

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pazenir 5 mg/mL polvere per dispersione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per dispersione per infusione.

La dispersione ricostituita presenta un pH di 6-7,5 e un valore di osmolalità di 300-360 mOsm/kg. La polvere è di colore da bianco a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La monoterapia con Pazenir è indicata nel trattamento del tumore metastatico della mammella in pazienti adulti che hanno fallito il trattamento di prima linea per la malattia metastatica e per i quali la terapia standard, contenente antraciclina, non è indicata (vedere paragrafo 4.4).

Pazenir in associazione con gemcitabina è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico del pancreas.

Pazenir in associazione con carboplatino è indicato per il trattamento di prima linea del tumore del polmone non a piccole cellule, in pazienti adulti non candidati a chirurgia potenzialmente curativa e/o a radioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pazenir deve essere somministrato esclusivamente sotto la supervisione di un oncologo qualificato in reparti specializzati nella somministrazione di agenti citotossici. Non deve essere usato in sostituzione di altre formulazioni di paclitaxel, né sostituito con esse.

Posologia

Tumore della mammella

La dose raccomandata di Pazenir è di 260 mg/m² da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane.

Aggiustamento della dose durante il trattamento del tumore della mammella

Nei pazienti che presentano neutropenia severa (conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³ per una settimana o più) o neuropatia sensitiva severa durante la terapia con Pazenir, la dose dovrà essere ridotta a 220 mg/m² nei cicli successivi. Nel caso si ripresentino neutropenia severa o neuropatia sensitiva severa, la dose dovrà essere ulteriormente ridotta a 180 mg/m². Pazenir non deve essere somministrato finché la conta dei neutrofili non ritorna a valori superiori a 1 500 cellule/mm³. Per la neuropatia sensitiva di grado 3, sospendere il trattamento fino al ritorno al grado 1 o 2, e in seguito

ridurre la dose per tutti i cicli successivi.

Adenocarcinoma pancreatico

La dose raccomandata di Pazénir in associazione con gemcitabina è di 125 mg/m², da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni. La dose raccomandata concomitante di gemcitabina è di 1 000 mg/m², da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti immediatamente dopo aver completato la somministrazione di Pazénir, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni.

Aggiustamento di dose durante il trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico

Tabella 1: Riduzioni dei livelli di dose per i pazienti con adenocarcinoma pancreatico

Livello di dose	Dose di Pazénir (mg/m ²)	Dose di gemcitabina (mg/m ²)
Dose completa	125	1 000
1 ^a riduzione del livello di dose	100	800
2 ^a riduzione del livello di dose	75	600
Se è necessaria un'ulteriore riduzione di dose	Interrompere il trattamento	Interrompere il trattamento

Tabella 2: Modifiche della dose per neutropenia e/o trombocitopenia all'inizio di un ciclo o durante un ciclo per i pazienti con adenocarcinoma pancreatico

Giorno del ciclo	Conta ANC (cellule/mm ³)		Conta piastrinica (cellule/mm ³)	Dose di Pazenir	Dose di gemcitabina
Giorno 1	< 1 500	OPPURE	< 100 000	Ritardare la somministrazione fino al recupero	
Giorno 8	≥ 500 ma < 1 000	OPPURE	≥ 50 000 ma < 75 000	Ridurre le dosi di 1 livello	
	< 500	OPPURE	< 50 000	Sospendere la somministrazione	
Giorno 15: Se le dosi del giorno 8 sono state somministrate senza modifiche:					
Giorno 15	≥ 500 ma < 1 000	OPPURE	≥ 50 000 ma < 75 000	Trattare con il livello di dose del giorno 8 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 1 livello rispetto alle dosi del giorno 8	
	< 500	OPPURE	< 50 000	Sospendere la somministrazione	
Giorno 15: Se le dosi del giorno 8 sono state ridotte:					
Giorno 15	≥ 1 000	E	≥ 75 000	Ritornare ai livelli di dose del giorno 1 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Trattare con le stesse dosi del giorno 8	
	≥ 500 ma < 1 000	OPPURE	≥ 50 000 ma < 75 000	Trattare con il livello di dose del giorno 8 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 1 livello rispetto alle dosi del giorno 8	
	< 500	OPPURE	< 50 000	Sospendere la somministrazione	

Giorno 15: Se le dosi del giorno 8 sono state sospese:				
Giorno 15	$\geq 1\ 000$	E	$\geq 75\ 000$	Ritornare ai livelli di dose del giorno 1 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 1 livello rispetto alle dosi del giorno 1
	≥ 500 ma $< 1\ 000$	OPPURE	$\geq 50\ 000$ ma $< 75\ 000$	Ridurre le dosi di 1 livello e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 2 livelli rispetto alle dosi del giorno 1
	< 500	OPPURE	$< 50\ 000$	Sospendere la somministrazione

Sigle: ANC = conta assoluta dei neutrofili (*ANC = Absolute Neutrophil Count*); WBC = leucociti (*WBC = White Blood Cell*)

Tabella 3: Modifiche della dose per altre reazioni avverse al farmaco nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico

Reazione avversa al farmaco (ADR)	Dose di Pazenir	Dose di gemcitabina
Neutropenia febbrile: grado 3 o 4	Sospendere la somministrazione fino alla scomparsa della febbre e a $ANC \geq 1\ 500$; riprendere al livello di dose successivo più basso ^a	
Neuropatia periferica: grado 3 o 4	Sospendere la somministrazione fino al miglioramento a un grado ≤ 1 ; riprendere al livello di dose successivo più basso ^a	Trattare con la stessa dose
Tossicità cutanea: grado 2 o 3	Ridurre al livello di dose successivo più basso ^a ; interrompere il trattamento se l'ADR persiste	
Tossicità gastrointestinale: mucosite o diarrea di grado 3	Sospendere la somministrazione fino al miglioramento a un grado ≤ 1 ; riprendere al livello di dose successivo più basso ^a	

^a Vedere la Tabella 1 per le riduzioni dei livelli di dose

Tumore del polmone non a piccole cellule

La dose raccomandata di Pazenir è di 100 mg/m^2 , da somministrare mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 21 giorni. La dose raccomandata di carboplatino è $AUC = 6\text{ mg}\cdot\text{min/mL}$, da somministrare solo il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni, iniziando non appena terminata la somministrazione di Pazenir.

Aggiustamento della dose durante il trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule

Pazenir non deve essere somministrato il giorno 1 del ciclo finché la conta assoluta dei neutrofili (ANC) non sia $\geq 1\ 500\text{ cellule/mm}^3$ e la conta piastrinica non sia $\geq 100\ 000\text{ cellule/mm}^3$. Per ogni dose settimanale successiva di Pazenir, i pazienti devono avere una $ANC \geq 500\text{ cellule/mm}^3$ e una conta piastrinica $> 50\ 000\text{ cellule/mm}^3$; in caso contrario la dose deve essere sospesa fino al recupero di tali valori. Quando i valori tornano a tali livelli, riprendere la somministrazione la settimana successiva secondo i criteri indicati nella Tabella 4. Ridurre la dose successiva solo se i criteri della Tabella 4 vengono soddisfatti.

Tabella 4: Riduzioni della dose per tossicità ematologiche nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule

Tossicità ematologica	Insorgenza	Dose di Pazénir (mg/m ²) ¹	Dose di carboplatino (AUC mg•min/mL) ¹
ANC al nadir < 500/mm ³ con febbre neutropenica > 38 °C OPPURE Rinvio del ciclo successivo a causa di neutropenia persistente ² (ANC al nadir < 1 500/mm ³) OPPURE ANC al nadir < 500/mm ³ per > 1 settimana	Prima	75	4,5
	Seconda	50	3,0
	Terza	Interrompere il trattamento	
Piastrine al nadir < 50 000/mm ³	Prima	75	4,5
	Seconda	Interrompere il trattamento	

¹ Il giorno 1 del ciclo di 21 giorni ridurre la dose di Pazénir e carboplatino contemporaneamente. Nei giorni 8 o 15 del ciclo di 21 giorni ridurre la dose di Pazénir; ridurre la dose di carboplatino al ciclo successivo.

² Per un massimo di 7 giorni dopo la dose programmata del giorno 1 del ciclo successivo.

Per tossicità cutanea di grado 2 o 3, diarrea di grado 3 o mucosite di grado 3, interrompere il trattamento fino al miglioramento della tossicità a un grado ≤ 1, poi riprendere il trattamento secondo le linee guida riportate nella Tabella 5. Per neuropatia periferica di grado ≥ 3, sospendere il trattamento fino al ritorno della condizione a un grado ≤ 1. Il trattamento può essere ripreso al livello di dose successivo più basso nei cicli seguenti, secondo le linee guida riportate nella Tabella 5. Per qualsiasi altra tossicità non ematologica di grado 3 o 4, interrompere il trattamento fino al miglioramento della tossicità a un grado ≤ 2, poi riprendere il trattamento secondo le linee guida riportate nella Tabella 5.

Tabella 5: Riduzioni della dose per tossicità non ematologiche nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule

Tossicità non ematologica	Insorgenza	Dose di Pazénir (mg/m ²) ¹	Dose di carboplatino (AUC mg•min/mL) ¹
Tossicità cutanea di grado 2 o 3 Diarrea di grado 3 Mucosite di grado 3 Neuropatia periferica di grado ≥ 3 Qualsiasi altra tossicità non ematologica di grado 3 o 4	Prima	75	4,5
	Seconda	50	3,0
	Terza	Interrompere il trattamento	
Tossicità cutanea, diarrea o mucosite di grado 4	Prima	Interrompere il trattamento	

¹ Il giorno 1 del ciclo di 21 giorni ridurre la dose di Pazénir e carboplatino contemporaneamente. Nei giorni 8 o 15 del ciclo di 21 giorni ridurre la dose di Pazénir; ridurre la dose di carboplatino al ciclo successivo.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da > 1 a ≤ 1,5 x ULN e aspartato aminotransferasi [AST] ≤ 10 x ULN) non è richiesto un aggiustamento della dose, indipendentemente dall'indicazione. Le dosi sono le stesse previste per i pazienti con funzione epatica normale.

Per i pazienti affetti da tumore metastatico della mammella e per i pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule con compromissione epatica da moderata a grave (bilirubina totale da > 1,5 a ≤ 5 x ULN e AST ≤ 10 x ULN), si raccomanda una riduzione della dose del 20%. La dose ridotta può essere aumentata fino alla dose prevista per i pazienti con funzione epatica normale se il paziente tollera il trattamento per almeno due cicli (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Per i pazienti affetti da adenocarcinoma metastatico del pancreas con compromissione epatica da moderata a severa, non esistono dati sufficienti per consentire raccomandazioni posologiche (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Per i pazienti con bilirubina totale $> 5 \times \text{ULN}$ o AST $> 10 \times \text{ULN}$, non esistono dati sufficienti per consentire raccomandazioni posologiche, indipendentemente dall'indicazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina stimata da ≥ 30 a < 90 mL/min) non è necessario un aggiustamento della dose iniziale di Pazenir. Non sono disponibili dati sufficienti per raccomandare modifiche della dose di Pazenir in pazienti affetti da compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (clearance della creatinina stimata < 30 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni non sono raccomandate ulteriori riduzioni della dose, oltre a quelle previste per tutti i pazienti.

Dei 229 pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in monoterapia per il tumore della mammella nello studio randomizzato, il 13% aveva almeno 65 anni di età e $< 2\%$ aveva un'età uguale o superiore a 75 anni. Non sono emerse tossicità notevolmente più frequenti nei pazienti di almeno 65 anni di età trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana. Tuttavia, una successiva analisi condotta in 981 pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in monoterapia per tumore metastatico della mammella, il 15% dei quali aveva un'età ≥ 65 anni e il 2% un'età ≥ 75 anni, ha evidenziato un'incidenza più elevata di epistassi, diarrea, disidratazione, spossatezza ed edema periferico nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Dei 421 pazienti con adenocarcinoma pancreatico trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con gemcitabina nello studio randomizzato, il 41% aveva un'età uguale o superiore a 65 anni e il 10% aveva un'età uguale o superiore a 75 anni. Nei pazienti di età uguale o superiore a 75 anni trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana e gemcitabina, si è registrata una maggiore incidenza di reazioni avverse gravi e di reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). I pazienti con adenocarcinoma pancreatico di età uguale o superiore a 75 anni devono essere valutati attentamente prima di prendere in considerazione il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Dei 514 pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con carboplatino nello studio randomizzato, il 31% aveva un'età uguale o superiore a 65 anni e il 3,5% aveva un'età uguale o superiore a 75 anni. Eventi di mielosoppressione, neuropatia periferica e artralgia sono stati più frequenti nei pazienti di età uguale o superiore a 65 anni, rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni. L'esperienza in relazione all'uso di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/carboplatino in pazienti di età uguale o superiore a 75 anni è limitata.

