst	Pazenir-dosis (mg/m ²) ¹	Carboplatin-dosis (AUC mg·min/ml) ¹
Nadir-ANC < 500/mm ³ med neutropenisk feber > 38 °C ELLER Udsættelse af næste cyklus på grund af vedvarende neutropeni ² (nadir-ANC < 1.500/mm ³) ELLER Nadir-ANC < 500/mm ³ i > 1 uge	Første	75	4,5
	Anden	50	3,0
	Tredje	Seponer behandlingen	
Nadir-trombocytter < 50.000/mm ³	Første	75	4,5
	Anden	Seponer behandlingen	

¹På Dag 1 i 21-dages cyklussen reduceres dosis af Pazenir og carboplatin på samme tid. På Dag 8 eller 15 i 21-dages cyklussen reduceres dosis af Pazenir. Reducer dosis af carboplatin i den efterfølgende cyklus.

²Maksimalt 7 dage efter planlagte Dag 1-dosis i næste cyklus.

Ved grad 2 eller 3 kutan toksicitet, grad 3 diarré eller grad 3 mukositis skal behandlingen afbrydes, indtil toksiciteten forbedres til ≤ grad 1, dernæst genstartes behandlingen i henhold til retningslinjerne i Tabel 5. Ved ≥ grad 3 perifer neuropati afbrydes behandlingen indtil bedring til ≤ grad 1. Behandlingen kan genoptages med det næste lavere dosisniveau i efterfølgende cyklusser i henhold til retningslinjerne i Tabel 5. Ved alle grad 2 eller 3 ikke-hæmatologiske toksiciteter afbrydes behandlingen, indtil toksiciteten forbedres til ≤ grad 2, dernæst genstartes behandlingen i henhold til retningslinjerne i Tabel 5.

Tabel 5: Dosisreduktioner ved ikke-hæmatologiske toksiciteter hos patienter med ikke-småcellet lungecancer

Ikke-hæmatologisk toksicitet	Forekomst	Pazenir-dosis (mg/m ²) ¹	Carboplatin-dosis (AUC mg·min/ml) ¹
Grad 2 eller 3 kutan toksicitet Grad 3 diarré Grad 3 mukositis ≥ Grad 3 perifer neuropati Alle andre grad 3 eller 4 ikke-hæmatologiske toksiciteter	Første	75	4,5
	Anden	50	3,0
	Tredje	Seponer behandlingen	
Grad 4 kutan toksicitet, diarré eller mukositis	Første	Seponer behandlingen	

¹På Dag 1 i 21-dages cyklussen reduceres dosis af Pazenir og carboplatin på samme tid. På Dag 8 eller 15 i 21-dages cyklussen reduceres dosis af Pazenir. Reducer dosis af carboplatin i den efterfølgende cyklus.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin > 1 til ≤ 1,5 x øvre normalværdi og aspartataminotransferase [ASAT] ≤ 10 x øvre normalværdi) uanset indikation. De behandles med samme doser som patienter med normal leverfunktion.

For patienter med metastatisk brystkræft og for patienter med ikke-småcellet lungecancer med moderat til svært nedsat leverfunktion (total bilirubin > 1,5 til ≤ 5 x øvre normalværdi og ASAT ≤ 10 x øvre normalværdi) anbefales 20% dosisreduktion. Den reducerede dosis kan øges trinvis til den anvendte dosis hos patienter med normal leverfunktion, hvis patienten tolererer behandlingen i mindst to cyklusser (se pkt. 4.4 og 5.2).

Data er utilstrækkelige til at give doseringsanbefalinger hos patienter med metastatisk adenokarcinom i pancreas med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Uanset indikation er data utilstrækkelige til at give doseringsanbefalinger hos patienter med total bilirubin > 5 x øvre normalværdi eller ASAT > 10 x øvre normalværdi (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Justering af startdosis af Pazenir er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance ≥ 30 til < 90 ml/min). Data er utilstrækkelige til at anbefale justering af Pazenir-dosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (estimeret kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 5.2).

Ældre

For patienter 65 år og ældre anbefales ingen yderligere doseringsreduktioner end dem, der gælder for alle patienter.

I et randomiseret studie, hvor 229 patienter fik monoterapi med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel for brystkræft, var 13% mindst 65 år, og $< 2\%$ var 75 år og ældre. Der var ingen bivirkninger, der forekom med markant højere frekvens hos patienter på 65 år eller derover, der fik nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel. En efterfølgende analyse hos 981 patienter, der fik monoterapi med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel for metastatisk brystkræft, hvoraf 15% var ≥ 65 år, og 2% var ≥ 75 år, viste en højere forekomst af epistaxis, diarré, dehydrering, træthed og perifert ødem hos patienter ≥ 65 år.

Ud af de 421 patienter med adenokarcinom i pancreas i det randomiserede studie, hvor nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel blev givet i kombination med gemcitabin, var 41% 65 år og ældre, og 10% var 75 år og ældre. Hos patienter på 75 år og ældre, der fik nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel og gemcitabin, var der en højere forekomst af alvorlige bivirkninger og bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen (se pkt. 4.4). Patienter med adenokarcinom i pancreas i alderen 75 år og ældre bør vurderes nøje, før behandling overvejes (se pkt. 4.4).

Ud af de 514 patienter med ikke-småcellet lungecancer i det randomiserede studie, som fik nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med carboplatin, var 31% 65 år eller ældre, og 3,5% var 75 år eller ældre. Hændelser med myelosuppression, perifer neuropati og artralgi var hyppigere hos patienter i alderen 65 år eller ældre sammenlignet med patienter under 65 år. Der er begrænset erfaring med anvendelse af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/carboplatin hos patienter 75 år og derover.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering af data fra 125 patienter med fremskredne solide tumorer indikerer, at patienter ≥ 65 år kan være mere følsomme for udvikling af neutropeni i løbet af den første behandlingscyklus.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel hos børn og unge i alderen under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Det er ikke relevant at anvende nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel hos den pædiatriske population til indikationerne metastaserende brystkræft eller adenokarcinom i pancreas eller ikke-småcellet lungecancer.

Administration

Pazenir er til intravenøs anvendelse. Administrér den rekonstituerede Pazenir-dispersion bør administreres intravenøst via et infusionsæt med et indsat 15 μ m filter. Efter administration anbefales det, at den intravenøse slange skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske for at sikre administration af hele dosis.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Amning (se pkt. 4.6).

Patienter med *baseline*-neutrofiltal under 1.500 celler/mm³.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Pazenir er en albuminbundet nanopartikelformulering af paclitaxel, som kan have væsentligt forskellige farmakologiske egenskaber sammenlignet med andre formuleringer af paclitaxel (se pkt. 5.1 og 5.2). Det bør ikke erstatte eller erstattes med andre paclitaxelformuleringer.

Overfølsomhed

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner, herunder meget sjældne forekomster af anafylaktiske reaktioner med letalt udfald. Hvis der forekommer en overfølsomhedsreaktion, bør behandlingen straks afbrydes, symptomatisk behandling bør påbegyndes, og patienten bør ikke udsættes for paclitaxel igen.

Hæmatologi

Knoglemarvssuppression (primært neutropeni) forekommer hyppigt ved behandling med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel. Neutropenien er dosisafhængig, og den er en dosisbegrænsende toksicitet. Hyppig blodtælling er nødvendig under behandling med Pazenir. Patienter bør ikke genoptage behandlingen med efterfølgende serier af Pazenir, før neutrofiltallet atter er > 1.500 celler/mm³ og trombocytallet atter er > 100.000 celler/mm³ (se pkt. 4.2).

Neuropati

Sensorisk neuropati forekommer hyppigt ved behandling med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel, selvom udvikling af svære symptomer er mindre almindeligt. Forekomsten af grad 1 eller 2 sensorisk neuropati kræver i almindelighed ikke dosisreduktion. Når Pazenir anvendes som monoterapi, og hvis der udvikles grad 3 sensorisk neuropati, anbefales det at stoppe behandlingen indtil stigning til grad 1 eller 2, hvorefter dosis reduceres i alle efterfølgende Pazenir-behandlingsserier (se pkt. 4.2). Ved kombination af Pazenir og gemcitabin skal Pazenir afbrydes, hvis der udvikles perifer neuropati af grad 3 eller derover. Fortsæt behandlingen med gemcitabin i samme dosis. Genoptag Pazenir med reduceret dosis, når perifer neuropati forbedres til grad 0 eller 1 (se pkt. 4.2). Hvis der udvikles perifer neuropati af grad 3 eller højere ved kombinationsbehandling med Pazenir og carboplatin, bør behandlingen afbrydes indtil bedring til grad 0 eller 1, og dosis reduceres ved alle efterfølgende behandlingsforløb med Pazenir og carboplatin (se pkt. 4.2).

Sepsis

Sepsis blev rapporteret med en hyppighed på 5% hos patienter med eller uden neutropeni, som fik nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med gemcitabin. Komplikationer, der skyldes den underliggende pancreascancer, især galdevejsobstruktion eller tilstedeværelse af galdevejsstent, blev identificeret som signifikante bidragende faktorer. Hvis en patient bliver febril (uanset neutrofiltal), skal behandling med bredspektrede antibiotika påbegyndes. Ved febril neutropeni skal Pazenir og gemcitabin afbrydes, indtil feberen går væk, og ANC $\geq$ 1.500 celler/mm³, hvorefter behandlingen genoptages med reducerede dosisniveauer (se pkt. 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis opstod hos 1% af patienterne, når nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel blev anvendt til monoterapi, og hos 4% af patienterne, når nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel blev anvendt i kombination med gemcitabin. Alle patienterne skal overvåges nøje for tegn og symptomer på pneumonitis. Efter infektiøs ætiologi er udelukket og pneumonitis diagnosticeret, seponeres Pazenir og gemcitabin permanent, og passende behandling og støttebehandling påbegyndes straks (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Da paclitaxels toksicitet kan øges ved nedsat leverfunktion, skal Pazenir gives med forsigtighed til

patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har muligvis en øget risiko for toksicitet, især i form af myelosuppression. Sådanne patienter bør overvåges nøje for udvikling af svær myelosuppression.

Pazenir anbefales ikke hos patienter, der har total bilirubin $> 5 \times$ øvre normalværdi eller ASAT $> 10 \times$ øvre normalværdi. Desuden anbefales Pazenir ikke hos patienter med metastatisk adenokarcinom i pancreas, der har moderat til svært nedsat leverfunktion (totalbilirubin $> 1,5 \times$ øvre normalværdi og ASAT $\leq 10 \times$ øvre normalværdi (se pkt. 5.2).

Kardiotoksicitet

Der er i sjældne tilfælde observeret kongestiv hjerteinsufficiens og nedsat venstre ventrikelfunktion hos patienter i behandling med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel. De fleste havde tidligere været eksponeret for kardiotoksiske lægemidler såsom antracykliner eller havde en underliggende hjertesygdom. Patienter, der får Pazenir, bør derfor kontrolleres nøje for udvikling af hjertesymptomer.

Metastaser i centralnervesystemet

Effekten og sikkerheden ved behandling med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel hos patienter med metastaser i centralnervesystemet (CNS) er ikke blevet klarlagt. CNS-metastaser er generelt ikke velkontrollerede med systemisk kemoterapi.