I modelli di farmacocinetica/farmacodinamica, con l'utilizzo di dati derivati da 125 pazienti con tumori solidi in stadio avanzato, indicano che i pazienti di età ≥ 65 anni possono essere più soggetti allo sviluppo di neutropenia nel corso del primo ciclo di trattamento.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e meno di 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Non sussiste un uso rilevante di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana nella popolazione pediatrica per l'indicazione del tumore metastatico della

mammella, dell'adenocarcinoma pancreatico o del tumore del polmone non a piccole cellule.

Modo di somministrazione

Pazenir è per uso endovenoso. Somministrare la dispersione ricostituita di Pazenir per via endovenosa utilizzando un set per infusione dotato di un filtro da 15 micron. Dopo la somministrazione, si raccomanda di lavare la linea di infusione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per assicurare la somministrazione della dose completa.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti con un valore iniziale di conta dei neutrofili $< 1\,500$ cellule/mm³.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazenir è una formulazione di paclitaxel legato all'albumina in nanoparticelle, la quale può avere proprietà farmacologiche sostanzialmente diverse da quelle di altre formulazioni di paclitaxel (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Non deve essere usato in sostituzione di altre formulazioni di paclitaxel, né sostituito con esse.

Ipersensibilità

Sono stati riportati rari casi di severe reazioni di ipersensibilità, compresi eventi molto rari di reazioni anafilattiche ad esito fatale. Se si verifica una reazione di ipersensibilità, il medicinale deve essere immediatamente interrotto, si deve iniziare una terapia sintomatica e il paziente non deve più essere sottoposto a trattamento con paclitaxel.

Ematologia

La soppressione del midollo osseo (principalmente neutropenia) è frequente in seguito a terapia con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana. La neutropenia è dose-dipendente e costituisce una tossicità limitante la dose. Durante la terapia con Pazenir si dovranno eseguire frequenti controlli della conta emocromocitometrica. Il paziente non deve essere nuovamente sottoposto a cicli successivi di Pazenir fino a quando i neutrofili non tornano a livelli $> 1\,500$ cellule/mm³ e le piastrine a livelli $> 100\,000$ cellule/mm³ (vedere paragrafo 4.2).

Neuropatia

La neuropatia sensitiva è frequente in seguito a terapia con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana, anche se lo sviluppo di sintomi severi è meno comune. Una neuropatia sensitiva di grado 1 o 2 non richiede in generale alcuna riduzione della dose. Quando Pazenir è utilizzato in monoterapia, qualora si sviluppi una neuropatia sensitiva di grado 3, la terapia dovrà essere sospesa finché la condizione ritorna al grado 1 o 2, e in seguito si raccomanda di ridurre la dose per tutti i cicli successivi di Pazenir (vedere paragrafo 4.2). Per l'uso combinato di Pazenir e gemcitabina, se si sviluppa neuropatia periferica di grado 3 o superiore, sospendere Pazenir; continuare il trattamento con gemcitabina alla stessa dose. Riprendere Pazenir a una dose ridotta quando la neuropatia periferica scende al grado 0 o 1 (vedere paragrafo 4.2). Per l'uso combinato di Pazenir e carboplatino, in presenza di neuropatia periferica di grado 3 o superiore, il trattamento deve essere sospeso fino al miglioramento al grado 0 o 1, e in seguito la dose di Pazenir e carboplatino deve essere ridotta per tutti i cicli successivi (vedere paragrafo 4.2).

Sepsi

La sepsi è stata osservata con un tasso del 5% nei pazienti con o senza neutropenia trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con gemcitabina. Le complicanze dovute al preesistente tumore del pancreas, in particolare ostruzione biliare o presenza di stent biliare, sono state identificate come importanti fattori concorrenti. Se un paziente ha la febbre

(indipendentemente dalla conta dei neutrofili), iniziare il trattamento con antibiotici ad ampio spettro. In caso di neutropenia febbrile, sospendere Pazénir e gemcitabina fino alla scomparsa della febbre e a un ANC $\geq 1\,500$ cellule/mm³, poi riprendere il trattamento a livelli della dose ridotti (vedere paragrafo 4.2).

Polmonite

La polmonite si è verificata nell'1% dei pazienti quando nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana sono state utilizzate in monoterapia e nel 4% dei pazienti quando nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana sono state utilizzate in associazione con gemcitabina. Monitorare attentamente tutti i pazienti per rilevare segni e sintomi di polmonite. Una volta esclusa un'eziologia infettiva e accertata la diagnosi di polmonite, interrompere definitivamente il trattamento con Pazénir e gemcitabina e iniziare immediatamente un'adeguata terapia e misure di supporto (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Poiché la tossicità del paclitaxel può essere aumentata in caso di compromissione epatica, la somministrazione di Pazénir in pazienti con compromissione epatica richiede cautela. I pazienti con compromissione epatica possono presentare un maggiore rischio di tossicità, soprattutto in seguito a mielosoppressione; tali pazienti vanno tenuti sotto attento controllo, in quanto possono sviluppare forme di mielosoppressione profonda.

Pazénir non è raccomandato nei pazienti con bilirubina totale $> 5 \times \text{ULN}$ o AST $> 10 \times \text{ULN}$. Inoltre, Pazénir non è raccomandato nei pazienti affetti da adenocarcinoma metastatico del pancreas con compromissione epatica da moderata a severa (bilirubina totale $> 1,5 \times \text{ULN}$ e AST $\leq 10 \times \text{ULN}$) (vedere paragrafo 5.2).

Cardiotossicità

Rare segnalazioni di insufficienza cardiaca congestizia e disfunzione ventricolare sinistra sono state osservate tra i soggetti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana. La maggior parte dei soggetti era stata esposta in precedenza a medicinali cardiotossici, come le antracicline, o aveva cardiopatie pregresse. Pertanto, i pazienti trattati con Pazénir dovranno essere sottoposti ad attento monitoraggio al fine di rilevare l'insorgenza di eventi cardiaci.

Metastasi del sistema nervoso centrale

L'efficacia e la sicurezza di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana nei pazienti con metastasi a livello del sistema nervoso centrale (SNC) non sono state stabilite. Le metastasi del SNC non sono generalmente ben controllate dalla chemioterapia sistemica.

Sintomi gastrointestinali

In caso di nausea, vomito e diarrea dopo la somministrazione di Pazénir, i pazienti possono essere sottoposti a terapia con antiemetici e agenti costipanti di uso comune.

Patologie dell'occhio

In pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana sono stati riportati casi di edema maculare cistoide (EMC). I pazienti con problemi di vista devono essere sottoposti ad un tempestivo e completo esame oftalmologico. Nel caso in cui venga diagnosticato un EMC, occorre interrompere il trattamento con Pazénir e iniziare un appropriato trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti di età uguale o superiore a 75 anni

Per i pazienti di età uguale o superiore a 75 anni, non è stato dimostrato un beneficio del trattamento con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione a gemcitabina, rispetto a gemcitabina in monoterapia. Nei pazienti molto anziani (≥ 75 anni) trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana e gemcitabina, si è registrata una maggiore incidenza di reazioni avverse gravi e di reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione del trattamento, tra cui tossicità ematologiche, neuropatia periferica, diminuzione dell'appetito e disidratazione. Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico di età uguale o superiore a 75 anni, valutare attentamente la capacità di tollerare Pazénir in associazione con gemcitabina, tenendo

conto in particolare del performance status, delle co-morbilità e del maggiore rischio di infezioni (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Altro

Sebbene i dati disponibili siano limitati, non è stato dimostrato un chiaro beneficio in termini di sopravvivenza globale prolungata nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico che presentano livelli normali di CA 19-9 prima dell'inizio del trattamento con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana e gemcitabina (vedere paragrafo 5.1).

Erlotinib non deve essere somministrato in combinazione con Pazehir più gemcitabina (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 100 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il metabolismo del paclitaxel è catalizzato in parte dagli isoenzimi CYP2C8 e CYP3A4 del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, in assenza di uno studio di farmacocinetica d'interazione farmaco-farmaco, occorre esercitare cautela nel somministrare paclitaxel in concomitanza con medicinali di cui sono note le proprietà di inibizione dell'isoenzima CYP2C8 o CYP3A4 (ad es. ketoconazolo e altri antifungini derivati dell'imidazolo, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir) poiché la tossicità del paclitaxel può aumentare a causa della maggiore esposizione al paclitaxel. Somministrare paclitaxel in concomitanza con medicinali di cui sono note le proprietà di induzione dell'isoenzima CYP2C8 o CYP3A4 (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, efavirenz, nevirapina) non è raccomandato perché l'efficacia può essere compromessa a causa delle minori esposizioni al paclitaxel.

Paclitaxel e gemcitabina non hanno una via metabolica comune. La clearance del paclitaxel è determinata principalmente dal metabolismo mediato dal CYP2C8 e dal CYP3A4, seguito dall'escrezione biliare, mentre gemcitabina è inattivata dalla citidina deaminasi, seguita dall'escrezione urinaria. Le interazioni farmacocinetiche tra Pazehir e gemcitabina non sono state valutate nell'uomo.

Uno studio di farmacocinetica è stato condotto con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana e carboplatino in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule. Non vi sono state interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti fra nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana e carboplatino.

Pazehir è indicato come monoterapia per il tumore della mammella, in associazione con gemcitabina per l'adenocarcinoma pancreatico o in associazione con carboplatino per il tumore del polmone non a piccole cellule (vedere paragrafo 4.1). Pazehir non deve essere utilizzato in concomitanza con altri agenti antitumorali.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno sei mesi dopo l'ultima dose di Pazehir. Per i pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile si consiglia di usare misure contraccettive efficaci e di evitare il concepimento di figli durante il trattamento con Pazehir e per almeno tre mesi dopo l'ultima dose di Pazehir.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di paclitaxel in donne in gravidanza sono in numero molto limitato. Si sospetta che il paclitaxel possa causare anomalie congenite gravi quando somministrato durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Pazenir. Pazenir non deve essere utilizzato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, a meno che le condizioni cliniche della madre rendano necessario il trattamento con paclitaxel.

Allattamento

Paclitaxel e/o i suoi metaboliti sono risultati escreti nel latte di ratti femmine in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se paclitaxel sia escreto nel latte materno. Data la possibilità di reazioni avverse gravi nei lattanti alimentati con latte materno, Pazenir è controindicato durante l'allattamento. La nutrizione con latte materno dovrà quindi essere sospesa per tutta la durata della terapia.

Fertilità

Le nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana sono risultate essere causa di infertilità nei ratti maschi (vedere paragrafo 5.3). In base a quanto osservato negli animali, la fertilità maschile e femminile può essere compromessa. Si consiglia ai pazienti di sesso maschile di informarsi sulla conservazione del seme prima del trattamento, in quanto la terapia con Pazenir potrebbe causare infertilità permanente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Paclitaxel altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Paclitaxel può causare reazioni avverse quali stanchezza (molto comune) e capogiro (comune) che possono incidere sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti vanno informati del fatto che, in caso di stanchezza o capogiro, devono astenersi dal guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse clinicamente significative associate all'uso di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana sono state neutropenia, neuropatia periferica, artralgia/mialgia e patologie gastrointestinali.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 6 sono elencate le reazioni avverse associate a nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in monoterapia per ogni dosaggio e per ogni indicazione durante gli studi clinici (N = 789), nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con gemcitabina per adenocarcinoma pancreatico nello studio clinico di fase III (N = 421), nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con carboplatino per tumore del polmone non a piccole cellule nello studio clinico di fase III (N = 514) e durante l'uso post-commercializzazione.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6: Reazioni avverse segnalate con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana

	Monoterapia (N=789)	Terapia di associazione con gemcitabina (N = 421)	Terapia di associazione con carboplatino (N = 514)
Infezioni ed infestazioni			

<i>Comune:</i>	Infezione, infezione delle vie urinarie, follicolite, infezione delle vie respiratorie superiori, candidiasi, sinusite	Sepsi, polmonite, candidiasi orale	Polmonite, bronchite, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie
<i>Non comune:</i>	Sepsi ¹ , sepsi neutropenica ¹ , polmonite, candidiasi orale, nasofaringite, cellulite, herpes simplex, infezione virale, herpes zoster, infezione micotica, infezione correlata a catetere, infezione in sede di iniezione		Sepsi, candidiasi orale
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			
<i>Non comune:</i>	Necrosi di tumore, dolore metastatico		
Patologie del sistema emolinfopoietico			
<i>Molto comune:</i>	Mielosoppressione, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia	Neutropenia, trombocitopenia, anemia	Neutropenia ³ , trombocitopenia ³ , anemia ³ , leucopenia ³
<i>Comune:</i>	Neutropenia febbrile	Pancitopenia	Neutropenia febbrile, linfopenia
<i>Non comune:</i>		Porpora trombotica trombocitopenica	Pancitopenia
<i>Raro:</i>	Pancitopenia		
Disturbi del sistema immunitario			
<i>Non comune:</i>	Ipersensibilità		Ipersensibilità a farmaci, ipersensibilità
<i>Raro:</i>	Ipersensibilità severa ¹		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
<i>Molto comune:</i>	Anoressia	Disidratazione, appetito ridotto, ipokaliemia	Appetito ridotto
<i>Comune:</i>	Disidratazione, appetito ridotto, ipokaliemia		Disidratazione
<i>Non comune:</i>	Ipofofosfemia, ritenzione di liquidi, ipoalbuminemia, polidipsia, iperglicemia, ipocalcemia, ipoglicemia, iponatremia		
<i>Non nota:</i>	Sindrome da lisi tumorale ¹		
Disturbi psichiatrici			
<i>Molto comune:</i>		Depressione, insonnia	
<i>Comune:</i>	Depressione, insonnia, ansia	Ansia	Insonnia
<i>Non comune:</i>	Irrequietezza		
Patologie del sistema nervoso			
<i>Molto comune:</i>	Neuropatia periferica, neuropatia, ipoestesia, parestesia	Neuropatia periferica, capogiro, cefalea, disgeusia	Neuropatia periferica
<i>Comune:</i>	Neuropatia sensitiva periferica, capogiro, neuropatia motoria periferica, atassia, cefalea, disturbo sensitivo, sonnolenza, disgeusia		Capogiro, cefalea, disgeusia

<i>Non comune:</i>	Polineuropatia, areflessia, sincope, capogiro posturale, discinesia, iporeflessia, nevralgia, dolore neuropatico, tremore, perdita di sensibilità	Paralisi del VII nervo cranico	
<i>Non nota:</i>	Paralisi di nervi cranici multipli ¹		
Patologie dell'occhio			
<i>Comune:</i>	Visione offuscata, lacrimazione aumentata, occhio secco, cheratocongiuntivite secca, madarosi	Lacrimazione aumentata	Visione offuscata
<i>Non comune:</i>	Acuità visiva ridotta, visione alterata, irritazione oculare, dolore oculare, congiuntivite, disturbo visivo, prurito oculare, cheratite	Edema maculare cistoide	
<i>Raro:</i>	Edema maculare cistoide ¹		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			
<i>Comune:</i>	Vertigine		
<i>Non comune:</i>	Tinnito, dolore all'orecchio		
Patologie cardiache			
<i>Comune:</i>	Aritmia, tachicardia, tachicardia sopraventricolare	Insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia	
<i>Raro:</i>	Arresto cardiaco, insufficienza cardiaca congestizia, disfunzione del ventricolo sinistro, blocco atrioventricolare ¹ , bradicardia		
Patologie vascolari			
<i>Comune:</i>	Ipertensione, linfoedema, rossore, vampate di calore	Ipotensione, ipertensione	Ipotensione, ipertensione
<i>Non comune:</i>	Ipotensione, ipotensione ortostatica, sensazione di freddo alle estremità	Rossore	Rossore
<i>Raro:</i>	Trombosi		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
<i>Molto comune:</i>		Dispnea, epistassi, tosse	Dispnea
<i>Comune:</i>	Polmonite interstiziale ² , dispnea, epistassi, dolore faringolaringeo, tosse, rinite, rinorrea	Polmonite, congestione nasale	Emottisi, epistassi, tosse
<i>Non comune:</i>	Embolia polmonare, tromboembolia del polmone, versamento della pleura, dispnea da esercizio fisico, congestione sinusale, rumori respiratori diminuiti, tosse produttiva, rinite allergica, raucedine, congestione nasale, secchezza nasale, respiro sibilante	Gola secca, secchezza nasale	Polmonite
<i>Non nota:</i>	Paresi delle corde vocali ¹		
Patologie gastrointestinali			
<i>Molto comune:</i>	Diarrea, vomito, nausea, stipsi, stomatite	Diarrea, vomito, nausea, stipsi, dolore addominale, dolore addominale alto	Diarrea, vomito, nausea, stipsi

<i>Comune:</i>	Malattia da reflusso gastroesofageo, dispepsia, dolore addominale, distensione dell'addome, dolore addominale alto, ipoestesia orale	Ostruzione intestinale, colite, stomatite, bocca secca	Stomatite, dispepsia, disfagia, dolore addominale
<i>Non comune:</i>	Emorragia rettale, disfagia, flatulenza, glossodinia, bocca secca, dolore gengivale, feci liquide, esofagite, dolore addominale basso, ulcerazione della bocca, dolore orale		
Patologie epatobiliari			
<i>Comune:</i>		Colangite	Iperbilirubinemia
<i>Non comune:</i>	Epatomegalia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
<i>Molto comune:</i>	Alopecia, eruzione cutanea	Alopecia, eruzione cutanea	Alopecia, eruzione cutanea
<i>Comune:</i>	Prurito, cute secca, patologia delle unghie, eritema, pigmentazione/alterazione del colore delle unghie, iperpigmentazione cutanea, onicolisi, alterazioni ungueali	Prurito, cute secca, patologia delle unghie	Prurito, patologia delle unghie
<i>Non comune:</i>	Reazione di fotosensibilità, orticaria, dolore cutaneo, prurito generalizzato, esantema pruriginoso, malattia della pelle, disturbo della pigmentazione, iperidrosi, onicomadesi, eruzione eritematosa, eruzione cutanea generalizzata, dermatite, sudorazioni notturne, eruzione maculo-papulare, vitiligine, ipotricosi, dolorabilità del letto ungueale, fastidio ungueale, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea papulare, lesione cutanea, gonfiore facciale		Esfoliazione cutanea, dermatite allergica, orticaria
<i>Molto raro:</i>	Sindrome di Stevens-Johnson ¹ , necrolisi epidermica tossica ¹		
<i>Non nota:</i>	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare ^{1,4} , scleroderma ¹		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
<i>Molto comune:</i>	Artralgia, mialgia	Artralgia, mialgia, dolore a un arto	Artralgia, mialgia
<i>Comune:</i>	Dolore dorsale, dolore a un arto, dolore osseo, crampi muscolari, dolori agli arti	Debolezza muscolare, dolore osseo	Dolore dosale, dolore a un arto, dolore muscoloscheletrico
<i>Non comune:</i>	Dolore della parete toracica, debolezza muscolare, dolore al collo, dolore inguinale, spasmi muscolari, dolore muscoloscheletrico, dolore al fianco, fastidio agli arti, debolezza muscolare		
Patologie renali e urinarie			

<i>Comune:</i>		Insufficienza renale acuta	
<i>Non comune:</i>	Ematuria, disuria, pollachiuria, nicturia, poliuria, incontinenza urinaria	Sindrome uremica emolitica	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			
<i>Non comune:</i>	Dolore mammario		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
<i>Molto comune:</i>	Stanchezza, astenia, piressia	Stanchezza, astenia, piressia, edema periferico, brividi	Stanchezza, astenia, edema periferico
<i>Comune:</i>	Malessere, letargia, debolezza, edema periferico, infiammazione della mucosa, dolore, brividi febbrili, edema, performance status diminuito, dolore toracico, malattia simil-influenzale, iperpiressia	Reazione in sede di infusione	Piressia, dolore toracico
<i>Non comune:</i>	Fastidio al torace, andatura anormale, gonfiore, reazione in sede di iniezione		Infiammazione della mucosa, stravasato in sede di infusione, infiammazione in sede di infusione, eruzione cutanea in sede di infusione
<i>Raro:</i>	Stravasato		
Esami diagnostici			
<i>Molto comune:</i>		Peso diminuito, alanina aminotransferasi aumentata	
<i>Comune:</i>	Peso diminuito, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, ematocrito diminuito, conta eritrocitaria diminuita, temperatura corporea aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata	Aspartato aminotransferasi aumentata, bilirubina ematica aumentata, creatinina ematica aumentata	Peso diminuito, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata
<i>Non comune:</i>	Pressione arteriosa aumentata, peso aumentato, latticodeidrogenasi ematica aumentata, creatinina ematica aumentata, glucosio ematico aumentato, potassio ematico diminuito, bilirubina aumentata		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			
<i>Non comune:</i>	Contusione		
<i>Raro:</i>	Fenomeno di richiamo da radiazioni, polmonite da radiazioni		

¹ Come segnalato nel monitoraggio post commercializzazione delle nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana.

² La frequenza della polmonite è calcolata combinando i dati su 1 310 pazienti in studi clinici, trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in monoterapia per tumore della mammella e per altre indicazioni.

³ Sulla base di valutazioni di laboratorio: massimo grado di mielosoppressione (popolazione trattata).

⁴ In alcuni pazienti precedentemente esposti a capecitabina.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Questo paragrafo riporta le reazioni avverse più comuni e clinicamente rilevanti relative a nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana.

Le reazioni avverse sono state valutate in 229 pazienti con tumore metastatico della mammella trattati con 260 mg/m² di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana una volta ogni tre settimane nello studio clinico pivotal di fase III (nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in monoterapia).

Le reazioni avverse sono state valutate in 421 pazienti con tumore metastatico del pancreas trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con gemcitabina (125 mg/m² di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con gemcitabina, a una dose di 1 000 mg/m² somministrata nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni) e in 402 pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia, sottoposti a trattamento sistemico di prima linea per adenocarcinoma metastatico del pancreas (nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina).

Le reazioni avverse sono state valutate in 514 pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con carboplatino (100 mg/m² di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana somministrate nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 21 giorni in associazione con carboplatino somministrato il giorno 1 di ogni ciclo) nello studio clinico di fase III randomizzato, controllato (nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/carboplatino). La tossicità associata a taxani riferita dal paziente è stata valutata mediante i 4 sottogruppi del questionario Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Taxane. Utilizzando l'analisi di misure ripetute, 3 dei 4 sottogruppi (neuropatia periferica, dolore alle mani/piedi e udito) risultavano a favore di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica e carboplatino ($p \leq 0,002$). Per l'altro sottogruppo (edema), non vi sono state differenze fra i bracci di trattamento.