Gastrointestinale symptomer

Hvis patienterne oplever kvalme, opkastning og diarré efter administration af Pazenir, kan de behandles med de almindeligt anvendte antiemetika og obstiperende midler.

Øjne

Cystoidt makulødem (CMO) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel. Patienter med nedsat syn bør omgående gennemgå en fuldstændig oftalmologisk undersøgelse. I tilfælde af CMO-diagnose bør behandling med Pazenir seponeres og passende behandling initieres (se pkt. 4.8).

Patienter 75 år og ældre

Hos patienter på 75 år og ældre blev der ikke påvist en fordel af kombinationsbehandling med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel og gemcitabin sammenlignet med monoterapi med gemcitabin. Hos meget ældre patienter (≥ 75 år), som fik nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel og gemcitabin, var der en højere forekomst af alvorlige bivirkninger og bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, herunder hæmatologiske toksiciteter, perifer neuropati, nedsat appetit og dehydrering. Patienter i alderen 75 år og ældre med adenokarcinom i pancreas bør nøje vurderes for deres evne til at tolerere Pazenir i kombination med gemcitabin med særlig opmærksomhed på performancestatus, komorbiditeter og øget infektionsrisiko (se pkt. 4.2 og 4.8).

Andet

Selvom data er begrænsede, er der ikke påvist nogen tydelig fordel med hensyn til langvarig samlet overlevelse hos patienter med adenokarcinom i pancreas med normale CA-19-9-niveauer før behandling med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel og gemcitabin (se pkt. 5.1).

Erlotinib bør ikke administreres sammen med Pazenir plus gemcitabin (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Metabolismen af paclitaxel katalyseres delvist af CYP-isoenzymerne CYP2C8 og CYP3A4 (se pkt. 5.2). Da der ikke foreligger et farmakokinetisk lægemiddelinteraktionsstudie, bør der udvises forsigtighed, når paclitaxel indgives samtidigt med lægemidler, der vides at hæmme enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. ketoconazol og andre imidazol-antimykotika, erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidin, ritonavir, saquinavir, indinavir og nelfinavir), da paclitaxels toksicitet kan øges på grund af højere eksponering for paclitaxel. Det anbefales ikke at indgive paclitaxel samtidigt med lægemidler, der vides at inducere enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin, efavirenz, nevirapin), da virkningen kan blive kompromitteret på grund af lavere eksponering for paclitaxel.

Paclitaxel og gemcitabin har ikke fælles metaboliseringsvej. Paclitaxel-clearance bestemmes primært af CYP2C8- og CYP3A4-medieret metabolisme efterfulgt af biliær udskillelse, mens gemcitabin inaktiveres af cytidindeaminase efterfulgt af renal udskillelse. Farmakokinetiske interaktioner mellem Pazenir og gemcitabin er ikke blevet evalueret hos mennesker.

Der blev udført et farmakokinetisk studie med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel og carboplatin hos patienter med ikke-småcellet lungecancer. Der var ingen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel og carboplatin.

Pazenir er indiceret som monoterapi ved brystkræft, i kombination med gemcitabin ved adenokarcinom i pancreas eller i kombination med carboplatin ved ikke-småcellet lungecancer (se pkt. 4.1). Pazenir bør ikke anvendes sammen med andre kræftlægemidler.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst seks måneder efter den sidste dosis af Pazenir. Mandlige patienter med kvindelige partnere, der er i stand til at blive gravide, anbefales at anvende sikker kontraception samt at undgå at gøre kvinder gravide under behandlingen med Pazenir og i mindst tre måneder efter den sidste dosis af Pazenir.

Graviditet

Der er meget utilstrækkelige data fra anvendelse af paclitaxel under graviditeten hos mennesker. Paclitaxel er under mistanke for at medføre alvorlige medfødte misdannelser, når det anvendes under graviditeten. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Kvinder i den fertile alder skal have en graviditetstest inden start af behandling med Pazenir. Pazenir bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre moderens kliniske tilstand kræver behandling med paclitaxel.

Amning

Paclitaxel og/eller dets metabolitter blev udskilt i mælken hos diegivende rotter (se pkt.5.3). Det er ukendt, om paclitaxel udskilles i human mælk. På grund af potentielle, alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn er Pazenir kontraindiceret under amning. Amning skal ophøre under hele behandlingen.

Fertilitet

Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel, forårsagede infertilitet hos hanrotter (se pkt. 5.3). Baseret på resultater fra dyr kan fertiliteten hos mænd og kvinder blive kompromitteret. Mandlige patienter bør søge rådgivning om opbevaring af sæd forud for behandling på grund af risikoen for permanent sterilitet som følge af behandling med Pazenir.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Paclitaxel påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Paclitaxel kan muligvis forårsage bivirkninger såsom træthed (meget almindeligt) og svimmelhed (almindeligt), der kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør frarådes at føre eller betjene maskiner, hvis de føler sig trætte eller svimle.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigste klinisk signifikante bivirkninger forbundet med anvendelse af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel har været neutropeni, perifer neuropati, artralgi/myalgi og gastrointestinale symptomer.

Tabel over bivirkninger

Tabel 6 angiver bivirkninger forbundet med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel monoterapi i forskellige doseringer til forskellige indikationer i kliniske studier (N = 789), nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med gemcitabin til pankreatisk adenocarcinom fra det kliniske fase III-studie (N = 421), nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med carboplatin til småcellet lungekræft fra det kliniske fase III-studie (N = 514) og fra brug efter markedsføring.

Hyppigheder er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighed.

Tabel 6: Bivirkninger rapporteret med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel

	Monoterapi (N=789)	Kombinations- behandling med gemcitabin (N =421)	Kombinations- behandling med carboplatin (N = 514)
Infektioner og parasitære sygdomme			
<i>Almindelig:</i>	Infektion, urinvejsinfektion, follikulit, infektion i øvre luftveje, candidiasis, sinusit	Sepsis, pneumoni, oral candidiasis	Pneumoni, bronkitis, infektion i øvre luftveje, urinvejsinfektion
<i>Ikke almindelig:</i>	Sepsis ¹ , neutropenisk sepsis ¹ , pneumoni, oral candidiasis, nasofaryngit, cellulitis, herpes simplex, virusinfektion, herpes zoster, svampeinfektion, kateterrelateret infektion, infektion på injektionsstedet		Sepsis, oral candidiasis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			
<i>Ikke almindelig:</i>	Tumornekrose, metastatiske smerter		

Blød og lymfesystem			
<i>Meget almindelig:</i>	Knoglemarvssuppression, neutropeni, trombocytopeni, anæmi, leukopeni, lymfopeni	Neutropeni, trombocytopeni, anæmi	Neutropeni ³ , trombocytopeni ³ , anæmi ³ , leukopeni ³
<i>Almindelig:</i>	Febril neutropeni	Pancytopeni	Febril neutropeni, lymfopeni
<i>Ikke almindelig:</i>		Trombotisk trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
<i>Sjælden:</i>	Pancytopeni		
Immunsystemet			
<i>Ikke almindelig:</i>	Overfølsomhed		Overfølsomhed for lægemiddel, overfølsomhed
<i>Sjælden:</i>	Svær overfølsomhed ¹		
Metabolisme og ernæring			
<i>Meget almindelig:</i>	Anoreksi	Dehydrering, nedsat appetit, hypokaliæmi	Nedsat appetit
<i>Almindelig:</i>	Dehydrering, nedsat appetit, hypokaliæmi		Dehydrering
<i>Ikke almindelig:</i>	Hypofosfatæmi, væskeretention, hypoalbuminæmi, polydipsi, hyperglykæmi, hypokalcæmi, hypoglykæmi, hyponatriæmi		
<i>Ikke kendt:</i>	Tumorlysesyndrom ¹		
Psykiske forstyrrelser			
<i>Meget almindelig:</i>		Depression, søvnløshed	
<i>Almindelig:</i>	Depression, søvnløshed, angst	Angst	Søvnløshed
<i>Ikke almindelig:</i>	Rastløshed		
Nervesystemet			
<i>Meget almindelig:</i>	Perifer neuropati, neuropati, hypoæstesi, paræstesi	Perifer neuropati, svimmelhed, hovedpine, dysgeusi	Perifer neuropati

<i>Almindelig:</i>	Perifer sensorisk neuropati, svimmelhed, perifer motorisk neuropati, ataksi, hovedpine, sensorisk forstyrrelse, døsigthed, dysgeusi		Svimmelhed, hovedpine, dysgeusi,
<i>Ikke almindelig:</i>	Polyneuropati, arefleksi, synkope, postural svimmelhed, dyskinesi, hyporefleksi, neuralgi, neuropatiske smerter, tremor, hyposensibilitet	lammelse af 7. nerve	
<i>Ikke kendt:</i>	Kranienerveparese multiple ¹		
Øjne			
<i>Almindelig:</i>	Sløret syn, øget tåreflåd, tørre øjne, keratoconjunctivitis sicca, madarose	Øget tåreflåd	sløret syn
<i>Ikke almindelig:</i>	Nedsat synsskarphe, unormalt syn, øjenirritation, øjensmerter, konjunktivit, synsforstyrrelser, kløe i øjet, keratit	Cystoidt macula ødem	
<i>Sjælden:</i>	Cystoidt macula ødem ¹		
Øre og labyrint			
<i>Almindelig:</i>	Vertigo		
<i>Ikke almindelig:</i>	Tinnitus, øresmerter		
Hjerte			
<i>Almindelig:</i>	Arhytmi, takykardi, supraventrikulær takykardi	Kongestiv hjerteinsufficiens, takykardi	
<i>Sjælden:</i>	Hjertestop, kongestiv hjerteinsufficiens, nedsat venstre ventrikelfunktion, atrioventrikulært blok ¹ , bradykardi		

Vaskulære sygdomme			
<i>Almindelig:</i>	Hypertension, lymfødem, rødmen, hedeture	Hypotension, hypertension	Hypotension, hypertension
<i>Ikke almindelig:</i>	Hypotension, ortostatisk hypotension, perifer kuldefornemmelse	Rødmen	Rødmen
<i>Sjælden:</i>	Trombose		
Luftveje, thorax og mediastinum			
<i>Meget almindelig:</i>		Dyspnø, epistakse, hoste	Dyspnø
<i>Almindelig:</i>	Interstitiel pneumonitis ² , dyspnø, epistakse, faryngolaryngeale smerter, hoste, rinit, rinoré	Pneumonitis, nasal tilstopning	Hæmoptyse, epistakse, hoste
<i>Ikke almindelig:</i>	Lungeemboli, pulmonal tromboembolisme, pleural effusion, dyspnø ved anstrengelse, tilstopning af bihuler, nedsat respirationslyd, produktiv hoste, allergisk rinit, hæshed, nasal tilstopning, nasal tørhed, hvæsende vejrtrækning	Tør hals, nasal tørhed	Pneumonitis
<i>Ikke kendt:</i>	Parese af stemmebånd ¹		
Mave-tarm-kanalen			
<i>Meget almindelig:</i>	Diarré, opkastning, kvalme, forstoppelse, stomatit	Diarré, opkastning, kvalme, forstoppelse, mavesmerter, øvre mavesmerter	Diarré, opkastning, kvalme, forstoppelse
<i>Almindelig:</i>	Gastroøsofageal reflukssygdom, dyspepsi, mavesmerter, oppustethed, øvre mavesmerter, oral hypoæstesi	Tarmobstruktion, kolit, stomatit, mundtørhed	Stomatit, dyspepsi, dysfagi, mavesmerter
<i>Ikke almindelig:</i>	Rektalblødning, dysfagi, flatulens, glossodyn, mundtørhed, gingivalsmerter, løs afføring, øsofagit, nedre abdominalsmerter, mundsår, orale smerter		

Lever og galdeveje			
<i>Almindelig:</i>		Kolangit	Hyperbilirubinæmi
<i>Ikke almindelig:</i>	Hepatomegali		
Hud og subkutane væv			
<i>Meget almindelig:</i>	Alopeci, udslæt	Alopeci, udslæt	Alopeci, udslæt
<i>Almindelig:</i>	Pruritus, tør hud, neglelidelser, erytem, misfarvning/pigmentering af negle, hyperpigmentering af hud, onykolyse, negleændringer	Pruritus, tør hud, neglelidelser	Pruritus, neglelidelser
<i>Ikke almindelig:</i>	Fotosensitivitets reaktion, urticaria, hudsmerter, generaliseret kløe, kløende udslæt, hudlidelse, pigmenteringsforstyrrelser, hyperhidrose, onykomadese, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, dermatit, nattesved, makulopapuløst udslæt, vitiligo, hypotrikose, ømhed i neglelejet, ubehag ved neglene, makuløst udslæt, papuløst udslæt, hudlæsion, opsvulmet ansigt		Hudafskalning, allergisk dermatit, urticaria
<i>Meget sjælden:</i>	Stevens-Johnson syndrom ¹ , toksisk epidermal nekrolyse ¹		
<i>Ikke kendt:</i>	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom ^{1, 4} , sklerodermi ¹		
Knogler, led, muskler og bindevæv			
<i>Meget almindelig:</i>	Artralgi, myalgi	Artralgia, myalgi, ekstremitetssmerter	Artralgia, myalgi
<i>Almindelig:</i>	Rygsmarter, ekstremitetssmerter, knoglesmerter, muskelkramper, smerter i lemmerne	Muskelsvaghed, knoglesmerter	Rygsmarter, ekstremitetssmerter, smerter i bevægeapparat

<i>Ikke almindelig:</i>	Smerter i brystvæggen, muskelsvaghed, halssmerter, lyskesmerter, muskelspasmer, flankesmerter, ubehag i lemmerne, muskelsvaghed		
Nyrer og urinveje			
<i>Almindelig:</i>		Akut nyresvigt	
<i>Ikke almindelig:</i>	Hæmaturi, dysuri, pollakisuri, nokhuri, polyuri, urininkontinens	Hæmolytisk uræmisk syndrom	
Det reproduktive system og mammae			
<i>Ikke almindelig:</i>	Brystsmerter		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
<i>Meget almindelig:</i>	Træthed, asteni, pyreksi	Træthed, asteni, pyreksi, perifert ødem, kulderystelser	Træthed, asteni, perifert ødem
<i>Almindelig</i>	Utilpashed, letargi, svaghed, perifert ødem, slimhindeinflammation, smerter, stivhed, ødem, nedsat performance-status, brystsmerter, influenzalignende sygdom, hyperpyreksi	Reaktion på infusionsstedet	Pyreksi, brystsmerter
<i>Ikke almindelig:</i>	Ubehag i brystet, unormal gang, hævelser, reaktion på injektionsstedet		Slimhindeinflammation, ekstravasation på infusionsstedet, inflammation på infusionsstedet, udslæt på infusionsstedet
<i>Sjælden:</i>	Ekstravasation		
Undersøgelser			
<i>Meget almindelig:</i>		Nedsat vægt, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)	

<i>Almindelig:</i>	Nedsat vægt, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), nedsat hæmatokrit, nedsat antal røde blodlegemer, øget legemstemperatur, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet kreatinin i blodet	Nedsat vægt, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), forhøjet alkalisk fosfatase i blodet
<i>Ikke almindelig:</i>	Forhøjet blodtryk, øget vægt, forhøjet laktatdehydrogenase (LD) i blodet, forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet blodsukker, forhøjet fosfat i blodet, nedsat kalium i blodet, forhøjet bilirubin		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			
<i>Ikke almindelig:</i>	Kontusion		
<i>Sjælden:</i>	<i>Radiation recall</i> -fænomen, pneumonitis ved strålebehandling		

¹ Indberettet i forbindelse med overvågning efter markedsføring af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel.

² Hyppigheden af pneumonitis er beregnet på grundlag af pooled data hos 1.310 patienter i kliniske studier, der fik monoterapi med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel for brystkræft og for andre indikationer

³ Baseret på laboratorievurderinger: maksimal grad af myelosuppression (behandlet population).

⁴ Hos nogle patienter tidligere eksponeret for capecitabin.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dette afsnit indeholder de hyppigste og klinisk mest relevante bivirkninger relateret nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel.

Bivirkninger blev vurderet hos 229 patienter med metastatisk brystkræft, som blev behandlet med 260 mg/m² nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel én gang hver 3. uge i det pivotale kliniske fase III-studie (nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel monoterapi).

Bivirkninger blev vurderet hos 421 patienter med metastatisk pancreascancer, som blev behandlet med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med gemcitabin (125 mg/m² nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med gemcitabin ved en dosis på 1000 mg/m² givet på dag 1, 8 og 15 i hver cyklus på 28 dage) og hos 402 patienter, behandlet med gemcitabin-monoterapi, der fik systemisk førstelinje behandling mod metastatisk adenokarcinom i pancreas (nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel /gemcitabin).

Bivirkninger blev vurderet hos 514 patienter med småcellet lungecancer, som blev behandlet med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med carboplatin

(100 mg/m² nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel givet på dag 1, 8 og 15 i hver cyklus på 21 dage i kombination med carboplatin givet på dag 1 i hver cyklus) i det randomiserede, kontrollerede kliniske fase 3-studie (nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel /carboplatin). Patientrapporteret taxantoksicitet blev vurderet ved hjælp af de 4 delskalaer i taxanspørgeskemaet Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT). Ved anvendelse af gentagen måleanalyse var 3 ud af de 4 delskalaer (perifer neuropati, smerter i hænder/fødder samt hørelse) bedre for nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel og carboplatin ($p \leq 0,002$). For den sidste delskala (ødem) var der ingen forskel i behandlingsarmene.

Infektioner og parasitære sygdomme

Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin

Sepsis blev rapporteret med en hyppighed på 5% hos patienter med eller uden neutropeni, som fik nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med gemcitabin i løbet af et studie hos patienter med adenokarcinom i pancreas. Af de 22 tilfælde af sepsis, der blev rapporteret hos patienter i behandling med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med gemcitabin, havde 5 dødelig udgang. Komplikationer, der skyldes den underliggende pancreascancer, især galdevejsobstruktion eller tilstedeværelsen af en galdevejsstent, blev identificeret som signifikante bidragende faktorer. Hvis en patient bliver febril (uanset neutrofilantal), skal behandling med bredspektrede antibiotika påbegyndes. Ved febril neutropeni skal Pazenir og gemcitabin afbrydes, indtil feberen går væk, og ANC ≥ 1.500 celler/mm³, hvorefter behandlingen genoptages med reducerede dosisniveauer (se pkt. 4.2).

Blod og lymfesystem

Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel monoterapi-metastatisk brystkræft

Hos patienter med metastatisk brystkræft var neutropeni den hyppigste vigtige hæmatologiske toksicitet (rapporteret hos 79% af patienterne), den var hurtigt reversibel og dosisafhængig; leukopeni blev rapporteret hos 71% af patienterne. Grad 4 neutropeni (< 500 celler/mm³) forekom hos 9% af de patienter, der blev behandlet med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel. Febril neutropeni forekom hos fire patienter, som fik nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel. Anæmi (Hb < 10 g/dl) blev observeret hos 46% af patienterne, der fik nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel, og var udtalt (Hb < 8 g/dl) i tre tilfælde. Lymfopeni blev observeret hos 45% af patienterne.

Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin

Tabel 7 angiver hyppigheder og sværhedsgrader af hæmatologiske, laboratoriedetekterede anomalier hos patienter i behandling med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med gemcitabin eller med gemcitabin.

Tabel 7: Hæmatologiske laboratoriedetekterede anomalier i studiet af adenokarcinom i pancreas

	Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel (125 mg/m ²)/gemcitabin		Gemcitabin	
	Grad 1-4 (%)	Grad 3-4 (%)	Grad 1-4 (%)	Grad 3-4 (%)
Anæmi ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropeni ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocytopeni ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 patienter vurderet i gruppen behandlet med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin

^b 388 patienter vurderet i gruppen behandlet med gemcitabin

^c 404 patienter vurderet i gruppen behandlet med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin

Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/carboplatin

Anæmi og trombocytopeni blev hyppigere rapporteret i nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel og carboplatin-armen end i Taxol og carboplatin-armen (hhv. 54% versus 28% og 45% versus 27%).

Nervesystemet

Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel monoterapi-metastatisk brystkræft
Generelt var hyppigheden og sværhedsgraden af neurotoksicitet dosisafhængig hos patienter, der fik nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel. Perifer neuropati (hovedsagelig grad 1 eller 2 sensorisk neuropati) blev observeret hos 68% af patienterne, der fik nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel; heraf var 10% grad 3, og ingen var grad 4 (se pkt. 5.1).

Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin

Hos patienter i behandling med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med gemcitabin var mediantiden til første forekomst af grad 3 perifer neuropati 140 dage. Mediantiden til forbedring med mindst 1 grad var 21 dage, og mediantiden til forbedring fra grad 3 perifer neuropati til grad 0 eller 1 var 29 dage. Ud af de patienter, der fik behandlingen afbrudt på grund af perifer neuropati, var 44% (31/70 patienter) i stand til at genoptage nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel med en reduceret dosis. Ingen patienter i behandling med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med gemcitabin havde grad 4 perifer neuropati.

Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/carboplatin

Hos patienter med ikke-småcellet lungecancer i behandling med paclitaxel og carboplatin var mediantiden til første forekomst af behandlingsrelateret grad 3 perifer neuropati 121 dage, og mediantiden til forbedring af behandlingsrelateret grad 3 perifer neuropati til grad 1 var 38 dage. Ingen patienter i behandling med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel og carboplatin oplevede grad 4 perifer neuropati.

Øjne

Der har i forbindelse med overvågning efter markedsføring været sjældne rapporter om nedsat synsskarphed på grund af cystoidt makulødem under behandling med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel (se pkt. 4.4).

Luftveje, thorax og mediastinum

Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin

Pneumonitis er blevet rapporteret med en hyppighed på 4% under anvendelse af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med gemcitabin. Ud af de 17 tilfælde af pneumonitis, som blev rapporteret hos patienter i behandling med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med gemcitabin, havde 2 dødelig udgang. Overvåg patienterne nøje for tegn og symptomer på pneumonitis. Efter infektiøs ætiologi er udelukket og pneumonitis diagnosticeret, seponeres Pazenir og gemcitabin permanent, og passende behandling og støttebehandling påbegyndes straks (se pkt. 4.2).

Mave-tarm-kanalen

Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel monoterapi-metastatisk brystkræft
Kvalme forekom hos 29% af patienterne og diarré hos 25% af patienterne.