Infezioni ed infestazioni

Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina

La sepsi è stata osservata con un tasso del 5% nei pazienti con o senza neutropenia trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con gemcitabina durante la conduzione di uno studio clinico sull'adenocarcinoma pancreatico. Dei 22 casi di sepsi riportati nei pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con gemcitabina, 5 hanno avuto esito fatale. Le complicanze dovute al preesistente tumore del pancreas, in particolare ostruzione biliare o presenza di stent biliare, sono state identificate come importanti fattori concorrenti. Se un paziente presenta febbre (indipendentemente dalla conta dei neutrofili), iniziare il trattamento con antibiotici ad ampio spettro. In caso di neutropenia febbrile, sospendere Pazener e gemcitabina fino alla scomparsa della febbre e a ANC $\geq 1\,500$ cellule/mm³, poi riprendere il trattamento a livelli della dose ridotti (vedere paragrafo 4.2).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in monoterapia-tumore metastatico della mammella

In pazienti con tumore metastatico della mammella, la tossicità ematologica importante più rilevante è risultata essere la neutropenia (riportata nel 79% dei pazienti), dimostratasi rapidamente reversibile e correlata al dosaggio; la leucopenia è stata riscontrata nel 71% dei pazienti. Una neutropenia di grado 4 (< 500 cellule/mm³) si è verificata nel 9% dei pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana. In quattro pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana si è manifestata neutropenia febbrile. Forme di anemia (Hb < 10 g/dL) sono state osservate nel 46% dei pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana, severe (Hb < 8 g/dL) in tre casi. Nel 45% dei pazienti si è verificata linfopenia.

Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina

La Tabella 7 riporta la frequenza e la gravità delle anomalie ematologiche rilevate in laboratorio per i pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con gemcitabina o con gemcitabina da sola.

Tabella 7: Anomalie ematologiche rilevate in laboratorio nello studio sull'adenocarcinoma pancreatico

	Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana (125 mg/m ²)/gemcitabina		Gemcitabina	
	Gradi 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)	Gradi 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Anemia ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenia ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocitopenia ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 pazienti valutati nel gruppo trattato con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina

^b 388 pazienti valutati nel gruppo trattato con gemcitabina

^c 404 pazienti valutati nel gruppo trattato con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina

Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/carboplatino

Anemia e trombocitopenia sono state riportate più comunemente nel braccio nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana e carboplatino rispetto al braccio Taxol e carboplatino (rispettivamente, 54% vs 28% e 45% vs 27%).

Patologie del sistema nervoso

Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in monoterapia-tumore metastatico della mammella

In generale, la frequenza e la gravità della neurotossicità nei pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana è risultata correlata al dosaggio. Casi di neuropatia periferica (principalmente neuropatia sensitiva di grado 1 o 2) sono stati riscontrati nel 68% dei pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana, di cui il 10% di grado 3, senza casi di grado 4.

Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina

Per i pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con gemcitabina, il tempo mediano alla prima comparsa di neuropatia periferica di grado 3 è stato di 140 giorni. Il tempo mediano al miglioramento di almeno 1 grado è stato di 21 giorni, e il tempo mediano al miglioramento della neuropatia periferica da grado 3 a grado 0 o 1 è stato di 29 giorni. Dei pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa della neuropatia periferica, il 44% (31/70 pazienti) è stato in grado di riprendere nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana a una dose ridotta. Nessuno dei pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con gemcitabina ha avuto neuropatia periferica di grado 4.

Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/carboplatino

Per i pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana e carboplatino, il tempo mediano alla prima comparsa di neuropatia periferica di grado 3 correlata al trattamento è stato di 121 giorni, mentre il tempo mediano al miglioramento della neuropatia periferica correlata al trattamento da grado 3 a grado 1 è stato di 38 giorni. Nessuno dei pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana e carboplatino ha manifestato neuropatia periferica di grado 4.

Patologie dell'occhio

Durante il trattamento con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana, nel monitoraggio post-commercializzazione vi sono state rare segnalazioni di riduzione dell'acuità visiva dovuta a edema maculare cistoide (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina

La polmonite è stata osservata con un'incidenza del 4% con l'uso di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con gemcitabina. Dei 17 casi di polmonite segnalati nei pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con gemcitabina, 2 hanno avuto esito fatale. Monitorare attentamente i pazienti per rilevare segni e sintomi di polmonite. Una volta esclusa un'eziologia infettiva e accertata la diagnosi di polmonite, interrompere definitivamente il trattamento con Pazenir e gemcitabina e iniziare immediatamente un'adeguata terapia e misure di supporto (vedere paragrafo 2).

Patologie gastrointestinali

Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in monoterapia-tumore metastatico della mammella

Il 29% dei pazienti ha riferito nausea e il 25% diarrea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in monoterapia-tumore metastatico della mammella

È stata osservata alopecia in > 80% dei pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana. La maggior parte dei casi di alopecia si è verificata a meno di un mese dall'inizio del trattamento con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana. Una perdita di capelli pronunciata $\geq 50\%$ è attesa nella maggior parte dei pazienti che presentano alopecia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in monoterapia-tumore metastatico della mammella

Nel 32% dei pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana si sono manifestate forme di artralgia, severe nel 6% dei casi. Il 24% dei pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana è stato affetto da mialgia, severa nel 7% dei casi. I sintomi, generalmente transitori, sono comparsi tipicamente tre giorni dopo la somministrazione di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana e si sono risolti entro una settimana.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in monoterapia-tumore metastatico della mammella

Astenia/spossatezza sono state riportate nel 40% dei pazienti.

Popolazione pediatrica

Lo studio ha riguardato 106 pazienti, 104 dei quali erano pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni (vedere paragrafo 5.1). Ogni paziente ha manifestato almeno 1 reazione avversa. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state neutropenia, anemia, leucopenia e piressia. Reazioni avverse gravi riportate in più di 2 pazienti sono state piressia, dolore dorsale, edema periferico e vomito. Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza nel numero limitato di pazienti pediatrici trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana e il profilo di sicurezza è risultato simile a quello dalla popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto noto per il sovradosaggio di paclitaxel. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente sorvegliato. La terapia deve essere mirata alle principali tossicità previste,

che sono: soppressione del midollo osseo, mucosite e neuropatia periferica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antineoplastici, alcaloidi da piante ed altri prodotti naturali, taxani, codice ATC: L01CD01

Meccanismo d'azione

Il paclitaxel è un agente antimicrotubulare che favorisce l'aggregazione dei microtubuli dai dimeri della tubulina, e li stabilizza impedendone la depolimerizzazione. Tale stabilizzazione inibisce la normale riorganizzazione dinamica della struttura del microtubulo, essenziale per l'interfase vitale e per le funzioni mitotiche cellulari. Inoltre, il paclitaxel induce la formazione di anormali aggregazioni o "fasci" di microtubuli durante il ciclo della cellula e di astrosfere multiple di microtubuli durante la mitosi.

Pazenir contiene nanoparticelle di paclitaxel legate all'albumina del siero umano delle dimensioni di circa 130 nm, in cui il paclitaxel è presente in stato amorfo, non cristallino. Con la somministrazione endovenosa, le nanoparticelle si dissociano rapidamente in complessi di paclitaxel legato all'albumina, solubili, delle dimensioni di circa 10 nm. È nota la proprietà dell'albumina di mediare la transitosi endoteliale caveolare dei costituenti del plasma, e gli studi *in vitro* hanno dimostrato che la presenza di albumina favorisce il trasporto di paclitaxel attraverso le cellule endoteliali. Si ipotizza che il potenziato trasporto transendoteliale caveolare sia mediato dal recettore dell'albumina gp-60, e che si verifichi un maggiore accumulo di paclitaxel nella zona del tumore a causa della proteina secreta acidica ricca di cisteina (SPARC, *Secreted protein acidic rich in cysteine*), una proteina legante l'albumina.

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma della mammella

A supporto dell'uso di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana per il tumore metastatico della mammella sono disponibili i dati acquisiti dai 106 pazienti di due studi a braccio singolo in aperto e dai 454 pazienti trattati in uno studio comparativo randomizzato di fase III. Tali dati sono presentati di seguito.

Studi a braccio singolo in aperto

In uno studio, nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana sono state somministrate in infusione di 30 minuti alla dose di 175 mg/m² a 43 pazienti con tumore metastatico della mammella. Nell'altro la dose utilizzata era di 300 mg/m² per infusione di 30 minuti in 63 pazienti con tumore metastatico della mammella. Il medicinale è stato somministrato senza pretrattamento con steroidi o supporto programmato con G-CSF. I cicli sono stati somministrati a intervalli di 3 settimane. I tassi di risposta per il totale dei pazienti sono stati rispettivamente del 39,5% (IC 95%: 24,9% - 54,2%) e del 47,6% (IC 95%: 35,3% - 60,0%). Il tempo medio alla progressione della malattia è stato di 5,3 mesi (175 mg/m²; IC 95%: 4,6 - 6,2 mesi) e di 6,1 mesi (300 mg/m²; IC 95%: 4,2 - 9,8 mesi).

Studio comparativo randomizzato

Questo studio multicentrico è stato eseguito in pazienti con tumore metastatico della mammella, trattati ogni 3 settimane con paclitaxel come agente unico, o in forma di paclitaxel formulato con solvente alla dose di 175 mg/m², per infusione della durata di 3 ore con pretrattamento per prevenire ipersensibilità (N = 225), oppure in forma di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana alla dose di 260 mg/m² per infusione della durata di 30 minuti senza pretrattamento (N = 229).

Il 64% dei pazienti presentava un performance status deteriorato (ECOG 1 o 2) al momento dell'ammissione nello studio; il 79% aveva metastasi viscerali e il 76% aveva metastasi in più di 3 siti. Il 14% dei pazienti non era stato sottoposto a precedenti chemioterapie; il 27% era stato sottoposto a

sola chemioterapia adiuvante, il 40% a sola chemioterapia per malattia metastatica, e il 19% a chemioterapia sia nel setting adiuvante sia nel setting metastatico. Il 59% era stato trattato con il medicinale sperimentale come terapia di seconda linea o più avanzata. Il 77% dei pazienti era stato precedentemente esposto ad antracicline.

I risultati relativi al tasso di risposta complessivo, al tempo alla progressione della malattia, alla sopravvivenza libera da malattia e alla sopravvivenza globale per i pazienti trattati con una linea di terapia oltre la 1^a sono mostrati di seguito.

Tabella 8: Risultati relativi al tasso complessivo di risposta, al tempo mediano alla progressione della malattia e alla sopravvivenza libera da progressione secondo le valutazioni dello sperimentatore

Variabile di efficacia	Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana (260 mg/m ²)	Paclitaxel formulato con solvente (175 mg/m ²)	Valore-p
<i>Tasso di risposta [IC 95%] (%)</i>			
Terapia oltre la linea	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Tempo mediano alla progressione della malattia [IC 95%] (settimane)</i>			
Terapia oltre la 1 ^a linea	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Sopravvivenza mediana libera da progressione [IC 95%] (settimane)</i>			
Terapia oltre la 1 ^a linea	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Sopravvivenza [IC 95%] (settimane)</i>			
Terapia oltre la 1 ^a linea	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Dati basati sulla Relazione dello studio clinico: CA012-0 Appendice finale del 23 marzo 2005

^a Test del chi quadro

^b Test log-rank

Nello studio clinico controllato, randomizzato, 229 pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana sono stati valutati per la sicurezza. La neurotossicità del paclitaxel è stata valutata attraverso il miglioramento di un grado per i pazienti che hanno manifestato una neuropatia periferica di grado 3 in qualsiasi momento durante il corso della terapia. Il corso naturale della neuropatia periferica fino alla risoluzione al basale dovuta a tossicità cumulativa di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana dopo > 6 cicli di trattamento non è stato valutato e rimane sconosciuto.

Adenocarcinoma pancreatico

È stato condotto uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, in aperto, in 861 pazienti per confrontare nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina con gemcitabina in monoterapia come trattamento di prima linea nei pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas. Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana sono state somministrate ai pazienti (N = 431) come infusione endovenosa nell'arco di 30-40 minuti, a una dose di 125 mg/m², seguite da gemcitabina come infusione endovenosa nell'arco di 30-40 minuti, a una dose di 1 000 mg/m², somministrate i giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni. Nel braccio di trattamento di confronto, gemcitabina in monoterapia è stata somministrata ai pazienti (N = 430) secondo la dose e il regime raccomandati. Il trattamento è stato somministrato fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di una tossicità inaccettabile. Dei 431 pazienti con adenocarcinoma pancreatico randomizzati al trattamento con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con gemcitabina, la maggior parte (93%) era bianca, il 4% era nera e il 2% era asiatica. Il 16% aveva un performance status Karnofsky (KPS) di 100; il 42% aveva un KPS di 90; il 35% aveva un KPS di 80; il 7% aveva un KPS di 70 e < 1% dei pazienti aveva un KPS inferiore a 70. I pazienti con rischio cardiovascolare elevato, anamnesi positiva per arteriopatia periferica e/o patologie del tessuto connettivo e/o malattia polmonare interstiziale sono stati esclusi dallo studio.