Hud og subkutane væv

Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel monoterapi-metastatisk brystkræft
Alopeci blev observeret hos mere end 80% af patienterne, som blev behandlet med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel. De fleste tilfælde af alopeci forekom inden for en måned efter behandlingsstart med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel. Omfattende hårtab $\geq$ 50% forventes hos de fleste patienter, der oplever alopeci.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel monoterapi-metastatisk brystkræft
Artralgi forekom hos 32% af patienterne, der fik nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel, og var svær i 6% af tilfældene. Myalgi forekom hos 24% af patienterne, som fik nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel, og var svær i 7% af tilfældene. Symptomerne var sædvanligvis forbigående, de opstod typisk tre dage efter administration af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel og forsvandt inden for en uge.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel monoterapi-metastatisk brystkræft
Asteni/træthed blev rapporteret af 40% af patienterne.

Pædiatrisk population

Studiet bestod af 106 patienter, hvoraf 104 var pædiatriske patienter i alderen fra 6 måneder til under 18 år (se pkt. 5.1). Hver patient oplevede mindst 1 bivirkning. De hyppigst rapporterede bivirkninger var neutropeni, anæmi, leukopeni og pyreksi. Alvorlige bivirkninger rapporteret hos flere end 2 patienter var pyreksi, rygsmerter, perifert ødem og opkastning. Der blev ikke identificeret nye sikkerhedssignaler hos det begrænsede antal pædiatriske patienter, der blev behandlet med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel, og sikkerhedsprofilen svarede til den voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen kendt modgift mod overdosis af paclitaxel. I tilfælde af en overdosering skal patienten overvåges nøje. Behandlingen bør rettes mod den forventelige alvorlige toksicitet i form af knoglemarvssuppression, mukositis og perifer neuropati.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, plantealkaloider og andre naturprodukter, taxaner, ATC-kode: L01CD01

Virkningsmekanisme

Paclitaxel er et antimikrotubulusstof, der fremmer samlingen af mikrotubulus fra tubulindimerer og stabiliserer mikrotubulus ved at forhindre depolymerisering. Denne stabilitet resulterer i hæmningen af den normale dynamiske reorganisering af netværket af mikrotubuli, der er afgørende for nødvendige cellefunktioner under interfase og mitose. Derudover inducerer paclitaxel dannelse af abnorme rækker eller "bundter" af mikrotubuli igennem hele celleyklus og multiple "stråler" af mikrotubuli ved centrosomet under mitosen.

Pazenir indeholder nanopartikler med en størrelse på ca. 130 nm, der består af humant serumalbumin, hvor paclitaxel findes i en ikke-krystallinsk, amorf tilstand. Under intravenøs administration dissocierer nanopartiklerne hurtigt til opløselige, albuminbundne paclitaxel-komplekser med en størrelse på ca. 10 nm. Albumin vides at formidle caveolae-endoteltranscytose af plasmabestanddele, og *in vitro*-studier har vist, at tilstedeværelsen af albumin øger transporten af paclitaxel gennem endotelceller. Der er fremsat hypotese om, at denne øgede transendoteliale caveolae-transport formidles af gp-60 albuminreceptoren, og at der er øget akkumulering af paclitaxel i tumorområdet på grund af det albuminbindende protein *Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine* (SPARC).

Klinisk virkning og sikkerhed

Brystkræft

Data fra 106 patienter, der indgik i to enkeltarmede, ublindede studier og fra 454 patienter, der blev behandlet i et randomiseret fase III sammenligningsstudie understøtter brugen af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel ved metastaserende brystkræft. Disse oplysninger vises nedenfor.

Enkeltarmede, ublindede studier

I ét studie blev nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel indgivet som en 30-minutters infusion i en dosis på 175 mg/m² til 43 patienter med metastaserende brystkræft. Det andet studie anvendte en dosis på 300 mg/m² som en 30 minutters infusion hos 63 patienter med metastaserende brystkræft. Patienterne blev behandlet uden præmedicinering med steroider eller planlagt G-CSF støtte. Behandlingsserierne blev givet med 3 ugers intervaller. Responsraterne hos alle patienter var henholdsvis 39,5% (95% CI: 24,9% - 54,2%) og 47,6% (95% CI: 35,3% - 60,0%). Den mediane tid til sygdomsprogression var 5,3 måneder (175 mg/m²; 95% CI: 4,6 – 6,2 måneder) og 6,1 måneder (300 mg/m²; 95% CI: 4,2 – 9,8 måneder).

Randomiseret, sammenligningsstudie

Dette multicenterstudie blev gennemført hos patienter med metastaserende brystkræft, der blev behandlet hver 3. uge med paclitaxel som enkeltstof, enten som solvensbaseret paclitaxel 175 mg/m² givet som en 3-timers infusion med præmedicinering for at forhindre overfølsomhedsreaktioner (N = 225), eller som nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel 260 mg/m² givet som en 30 minutters infusion uden præmedicinering (N = 229).

64% af patienterne havde nedsat performance-status (ECOG 1 eller 2) ved indgang i studiet; 79% havde viscerale metastaser; og 76% havde > 3 metastaselokalisationer. 14% af patienterne havde ikke tidligere fået kemoterapi; 27% havde alene fået kemoterapi som adjuverende behandling, 40% alene som behandling for metastaserende sygdom og 19% havde fået både adjuverende behandling og behandling for metastaserende sygdom. 59% fik studiemedicinen som anden linje behandling eller senere behandling. 77% af patienterne havde tidligere været eksponeret for antracykliner.

Den samlede responsrate, tid til sygdomsprogression, progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse for patienter, der fik > førstelinjebehandling, er vist nedenfor.

Tabel 8: Resultater for samlet responsrate, mediantid til sygdomsprogression og progressionsfri og samlet overlevelse, baseret på investigators vurderinger.

Virkningsvariabler	Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel (260 mg/m ²)	Solvensbaseret paclitaxel (175 mg/m ²)	p-værdi
<i>Responsrate [95% CI] (%)</i>			
> Førstelinjebehandling	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Mediantid til sygdomsprogression [95% CI] (uger)</i>			
> Førstelinjebehandling	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Median progressionsfri overlevelse [95% CI] (uger)</i>			
> Førstelinjebehandling	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Samlet overlevelse [95% CI] (uger)</i>			
> Førstelinjebehandling	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

^aDisse data er baseret på den kliniske studierapport: CA012-0 Addendum dateret Endelig udgave (23. Marts 2005)

^a Chi2-test

^b Log-rank test

229 patienter, der blev behandlet med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i det randomiserede, kontrollerede kliniske studier, blev evalueret med hensyn til sikkerhed. Neurotoksicitet forårsaget af paclitaxel blev evalueret, indtil der var opnået en stigning svarende til én grad hos patienter, der oplevede grad 3 perifer neuropati på et hvilket som helst givet tidspunkt under behandlingen. Det naturlige forløb af perifer neuropati, forårsaget af kumulativ toksicitet af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel efter mere end 6 behandlinger, indtil neuropatien vendte tilbage til *baseline*, blev ikke evalueret og forbliver ukendt.

Adenokarcinom i pancreas

Der blev udført et multicenter, multinationalt, randomiseret, åbent studie hos 861 patienter for at sammenligne nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin med gemcitabin-monoterapi som førstelinjebehandling hos patienter med metastatisk adenokarcinom i pancreas. Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel blev administreret til patienter (N = 431) som intravenøs infusion i løbet af 30-40 minutter ved en dosis på 125 mg/m², efterfulgt af gemcitabin som intravenøs infusion i løbet af 30-40 minutter ved en dosis på 1.000 mg/m², givet på Dag 1, 8 og 15 i hver 28-dages cyklus. I den sammenlignende behandlingsarm blev gemcitabin monoterapi administreret til patienter (N = 430) i henhold til den anbefalede dosis og det anbefalede regime. Behandlingen blev administreret indtil sygdomsprogression eller udvikling af uacceptabel toksicitet. Ud af de 431 patienter med adenokarcinom i pancreas, der blev randomiseret til nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med gemcitabin, var hovedparten (93 %) hvide, 4 % var sorte og 2 % var asiatiske. 16 % havde en *Karnofsky Performance Status* (KPS) på 100, 42 % havde en KPS på 90, 35 % havde en KPS på 80, 7 % havde en KPS på 70 og <1 % af patienterne havde en KPS på under 70. Patienter med en høj kardiovaskular risiko eller en anamnese med perifer arteriesygdom og/eller bindevævssygdom og/eller interstitiel lungesygdom blev ekskluderet fra studiet.

Den mediane behandlingsvarighed for patienterne var 3,9 måneder i nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin-armen, og 2,8 måneder i gemcitabin-armen. 32% af patienterne i nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin-armen, sammenlignet med 15% af patienterne i gemcitabin-armen fik behandling i 6 måneder eller mere. For den behandlede population var den mediane relative dosisintensitet for gemcitabin 75% i nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin-armen og 85% i gemcitabin-armen. Den mediane relative dosisintensitet for nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel var 81%. En højere median kumulativ dosis af gemcitabin blev givet i nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin-armen (11.400 mg/m²) sammenlignet med gemcitabin-armen (9.000 mg/m²).

Det primære virkningsendepunkt var samlet overlevelse (*overall survival*, OS). De vigtigste sekundære endepunkter var progressionsfri overlevelse (*progression-free survival*, PFS) og samlet responsrate (*overall response rate*, ORR), begge vurderet ved en uafhængig, central, blindet radiologisk gennemgang ved at bruge retningslinjer fra RECIST (version 1.0).

Tabel 9: Virkningsresultater fra randomiseret studie hos patienter med adenokarcinom i pancreas (*intent-to-treat*-population)

	Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel (125 mg/m²)/gemcitabin (N=431)	Gemcitabin (N=430)
Samlet overlevelse		
Antal dødsfald (%)	333 (77)	359 (83)
Median samlet overlevelse, måneder (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-værdi ^b	<0,0001	
Overlevelseshastighed %		

(95% CI) efter		
1 år	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 år	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75. percentil for samlet overlevelse (måneder)	14,8	11,4
Progressionsfri overlevelse		
Død eller progression, n (%)	277 (64)	265 (62)
Median progressionsfri overlevelse, måneder (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-værdi ^b	<0,0001	
Samlet responsrate:		
Bekræftet fuldstændigt eller delvist samlet respons, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G} /p _G (95% CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-værdi (chi ² -test)	<0.0001	

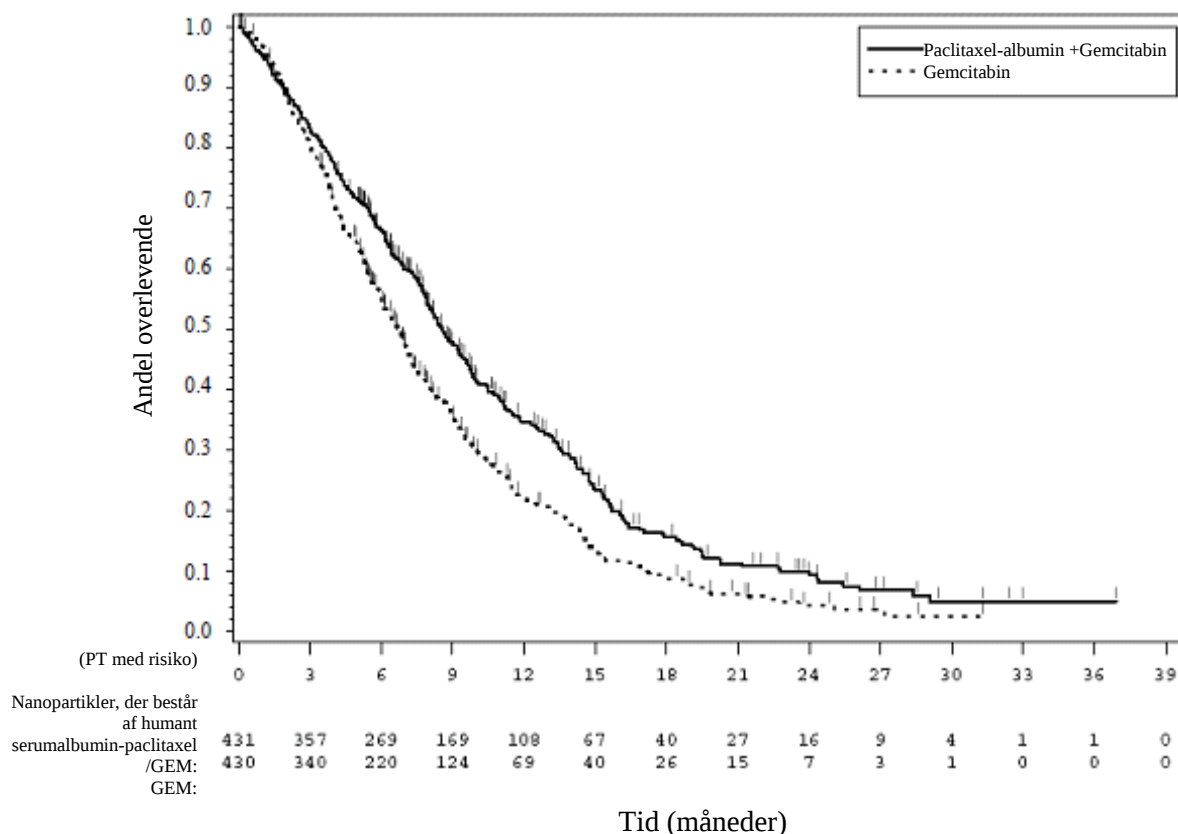
CI = konfidensinterval, HR_{A+G/G} = *hazard* ratio for nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel+gemcitabin/gemcitabin, p_{A+G}/p_G=responsrate-forhold for nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel+gemcitabin/gemcitabin

^a stratificeret Cox proportional *hazard*-model

^b stratificeret log-rank-test, stratificeret ved geografisk region (Nordamerika *versus* andre), KPS (70 til 80 *versus* 90 til 100) og tilstedeværelse af levermetastase (ja *versus* nej).

Der var en statistisk signifikant forbedring i OS hos patienter, der blev behandlet med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin *versus* gemcitabin alene, med 1,8 måneders stigning i median OS, 28% samlet reduktion i risiko for død, 59% forbedring i 1-års overlevelse og 125% forbedring i 2-års overlevelseshastighed.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse (intent-to-treat-population)



Behandlingens virkning på OS favoriserede nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin-armen i flertallet af de præspecificerede undergrupper (herunder køn, KPS, geografisk region, primær lokalitet af pancreascancer, stadie ved diagnosticering, tilstedeværelse af levermetastaser, tilstedeværelse af peritoneal karcinomatose, tidligere Whipple-procedure, tilstedeværelse af galdevejsstent ved *baseline*, tilstedeværelse af lungemetastaser og antallet af metastasesteder). For patienter ≥ 75 år i nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin- og gemcitabin-armene var *hazard ratio* (HR) for overlevelse 1,08 (95% CI 0,653; 1,797). Hos patienter med normale CA-19-9 -niveauer ved *baseline* var HR for overlevelse 1,07 (95% CI 0,692; 1,661).

Der var en statistisk signifikant forbedring i PFS (med 1,8 måneders forbedring i median PFS) hos patienter, der blev behandlet med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/gemcitabin *versus* gemcitabin alene.

Ikke-småcellet lungecancer

Et randomiseret, åbent multicenterstudie blev udført hos 1.052 kemoterapi-naïve patienter med Stadie IIIB/IV ikke-småcellet lungecancer. Studiet sammenlignede nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel i kombination med carboplatin med solvensbaseret paclitaxel i kombination med carboplatin som førstelinjebehandling hos patienter med fremskreden ikke-småcellet lungecancer. Over 99% af patienterne havde en ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) performancestatus på 0 eller 1. Patienter med eksisterende neuropati af grad ≥ 2 eller alvorlige medicinske risikofaktorer, der involverede nogle af de vigtige organsystemer, blev ekskluderet. Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel blev administreret til patienter (N = 521) som intravenøs infusion i løbet af 30 minutter med en dosis på 100 mg/m² på Dag 1, 8 og 15 af i hver 21-dages cyklus uden præmedicinering med steroid og uden profylakse med granulocyt kolonistimulerende vækstfaktor (G-CSF). Umiddelbart efter afsluttet administration af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel blev carboplatin administreret intravenøst med en dosis på AUC = 6 mg•min/ml på Dag 1 i hver 21-dages cyklus. Solvensbaseret paclitaxel blev administreret til patienter (N = 531) med en dosis på 200 mg/m² som intravenøs infusion i løbet af 3 timer med

standard-præmedicinering, umiddelbart efterfulgt af intravenøst administreret carboplatin med en dosis på AUC = 6 mg•min/ml. Hvert lægemiddel blev administreret på Dag 1 i hver 21-dages cyklus. I begge studiearme blev behandlingen administreret indtil sygdomsprogression eller udvikling af uacceptabel toksicitet. Det mediane antal behandlingscykluser var 6 i begge studiearme.

Det primære virkningsendepunkt var samlet responsrate, defineret som den procentdel patienter, som opnåede et objektivi bekræftet fuldstændigt respons eller et partielt respons, baseret på en uafhængig, central, blindet radiologisk gennemgang ved at bruge retningslinjer fra RECIST (version 1.0). Patienter i nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/carboplatin-armen havde en signifikant højere samlet responsrate sammenlignet med patienter i kontrolarmen: 33% *versus* 25%, $p = 0,005$ (Tabel 10). Der var en signifikant forskel i den samlede responsrate til fordel for nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/carboplatin-armen sammenlignet med kontrolarmen hos patienter med ikke-småcellet lungecancer med pladecellehistologi ($N = 450$, 41% *versus* 24%, $p < 0,001$), denne forskel førte imidlertid ikke til en forskel i PFS eller OS. Der var ingen forskel i samlet responsrate mellem de 2 behandlingsarme for patienter med ikke-pladecellehistologi ($N = 602$, 26% *versus* 25%, $p = 0,808$).

Tabel 10: Samlet responsrate i et randomiseret studie af ikke-småcellet lungecancer (intent-to-treat-population)

Virkningsparameter	Nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel (100 mg/m ² /uge) + carboplatin (N = 521)	Solvensbaseret paclitaxel (200 mg/m ² hver 3. uge) + carboplatin (N = 531)
Samlet responsrate (uafhængig gennemgang)		
Bekræftet fuldstændigt eller delvist samlet respons, 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-værdi ^a	0,005	

CI = konfidensinterval, $HR_{A/T}$ = Hazard ratio af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/carboplatin i forhold til solvensbaseret paclitaxel/carboplatin, p_A/p_T = responsrate for nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/carboplatin i forhold til solvensbaseret paclitaxel/carboplatin.

^a P-værdien er baseret på en χ^2 -test.

Der var ingen statistisk signifikant forskel i progressionsfri overlevelse (ved en blindet radiologisk vurdering) og samlet overlevelse mellem de to behandlingsarme. Der blev udført en efterfølgende non-inferioritetsanalyse for PFS og OS med en præspecificeret non-inferioritetsmargin på 15%. Non-inferioritetskriteriet blev opfyldt for både PFS og OS med den øvre grænse af 95% konfidensintervallet for de tilhørende hazard ratioer på under 1,176 (Tabel 11).

Tabel 11: Non-inferioritetsanalyser for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse i et randomiseret studie af ikke-småcellet lungecancer (*intent-to-treat-population*)

	Nanopartikler bestående af humant serumalbumin- paclitaxel (100 mg/m ² /uge) + carboplatin (N = 521)	Solvensbaseret paclitaxel (200 mg/m ² hver 3. uge) + carboplatin (N = 531)
Virkningsparameter		
Progressionsfri overlevelse ^a (uafhængig gennemgang)		
Død eller progression, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Median PFS (95% CI) (måneder)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{A/T} (95% CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Samlet overlevelse		
Antal dødsfald, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Median OS (95% CI) (måneder)	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 = konfidensinterval, HR_{A/T} = *Hazard* ratio af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/carboplatin til solvensbaseret paclitaxel/carboplatin, p_{A/pr} = responsrate for nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel/carboplatin i forhold til solvensbaseret paclitaxel/carboplatin.

^a I henhold til metodologiske overvejelser fra EMA for PFS-endepunkt blev manglende observationer eller påbegyndelse af efterfølgende nye behandlinger ikke anvendt til censurering.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Studie ABI-007-PST-001, et åbent fase ½-multicenterstudie til at bestemme dosis, vurdere sikkerhed, tolerabilitet og foreløbig effekt af ugentlige nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel hos pædiatriske patienter med tilbagevendende eller refraktære solide tumorer, der inkluderede i alt 106 patienter i alderen ≥6 måneder til ≤24 år.

Fase 1-delen af studiet inkluderede i alt 64 patienter i alderen fra 6 måneder til under 18 år, og fastslog den maksimalt tolererede dosis (MTD) til 240 mg/m² administreret som intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1, 8 og 15 i hver 28 dages cyklus.

I alt 42 patienter deltog i fase 2-delen, der benyttede et Simon to-trins minimax-design. Patienterne var i alderen fra 6 måneder til 24 år og havde tilbagevendende eller refraktær Ewings sarkom, neuroblastom eller rhabdomyosarkom. Studiet evaluerede antitumoraktivitet vurderet ved den samlede responsrate (ORR). Af de 42 patienter var 1 patient <2, 27 var i alderen ≥ 2 til < 12, 12 var i alderen ≥ 12 til < 18, og 2 voksne patienter var i alderen ≥ 18 til 24 år.

Patienterne blev behandlet i en median på 2 cyklusser ved MTD. Fra de 41 patienter, der er egnede til evaluering af effekt i trin 1, havde 1 patient i rhabdomyosarkom-gruppen (N=14) en bekræftet partiel respons (PR), hvilket resulterede i en ORR på 7,1 % (95 % CI: 0,2; 33,9). Ingen bekræftet komplet respons (CR) eller PR blev observeret i hverken Ewings sarkom-gruppen (N=13) eller neuroblastom-gruppen (N=14). Ingen af studiearmene fortsatte ind i trin 2, fordi det protokoldefinerede krav på ≥ 2 patienter for at opnå en bekræftet respons ikke var opfyldt.

De samlede mediane overlevelsesresultater, inklusive den 1-årige opfølgingsperiode, var 32,1 uger (95 % CI: 21,4, 72,9), 32,0 uger (95 % CI: 12, ikke etableret) og 19,6 uger (95 % CI: 4; 25,7) for henholdsvis Ewings sarkom, neuroblastom og rhabdomyosarkom.