I pazienti sono stati sottoposti a trattamento per una durata mediana di 3,9 mesi nel braccio nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina e di 2,8 mesi nel braccio gemcitabina. Il 32% dei pazienti nel braccio nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina è stato trattato per 6 mesi o più rispetto al 15% dei pazienti nel braccio gemcitabina. Per la popolazione trattata, l'intensità di dose relativa mediana per la gemcitabina è stata del 75% nel braccio nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina e dell'85% nel braccio gemcitabina. L'intensità di dose relativa mediana di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana è stata dell'81%. Nel braccio nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina è stata somministrata una dose cumulativa mediana di gemcitabina più elevata (11 400 mg/m²) rispetto al braccio gemcitabina (9 000 mg/m²).

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS). Gli endpoint secondari chiave erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tasso complessivo di risposta (ORR), entrambi valutati mediante revisione radiologica indipendente, centrale, condotta in cieco, utilizzando le linee guida RECIST (versione 1.0).

Tabella 9: Risultati di efficacia dello studio randomizzato in pazienti con adenocarcinoma pancreatico (popolazione intent-to-treat)

pancreatico (popolazione intent-to-treat)		
	Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana (125 mg/m ²)/gemcitabina (N=431)	Gemcitabina (N=430)
Sopravvivenza globale		
Numero di decessi (%)	333 (77)	359 (83)
Sopravvivenza globale mediana, mesi (IC al 95%)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (IC al 95%) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-value ^b	< 0,0001	
Tasso di sopravvivenza % (IC al 95%) a		
1 anno	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 anni	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
Sopravvivenza globale nel 75° percentile (mesi)	14,8	11,4
Sopravvivenza libera da progressione		
Decesso o progressione, n (%)	277 (64)	265 (62)
Sopravvivenza mediana libera da progressione mediana, mesi (IC al 95%)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (IC al 95%) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P-value ^b	< 0,0001	
Tasso complessivo di risposta		
Risposta globale completa o parziale confermata, n (%)	99 (23)	31 (7)
IC al 95%	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G} /p _G (IC al 95%)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-value (test del chi quadro)	< 0,0001	

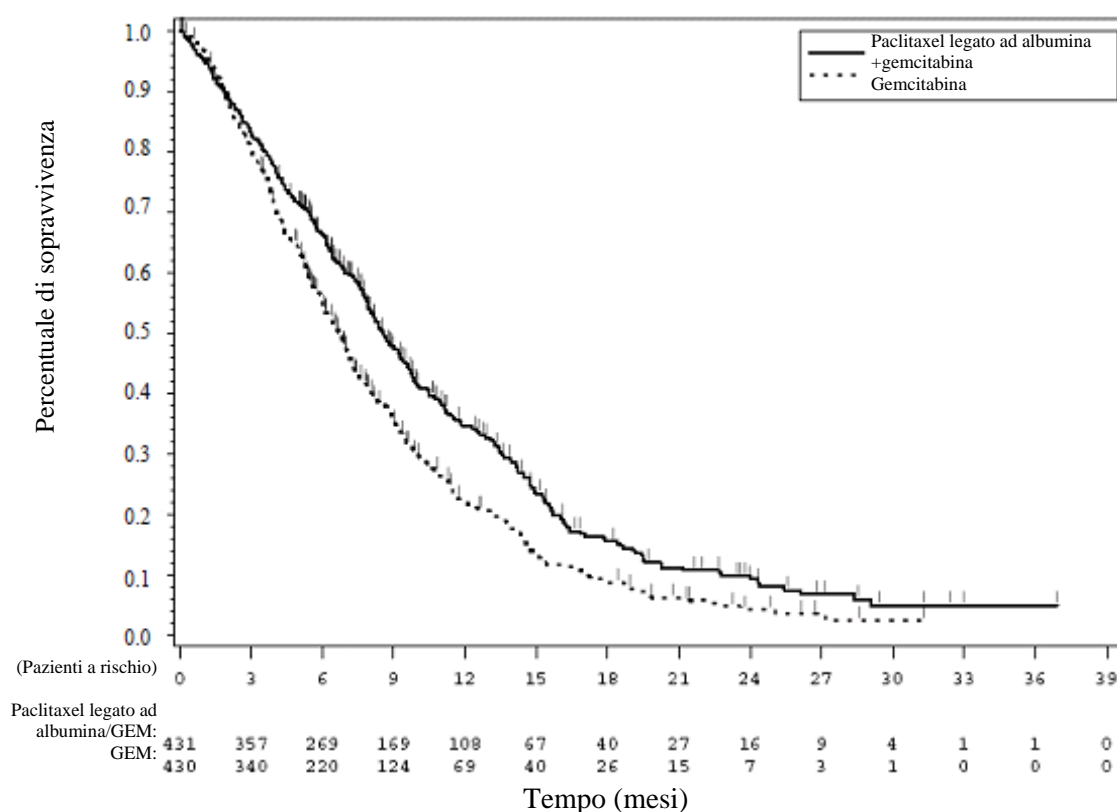
IC = intervallo di confidenza, HR_{A+G/G} = hazard ratio di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana+gemcitabina/gemcitabina, p_{A+G}/p_G = rapporto fra i tassi di risposta di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana+gemcitabina/gemcitabina

^a modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

^b test log rank stratificato, stratificato per regione geografica (Nord America vs. altri), KPS (70-80 vs. 90-100) e presenza di metastasi epatiche (sì vs. no).

Vi è stato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS per i pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina rispetto a gemcitabina da sola, con un aumento di 1,8 mesi dell'OS mediana, una riduzione complessiva del 28% del rischio di morte, un miglioramento del 59% della sopravvivenza a 1 anno e un miglioramento del 125% dei tassi di sopravvivenza a 2 anni.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (popolazione intent-to-treat)



Gli effetti del trattamento sull'OS sono risultati a favore del braccio nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina nella maggior parte dei sottogruppi pre-specificati (comprendenti sesso, KPS, regione geografica, sede primaria del tumore del pancreas, stadio alla diagnosi, presenza di metastasi epatiche, presenza di carcinomatosi peritoneale, precedente procedura di Whipple, presenza di stent biliare al basale, presenza di metastasi polmonari e numero di siti metastatici). Per i pazienti di età ≥ 75 anni, nei bracci nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina e gemcitabina l'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza è stato pari a 1,08 (IC al 95% 0,653; 1,797). Per i pazienti con livelli di CA 19-9 nella norma al basale, l'HR per la sopravvivenza è stato pari a 1,07 (IC al 95% 0,692; 1,661).

Vi è stato un miglioramento statisticamente significativo della PFS per i pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/gemcitabina rispetto a gemcitabina da sola, con un aumento di 1,8 mesi della PFS mediana.

Tumore del polmone non a piccole cellule

Uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto è stato condotto in 1 052 pazienti naive alla chemioterapia con tumore del polmone non a piccole cellule in stadio IIIb/IV. Lo studio ha confrontato nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in associazione con carboplatino verso paclitaxel formulato con solvente in associazione con carboplatino, come trattamento di prima linea in pazienti con tumore del polmone avanzato non a piccole cellule. Oltre il 99% dei pazienti aveva un performance status secondo ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

di 0 o 1. I pazienti con neuropatia preesistente di grado ≥ 2 o con fattori di rischio gravi a carico di uno qualsiasi dei maggiori sistemi d'organo sono stati esclusi. Le nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana sono state somministrate ai pazienti (N = 521) mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti, a una dose di 100 mg/m², nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 21 giorni senza pretrattamento con steroidi e senza profilassi con fattore stimolante le colonie di granulociti. Subito dopo la fine della somministrazione di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana, è stato somministrato carboplatino per via endovenosa a una dose di AUC = 6 mg•min/mL solo il giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni. Paclitaxel formulato con solvente è stato somministrato ai pazienti (N = 531) a una dose di 200 mg/m² mediante infusione endovenosa nell'arco di 3 ore con pretrattamento standard, immediatamente seguito da carboplatino, somministrato per via endovenosa a una dose di AUC = 6 mg•min/mL. Ciascun medicinale è stato somministrato il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni. In entrambi i bracci, il trattamento è stato somministrato fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di una tossicità inaccettabile. I pazienti hanno ricevuto una mediana di 6 cicli di trattamento in entrambi i bracci dello studio.

L'endpoint primario di efficacia era il tasso complessivo di risposta, definito come la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta completa o una risposta parziale obiettiva confermata, sulla base di una revisione radiologica indipendente, centrale, condotta in cieco, secondo i criteri RECIST (versione 1.0). I pazienti nel braccio nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/carboplatino hanno riportato un tasso complessivo di risposta significativamente più elevato rispetto ai pazienti nel braccio di controllo: 33% vs 25%, p = 0,005 (Tabella 10). Vi è stata una differenza significativa nel tasso complessivo di risposta tra il braccio nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana/carboplatino e il braccio di controllo, nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule ad istologia squamosa (N = 450, 41% vs 24%, p < 0,001); tuttavia, questa differenza non si è tradotta in una differenza in termini di PFS o OS. Non vi è stata differenza in termini di ORR fra i bracci di trattamento nei pazienti con istologia non squamosa (N = 602, 26% vs 25%, p = 0,808).

Tabella 10: Tasso complessivo di risposta nello studio randomizzato in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (popolazione intent-to-treat)

Parametro di efficacia	Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana (100 mg/m²/settimana) + carboplatino (N = 521)	Paclitaxel formulato con solvente (200 mg/m² ogni 3 settimane) + carboplatino (N = 531)
Tasso complessivo di risposta (revisione indipendente)		
Risposta globale completa o parziale confermata, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
IC 95% (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p _A /p _T (IC 95,1%)	1,313 (1,082; 1,593)	
P-value ^a	0,005	

IC = intervallo di confidenza; HR_{A/T} = hazard ratio nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana+carboplatino/paclitaxel formulato con solvente+carboplatino; p_A/p_T = rapporto fra i tassi di risposta nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana+carboplatino/paclitaxel formulato con solvente+carboplatino.

^a Il P-value si basa sul test del chi quadro.

Non vi sono state differenze statisticamente significative nella sopravvivenza libera da progressione (ad una valutazione radiologica in cieco) e nella sopravvivenza globale fra i due bracci di trattamento. E' stata condotta una analisi di non-inferiorità per PFS e OS, con un margine di non-inferiorità prespecificato del 15%. Il criterio di non-inferiorità è stato soddisfatto sia per la PFS sia per l'OS, con il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per gli hazard ratio associati inferiore a 1,176 (Tabella 11).

Tabella 11: Analisi di non-inferiorità della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale nello studio randomizzato in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (popolazione intent-to-treat)

Parametro di efficacia	Nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana (100 mg/m ² /settimana) + carboplatino (N = 521)	Paclitaxel formulato con solvente (200 mg/m ² ogni 3 settimane) + carboplatino (N = 531)
Sopravvivenza libera da progressione ^a (revisione indipendente)		
Decesso o progressione, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
PFS mediana (IC 95%) (mesi)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{A/T} (IC 95%)	0,949 (0,830; 1,086)	
Sopravvivenza globale		
Numero di decessi, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
OS mediana (IC 95%) (mesi)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{A/T} (IC 95,1%)	0,922 (0,797; 1,066)	

IC = intervallo di confidenza; HR_{AT} = hazard ratio nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana+carboplatino/paclitaxel formulato con solvente+carboplatino; p_{A/PT} = rapporto fra i tassi di risposta nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana+carboplatino/paclitaxel formulato con solvente +carboplatino.