Den samlede sikkerhedsprofil for nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel hos pædiatriske patienter var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel hos voksne (se pkt. 4.8). Baseret på disse resultater blev det konkluderet, at nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel som monoterapi ikke

har meningsfuld klinisk aktivitet eller overlevelseshæder, som berettiger videreudvikling i den pædiatriske population.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af total-paclitaxel efter 30- og 180-minutters infusioner af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel ved doseringsniveauer på 80 til 375 mg/m² blev bestemt i kliniske studier. Eksponeringen for paclitaxel (AUC) øgedes lineært fra 2.653 til 16.736 ng·t/ml efter dosering fra 80 til 300 mg/m².

I et studie af patienter med fremskredne, solide tumorer blev de farmakokinetiske karakteristika af paclitaxel efter intravenøs indgift af 260 mg/m² nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel, over 30 minutter sammenlignet med karakteristikaene efter 175 mg/m² af den solvensbaserede paclitaxelindsprøjtning givet over tre timer. Baseret på en non-kompartmental farmakokinetisk analyse var plasmaclearance af paclitaxel med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel større (43%) end clearance efter en solvensbaseret paclitaxelindsprøjtning, og fordelingsvolumenen var også højere (53%).

Der var ingen forskelle i terminal halveringstid. I et studie med 12 patienter, der fik gentagne doser af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel på 260 mg/m² i.v., var den intraindividuelle variabilitet i AUC 19% (interval 3,21-37,70%). Der var ikke evidens for akkumulering af paclitaxel ved flere behandlingsforløb.

Fordeling

Efter administration af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel til patienter med solide tumorer fordeles paclitaxel ligeligt i blodceller og plasma, og det er bundet til plasmaproteiner i høj grad (94%).

Paclitaxels proteinbinding efter administration af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel blev vurderet ved ultrafiltrering i et intraindividuel sammenligningsstudie. Fraktionen af frit paclitaxel var signifikant højere med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel (6,2%) end med solvensbaseret paclitaxel (2,3%). Dette medførte signifikant højere eksponering for ubundet paclitaxel med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel sammenlignet med solvensbaseret paclitaxel, selvom den totale eksponering er sammenlignelig. Dette skyldes formentlig, at paclitaxel ikke fanges i polyethoxylet ricinusolie (Cremophor EL) miceller, sådan som det er tilfældet med solvensbaseret paclitaxel. Baseret på den offentliggjorte litteratur indikerer *in vitro*-studier af binding til humane serumproteiner (med paclitaxelkoncentrationer fra 0,1 til 50 µM), hvilket indikerer, at proteinbindingen af paclitaxel ikke bliver påvirket af cimetidin, ranitidin, dexamethason eller diphenhydramin.

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse er det totale fordelingsvolumen ca. 1.741 l. Det store fordelingsvolumen indikerer omfattende ekstravaskulær fordeling og/eller vævsbinding af paclitaxel.

Biotransformation og elimination

Baseret på den offentliggjorte litteratur viser *in vitro*-studier med humane levermikrosomer og vævssnit, at paclitaxel primært bliver metaboliseret til 6α-hydroxypaclitaxel og til to mindre metabolitter, 3'-p-hydroxypaclitaxel og 6α-3'-p-dihydroxypaclitaxel. Dannelsen af disse hydroxylede metabolitter katalyseres af CYP2C8-, CYP3A4- og af henholdsvis både CYP2C8- og CYP3A4-isoenzymet.

Efter 30-minutters infusion af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel ved 260 mg/m² til patienter med metastatisk brystkræft udgjorde den gennemsnitlige kumulative udskillelse af uomdannet aktivt stof i urinen 4% af den totale administrerede dosis med under 1% som metabolitterne 6α-hydroxypaclitaxel og 3'-p-hydroxypaclitaxel, hvilket indikerer omfattende ikke-renal clearance. Paclitaxel elimineres primært via levermetabolisering og galdeudskillelse.

Ved det kliniske dosisinterval på 80 til 300 mg/m² var den gennemsnitlige plasmaclearance af paclitaxel i intervallet fra 13 til 30 l/t/m², og den gennemsnitlige terminale halveringstid var i intervallet fra 13 til 27 timer.

Nedsat leverfunktion

Virkningen af nedsat leverfunktion på populationsfarmakokinetikken af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel blev undersøgt hos patienter med fremskredne solide tumorer. Denne analyse omfattede patienter med normal leverfunktion (n = 130) og præeksisterende let (n = 8), moderat (n = 7) eller svært (n = 5) nedsat leverfunktion (i henhold til kriterierne fra *NCI Organ Dysfunction Working Group*). Resultaterne viser, at let nedsat leverfunktion (total bilirubin > 1 til ≤ 1,5 x øvre normalværdi) ikke har nogen klinisk vigtig virkning på paclitaxels farmakokinetik. Patienter med moderat (total bilirubin > 1,5 til ≤ 3 x øvre normalværdi) eller svært (total bilirubin > 3 til ≤ 5 x øvre normalværdi) nedsat leverfunktion har en 22% til 26% reduktion i paclitaxels maksimale eliminationshastighed og en ca. 20% forhøjet gennemsnitlig paclitaxel-AUC, sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Nedsat leverfunktion har ingen virkning på den gennemsnitlige paclitaxel-C_{max}. Desuden viser eliminationen af paclitaxel en invers korrelation med total bilirubin og en positiv korrelation med serumalbumin.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske modeller indikerer, at der ikke er nogen korrelation mellem leverfunktion (indikeret ved niveauet af baseline-albumin eller total bilirubin) og neutropeni efter justering for eksponering for nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel.

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter med total bilirubin > 5 x øvre normalværdi eller for patienter med metastatisk adenokarcinom i pancreas (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

En populationsfarmakokinetisk analyse omfattede patienter med normal nyrefunktion (n = 65) og præeksisterende let (n = 61), moderat (n = 23) eller svært (n = 1) nedsat nyrefunktion (i henhold til udkastet til kriterierne for FDA-retningslinjerne 2010). Let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 til < 90 ml/min) har ingen klinisk vigtig virkning på paclitaxels maksimale eliminationshastighed og systemiske eksponering (AUC og C_{max}). Farmakokinetiske data er utilstrækkelige for patienter med svært nedsat nyrefunktion, og de er ikke tilgængelige for patienter med nyresygdom i slutstadiet.

Ældre

En populationsfarmakokinetisk analyse af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel inkluderede patienter i aldersintervallet fra 24 til 85 år og viser, at alder ikke har en signifikant indflydelse på paclitaxels maksimale eliminationshastighed og systemiske eksponering (AUC og C_{max}).

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering ved brug af data fra 125 patienter med fremskredne solide tumorer indikerer, at patienter ≥ 65 år kan være mere følsomme for udvikling af neutropeni i løbet af den første behandlingscyklus, selvom eksponeringen for paclitaxel i plasma ikke påvirkes af alder.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for paclitaxel efter 30 minutters intravenøs administration ved dosisniveauer på 120 mg/m² til 270 mg/m² blev fastlagt hos 64 patienter (2 til ≤ 18 år) i fase 1 af et fase ½-studie med tilbagevendende eller refraktære pædiatriske solide tumorer. Efter dosisøgning fra 120 til 270 mg/m² spandt paclitaxels gennemsnitlige AUC_(0-inf) og C_{max} fra henholdsvis 8867 til 14361 ng*t/ml og fra 3488 til 8078 ng/ml.

De dosis-normaliserede maksimale lægemiddeleksponeringsværdier var sammenlignelige på tværs af det undersøgte dosisinterval. De dosis-normaliserede samlede lægemiddeleksponeringsværdier var imidlertid kun sammenlignelige på tværs af 120 mg/m² til 240 mg/m²; med lavere dosis-normaliseret AUC_∞ ved 270 mg/m² dosisniveauet. Ved MTD på 240 mg/m² var gennemsnitlig CL 19,1 l/t, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var 13,5 timer.

Hos børn og unge patienter steg eksponeringen for paclitaxel med højere dosering, og ugentlige lægemiddeleksponeringer var højere end hos voksne patienter.

Andre intrinsiske faktorer

Populationsfarmakokinetiske analyser af nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel indikerer, at køn, race (asiatisk *versus* hvid) og typen af solide tumorer ikke har en klinisk vigtig virkning på paclitaxels systemiske eksponering (AUC og C_{max}). Patienter, der vejer 50 kg havde en paclitaxel-AUC, der var ca. 25% lavere end for patienter, der vejede 75 kg. Den kliniske relevans af dette fund er ikke kendt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Paclitaxels karcinogenicitet er ikke blevet undersøgt. Paclitaxel er imidlertid – baseret på den offentliggjorte litteratur – et potentielt karcinogent og genotoksisk middel i kliniske doser, baseret på den farmakodynamiske virkningsmekanisme. Paclitaxel har vist sig at være clastogent *in vitro* (kromosomafvigelser i humane lymfocytter) og *in vivo* (mikronucleustest hos mus). Paclitaxel har vist sig at være genotoksisk *in vivo* (mikronucleustest hos mus), men inducerede ikke mutagenicitet ved Ames-test eller ved kinesisk hamster ovarie/hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferase (CHO/HGPRT) genmutationsbestemmelse.

Paclitaxel blev, ved doser under den terapeutiske dosis for mennesker, forbundet med lav fertilitet ved administration før og under parring hos han- og hunrotter og føtal toksicitet hos rotter. Dyreforsøg med nanopartikler bestående af humant serumalbumin-paclitaxel viste irreversible, toksiske virkninger på de mandlige forplantningsorganer ved klinisk relevante eksponeringsniveauer.

Paclitaxel og/eller dets metabolitter blev udskilt i mælken hos diegivende rotter. Efter intravenøs administration af radioaktivt mærket paclitaxel til rotter på dag 9 til 10 postpartum, var koncentrationen af radioaktivitet i mælk højere end i plasma og faldt i takt med plasmakoncentrationen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Albumin (humant)
Natriumcaprylat
D/L-N-acetyl-tryptophan
Natriumchlorid
Hydrochloridsyre
Natriumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

3 år

Stabilitet for den rekonstituerede dispersion i hætteglasset

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved temperaturer på 2 °-8 °C, når hætteglasset er i den originale æske og beskyttet mod stærkt lys. Der kan anvendes alternativ lysbeskyttelse i renrummet. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet fyldes i en infusionspose med det samme, medmindre metoden for åbning, rekonstitution, fortynding udelukker risiciene for mikrobiel kontamination. Hvis præparatet ikke bruges med det samme, er opbevaringstider og

opbevaringsforhold er på brugerens ansvar.

Stabilitet af den rekonstituerede dispersion i infusionsposen

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved en temperatur på 2 °-8 °C, beskyttet mod lys, efterfulgt af 4 timer ved en temperatur på 15 °-25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme, medmindre metoden for åbning, rekonstitution, fortynding udelukker risiciene for mikrobiel kontamination. Hvis præparatet ikke bruges med det samme, er opbevaringstider og opbevaringsforhold er på brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnede hætteglas

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys. Hverken frost eller nedkøling påvirker præparatets stabilitet negativt.

Rekonstitueret dispersion

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas 50 ml (type 1-glas) med prop (butylgummi) og hætte (aluminium) indeholdende 100 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Pakningsstørrelse: Et hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Forholdsregler ved klargøring og administration

Paclitaxel er et cytotoxisk lægemiddel mod cancer, og som ved andre potentielt toksiske forbindelser, skal der udvises forsigtighed ved håndtering af Pazenir. Anvendelse af handsker, beskyttelsesbriller og beskyttende beklædning anbefales. Hvis dispersionen kommer i kontakt med huden, skal huden straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis den kommer i kontakt med slimhinder, skal der skylles grundigt med vand. Pazenir bør kun klargøres og administreres af personale, der har modtaget passende træning i håndteringen af cytotoxiske midler. Personale, der er gravide, bør ikke håndtere Pazenir.

Da der er risiko for ekstravasation, tilrådes det at overvåge infusionsstedet nøje for mulige infiltrationer under administration af lægemidlet. Hvis infusionstiden af Pazenir følger anvisningerne og begrænses til 30 minutter, reduceres risikoen for infusionsrelaterede reaktioner.

Rekonstitution og administration af lægemidlet

Pazenir leveres som et sterilt, frysetørret pulver til rekonstitution inden brug. Efter rekonstitution indeholder hver ml dispersion 5 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Ved brug af en steril sprøjte injiceres 20 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske, opløsning, langsomt (i løbet af mindst 1 minut) ind i et hætteglas med Pazenir.

Infusionsvæsken bør sprøjtes mod indersiden af hætteglasset. Infusionsvæsken bør ikke sprøjtes direkte på pulveret, da dette kan resultere i skumdannelse.

Når tilsætningen er fuldført, skal hætteglasset have lov til at stå i mindst 5 minutter for at sikre ordentlig gennemvædning af det faste stof. Derefter bør hætteglasset forsigtigt og langsomt hvirvles og/eller vendes på hovedet i mindst 2 minutter, indtil alt pulver er fuldstændigt dispergeret. Dannelse af skum skal undgås. Hvis der forekommer skumdannelse eller sammenklumpning, skal dispersionen stå i mindst 15 minutter, indtil skummet lægger sig.

Den rekonstituerede dispersion skal være mælkeagtig og homogen uden synligt bundfald. En vis bundfældning af den rekonstituerede dispersion kan forekomme. Hvis der er synligt bundfald eller bundfældning, skal hætteglasset forsigtigt vendes på hovedet igen for at sikre fuldstændig redispersion før brug.

Inspicér dispersionen i hætteglasset for indhold af partikler. Administrer ikke den rekonstituerede dispersion, hvis der ses partikler i hætteglasset.

Det nøjagtige, totale volumen af 5 mg/ml dispersionen, der kræves til patienten, beregnes, og den korrekte mængde rekonstitueret Pazenir injiceres i en tom, steril (PVC- eller ikke-PVC-type) infusionspose.

Anvendelse af medicinsk udstyr med siliconeolie som smøremiddel (f.eks. kanyler og intravenøse (i.v.) infusionsposer) til at rekonstituere og administrere Pazenir kan føre til dannelse af proteinholdige tråde. Administrér Pazenir via et infusionssæt med et indsat 15 µm filter for at undgå administration af disse tråde. Trådene fjernes med et 15 µm filter, og de fysiske eller kemiske egenskaber af det rekonstituerede præparat ændres ikke herved.

Hvis filtre med en porestørrelse mindre end 15 µm anvendes, kan det medføre, at filteret tilstoppes.

Det er ikke nødvendigt at anvende specielle di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)-frie infusionsbeholdere eller administrationssæt til at klargøre eller indgive Pazenir-infusioner.

Efter administration anbefales det, at den intravenøse slange skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning, for at sikre administration af hele dosis.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1317/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. maj 2019

Dato for seneste fornyelse: 5. januar 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Teva Nederland B.V. (ekstra enhed)
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pazenir 5 mg/ml pulver til infusionsvæske, dispersion.

paclitaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Efter rekonstituering indeholder hver ml dispersion 5 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Albumin (humant), natriumcaprylat, D/L-N-acetyl-tryptophan, natriumchlorid, hydrochloridsyre og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, dispersion.

1 hætteglas

100 mg/20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke erstatte eller erstattes med andre paclitaxelformuleringer.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar beholderen i den ydre karton indtil brug for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution, se indlægssedlen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1317/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR- 2D-STREGKODE
--

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pazenir 5 mg/ml pulver til infusionsvæske, dispersion

paclitaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.
Efter rekonstituering indeholder hver ml dispersion 5 mg paclitaxel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Albumin (humant), natriumcaprylat, D/L-N-acetyl-tryptophan, natriumchlorid, hydrochloridsyre og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, dispersion.

100 mg/20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke erstatte eller erstattes med andre paclitaxelformuleringer.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Uåbnede hætteglas: Opbevar beholderen i den ydre karton indtil brug for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1317/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Pazenir 5 mg/ml pulver til infusionsvæske, dispersion

paclitaxel

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Pazenir
3. Sådan skal du bruge Pazenir
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Pazenir indeholder paclitaxel som aktivt stof. Paclitaxel er bundet til det humane protein albumin i form af bittesmå partikler, der kaldes nanopartikler. Paclitaxel hører til en gruppe lægemidler, der kaldes "taxaner", og anvendes til at behandle kræft.

- Paclitaxel er den del af lægemidlet, der påvirker kræften. Det virker ved at forhindre, at kræftcellerne deler sig – dette betyder, at de dør.
- Albumin er den del af lægemidlet, der hjælper paclitaxel med at blive opløst i blodet og med at krydse blodkarrenes vægge og nå ind i tumoren. Dette betyder, at andre kemikalier, der kan forårsage bivirkninger, som kan være livstruende, ikke er nødvendige. Sådanne bivirkninger forekommer meget mindre hyppigt med Pazenir.

Anvendelse

Pazenir anvendes til behandling af de følgende kræfttyper:

Brystkræft

- Brystkræft, som har spredt sig til andre dele af kroppen (dette kaldes "metastatisk" brystkræft).
- Pazenir anvendes til metastatisk brystkræft, når mindst en anden behandlingsmetode er blevet forsøgt, men ikke har hjulpet, og behandling med en gruppe lægemidler, der kaldes "antracykliner", ikke er egnet til dig.
- Personer med metastatisk brystkræft, der fik paclitaxel bundet til det humane protein albumin, efter en anden behandlingsmetode ikke havde hjulpet, havde større sandsynlighed for at opleve en reduktion i tumorstørrelse og levede længere end personer, der fik en anden behandling.

Kræft i bugspytkirtlen

- Pazenir anvendes sammen med et lægemiddel, der kaldes gemcitabin, hvis du har metastatisk kræft i bugspytkirtlen. Personer med metastatisk kræft i bugspytkirtlen (kræft i bugspytkirtlen, der har spredt sig til andre dele af kroppen), som fik paclitaxel bundet til det humane protein

albumin sammen med gemcitabin i et klinisk studie, levede længere end personer, der kun fik gemcitabin.

Lungekræft

- Pazenir anvendes sammen med et lægemiddel, der kaldes carboplatin, hvis du har den mest almindelige type lungekræft, der kaldes "ikke-småcellet lungekræft".
- Pazenir anvendes til ikke-småcellet lungekræft, hvis operation eller strålebehandling ikke er egnet til at behandle sygdommen.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Pazenir

Brug ikke Pazenir

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for paclitaxel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Pazenir (angivet i punkt 6)
- hvis du ammer
- hvis du har et nedsat antal hvide blodlegemer (neutrofilantal ved *baseline* < 1.500 celler/mm³ - din læge kan fortælle dig om dette).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du bruger Pazenir

- hvis du har dårlig nyrefunktion
- hvis du har svære leverproblemer
- hvis du har problemer med hjertet.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af disse tilstande, mens du behandles med Pazenir. Det er muligt, at lægen standser behandlingen eller nedsætter din dosis:

- hvis du får unormale blå mærker, blødning, eller infektionstegn såsom ondt i halsen eller feber
- hvis du oplever følelsesløshed, en stikkende, prikkende fornemmelse, følsomhed over for berøring eller muskelsvaghed
- hvis du får vejrtrækningsbesvær, f.eks. stakåndethed eller tør hoste.

Børn og unge

Dette lægemiddel er kun til voksne og må ikke tages af børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Pazenir

Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler eller for nyligt har taget andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Det skyldes, at Pazenir kan påvirke virkningen af andre lægemidler, og andre lægemidler kan påvirke virkningen af Pazenir.

Vær forsigtig og tal med din læge, hvis du får Pazenir samtidig med nogle af følgende:

- lægemidler til behandling af infektioner (dvs. antibiotika som erythromycin, rifampicin osv. Spørg din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis du ikke er sikker på, om de lægemidler, du tager, er antibiotika), herunder også lægemidler til behandling af svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol)
- lægemidler, der anvendes mod humørsvingninger. De kaldes også antidepressive lægemidler (f.eks. fluoxetin)
- lægemidler, der anvendes mod krampeanfald (epilepsi) (f.eks. carbamazepin, phenytoin)
- lægemidler, der anvendes til at sænke niveauet af lipider (fedt) i blodet (f.eks. gemfibrozil)
- lægemidler, der anvendes mod halsbrand eller mavesår (f.eks. cimetidin)
- lægemidler, der anvendes mod hiv og aids (f.eks. ritonavir, sequinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- et lægemiddel, der kaldes clopidogrel og anvendes til at forebygge blodpropper.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Paclitaxel kan medføre alvorlige misdannelser, og du bør derfor ikke bruge det, hvis du er gravid. Din

læge vil sørge for, at du får en graviditetstest, inden du starter på behandlingen med Pazenir.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under og i mindst 6 måneder efter at have fået behandling med Pazenir.

Du må ikke amme, mens du tager Pazenir, da det er ukendt, om det aktive stof paclitaxel udskilles i modermælken.

Mænd anbefales at anvende sikker prævention samt at undgå frarådes at gøre kvinder gravide under og i mindst 3 måneder efter behandlingen, og de bør søge rådgivning om opbevaring af sæd forud for behandlingen på grund af risikoen for permanent sterilitet efter behandling med Pazenir.

Spørg din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle personer kan føle sig trætte eller svimle, efter de har fået Pazenir. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner, hvis dette sker for dig.

Hvis du får andre lægemidler som en del af din behandling, skal du spørge din læge til råds vedrørende kørsel og betjening af maskiner.

Pazenir indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du bruge Pazenir

En læge eller en sygeplejerske vil give dig Pazenir i en vene fra et intravenøst drop. Den dosis, du får, er baseret på din legemsoverflade og resultaterne af blodprøverne. Den anbefalede dosis for brystkræft er 260 mg/m² legemsoverflade, givet i løbet af 30 minutter. Den anbefalede dosis for fremskreden kræft i bugspytkirtlen er 125 mg/m² legemsoverflade, givet i løbet af 30 minutter. Den anbefalede dosis ved ikke-småcellet lungekræft er 100 mg/m² legemsoverflade, givet i løbet af 30 minutter.

Hvor tit skal jeg have Pazenir?

Til behandling af metastatisk brystkræft gives Pazenir sædvanligvis én gang hver tredje uge (på dag 1 i en 21-dages cyklus).

Til behandling af fremskreden kræft i bugspytkirtlen gives Pazenir på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dages behandlingscyklus. Gemcitabin gives umiddelbart efter Pazenir.