^a Secondo le considerazioni metodologiche di EMA relative all'endpoint PFS, le osservazioni mancanti o l'inizio di una nuova terapia successiva non sono state utilizzate per il censoring.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

Lo studio ABI-007-PST-001, uno studio di fase 1/2, multicentrico, in aperto, volto a definire il dosaggio e valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia preliminare di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana settimanali in pazienti pediatrici con tumori solidi ricorrenti o refrattari, ha incluso un totale di 106 pazienti di età compresa tra ≥ 6 mesi e ≤ 24 anni.

La parte di fase 1 dello studio ha incluso un totale di 64 pazienti di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni e ha definito una dose massima tollerata (MTD) di 240 mg/m², somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni.

La parte di fase 2 dello studio ha arruolato un totale di 42 pazienti utilizzando il disegno minimax di Simon a due stadi, di età compresa tra 6 mesi e 24 anni con sarcoma di Ewing, neuroblastoma o rabdomiosarcoma ricorrenti o refrattari per la valutazione dell'attività antitumorale valutata mediante il tasso complessivo di risposta (ORR). Dei 42 pazienti, 1 paziente aveva < 2 anni, 27 pazienti avevano da ≥ 2 a < 12 anni, 12 pazienti avevano da ≥ 12 a < 18 anni e 2 pazienti adulti avevano da ≥ 18 a 24 anni.

I pazienti sono stati trattati per una mediana di 2 cicli alla MTD. Tra i 41 pazienti idonei per la valutazione dell'efficacia in stadio 1, 1 paziente nel gruppo con rabdomiosarcoma (N=14) ha presentato una risposta parziale (RP) confermata che ha comportato un ORR del 7,1% (IC al 95%: 0,2; 33,9). Non è stata osservata alcuna risposta completa (RC) o risposta parziale (RP) confermata nel gruppo con sarcoma di Ewing (N=13) o in quello con neuroblastoma (N=14). Nessuno dei bracci dello studio ha proseguito nello stadio 2 perché il requisito definito nel protocollo di avere un numero di pazienti ≥ 2 che abbiano una risposta confermata non è stato soddisfatto.

I risultati di sopravvivenza mediana globale, incluso il periodo di follow-up di 1 anno, sono stati di 32,1 settimane (IC al 95%: 21,4; 72,9), 32,0 settimane (IC al 95%: 12; non stabilito) e 19,6 settimane (IC al 95%: 4; 25,7) rispettivamente per i gruppi con sarcoma di Ewing, neuroblastoma e rabdomiosarcoma.

Il profilo di sicurezza complessivo di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana nei pazienti pediatrici si è dimostrato coerente con quello noto nei pazienti adulti trattati con

nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana (vedere paragrafo 4.8). Sulla base di questi risultati, si è concluso che nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana in monoterapia non mostrano un'attività clinicamente significativa o un vantaggio in termini di sopravvivenza tali da giustificare un ulteriore sviluppo nella popolazione pediatrica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi clinici hanno permesso di stabilire la farmacocinetica del paclitaxel totale in seguito a infusioni di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana della durata di 30 e 180 minuti a livelli di dose da 80 a 375 mg/m². L'esposizione al paclitaxel (AUC) aumenta in modo lineare da 2 653 a 16 736 ng•h/mL con dosaggi da 80 a 300 mg/m².

In uno studio su pazienti con tumori solidi in stadio avanzato, le caratteristiche farmacocinetiche di paclitaxel dopo la somministrazione per via endovenosa di 260 mg/m² di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana per 30 minuti sono state comparate a quelle rilevate dopo la somministrazione per iniezione di 175 mg/m² di paclitaxel in solvente per 3 ore. Sulla base dell'analisi di farmacocinetica non compartimentale, la clearance plasmatica di paclitaxel con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana è risultata maggiore (43%) rispetto a quella ottenuta con iniezione di paclitaxel formulato con solvente, e anche il volume di distribuzione è risultato superiore (53%). Non sono emerse differenze nell'emivita terminale.

In uno studio con somministrazioni ripetute, eseguito su 12 pazienti trattati con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana somministrato per via endovenosa alla dose di 260 mg/m², la variabilità intraindividuale nell'AUC è stata del 19% (intervallo = 3,21%-37,70%). Non vi è stata evidenza di accumulo del paclitaxel con più cicli di trattamento.

Distribuzione

In seguito alla somministrazione di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana a pazienti con tumori solidi, paclitaxel si distribuisce uniformemente nelle cellule ematiche e nel plasma, con un elevato legame alle proteine plasmatiche (94%).

Il legame proteico di paclitaxel, dopo somministrazione di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana, è stato valutato in uno studio di confronto intrapaziente mediante ultrafiltrazione. La frazione di paclitaxel libero è risultata significativamente più elevata con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana (6,2%) rispetto al paclitaxel formulato con solvente (2,3%). Ciò ha comportato un'esposizione significativamente più elevata al paclitaxel non legato con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana, rispetto al paclitaxel formulato con solvente, sebbene l'esposizione totale sia paragonabile. Ciò può essere dovuto al fatto che il paclitaxel non viene intrappolato nelle micelle di Cremophor EL, come avviene con il paclitaxel disciolto in solvente. In base ai dati pubblicati, i risultati di studi *in vitro* sul legame con le proteine del siero umano, (con uso di paclitaxel a concentrazioni comprese tra 0,1 e 50 µg/mL), indicano che la presenza di cimetidina, ranitidina, desametasone o difenidramina non incide sul legame proteico di paclitaxel.

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione totale è pari a circa 1 741 L; l'elevato volume di distribuzione indica che paclitaxel ha un'estesa distribuzione extravascolare e/o un ampio legame tissutale.

Biotrasformazione ed eliminazione

In base ai dati pubblicati, i risultati di studi *in vitro* su microsomi e sezioni di tessuto prelevati da fegato umano indicano che paclitaxel è metabolizzato principalmente in 6α-idrossipaclitaxel più due metaboliti minori, 3'-*p*-idrossipaclitaxel e 6α-3'-*p*-diidrossipaclitaxel. La formazione di questi metaboliti idrossilati è catalizzata rispettivamente da CYP2C8, CYP3A4, e da entrambi gli isoenzimi CYP2C8 e CYP3A4.

Nei pazienti con tumore metastatico della mammella, in seguito a infusione di 260 mg/m² di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana per una durata di 30 minuti, il valore

medio relativo all'escrezione urinaria cumulativa di sostanza attiva non modificata rappresentava il 4% della dose totale somministrata, e meno dell'1% era costituito dai metaboliti 6 α -idrossipaclitaxel e 3'-p-idrossipaclitaxel, indicando un'ingente percentuale di eliminazione non renale. Paclitaxel è eliminato principalmente mediante il metabolismo epatico e l'escrezione biliare.

Nell'intervallo di dose clinica tra 80 e 300 mg/m², la clearance plasmatica media di paclitaxel varia da 13 a 30 L/h/m², mentre l'emivita terminale media è compresa tra 13 e 27 ore.

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di popolazione di nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana è stato studiato in pazienti con tumori solidi in stadio avanzato. L'analisi ha incluso pazienti con funzione epatica normale (n = 130) e compromissione epatica preesistente lieve (n = 8), moderata (n = 7) o grave (n = 5) (secondo i criteri dell'*Organ Dysfunction Working Group* dell'NCI). I risultati dimostrano che una compromissione epatica lieve (bilirubina totale $d > 1$ a $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) non ha effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di paclitaxel. I pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale da $> 1,5$ a $\leq 3 \times \text{ULN}$) o severa (bilirubina totale da > 3 a $\leq 5 \times \text{ULN}$) presentano una riduzione del 22%-26% della velocità di eliminazione massima di paclitaxel e un aumento di circa il 20% dell'AUC media di paclitaxel, rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. La compromissione epatica non ha alcun effetto sulla C_{max} media di paclitaxel. Inoltre, l'eliminazione di paclitaxel evidenzia una correlazione inversa con la bilirubina totale e una correlazione diretta con l'albumina sierica.

I modelli di farmacocinetica/farmacodinamica indicano un'assenza di correlazione tra la funzionalità epatica (indicata dal livello di albumina o bilirubina totale al basale) e la neutropenia, a seguito di un aggiustamento per l'esposizione a nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana.

Non sono disponibili dati di farmacocinetica per pazienti con bilirubina totale $> 5 \times \text{ULN}$ o per i pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

L'analisi di farmacocinetica di popolazione ha incluso pazienti con funzione renale normale (n = 65) e compromissione renale preesistente lieve (n = 61), moderata (n = 23) o grave (n = 1) (secondo la bozza dei criteri orientativi dell'FDA del 2010). La compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da ≥ 30 a $< 90 \text{ mL/min}$) non ha effetti d'importanza clinica sulla velocità di eliminazione massima e sull'esposizione sistemica (AUC e C_{max}) di paclitaxel. I dati di farmacocinetica sono insufficienti per i pazienti con grave compromissione renale e non sono disponibili per i pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

Anziani

L'analisi di farmacocinetica di popolazione per nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana ha incluso pazienti di età compresa tra 24 e 85 anni e dimostra che l'età non influisce in misura significativa sulla velocità di eliminazione massima e sull'esposizione sistemica (AUC e C_{max}) di paclitaxel.

I modelli di farmacocinetica/farmacodinamica, con l'utilizzo di dati derivati da 125 pazienti con tumori solidi in stadio avanzato, indicano che i pazienti di ≥ 65 anni di età possono essere più soggetti allo sviluppo di neutropenia nel corso del primo ciclo di trattamento, sebbene l'età non influisca sull'esposizione plasmatica a paclitaxel.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di paclitaxel dopo 30 minuti di somministrazione endovenosa a livelli di dose compresi tra 120 mg/m² e 270 mg/m² è stata determinata nella fase 1 di uno studio di fase 1/2 sui tumori solidi pediatrici ricorrenti o refrattari in 64 pazienti (da 2 a ≤ 18 anni di età). In seguito all'aumento della dose da 120 a 270 mg/m², l'AUC_(0-inf) e la C_{max} medie di paclitaxel andavano rispettivamente da 8 867 a 14 361 ng·h/mL e da 3 488 a 8 078 ng/mL.

I valori di esposizione al farmaco di picco normalizzati per la dose sono risultati comparabili nell'ambito dell'intervallo di dose esaminato; tuttavia, i valori di esposizione al farmaco totali normalizzati per la dose sono risultati comparabili solo nell'intervallo da 120 mg/m² a 240 mg/m²; con l'AUC_∞ normalizzata per la dose inferiore al livello di dose di 270 mg/m². All'MTD di 240 mg/m², la CL media è stata di 19,1 L/h e l'emivita terminale media è stata di 13,5 ore.

Nei bambini e negli adolescenti, l'esposizione a paclitaxel aumentava con dosi superiori e le esposizioni settimanali al farmaco sono state più alte che nei pazienti adulti.

Altri fattori intrinseci

Le analisi di farmacocinetica di popolazione per nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana indicano che il sesso, la razza (asiatica vs bianca) e il tipo di tumori solidi non hanno un effetto clinicamente importante sull'esposizione sistemica (AUC e C_{max}) di paclitaxel. Nei pazienti di 50 kg di peso l'AUC del paclitaxel era approssimativamente del 25% inferiore rispetto ai pazienti di 75 kg di peso. Non è chiara la rilevanza clinica di questo risultato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi sulla potenziale cancerogenicità di paclitaxel. In base ai dati pubblicati, tuttavia, paclitaxel alle dosi cliniche risulta essere potenzialmente cancerogeno e genotossico per il suo meccanismo d'azione farmacodinamico. Paclitaxel è risultato clastogenico sia *in vitro* (aberrazioni cromosomiche nei linfociti umani) che *in vivo* (test dei micronuclei nei topi). Paclitaxel è risultato genotossico *in vivo* (test dei micronuclei nei topi), ma non sono emerse proprietà mutageniche nel test di Ames né nel test di mutagenicità CHO/HGPRT (Chinese Hamster Ovary/Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transferase).

Paclitaxel a dosi inferiori alle dosi terapeutiche usate nell'uomo è risultato correlato a ridotta fertilità nei ratti maschi e femmine quando somministrato prima e durante l'accoppiamento e a tossicità fetale nei ratti. Dagli studi sugli animali con nanoparticelle di paclitaxel legate ad albumina sierica umana sono emersi effetti tossici non reversibili a danno degli organi riproduttivi maschili a livelli di esposizione clinicamente rilevanti.