Til behandling af ikke-småcellet lungekræft gives Pazenir én gang ugentligt (dvs. på dag 1, 8 og 15 i hver 21-dages cyklus), hvor carboplatin gives en gang hver tredje uge (dvs. kun på dag 1 i hver 21-dages cyklus), umiddelbart efter Pazenir-dosis er blevet givet.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende **meget almindelige** bivirkninger kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer:

- Hårtab (de fleste tilfælde af hårtab forekom inden for en måned efter behandlingsstart med paclitaxel. Når hårtab forekommer, er det omfattende (over 50%) hos de fleste patienter)
- Udslæt
- Unormalt fald i antallet af nogle typer hvide blodlegemer (neutrofiler, lymfocytter eller

- leukocytter) i blodet
- Mangel på røde blodlegemer
- Nedsat antal blodplader i blodet
- Virkning på perifere nerver (smerter, følelsesløshed, prikkende fornemmelse)
- Smerter i et eller flere led
- Smerter i muskler
- Kvalme, diarré, forstoppelse, ømhed i munden, appetitløshed
- Opkastninger
- Svaghed og træthed, feber
- Dehydrering, smagsforstyrrelser, vægttab
- Lavt kaliumniveau i blodet
- Depression, søvnproblemer
- Hovedpine
- Kulderystelser
- Åndedrætsbesvær
- Svimmelhed
- Hævede slimhinder og bløddede
- Forhøjede prøver for leverfunktionen
- Smerter i arme og ben
- Hoste
- Mavesmerter
- Næseblod

Almindelige bivirkninger kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer:

- Kløe, tør hud, neglelidelser
- Infektion, feber med nedsat antal af en type hvide blodlegemer (neutrofiler) i blodet, blussen, trøske (svampeinfektion), svær infektion i blodet, som kan være forårsaget af et nedsat antal hvide blodlegemer
- Nedsat antal af alle blodlegemer
- Bryst- eller halssmerter
- Fordøjelsesbesvær, maveubehag
- Tilstoppet næse
- Smerter i ryggen, knoglesmerter
- Nedsat muskelkoordinering eller læsebesvær, øget eller mindre tåreflåd, tab af øjenvipper
- Ændringer i hjerterefrekvens eller -rytme, hjerterinsufficiens
- Nedsat eller forhøjet blodtryk
- Rødme eller hævelse på indstikstedet
- Angst
- Lungeinfektion
- Urinvejsinfektion
- Tarmobstruktion, tyktarmsbetændelse, betændelse i galdevejene
- Akut nyresvigt
- Forhøjet bilirubin i blodet
- Ophostning af blod
- Tør mund, synkebesvær
- Muskelsvaghed
- Sløret syn

Ikke almindelige bivirkninger kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer:

- Øget vægt, øget mælkesyredehydrogenase i blodet, nedsat nyrefunktion, øget blodsukker, øget fosfor i blodet
- Svage eller manglende reflekser, ufrivillige bevægelser, smerter langs en nerve, besvimelse, svimmelhed, når du rejser dig, rysten, lammelse af ansigtsnerven
- Irriterede øjne, smertefulde øjne, røde øjne, kløende øjne, dobbeltsyn, reduceret syn eller det at se blinkende lys, sløret syn på grund af hævelse af nethinden (cystoidt makulaødem)
- Ørepine, tinnitus
- Slimfyldt hoste, åndenød ved almindelig gang eller trappegang, løbende næse eller tør næse,

- nedsatte vejrtrækningslyde, vand i lungerne, stemmetab, blodprop i lungen, tør hals
- Luft i maven, mavekramper, smertefulde eller ømme gummer, rektal blødning
- Smertefuld vandladning, hyppig vandladning, blod i urinen, blæresvækkelse
- Fingerneglssmerte, fingerneglsubehag, tab af fingernegle, udslæt, hudsmerte, rød hud fra sollys, hudskjolder, øget svedtendens, natlige svedeture, hvide områder på huden, sår, opsvulmet ansigt
- Nedsat fosfor i blodet, væskeansamling, lavt albumin i blodet, øget tørst, nedsat kalcium i blodet, nedsat blodsukker, nedsat natrium i blodet
- Smerte og hævelse i næse, hudinfektioner, infektion som følge af det intravenøse kateter
- Blå mærker
- Smerter på tumorstedet, tumordød
- Nedsat blodtryk når du rejser dig op, kolde hænder og fødder
- Gangbesvær, hævelse
- Allergisk reaktion
- Nedsat leverfunktion, øget leverstørrelse
- Smerte i brystet
- Rastløshed
- Små blødninger i huden på grund af blodpropper
- En sygdom, der omfatter ødelæggelse af røde blodlegemer og akut nyresvigt

Sjældne bivirkninger kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer:

- Hudreaktion over for andre stoffer eller lungebetændelse efter strålebehandling
- Blodprop
- Meget langsom puls, hjerteanfald
- Udsivning af lægemiddel fra blodåren
- Forstyrrelse i hjertets rytme på grund af hæmmet impulsledning mellem hjertets kamre (atrioventrikulært blok)

Meget sjældne bivirkninger kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer:

- Svær vævsirritation og udslæt på hud og slimhinder (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kendte bivirkninger (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data):

- Hård hud/fortykkelse af huden (sklerodermi)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas: Opbevar beholderen i den ydre karton indtil brug for at beskytte mod lys.

Efter den første rekonstitution bør dispersionen anvendes med det samme. Hvis ikke den anvendes med det samme, kan dispersionen opbevares i et køleskab (ved temperaturer på 2 °C-8 °C) i op til 24 timer i hætteglasset, hvis den opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Den rekonstituerede dispersion i det intravenøse drop kan opbevares i op til 24 timer ved en temperatur på 2 °-8 °C, beskyttet mod lys, efterfulgt af 4 timer ved en temperatur på 15 °-25 °C.

Din læge eller apotekspersonalet har ansvaret for at bortskaffe al ubrugt Pazenir på korrekt vis.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pazenir indeholder:

Aktivt stof: paclitaxel.

Hvert hætteglas indeholder 100 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Efter rekonstitution indeholder hver ml dispersion 5 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Øvrige indholdsstoffer: Albumin (humant), natriumcaprylat, D/L-N-acetyl-tryptophan, natriumchlorid, hydrochloridsyre og natriumhydroxid, se punkt 2 "Pazenir indeholder natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Pazenir er et hvidt til gult pulver til infusionsvæske, dispersion. Pazenir fås i hætteglas, der indeholder 100 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Fremstillere

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Haarlem
2031 GA
Holland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

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 915359180

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Sundhedspersoner

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Brugsanvisning, håndtering og bortskaffelse

Forholdsregler ved klargøring og administration

Paclitaxel er et cytotoxisk lægemiddel mod cancer, og som ved andre potentielt toksiske forbindelser, skal der udvises forsigtighed ved håndtering af Pazenir. Handsker, beskyttelsesbriller og beskyttende beklædning bør anvendes. Hvis Pazenir-dispersionen kommer i kontakt med huden, skal huden straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis Pazenir kommer i kontakt med slimhinder, skal der skylles grundigt med vand. Pazenir bør kun klargøres og administreres af personale, der har modtaget passende træning i håndteringen af cytotoxiske midler. Personale, der er gravide, bør ikke håndtere Pazenir.

Da der er risiko for ekstravasation, tilrådes det at overvåge infusionsstedet nøje for mulige infiltrationer under administration af lægemidlet. Hvis infusionstiden af Pazenir følger anvisningerne og begrænses til 30 minutter, reduceres risikoen for infusionsrelaterede reaktioner.

Rekonstitution af produktet og administration

Pazenir bør gives under overvågning af en kvalificeret onkolog på afdelinger, der er specialiseret i administration af cytotoxiske midler.

Pazenir leveres som et sterilt, frysetørret pulver til rekonstitution inden brug. Efter rekonstitution indeholder hver ml dispersion 5 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler. Administrér den rekonstituerede Pazenir-dispersion intravenøst via et infusionsæt med et indsat 15 µm filter.

Rekonstitution af 100 mg:

Ved brug af en steril sprøjte injiceres 20 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske, opløsning, langsomt (i løbet af mindst 1 minut) ind i et hætteglas med 100 mg Pazenir.

Infusionsvæsken bør sprøjtes **mod indersiden af hætteglasset**. Infusionsvæsken bør ikke sprøjtes direkte på pulveret, da dette kan resultere i skumdannelse.

Når tilsætningen er fuldført, skal hætteglasset have lov til at stå i mindst 5 minutter for at sikre ordentlig gennemvædning af det faste stof. Derefter bør hætteglasset forsigtigt og langsomt hvirvles og/eller vendes på hovedet i mindst 2 minutter, indtil alt pulver er fuldstændigt dispergeret. Dannelse af skum bør undgås. Hvis der forekommer skumdannelse eller sammenklumpning, bør dispersionen stå i mindst 15 minutter, indtil skummet lægger sig.

Den rekonstituerede dispersion skal være mælkeagtig og homogen uden synligt bundfald. En vis bundfældning af den rekonstituerede dispersion kan forekomme. Hvis der er synligt bundfald eller bundfældning, skal hætteglasset forsigtigt vendes på hovedet igen for at sikre fuldstændig redispersion før brug.

Inspicér dispersionen i hætteglasset for indhold af partikler. Administrér ikke den rekonstituerede dispersion, hvis der ses partikler i hætteglasset.

Det nøjagtige, totale volumen af 5 mg/ml dispersionen, der kræves til patienten, beregnes, og den korrekte mængde rekonstitueret Pazenir injiceres i en tom, steril (PVC- eller ikke-PVC-type) infusionspose.

Anvendelse af medicinsk udstyr med siliconeolie som smøremiddel (f.eks. kanyler og intravenøse (i.v.) infusionsposer) til at rekonstituere og administrere Pazenir kan føre til dannelse af proteinholdige tråde. Administrér Pazenir via et infusionssæt med et indsat 15 µm filter for at undgå administration af disse tråde. Trådene fjernes med et 15 µm filter, og de fysiske eller kemiske egenskaber af det rekonstituerede præparat ændres ikke herved.

Hvis filtre med en porestørrelse mindre end 15 µm anvendes, kan det medføre, at filteret tilstoppes.

Det er ikke nødvendigt at anvende specielle DEHP-frie infusionsbeholdere eller administrationssæt til at klargøre eller indgive Pazenir-infusioner.

Efter administration anbefales det, at den intravenøse slange skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning, for at sikre administration af hele dosis.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Stabilitet

Uåbnede hætteglas med Pazenir er stabile indtil den dato, der er angivet på emballagen, så længe hætteglasset opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys. Hverken frost eller nedkøling påvirker præparatets stabilitet negativt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.

Stabilitet af den rekonstituerede dispersion i hætteglasset

Efter den første rekonstitution bør dispersionen fyldes i en infusionspose med det samme. Kemisk og fysisk stabilitet under brug er dog blevet påvist i 24 timer ved 2 °C-8 °C i den originale æske og beskyttet mod stærkt lys.

Stabilitet af den rekonstituerede dispersion i infusionsposen

Efter rekonstitution bør den rekonstituerede dispersion i infusionsposen anvendes med det samme. Kemisk og fysisk stabilitet under brug er dog blevet påvist i 24 timer ved en temperatur på 2 °-8 °C, beskyttet mod lys, efterfulgt af 4 timer ved en temperatur på 15 °-25 °C.