Paclitaxel e/o i suoi metaboliti sono risultati escreti nel latte di ratti femmine in allattamento. In seguito a somministrazione endovenosa di paclitaxel radiomarcato in ratti femmine nei giorni 9-10 dopo il parto, le concentrazioni di radioattività nel latte erano superiori a quelle nel plasma e si sono ridotte parallelamente alle concentrazioni plasmatiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Albumina umana
Caprilato di sodio
N-acetil-DL-triptofano
Cloruro di sodio
Acido cloridrico
Idrossido di sodio

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

3 anni

Stabilità della dispersione ricostituita nel flaconcino

Il medicinale è risultato chimicamente e fisicamente stabile in uso per 24 ore a 2-8 °C nel flaconcino conservato nella confezione originale e protetto dalla luce intensa. Nella “clean room” può essere utilizzata una protezione alternativa dalla luce. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere trasferito immediatamente in una sacca per infusione, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione in uso.

Stabilità della dispersione ricostituita nella sacca per infusione

Il medicinale è risultato chimicamente e fisicamente stabile in uso per 24 ore a 2-8 °C, al riparo dalla luce, seguite da 4 ore a 15-25 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione in uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini chiusi

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Il congelamento e la refrigerazione non comportano effetti negativi sulla stabilità del medicinale.

Dispersione ricostituita

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 50 mL (vetro di tipo 1) con tappo (gomma butilica) e con sigillo (alluminio) contenente 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Confezione da un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni per la preparazione e la somministrazione

Paclitaxel è un medicinale antitumorale citotossico; come per altri composti potenzialmente tossici, occorre adottare alcune precauzioni nella manipolazione di Pazenir. È raccomandato l'uso di guanti, occhiali e indumenti di protezione. Se la dispersione viene a contatto con la cute, lavare la cute immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se il contatto avviene con le mucose, le stesse devono essere sciacquate bene con abbondante acqua. Pazenir deve essere preparato e somministrato esclusivamente da personale adeguatamente istruito nella manipolazione di agenti citotossici. Pazenir non deve essere manipolato da donne in gravidanza.

Data la possibilità di stravasamento, si consiglia di monitorare attentamente la sede dell'infusione per rilevare eventuali infiltrazioni durante la somministrazione del medicinale. La limitazione dell'infusione di Pazenir a 30 minuti, come indicato, riduce la probabilità di reazioni correlate all'infusione.

Ricostituzione e somministrazione del medicinale

Pazenir è fornito come polvere sterile liofilizzata e deve essere ricostituito prima dell'uso. Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Con una siringa sterile, iniettare lentamente 20 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione in un flaconcino di Pazénir per almeno 1 minuto.

La soluzione deve essere orientata verso la parete interna del flaconcino. La soluzione non deve essere iniettata direttamente sulla polvere in quanto così facendo si formerebbe della schiuma.

Una volta terminata l'aggiunta di soluzione, lasciar riposare per almeno 5 minuti affinché la polvere sia completamente permeata. Quindi, far roteare e/o capovolgere delicatamente e lentamente il flaconcino, per almeno 2 minuti, fino alla completa ridispersione di tutta la polvere. Evitare la formazione di schiuma. In caso di formazione di schiuma o grumi, lasciar riposare la dispersione per almeno 15 minuti fino alla scomparsa della schiuma.

La dispersione ricostituita deve avere un aspetto lattiginoso ed omogeneo senza precipitato visibile. Nella dispersione ricostituita possono verificarsi depositi. Se sono visibili precipitati o depositi, capovolgere nuovamente il flaconcino con delicatezza per garantire la ridispersione completa prima dell'uso.

Esaminare la dispersione nel flaconcino per controllare la presenza di precipitato. Non somministrare la dispersione ricostituita se si osservano precipitati nel flaconcino.

Deve essere calcolato l'esatto volume totale della dispersione da 5 mg/mL necessario per il paziente e la quantità appropriata di Pazénir ricostituito deve essere iniettata in una sacca per infusione endovenosa vuota, sterile, in PVC o altro materiale.

L'impiego di dispositivi medici contenenti olio lubrificante al silicone (siringhe e sacche e.v.) per ricostituire e somministrare Pazénir può provocare la formazione di filamenti proteici. Somministrare Pazénir utilizzando un set per infusione dotato di un filtro da 15 micron per evitare la somministrazione di questi filamenti. L'impiego di un filtro da 15 micron rimuove i filamenti e non modifica le proprietà fisiche o chimiche del prodotto ricostituito.

L'impiego di filtri con un diametro dei pori inferiore a 15 micron può causare l'ostruzione del filtro stesso.

Per la preparazione e la somministrazione di infusioni di Pazénir non è necessario l'uso di speciali contenitori o set di somministrazione non contenenti di(2-etilesil)ftalato (DEHP).

Dopo la somministrazione, si raccomanda di lavare la linea di infusione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per assicurare la somministrazione della dose completa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1317/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 maggio 2019

Data della prima autorizzazione: 5 gennaio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Germania

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Teva Nederland B.V. (entità aggiuntiva)
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pazenir 5 mg/mL polvere per dispersione per infusione

paclitaxel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: albumina (umana), caprilato di sodio, N-acetil-DL-triptofano, cloruro di sodio, acido cloridrico e idrossido di sodio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per dispersione per infusione.

1 flaconcino

100 mg/20 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Pazenir non deve essere sostituito con altre formulazioni di paclitaxel.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il contenitore fino all'uso nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere il foglio illustrativo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1317/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pazenir 5 mg/mL polvere per dispersione per infusione

paclitaxel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle. Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: albumina (umana), caprilato di sodio, N-acetil-DL-triptofano, cloruro di sodio, acido cloridrico e idrossido di sodio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per dispersione per infusione.

100 mg/20 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Pazenir non deve essere sostituito con altre formulazioni di paclitaxel.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Flaconcini chiusi: tenere il contenitore fino all'uso nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1317/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**18. IDENTIFICATIVO UNICO- DATI LEGGIBILI**

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Pazenir 5 mg/mL polvere per dispersione per infusione

paclitaxel

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Pazenir e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Pazenir
3. Come usare Pazenir
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pazenir
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Pazenir e a cosa serve

Cos'è Pazenir

Pazenir contiene, come principio attivo, il paclitaxel legato alla proteina umana albumina, sotto forma di particelle minuscole note come nanoparticelle. Il paclitaxel appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati taxani, che vengono usati nella terapia dei tumori.

- Paclitaxel è la parte del medicinale che ha effetto sul tumore, agisce arrestando la divisione delle cellule del tumore, che per tale ragione muoiono.
- L'albumina è la parte del medicinale che aiuta paclitaxel a dissolversi nel sangue e ad attraversare le pareti dei vasi sanguigni per arrivare al tumore. Ciò significa che non sono necessarie altre sostanze chimiche che possono causare effetti indesiderati potenzialmente pericolosi per la vita. Tali effetti indesiderati sono molto meno frequenti con Pazenir.

A cosa serve Pazenir

Pazenir viene utilizzato per il trattamento dei seguenti tipi di tumore:

Tumore della mammella

- Tumore della mammella che si è diffuso in altre parti del corpo (detto tumore "metastatico" della mammella).
- Pazenir è utilizzato nel tumore metastatico della mammella quando è stata tentata almeno un'altra terapia, ma non ha avuto effetto e se il paziente non è idoneo a trattamenti contenenti un gruppo di medicinali chiamati "antracicline".
- Le persone con tumore metastatico della mammella che hanno ricevuto paclitaxel legato all'albumina, una proteina umana, dopo avere tentato senza successo un'altra terapia avevano maggiori probabilità di ottenere una riduzione delle dimensioni del tumore e sono vissute più a lungo rispetto alle persone che hanno assunto una terapia alternativa.

Tumore del pancreas

- Pazenir è utilizzato insieme a un medicinale chiamato gemcitabina in caso di tumore metastatico del pancreas. Le persone con tumore metastatico del pancreas (tumore del pancreas che si è diffuso in altre parti del corpo) trattate con paclitaxel legato all'albumina, una proteina umana, e

gemcitabina in uno studio clinico sono vissute più a lungo rispetto alle persone che hanno ricevuto solo gemcitabina.

Tumore del polmone

- Pazenir è utilizzato anche insieme a un medicinale chiamato carboplatino nel trattamento del tumore più comune del polmone, chiamato “tumore del polmone non a piccole cellule”.
- Pazenir è utilizzato nel tumore del polmone non a piccole cellule nel caso in cui l'intervento chirurgico o la radioterapia non siano adatti per il trattamento della malattia.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Pazenir

Non usi Pazenir

- se è allergico (ipersensibile) a paclitaxel o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Pazenir (elencati al paragrafo 6);
- se sta allattando;
- se ha un basso numero di globuli bianchi (conta iniziale dei neutrofili $< 1\,500$ cellule/mm³ - informazioni su questo aspetto saranno fornite dal medico).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Pazenir

- se la funzionalità renale è ridotta;
- se manifesta gravi problemi a carico del fegato;
- se è affetto da disturbi al cuore.

Consulti il medico o l'infermiere se presenta una qualsiasi di queste condizioni durante il trattamento con Pazenir; il medico può decidere di sospendere il trattamento o ridurre la dose:

- se compaiono lividi anomali, sanguinamento o segni di infezione, come mal di gola o febbre;
- se sente intorpidimento, formicolio, sensazione di puntura, sensibilità al tatto o debolezza muscolare;
- se presenta problemi respiratori, come respiro corto o tosse secca.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale è solo per adulti e non deve essere assunto da bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Pazenir

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e i medicinali di origine vegetale. Questo perché Pazenir può influire sull'azione di altri medicinali ed altri medicinali possono influire sull'azione di Pazenir.

Faccia attenzione e consulti il medico quando assume Pazenir insieme a uno qualsiasi dei seguenti:

- medicinali per il trattamento delle infezioni (ossia antibiotici, come eritromicina, rifampicina, ecc.; chiedi conferma al medico, all'infermiere o al farmacista se non è sicuro che il medicinale che sta assumendo sia un antibiotico), inclusi i medicinali per il trattamento delle infezioni da funghi (ad es. ketoconazolo)
- medicinali utilizzati per stabilizzare l'umore, a volte denominati anche antidepressivi (ad es. fluoxetina)
- medicinali utilizzati per il trattamento delle crisi convulsive (epilessia) (ad es. carbamazepina, fenitoina)
- medicinali utilizzati per abbassare i livelli di lipidi nel sangue (ad es. gemfibrozil)
- medicinali utilizzati per il bruciore di stomaco o per le ulcere allo stomaco (ad es. cimetidina)
- medicinali utilizzati per il trattamento dell'HIV e dell'AIDS (ad es. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina)
- un medicinale chiamato clopidogrel utilizzato per la prevenzione dei coaguli di sangue.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Paclitaxel può causare anomalie congenite gravi (alla nascita) e pertanto non deve essere usato in gravidanza. Il medico la sottoporrà a un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Pazénir.

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia con Pazénir e per almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia.

Non allatti durante il trattamento con Pazénir, perché non è noto se il principio attivo paclitaxel passi nel latte materno.

Per i pazienti di sesso maschile si consiglia di usare metodi contraccettivi efficaci e di evitare il concepimento di figli durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della stessa, e di informarsi sulla conservazione del seme prima del trattamento, per la possibilità che la terapia con Pazénir produca infertilità permanente.

Chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcune persone possono avvertire stanchezza o capogiri dopo la somministrazione di Pazénir. Se ciò accade, non guidi veicoli e non utilizzi strumenti o macchinari.

Se vengono prescritti altri medicinali nell'ambito della terapia, consulti il medico sulla possibilità di guidare e di usare macchinari.

Pazénir contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 100 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Pazénir

Pazénir sarà somministrato in vena mediante perfusione endovenosa da un medico o da un infermiere. La quantità somministrata dipende dalla superficie corporea e dai risultati delle analisi del sangue. La dose abituale per il tumore della mammella è di 260 mg/m² di superficie corporea, somministrata nell'arco di 30 minuti. La dose abituale per il tumore del pancreas avanzato è di 125 mg/m² di superficie corporea, somministrata nell'arco di 30 minuti. La dose abituale per il tumore del polmone non a piccole cellule è di 100 mg/m² di superficie corporea, somministrata nell'arco di 30 minuti.

Con che frequenza viene somministrato Pazénir?

Per il trattamento del tumore metastatico della mammella, Pazénir viene somministrato di norma una volta ogni tre settimane (il giorno 1 di un ciclo di 21 giorni).

Per il trattamento del tumore del pancreas avanzato, Pazénir viene somministrato i giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di trattamento di 28 giorni, con gemcitabina somministrata subito dopo Pazénir.

Per il trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule, Pazénir viene somministrato una volta alla settimana (cioè i giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 21 giorni) con carboplatino somministrato una volta ogni tre settimane (cioè solo il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni), subito dopo la somministrazione della dose di Pazénir.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati **molto comuni** possono interessare più di 1 persona su 10:

- Perdita di capelli (la maggior parte dei casi di perdita di capelli si è verificata a meno di un mese dall'inizio del trattamento con paclitaxel. Quando si verifica, la perdita di capelli è pronunciata (oltre il 50%) nella maggior parte dei pazienti)
- Eruzione cutanea
- Abbassamento anomalo del numero di alcuni tipi di globuli bianchi (neutrofili, linfociti o leucociti) nel sangue
- Carenza di eritrociti (globuli rossi)
- Riduzione del numero di piastrine nel sangue
- Effetti sui nervi periferici (dolore, intorpidimento, formicolio o perdita della sensibilità)
- Dolore a una o più articolazioni
- Dolore muscolare
- Nausea, diarrea, stitichezza, irritazione della bocca, perdita di appetito
- Vomito
- Debolezza e stanchezza, febbre
- Disidratazione, alterazioni del gusto, perdita di peso
- Bassi livelli di potassio nel sangue
- Depressione, disturbi del sonno
- Mal di testa
- Brividi
- Difficoltà nella respirazione
- Capogiri
- Gonfiore delle mucose e dei tessuti molli
- Aumento dei valori della funzionalità del fegato
- Dolore alle estremità
- Tosse
- Dolore addominale
- Sanguinamento dal naso

Gli effetti indesiderati **comuni** possono interessare fino a 1 persona su 10:

- Prurito, secchezza della pelle, alterazioni delle unghie
- Infezione, febbre con riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi (neutrofili) nel sangue, vampate, candidosi, infezione grave del sangue che può essere causata da una riduzione dei globuli bianchi
- Riduzione del numero di tutti i tipi di cellule del sangue
- Dolore al torace o mal di gola
- Indigestione, fastidio addominale
- Naso chiuso
- Dolore alla schiena, dolore alle ossa
- Ridotta coordinazione muscolare o difficoltà nella lettura, aumento o diminuzione della lacrimazione, perdita delle ciglia
- Alterazioni della frequenza o del ritmo del cuore, insufficienza cardiaca
- Diminuzione o aumento della pressione sanguigna
- Arrossamento o gonfiore nella sede di inserimento dell'ago
- Ansia
- Infezione nei polmoni
- Infezione delle vie urinarie
- Occlusione nell'intestino, infiammazione dell'intestino crasso, infiammazione del dotto biliare
- Insufficienza renale acuta
- Aumento della bilirubina nel sangue
- Tosse con emissione di sangue
- Bocca secca, difficoltà di deglutizione
- Debolezza muscolare
- Vista offuscata

Gli effetti indesiderati **non comuni** possono interessare fino a 1 persona su 100:

- Aumento di peso, aumento della lattato deidrogenasi nel sangue, diminuzione della funzionalità renale, aumento dello zucchero nel sangue, aumento del fosforo nel sangue
- Diminuzione o mancanza di riflessi, movimenti involontari, nevralgia, svenimento, capogiro nell'alzarsi, tremore, paralisi del nervo facciale
- Irritazione oculare, dolore oculare, arrossamento oculare, prurito oculare, vista doppia, ridotta acuità visiva o visione di luci lampeggianti, vista offuscata dovuta a gonfiore della retina (edema maculare cistoide)
- Dolore auricolare, tintinnio nelle orecchie
- Tosse con muco, fiato corto nel camminare o nel salire le scale, naso che cola o naso secco, diminuzione dei rumori respiratori, acqua nei polmoni, raucedine, coagulo di sangue nel polmone, gola secca
- Gas intestinale, crampi allo stomaco, dolore o irritazione alle gengive, perdita di sangue al retto
- Urinazione dolorosa, urinazione frequente, presenza di sangue nell'urina, incontinenza urinaria
- Dolore alle unghie della mano, fastidio alle unghie della mano, perdita delle unghie della mano, orticaria, dolore cutaneo, reazione fotosensibile, disturbi della pigmentazione, aumento della sudorazione, sudorazione notturna, macchie bianche sulla pelle, lesioni cutanee, gonfiore facciale
- Diminuzione del fosforo nel sangue, ritenzione di liquidi, basso livello di albumina nel sangue, aumento della sete, diminuzione del calcio nel sangue, diminuzione dello zucchero nel sangue, diminuzione del sodio nel sangue
- Dolore e gonfiore del naso, infezioni cutanee, infezione da catetere
- Lividi
- Dolore nel punto in cui si trova il tumore, necrosi tumorale
- Diminuzione della pressione sanguigna quando si assume la posizione eretta, sensazione di freddo a mani e piedi
- Difficoltà nel camminare, gonfiore
- Reazione allergica
- Diminuzione della funzionalità del fegato, ingrossamento del fegato
- Dolore alla mammella
- Irrequietezza
- Piccole emorragie nella cute dovute a coaguli di sangue
- Una malattia che comporta la distruzione dei globuli rossi e insufficienza renale acuta

Gli effetti indesiderati **rari** possono interessare fino a 1 persona su 1 000:

- Reazione cutanea ad un altro agente o infiammazione polmonare in seguito a radiazione
- Formazione di coaguli di sangue
- Polso molto lento, attacco cardiaco
- Fuoriuscita del medicinale dalla vena
- Un disturbo del sistema di conduzione elettrica del cuore (blocco atrioventricolare)

Gli effetti indesiderati **molto rari** possono interessare fino a 1 persona su 10 000:

- Grave infiammazione/eruzione della pelle e delle mucose (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica)

Effetti indesiderati **non noti** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Indurimento/ispessimento della pelle (sclerodermia)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Pazenir

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcini chiusi: tenere il contenitore nell'imballaggio esterno fino all'uso per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la prima ricostituzione la dispersione deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, la dispersione può essere conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C) fino a 24 ore nel flaconcino tenuto nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

La dispersione ricostituita in perfusione endovenosa può essere conservata fino a 24 ore a 2-8 °C, al riparo dalla luce, seguite da 4 ore a 15-25 °C.

Il medico o il farmacista è responsabile del corretto smaltimento di Pazenir inutilizzato.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Pazenir

Il principio attivo è il paclitaxel.

Ogni flaconcino contiene 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Gli altri componenti sono albumina (umana), caprilato di sodio, N-acetil-DL-triptofano, cloruro di sodio, acido cloridrico e idrossido di sodio, vedere paragrafo 2 "Pazenir contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Pazenir e contenuto della confezione

Pazenir è una polvere da bianca a gialla per dispersione per infusione. Pazenir è disponibile in flaconcini di vetro contenenti 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

Produttore

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Germania

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Haarlem
2031 GA
Paesi Bassi

Teva Nederland B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Medici o operatori sanitari

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento**Precauzioni per la preparazione e la somministrazione**

Paclitaxel è un medicinale antitumorale citotossico; come per altri composti potenzialmente tossici, occorre adottare alcune precauzioni nella manipolazione di Pazénir. Usare guanti, occhiali e indumenti di protezione. Se la dispersione di Pazénir viene a contatto con la cute, lavare la cute immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se il contatto con Pazénir avviene con le mucose, le stesse devono essere sciacquate bene con abbondante acqua. Pazénir deve essere preparato e somministrato esclusivamente da personale adeguatamente istruito nella manipolazione di agenti citotossici. Pazénir non deve essere manipolato da donne in gravidanza.

Data la possibilità di stravasamento, si consiglia di monitorare attentamente la sede dell'infusione per rilevare eventuali infiltrazioni durante la somministrazione del medicinale. La limitazione dell'infusione di Pazénir a 30 minuti, come indicato, riduce la probabilità di reazioni correlate all'infusione.

Ricostituzione del medicinale e somministrazione

Pazénir deve essere somministrato sotto la supervisione di un oncologo qualificato in reparti specializzati nella somministrazione di agenti citotossici.

Pazénir è fornito come polvere sterile liofilizzata e deve essere ricostituito prima dell'uso. Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle. La dispersione ricostituita di Pazénir è somministrata per via endovenosa utilizzando un set per infusione dotato di un filtro da 15 micron.

Ricostituzione di 100 mg

Con una siringa sterile, iniettare lentamente 20 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione nel flaconcino da 100 mg di Pazénir per almeno 1 minuto.

La soluzione deve essere orientata **verso la parete interna del flaconcino**. La soluzione non deve essere iniettata direttamente sulla polvere in quanto così facendo si formerebbe della schiuma.

Una volta terminata l'aggiunta di soluzione, lasciar riposare per almeno 5 minuti affinché la polvere sia completamente permeata. Quindi, far roteare e/o capovolgere delicatamente e lentamente il flaconcino, per almeno 2 minuti, fino alla completa ridispersione di tutta la polvere. Evitare la formazione di schiuma. In caso di formazione di schiuma o grumi, lasciar riposare la dispersione per almeno 15 minuti fino alla scomparsa della schiuma.

La dispersione ricostituita deve avere un aspetto lattiginoso ed omogeneo senza precipitato visibile. Nella dispersione ricostituita possono verificarsi depositi. Se sono visibili precipitati o depositi, capovolgere nuovamente il flaconcino con delicatezza per garantire la ridispersione completa prima dell'uso.

Esaminare la dispersione nel flaconcino per controllare la presenza di precipitato. Non somministrare la dispersione ricostituita se si osservano precipitati nel flaconcino.

Deve essere calcolato l'esatto volume totale della dispersione da 5 mg/mL necessario per il paziente e la quantità appropriata di Pazenir ricostituito deve essere iniettata in una sacca per infusione endovenosa vuota, sterile, in PVC o altro materiale.

L'impiego di dispositivi medici contenenti olio lubrificante al silicone (siringhe e sacche e.v.) per ricostituire e somministrare Pazenir può provocare la formazione di filamenti proteici. Somministrare Pazenir utilizzando un set per infusione dotato di un filtro da 15 micron per evitare la somministrazione di questi filamenti. L'impiego di un filtro da 15 micron rimuove i filamenti e non modifica le proprietà fisiche o chimiche del prodotto ricostituito.

L'impiego di filtri con un diametro dei pori inferiore a 15 micron può causare l'ostruzione del filtro stesso.

Per la preparazione e la somministrazione di infusioni di Pazenir non è necessario l'uso di speciali contenitori o set di somministrazione non contenenti DEHP.

Dopo la somministrazione, si raccomanda di lavare la linea di infusione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per assicurare la somministrazione della dose completa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Stabilità

I flaconcini chiusi di Pazenir sono stabili fino alla data indicata sulla confezione, sempre che il flaconcino venga conservato nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Il congelamento e la refrigerazione non comportano effetti negativi sulla stabilità del medicinale. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Stabilità della dispersione ricostituita nel flaconcino

Dopo la prima ricostituzione, la dispersione deve essere trasferita immediatamente in una sacca per infusione. Tuttavia, il medicinale è risultato chimicamente e fisicamente stabile in uso per 24 ore a 2 °C – 8 °C nella confezione originale e protetto dalla luce intensa.

Stabilità della dispersione ricostituita nella sacca per infusione

Dopo la ricostituzione, la dispersione ricostituita nella sacca per infusione deve essere usata immediatamente. Tuttavia, il medicinale è risultato chimicamente e fisicamente stabile in uso per 24 ore a 2-8 °C, al riparo dalla luce, seguite da 4 ore a 15-25 °C.